

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**EVALUACIÓN *IN SILICO* DE LA ACTIVIDAD
DE LA α -1-GLICOPROTEÍNA-P Y SU RELACIÓN
CON EFECTOS FARMACOLÓGICOS: UN ENFOQUE
A TERAPIA ANTINEOPLÁSICA**

KEVIN JULIÁN HERNÁNDEZ MARÍN

M.Sc. DENNIS JIMÉNEZ VARGAS

SAN JOSÉ, COSTA RICA,

DICIEMBRE, 2019

Contenido

CAPÍTULO I: PROBLEMA	1
Planteamiento del Problema	1
Hipótesis de investigación	2
Objetivo general.....	2
Objetivos específicos	2
Justificación	3
Proyecciones	5
Antecedentes.....	6
Históricos	6
Internacionales	7
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	13
Naturaleza y Estructura de la Glicoproteína P.....	13
Función fisiológica	14
Clasificación	16
Célula humana	17
Ciclo celular.....	24
Fase G1	25
Fase S o de síntesis	27
Fase M o mitosis.....	30
Mitosis abierta y mitosis cerrada	31
Profase	31
Metafase.....	33
Anafase	33
Anafase A y Anafase B	34

Telofase.....	34
Citocinesis.....	34
Cáncer	35
Estadísticas del cáncer a nivel mundial	36
Estadísticas del cáncer a nivel nacional.....	38
Incidencia y mortalidad por cáncer en los hombres.....	40
Mortalidad en los hombres	42
Incidencia y mortalidad en las mujeres	43
Mortalidad por tumores malignos más frecuentes en mujeres	45
Causas de cáncer.....	45
Factores de riesgo de cáncer	46
Morbilidad del cáncer y cómo reducirla.....	46
Modificación y prevención de los factores de riesgo	47
Diferencias entre las células normales y las células cancerosas.....	49
Factores génicos asociados al cáncer.....	50
Protooncogenes	51
Genes supresores de tumores.....	51
Genes reparadores del ADN	51
Cuando el cáncer se disemina.....	51
Cambios en los tejidos que predisponen el desarrollo de cáncer.....	52
Hiperplasia	52
Displasia.....	52
Tipos de cáncer	53
Carcinoma	53
Adenocarcinoma	53

Carcinoma de células basales	54
Carcinoma de células escamosas	54
Carcinoma de células transitorias	54
Sarcoma	54
Leucemia	55
Linfoma	55
Mieloma múltiple	55
Melanoma	56
Tumores de cerebro y de la médula espinal	56
Terapia antineoplásica no medicamentosa	56
Terapia antineoplásica basada en medicamento	59
Antineoplásicos que actúan sobre el ADN	59
Nitrosureas	61
Antibióticos citotóxicos	62
Antraciclinas	62
Antimetabolitos	64
Antifolatos	67
Derivados del platino	68
Derivados de camptotecinas	69
Alcaloides de la vinca	70
Taxanos	71
Antineoplásicos que actúan sobre factores extracelulares de división celular	72
Antiestrógenos	73
Antiestrógenos puros	74
Progestágenos	76

Interferones	77
Análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante	78
Antineoplásicos que actúan sobre el sistema inmunitario	78
Factor de necrosis tumoral	78
Interleucinas	78
Anticuerpos monoclonales	79
Vacuna BCG	80
Efectos adversos	80
Interacciones farmacológicas.....	81
– Liberación	83
– Absorción	83
– Distribución	85
– Metabolismo	86
– Excreción	86
Biología de sistemas	87
Cinética de acción de masas	88
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	89
Enfoque de la investigación.....	89
Diseño de la investigación	89
Criterios de inclusión y exclusión.....	89
Aspectos farmacogenómicos de PGP	89
Información farmacológica y físico-química de los medicamentos antineoplásicos seleccionados	90
Simulación de la influencia de PGP	91
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	94

Farmacogenómica y PGP	94
Características farmacológicas de medicamentos	102
Farmacocinética	102
Farmacodinamia	102
Propiedades físico-químicas	103
Simulación del comportamiento del fármaco en relación con la actividad de PGP	118
Resultados del modelo para el fármaco doxorubicina	119
Resultados del modelo para el fármaco metotrexato.	124
Resultados del modelo para el fármaco paclitaxel	128
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	135
Referencias	137
Apéndice A. Ecuaciones diferenciales para la topología del modelo del fármaco doxorubicina.....	143
Apéndice B. Ecuaciones diferenciales para la topología del modelo de fármaco metotrexato.....	144
Apéndice C. Ecuaciones diferenciales para la topología del modelo del fármaco paclitaxel.....	145

Tablas

Tabla 1. Caracterización de la célula humana según sus partes.	18
Tabla 2. Incidencia de tumores malignos en la población masculina, según región anatómica, para el año 2012. (Tasas estandarizadas por edad por 100 000, método directo, población mundial estándar)	40
Tabla 3. Incidencia en tasa de cada 100 000 mujeres, de los tumores malignos más frecuentes reportada en Costa Rica, según zona anatómica y provincia para el periodo 2000-2012	44
Tabla 4. Efectos secundarios causados por la terapia antineoplásica	81
Tabla 5. Operacionalización de variables	92
Tabla 6. Propiedades físico químicas de la ciclofosfamida	103
Tabla 7. Características farmacocinéticas de ciclofosfamida	104
Tabla 8. Propiedades físico químicas de doxorubicina	107
Tabla 9. Datos farmacocinéticos de doxorubicina	107
Tabla 10. Propiedades físico-químicas del cisplatino	109
Tabla 11. Características farmacocinéticas de cisplatino	109
Tabla 12. Propiedades físico-químicas de metotrexato	111
Tabla 13. Farmacocinética del metotrexato	111
Tabla 14. Propiedades físico-químicas del paclitaxel	114
Tabla 15. Características farmacocinéticas de paclitaxel	114
Tabla 16. Propiedades físico-químicas del 5-fluoruracilo	116
Tabla 17. Características farmacocinéticas de 5-fluoruracilo	116
Tabla 18. Componentes de la topología del modelo y su descripción	118
Tabla 19. Interacciones moleculares y su papel en la topología del modelo ..	118
Tabla 20. Valores de los parámetros utilizados para las interacciones moleculares en los modelos de los fármacos doxorubicina, metotrexato y paclitaxel	119

Figuras	
Figura 1. Estructura tridimensional de PGP	13
Figura 2. Anatomía de una célula humana	18
Figura 3. Mortalidad anual en tasa de 100 000 hombres, a causa de los tumores malignos más frecuentes presentados en la población masculina de Costa Rica (2000-2013).	42
Figura 4. Incidencia por tumores malignos presentados en Costa Rica para el período 2000-2012, en tasas ajustadas de cada 100 000 mujeres	44
Figura 5. Incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix en Costa Rica para el periodo 2000-2013 (tasa ajustada por 100 000 mujeres)	45
Figura 6. Molécula de ciclofosfamida.	103
Figura 7. Molécula de doxorubicina	106
Figura 8. Molécula de cisplatino	109
Figura 9. Molécula de metotrexato	111
Figura 10. Molécula de paclitaxel	114
Figura 11. Molécula de 5-fluoruracilo	116
Figura 12. Topología del modelo elaborado para estudiar al fármaco doxorubicina	120
Figura 13. Doxorubicina presente en el LEC, en el interior de la célula y eliminada. A: PGP activa; B: PGP inactiva	121
Figura 14. Comparación de la cantidad relativa de moléculas de doxorubicina en dependencia de la actividad de PGP	123
Figura 15. Topología del modelo elaborado para estudiar al fármaco metotrexato	124
Figura 16. Metotrexato presente en el LEC, en el interior de la célula y eliminado. A: PGP activa; B: PGP inactiva	125
Figura 17. Comparación de la cantidad relativa de moléculas de metotrexato en dependencia de la actividad de PGP	127
Figura 18. Topología del modelo elaborado para estudiar al fármaco paclitaxel	128

Figura 19. Paclitaxel presente en el LEC, en el interior de la célula y eliminada. A: PGP activa; B: PGP inactiva.....	129
Figura 20. Comparación de la cantidad relativa de moléculas de paclitaxel en dependencia de la actividad de PGP.....	131
Figura 21. Proporción de formación del complejo Albúmina/Fx en dependencia de la actividad de PGP. A: PGP activa; B: PGP inactiva	133

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTO

Este trabajo se lo dedico a todas las personas que directa o indirectamente me hayan ayudado a llegar a estas instancias, a Dios por darme sabiduría y una familia que siempre me ha impulsado para dar lo mejor de mí, que me ha enseñado valores y educación, pero en el podio coloco a mi abuela Cecilia Jiménez Quesada y a mi abuelo Alberto “Beto” Marín Mora, los cuales son los pilares de lo que soy hoy día, y a mi madre Laura Isabel Marín Jiménez (mi Lady Laura), por criarme entre trabajo y trabajo, le agradezco y por ella doy mi vida. También a mi padre Jorge Enrique Hernández Espinoza, por aportar a la causa y darme amor cada vez que nos cruzamos, mi querido viejo.

Dejo un espacio aparte para mis hermanas; Khrisla es la menor; espero que Dios la ilumine siempre y le permita triunfar, a mi hermana Laura, meto las manos al fuego por su conocimiento, futura gran doctora. Ella dice que yo soy muy inteligente, pero la sabiduría la tiene ella, yo solo tuve suerte.

Y como no nombrar a dos personas claves, de elevadísimo conocimiento en sus ramas, la filóloga Zayda Ureña, y el profesor M.Sc. Dennis Jiménez, ambas personas fueron fundamentales ya que con su vasto conocimiento, y amable manera de cooperar, fue que este trabajo se logró realizar.

A la vida también le agradezco, todo el conjunto de acciones que me llevaron a forjarme como lo que soy hoy, es motivo de agradecimiento pleno, y mi manera de devolver todo lo que he recibido, consistirá en ser un profesional de bien, que mantenga el norte de salvaguardar la integridad de mis pacientes, procurando siempre aumentar el conocimiento en pro de lograr tranquilidad; tanto física como emocional, a las personas que acudan a mí en son de consultarme por aspectos de salud.

CAPÍTULO I: PROBLEMA

Planteamiento del Problema

A pesar de los logros alcanzados en la quimioterapia de las enfermedades malignas, la resistencia a agentes citotóxicos constituye un gran obstáculo para la recuperación de los pacientes. Se han identificado varios genes, proteínas y vías metabólicas implicados en este fenómeno. Se le ha dado un particular enfoque al gen MDR 1 (“MultiDrug Resistance 1”) y su producto, la proteína PGP (glicoproteína-P), ya que, actúa como una bomba extractora en tejidos normales vinculados con funciones secretoras o de barrera, así como en neoplasias humanas, donde provoca un fenotipo de resistencia simultánea a múltiples drogas. El aumento en la expresión del gen MDR 1 se señala como un factor pronóstico adverso en leucemias, linfomas y algunos tumores sólidos. La importancia clínica de este hecho ha llevado a múltiples estrategias, para evitar o revertir los efectos de la resistencia a las drogas antineoplásicas. (Fernández, Crombet, Villares & Pons, 1998)

Recientes investigaciones han demostrado, que una sobreexpresión de P-glicoproteína (PGP), en varios tipos de tumores malignos, podría ser responsable no solo de las complicaciones farmacológicas relacionadas con el tratamiento quimioterapéutico, sino también con la progresión de la enfermedad. Así, la identificación de la expresión de la PGP, específicamente en osteosarcomas, antes del inicio del tratamiento, podría ser utilizada como un factor, capaz de predecir el riesgo de progresión de la enfermedad y desarrollo de resistencia al tratamiento. (Mora, Mosquera & Aldo, 2007)

Los factores que disminuyen la biodisponibilidad de un medicamento, y la variación en las respuestas fisiológicas del paciente, son aspectos que se deben estudiar más a fondo, con el fin de entender cómo alcanzar una evolución clínica favorable. El conocimiento del comportamiento de la PGP puede arrojar información valiosa, en procura de conseguir mejoras en la recuperación de estados patológicos en la población que se encuentre bajo tratamientos medicamentosos antineoplásicos; a su vez, modificaría la manera de administrar terapias, tanto de indicación como coadyuvante. La farmacogenética es un área de la ciencia

que puede facilitar la manipulación de componentes responsables de alterar la forma en que el sistema humano responde a medicamentos. (Ruiz, 2002)

Es acá donde nace la pregunta de investigación: ¿Cómo puede ayudar el estudio de la glicoproteína-P a mejorar la efectividad terapéutica de los fármacos antineoplásicos?

Hipótesis de investigación

La adecuada manipulación *in silico* de la glicoproteína-P brinda resultados valiosos para avanzar la investigación de un modo *in vitro*.

Objetivo general

Evaluar *in silico* la actividad de la glicoproteína-P y su relación con el efecto terapéutico de los medicamentos antineoplásicos, en función a su biodisponibilidad.

Objetivos específicos

Estudiar la influencia de aspectos farmacogenómicos en la actividad de la glicoproteína-P.

Describir propiedades fisicoquímicas y farmacológicas de un grupo representativo de fármacos utilizados en terapia antineoplásica.

Simular el efecto de la glicoproteína-p sobre el comportamiento farmacológico de fármacos utilizados en terapia antineoplásica, mediante modelos de biología de sistemas.

Justificación

La farmacogenómica es un área que, aunque de momento no ha sido muy explorada, puede brindar vastos beneficios a la salud humana; como tal, el objetivo más ambicioso de la misma consiste en definir el tratamiento farmacológico personalizado según el perfil genético del paciente; esa es la idea que se establece como base para el concepto de Medicina Personalizada. El hallazgo de nuevos biomarcadores genéticos de susceptibilidad y respuesta a medicamentos habilita la posibilidad de disponer, por parte de los profesionales de la salud, herramientas sumamente útiles y confiables para tomar decisiones informadas respecto al mejor tratamiento en un paciente en específico; también el hecho de poder brindar posologías adecuadas, evitar las variadas reacciones adversas que producen los fármacos y desarrollar nuevas drogas según el perfil genético-metabólico de los pacientes. (Quiñones, 2017)

Según Corno (2014), un aspecto de suma importancia sobre la utilidad práctica de la farmacogenética es su implementación en la predicción-prevención de efectos adversos. Se presentan cifras humanas y económicas que deben llevar a la reflexión y a la acción individual y/o colectiva, ya que se debe incidir significativamente en su reducción. Los biomarcadores farmacogenéticos son herramientas de alto valor, que en caso de que sean utilizados de manera adecuada por el farmacéutico, permiten establecer nuevos procedimientos para la disminución de efectos adversos. No menos importante, un mensaje a difundir a la población es el hecho de haber descubierto muchas de las causas de la aparición de estos efectos no deseados, en su mayoría debidos a que algunas personas portan variantes genéticas asociadas a una baja capacidad de metabolización de los principios activos.

El beneficio terapéutico de lograr la inhibición de la glicoproteína-P en su papel de quimiosensibilidora está siendo investigado actualmente, y los primeros resultados prometedores ya se han informado. Otra característica terapéutica de los inhibidores de la PGP es que ha evolucionado recientemente como varios inhibidores de esta, muchos de los cuales son generalmente poco tóxicos. Los inhibidores, por sí mismos, restringen la proliferación y causan la muerte celular por apoptosis en ciertos cánceres. El efecto dual de los inhibidores de la PGP, que se dirigen selectivamente a las células cancerosas, mejora la

eficacia de la quimioterapia contra el cáncer y, quizás, nuevas y menos tóxicas estrategias de tratamiento farmacológico en humanos. (Lehne, 2000).

Proyecciones

Se desea evidenciar los resultados positivos que se pueden obtener al manipular de manera adecuada la acción de la α -1-glicoproteína-P.

Se pretende que la investigación respalde la posibilidad de utilizar menos medicamento, y así aminorar en magnitud y/o número los posibles efectos secundarios.

Se desea fomentar, como una herramienta de provecho para la industria farmacéutica, al tener que utilizar menos materia prima con iguales o mejores efectos terapéuticos.

Se fomenta la importancia de estudiar la farmacogenómica con el fin de obtener nuevos rumbos en el tratamiento de patologías.

Dar pie al hecho de llevar a cabo tratamientos personalizados e independientes, en estrecha línea con las necesidades particulares de cada paciente.

Antecedentes

Históricos

El artículo “Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada: aplicaciones en la práctica clínica”, brinda información clave, tal como que el desarrollo de la farmacogenómica misma a nivel global se ha realizado sobre la base del conocimiento de las reacciones de biotransformación, propiamente llamadas fase 1 y 2, con respecto a los medicamentos, llevadas a cabo por enzimas de naturaleza muy diversa, entre las que destacan, por ejemplo, el citocromo P450 (CYP450), sin duda el miembro más importante y más estudiado de enzimas de fase 1.

A su vez, la farmacogenómica, desde su auge, ha afirmado tener como objetivo predecir la respuesta del paciente a la farmacoterapia y, posteriormente, adaptar la estrategia desde el punto de vista posológico. Dicha rama de la farmacología estima que los polimorfismos genéticos dan cuenta de 20% de la respuesta a algunos medicamentos, y para otros hasta se puede estar hablando de un 95%. De todos los fármacos conocidos que generan reacciones adversas conocidas, sobre el 80% se metaboliza por enzimas polimórficas. Al respecto, a partir del 2004, varios medicamentos incluyen valiosa información farmacogenética en sus fichas técnicas, con datos suficientes para guiar de manera fidedigna decisiones en el tratamiento. (Lehne, 2000)

Luego se estableció un concepto trascendental que no se puede dejar de lado, a pesar de que quizá poco es conocido; tenerlo anente es de suma importancia; se nombra como resistencia a múltiples fármacos MDR (por sus siglas en inglés), un obstáculo importante para el éxito del cáncer con quimioterapia. Un mecanismo importante de la MDR es el transportador de múltiples fármacos (glicoproteína P), que les confiere a las células cancerosas la capacidad de resistir dosis letales de ciertos medicamentos citotóxicos, bombeando los medicamentos fuera de las células y reduciendo, así, su citotoxicidad hacia la proteína, que pertenece a la familia de transportadores de casetes de unión a ATP (ABC).

Con el estudio de la farmacogenómica se fijó un norte: “la resistencia farmacológica mediada por PGP”, la cual puede ser evitada por regímenes de tratamiento que excluyen los fármacos de sustrato PGP e incluyen agentes inhibidores de la proteína. El beneficio

terapéutico de los inhibidores de PGP como quimiosensibilizadores ha sido explorado en ensayos clínicos de fase III, y los primeros resultados prometedores ya se han informado. Otras opciones terapéuticas, en cuanto a inhibidores de la proteína, han tomado fuerza con el pasar de los años, ya que han manifestado efectos muy favorables, y generalmente poco tóxicos; esto indica que tiene grandes posibilidades de seguir siendo explorado dicho tema.

Se ha reportado la sobreexpresión de la glicoproteína-P en las células de la glía en muestras de pacientes con malformaciones del desarrollo cortical, las cuales están asociadas, frecuentemente, a epilepsia resistente al tratamiento con fármacos. Posteriormente, los mismos investigadores encontraron sobreexpresión de MPR1 en neuronas displásicas, glía y vasos sanguíneos circundantes, en tejido cerebral epileptogénico resecaado de pacientes con displasia cortical focal, la cual es otra malformación cortical, causa importante de la epilepsia farmacorresistente. (Ospina, Álvarez & Villada, 2006)

Se aclara el indagar sobre la información científica desde un punto de vista nacional. La búsqueda de antecedentes se realizó de manera exhaustiva en distintas fuentes de información de alto grado de confiabilidad; sin embargo, en las fuentes consultadas no se logró dar con los datos pertinentes, por lo cual se procedió a pesquisar información proveniente del extranjero.

Internacionales

El artículo “Citotoxicidad y glicoproteína p en el tratamiento con nitroimidazoles”, llevado a cabo en el 2006 en Argentina, por Catalina Cortada, Marcela López y Marta Carballo, evaluó el efecto de metronidazol (MTZ) y ornidazol (ONZ) sobre la actividad de la glicoproteína, y definieron el tipo de muerte celular involucrado, empleando linfocitos humanos de sangre periférica, con el fin de relacionar la actividad de la glicoproteína P y la acción de los medicamentos previamente mencionados. Parte de la metodología de esta investigación consistió en incluir 4 pacientes (2 masculinos y dos femeninas, a los cuales se les sometió a un protocolo clínico, se aislaron células mononucleares y se realizó en cámara de Neubauer con Azul Tripán, para el cálculo de la concentración celular. Se analizó la viabilidad y la morfología de estas, y se tomó una muestra en la que se analizaron 200 células por individuo.

Posteriormente, para el ensayo de eflujo de rodamina 123, 10^6 células aisladas se incubaron con el colorante por 10 minutos a temperatura ambiente en oscuridad. Se realizaron lavados con PBS frío y se incubó a 37 °C durante 3 horas, con RPMI 1640 libre de rodamina y el 10% de SFB, en presencia y ausencia de verapamilo. Las células se analizaron mediante citometría de flujo. Para calcular el eflujo de rodamina, se seleccionó la región linfoidea y la actividad de PGP se determinó como el cociente entre la fluorescencia intracelular con y sin inhibidor dentro de las principales conclusiones. Se logró comprobar que PGP puede aumentar su expresión en presencia de una droga, compuesto o mezcla compleja. Es factible que el estrés celular y la expresión de P-gp estén ligadas, ya que este transportador juega un rol crucial en la protección de la célula frente a productos tóxicos liberados al entorno celular durante situaciones de estrés. (Cortada, López & Carballo, 2006)

Otro estudio relacionado es: “Estudio de la expresión de la p-glicoproteína y del p53 en osteosarcomas humanos”, el cual se realizó en Venezuela en el 2007; evaluó el posible impacto de la actividad de p-glicoproteína y del p53 en los osteosarcomas humanos y, de esta manera, se pretendió establecer si efectivamente su presencia tiene algún significado como factor de pronóstico. En cuanto al método del estudio, se incluyó un total de 24 pacientes con osteosarcoma metastásico y no metastásico al momento de establecer el diagnóstico; fueron clasificados por: edad, sexo, localización de la lesión, tipo histológico, grado de diferenciación del tumor y sobrevida.

Se les realizaron a todas las muestras de reacciones de inmunohistoquímica, para determinar la expresión, tanto de p53 como de p-glicoproteína y, así, clasificarlos en una escala semicuantitativa. En cuanto a las conclusiones, se demostró que existe una fuerte expresión de p-glicoproteína y p53 en los pacientes, pero no se encontró una asociación estadística significativa entre variables.

El estudio “Resistencia a drogas mediada por la glicoproteína-P” fue llevado a cabo en Cuba, por El Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, en 1998; su objetivo consistió en reunir un conjunto de datos trascendentales para el estudio de la proteína.

Se menciona, de forma enlistada, que son varios los métodos que se pueden utilizar para llevar a cabo el estudio de dicha proteína, por ejemplo: Western blot, inmuno-

histoquímica con anticuerpos monoclonales, citometría de flujo-anticuerpos monoclonales, estudios funcionales con sustratos fluorescentes o radiactivos. Dentro de las conclusiones más importantes se obtiene que el aumento en la expresión del gen *mdr 1* se señala como un factor pronóstico adverso en leucemias, linfomas y algunos tumores sólidos. La importancia clínica de este hecho ha llevado a múltiples estrategias, para evitar o revertir los efectos de la resistencia a las drogas antineoplásicas.

El artículo “Expresiones de las proteínas relacionadas con la resistencia a la glucoproteína-P y a los hallazgos de tecnecio-99m metoxiisobutilisonitrilo”, fue realizado en el 2001. Estudió, de forma retrospectiva, a 48 pacientes con cáncer de mama ductal infiltrante para evaluar la relación entre el grado de acumulación de tecnocii-metoxiisobutilisonitrilo y la proteína relacionada con la resistencia a múltiples fármacos o P-glicoproteína. Antes de la cirugía o la biopsia, a los 48 pacientes se les realizó una gammagrafía, que se inició 10 minutos después de la inyección de Tc-MIBI. Tumor: las relaciones de fondo (T: B) se calcularon a partir de la gammagrafía Tc-MIBI. Se realizó un análisis inmunohistoquímico en las muestras patológicas de los 48 tumores de mama, para determinar la expresión de PGP y MRP.

De acuerdo con los resultados del análisis inmunohistoquímico, los 48 cánceres de mama se dividieron en cuatro grupos: (a) grupo 1, 12 cánceres con expresión de PGP positiva y expresión de MRP positiva; (b) cánceres del grupo 2, 12 con expresión de PGP positiva y expresión de MRP negativa; (c) grupo 3, 12 cánceres con expresión de PGP negativa y expresión de MRP positiva; y (d) cánceres del grupo 4, 12 con expresión de PGP negativa y expresión de MRP negativa. Entre los cuatro grupos, la relación T: B fue más baja en el grupo 1 y más alta en el grupo 4, respectivamente. Las proporciones T: B de los grupos 2 y 3 estaban entre las de los grupos 1 y 4. Los datos confirmaron que la gammagrafía con Tc-MIBI es útil para determinar la expresión de PGP y MRP en pacientes con cáncer de mama.

El estudio “Inducción in vivo de la glicoproteína P en la expresión de la barrera hematoencefálica: un estudio de microdiálisis intracerebral”, cuyo objetivo era investigar el efecto de la inducción de la glicoproteína P en la barrera hematoencefálica de ratón en líquido extracelular, con concentraciones de quinidina, un sustrato establecido de P-glicoproteína.

Como metodología está que se compararon ratones CD-1® machos adultos. Los ratones fueron alojados en un espacio de 12 h luz/oscuridad ciclo. Los ratones tenían acceso a agua y alimentación. Los animales recién llegados fueron aclimatados a su entorno durante al menos 5 días antes.

En el experimento, los animales fueron sacrificados para recoger sangre entera y muestras de plasma (obtenidas por centrifugación a 4 °C) para determinar concentraciones de quinidina. Se recogieron tejidos enteros del cerebro, para evaluar la expresión de proteínas en capilares cerebrales aislados y en el cerebro. Se homogeniza utilizando análisis de inmunotransferencia. Las sondas de perfusión son recogidas al principio y al final del experimento. Estos datos demuestran que la inducción de PGP, mediada por DEX en el BBB, reduce significativamente las concentraciones de líquido extracelular en el cerebro de quinidina, al disminuir su permeabilidad cerebral y, además, sugerir que las interacciones fármaco-fármaco como resultado de PGP y su inducción en la BHE son posibles. (Saldivia, Yang & Pang, 2013)

El artículo “La P-glicoproteína regula la enterotoxina B de *Staphylococcus aureus* estimulada por interleucina-5 y la secreción de linfopoyetina del estroma tímico en organotípicos explantes de mucosa”, realizado en el 2016, obtuvo como principal conclusión que la proteína PGP se expresa en concentraciones más altas en rinosinusitis crónica con pólipos nasales (CRSwNP por sus siglas en inglés), en comparación con rinosinusitis crónica (CRS por sus siglas en inglés). Esta sobreexpresión contribuye directamente a la relativa hipersecreción de IL-5 y linfopoyetina del estroma tímico (TSLP por sus siglas en inglés).

Sus resultados fueron que la PGP se sobreexpresó en CRSwNP, en comparación con CRS. No hubo diferencia en la expresión de ARN mensajero (ARNm). La enterotoxina indujo un aumento significativo en IL-5 y TSLP, pero no en IL-8. Secreción relativa al control solo en los explantes CRSwNP. La inhibición posterior de la PGP redujo significativamente la IL-5 y secreción de TSLP para controlar los niveles. La concentración de IL-5 y la secreción de TSLP se correlacionaron fuerte y significativamente con la concentración de PGP dentro del mismo explante. (Bleier, Singleton & Nocera, 2016)

La manera en que se realizó el estudio consistió en recoger quince explantes de mucosas nasales de pacientes con CRS y CRSwNP, y se estimuló con enterotoxina B (SEB) de *Staphylococcus aureus*. P-gp se inhibió utilizando trihidrocloruro de zosuquidar (en este documento, Zosuquidar). La expresión de PGP se midió utilizando la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) y ensayo inmunoenzimático (ELISA). IL-5, IL-8, y la secreción de TSLP se cuantificó utilizando ELISA.

La tesis “Cuantificación de la captación gamma-gráfica de ^{99m}tetrofosmina en pacientes con neoplasia pulmonar de célula no pequeña: relación con los niveles tumorales de glicoproteína-p y la respuesta a la quimioterapia”, llevada a cabo en España en el 2006, cuyo objetivo general consistió en analizar si la gammagrafía, con el elemento mencionado, puede predecir y monitorizar la respuesta al tratamiento con quimioterapia en pacientes con CPCNP. La principal conclusión es que el índice de captación de SPECT y el índice de lavado planar se correlacionan con la expresión de PGP en cáncer seleccionado, teniendo en cuenta los niveles de la proteína en el tumor y en el tejido pulmonar sano.

La manera en que el estudio fue llevado a cabo involucró clasificar a los pacientes en dos grupos, se le inyectó a cada paciente 888 MBq del elemento VI. A los 15 minutos y a las 2 horas post-inyección se realizaron las imágenes planares precoz y tardía, respectivamente. Una vez finalizada esta última, se inició seguidamente la imagen de SPECT. La adquisición de las imágenes se realizó en una gamma-cámara rotatoria de dos cabezales, equipada con colimadores de baja energía y alta resolución. En el grupo quimioterapéutico se realizó una segunda gammagrafía con el elemento, al final del tratamiento, en las mismas condiciones en que se realizó la gammagrafía basal.

El artículo científico “Expresión del gen MRP 1 en la leucemia aguda” (Mahjoubi, Golalipour, Ghavamzadeh & Alimoghaddam, 2008), llevado a cabo en Brasil en el 2008, tuvo como objetivo investigar la posible asociación entre el nivel de expresión del gen MRP1 y los resultados clínicos entre los pacientes con leucemia iraní. El método consistió en correlacionar con los marcadores pronósticos con el resultado clínico de la leucemia aguda, mediante la evaluación de la expresión del gen MRP1 en 35 casos de LMA y en 17 casos de

LLA, utilizando la reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa en tiempo real, y comparándola con el tipo de respuesta de quimioterapia.

Una de las conclusiones más importantes obtenidas, fue que los resultados sugieren que la alta expresión de la MRP1 se asoció con el peor desenlace clínico, estando correlacionado con el subtipo M5 y los subgrupos citogenéticos menos favorables para los pacientes con LMA, pero no para pacientes con LLA.

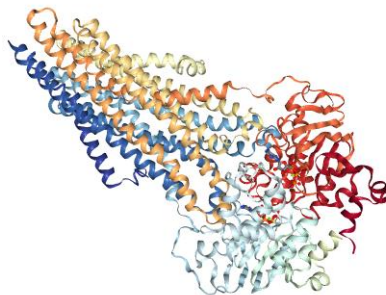
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

Naturaleza y Estructura de la Glicoproteína P

La glicoproteína PGP es codificada por el gen MDR1; tiene la característica de ser una bomba de eflujo transmembrana, capaz de movilizar a espacio extracelular a una importante cantidad de fármacos. Se expresa en la cara luminal del epitelio intestinal, en linfocitos y otros tejidos con función de barrera. El gen MDR1 codifica para la glicoproteína P (PGP), (haciendo alusión a que la P es proveniente de permeabilidad) que forma parte de la familia de transportadores ABC. Dicha proteína se ubica en la membrana plasmática, donde funciona como una bomba de eflujo transportando sustratos desde el intracelular, o desde la membrana plasmática, hacia el espacio extracelular, en dependencia de la obtención de energía mediante hidrólisis de ATP. (Cortada, 2009)

Presenta dos zonas de unión al ATP ubicadas en la parte citoplasmática, un sitio de glicosilación entre el primero y el segundo dominio transmembrana y varios sitios de fosforilación. La PGP actúa como una bomba extractora, con un mecanismo no totalmente conocido. Se especula que las drogas pasan a través de un poro hidrofóbico formado por un dominio transmembrana, y que la salida de sustancias requiere de un cambio conformacional de la proteína dependiente de energía. Se ha sugerido que el estado de fosforilación de la PGP pudiera regular este proceso y modular la resistencia a citotóxicos. Una segunda hipótesis de cómo la p170 logra disminuir la concentración intracelular de las drogas, postula que lo hace de forma indirecta, por regulación de gradientes de pH y/o eléctrico en las membranas plasmáticas. (Fernández, Crombet, Villares & Pons, 1998)

Figura 1. Estructura Tridimensional de PGP



Nota: PDB

Varios mecanismos para la MDR han sido identificados. Uno de los principales mecanismos está asociado con el transporte de medicamentos contra el cáncer alterado, mediado por los miembros de la superfamilia. (Mahjoubi, Golalipour, Ghavamzadeh & Alimoghaddam, 2008)

De esta forma, disminuye la concentración de fármacos a nivel intracelular *in vivo*. La proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos. MDR1, se encuentra en el cromosoma 7 y codifica la p-glicoproteína (PGP). El papel de esta proteína en inducción de MDR ha sido confirmado por estudios *in vitro*. Sin embargo, el uso de ensayos de los moduladores de PGP en leucemia ha producido resultados controvertidos. En varios estudios sobre líneas celulares resistentes a los fármacos con aumento del fármaco, fue observado un flujo de fármaco, sin expresión significativa de MDR1. Además, la cinética del transporte de medicamentos por MDR1 y MRP1 es muy similar. Esto sugiere que MRP1 puede desempeñar un papel en el fenotipo MDR. El gen MRP1 es un miembro de la superfamilia ABC-transportador, ubicados en el cromosoma 16p13. (Mahjoubi, Golalipour, Ghavamzadeh & Alimoghaddam, 2008)

Función fisiológica

La PGP constituye un sistema de detoxificación natural, que se expresa en varios tejidos humanos normales, asociados con funciones secretoras o de barrera. La mayoría de los posibles sustratos de PGP son productos naturales e incluyen alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina); antraciclinas (doxorubicina, daunorrubicina, idarrubicina); epipodófiloxinas (etopósido, tenipósido) y taxanos (paclitaxel, taxotere), entre otras drogas. (Fernández, Crombet, Villares & Pons, 1998)

Su región transmembrana presenta una conformación hidrofóbica, que le permite adaptarse a sustratos de gran diversidad estructural y de tamaño. Sus sustratos endógenos son citoquinas (IL-2 y 4) y glucocorticoides (cortisol y aldosterona), mientras en los exógenos se han identificado gran cantidad de fármacos de uso habitual en la práctica clínica, como es el caso de los antineoplásicos, glucósidos cardiotónicos, antibióticos, inmunosupresores, antirretrovirales, antiepilépticos, corticoides, entre otros. En el organismo, PGP se expresa mayoritariamente en el tracto gastrointestinal, hígado, riñón, cerebro, corazón y células de la

línea hematopoyética. Entre las funciones que se le atribuyen, participa en la absorción, metabolización y eliminación de xenobióticos, congruente con su ubicación estratégica en la región apical de los epitelios de órganos con función absorbente y excretora. (Cortada et al., 2009)

Su expresión en los linfocitos y en el epitelio intestinal es de particular y gran interés, ya que son sitios que se encuentran comprometidos en patologías varias, siendo blancos de ataque en el tratamiento. mediante el uso de fármacos inmunosupresores, principalmente los glucocorticoides. En pacientes que no responden a la farmacoterapia propia de las enfermedades, la expresión de PGP se encuentra aumentada en linfocitos de sangre periférica, linfocitos de la lámina propia y células epiteliales de intestino, siendo la extrusión de los fármacos utilizados en el tratamiento el motivo por el cual reducirían su eficacia al disminuir los niveles intracelulares de los mismos. (Cortada et al., 2009)

PGP ha sido caracterizada, desde un punto de vista bioquímico, como una glicoproteína de membrana plasmática que se extiende en la zona de bicapa lipídica, actúa como una bomba de membrana que, activamente, exporta drogas al exterior celular. La porción de PGP expuesta en la superficie celular es reactivada con la técnica de unión de carbohidratos de superficie, y una de sus características más importante es que tiene susceptibilidad a la digestión proteolítica. El extremo C-terminal de la molécula se localiza en la parte citoplasmática de la membrana. El análisis procedente de líneas celulares de ratón, hámster y humanos, que codifican para el gen de PGP, ha permitido conocer la secuencia completa de aminoácidos de la molécula. La secuencia humana cuenta con 1.280 aminoácidos. Se les calcula una masa molecular de aproximadamente 141 kDa. Este valor coincide con el tamaño estimado de 140 kDa para la porción polipeptídica de PGP. (Gómez, Souviron & Martínez, 2002)

Estudios posteriores han identificado la existencia de dos moléculas de PGP diferentes, que se producen en líneas celulares MDR diferentes. Las diferencias funcionales de estas dos isoproteínas de PGP estriban en la mayor eficiencia que presenta la proteína producida a partir de la molécula precursora de 120 kDa, ya que células que expresan este precursor son casi cuatro veces más resistentes. Se ha podido comprobar que las dos

isoproteínas de PGP, encontradas en células MDR, corresponden a los productos génicos de los genes MDR 1a y MDR1b, los cuales son funcionalmente diferentes. En el hombre, la proteína precursora de 140 kDa se convierte gradualmente en 170 kDa, en un periodo de entre 2 y 4 horas. (Gómez, Souviron & Martínez, 2002)

En cada caso, la molécula de PGP consiste en dos mitades homólogas, unidas entre sí. Cada mitad de la molécula presenta seis dominios hidrofóbicos transmembranales unidos, dispuestos en tres pares y asociados con un dominio hidrofílico C-terminal, que contiene la secuencia de aminoácidos donde se produce la unión e hidrólisis del ATP. La misma contiene un extenso segmento hidrofóbico en el extremo N-terminal. (Gómez, Souviron & Martínez, 2002)

Clasificación

PGP cuenta con una gran variabilidad en su expresión entre individuos. Esta gran variabilidad interindividual en la expresión de la PGP se debe, en cierta parte, a la presencia de polimorfismos genéticos. Hasta el día de hoy se han descrito puntualmente 29 polimorfismos de un solo nucleótido en el gen MDR-110. De ellos, hay que señalar que 26 no alteran la expresión y tampoco la funcionalidad de PGP, y exclusivamente tres polimorfismos (el C3435T en el exón 26, el G2677A/G2677T en el exón 21 y el T129C en el exón 1b) se han relacionado con variaciones en la expresión y/o función de PGP. En el polimorfismo C3435T, los homocigotos CC expresan más PGP en zonas específicas como el intestino, placenta y en los linfocitos que los TT. (Peralta, Sánchez, Echeverría, Valdizán & Juan, 2006)

También se ha descrito la coexistencia de polimorfismos; tal es el caso del C3435T, que puede expresarse con el G2677T/A, e incluso con el polimorfismo C1236T (polimorfismo sinónimo en el exón 12), lo que hace que algunos efectos atribuidos al polimorfismo C3435T puedan deberse realmente a otros. Los polimorfismos se distribuyen de manera diferente según las poblaciones. El PGP tiene un papel clave en la distribución tisular de los fármacos, limitando su paso al compartimiento intracelular y a determinados tejidos, especialmente en la zona de sistema nervioso central (SNC), a los testículos y al feto a través de la placenta. (Peralta et al., 2006)

Ciertos datos sugieren que el polimorfismo TT, que implica una menor expresión de PGP, se asocia con una mejor respuesta a fármacos antineoplásicos, antiepilépticos, esteroides en niños trasplantados de corazón e inhibidores de proteasa en pacientes con infección por VIH. Este efecto beneficioso se suele explicar a través de los efectos sobre la biodisponibilidad y distribución tisular de fármacos que suponen las alteraciones de PGP. (Peralta, Sánchez, Echeverría, Valdizán & Juan, 2006)

El fenotipo de resistencia a múltiples fármacos (MDR) en algunos tipos de cáncer, especialmente leucemia, sigue siendo un problema importante en la quimioterapia, con respecto al tratamiento. Aunque los nuevos fármacos y protocolos de tratamiento han mejorado la enfermedad-pronóstico entre pacientes con leucemia, los buenos resultados finalmente recaen y se desarrolla resistencia a los fármacos. Cuando se posee leucemia, las células se vuelven resistentes a los agentes antineoplásicos, y el tratamiento se vuelve muy difícil, porque el rango de resistencia generalmente se extiende. (Mahjoubi, Golalipour, Ghavamzadeh & Alimoghaddam, 2008)

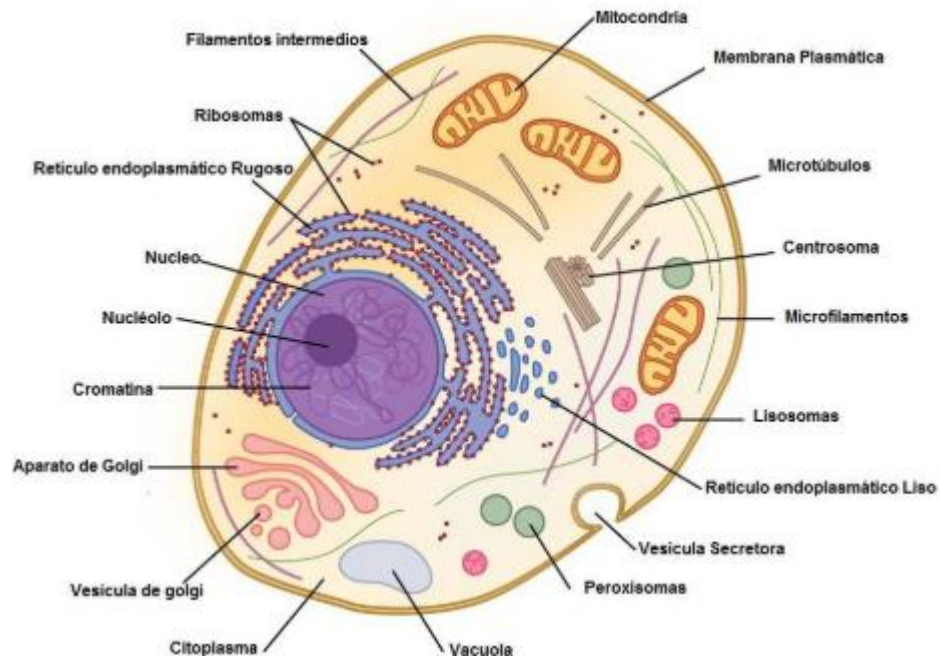
Los estudios han demostrado que la expresión MRP1 confiere resistencia *in vitro* a una amplia gama de medicamentos anticancerígenos, como las antraciclinas, vincristina y epipodofilotoxinas. Sin embargo, el papel de MRP1 en inducir el fenotipo MDR en pacientes neoplásicos es todavía controvertido, ya que cuenta con diferencias que en parte son debidas a la variedad de métodos de detección empleados, así como a la definición de sobreexpresión utilizada. Por otro lado, desde un punto de vista farmacológico, es importante para determinar si la expresión de MRP1 puede cambiar con el estado de la enfermedad y, por lo tanto, la expresión de PGP afecta el resultado clínico. (Mahjoubi, Golalipour, Ghavamzadeh & Alimoghaddam, 2008)

Célula humana

Estas células están integradas al dominio *Eukarya*. En este dominio se incluyen organismos del reino protista, fungi, plantae y animalia (hombre). Las células de estos grupos tienen el ADN confinado por una doble membrana biológica llamada envoltura nuclear. Además, la célula eucarionte tiene en general varios compartimientos (organelos) que desempeñan funciones específicas. Algunos de estos organelos son el núcleo, la mitocondria,

el cloroplasto, el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi y los lisosomas. La célula eucariota se divide por medio de mitosis. (UNAM, 2019)

Figura 2. Anatomía de una Célula Humana



Nota: UNAM

Tabla 1. Caracterización de la célula humana según sus partes

Parte de la célula y sus características
Ribosomas

Los ribosomas se encargan de sintetizar las proteínas necesarias para la célula; las elaboradas por los ribosomas libres son utilizadas por la propia célula, y las sintetizadas por los ribosomas adheridos al retículo endoplásmico son de secreción o para formar parte de las membranas.

Son estructuras muy pequeñas con forma esférica o elíptica, formadas por ARNr y proteínas, no están rodeados por membranas. Están presentes en todas las células; se localizan libres en el citoplasma adheridos al retículo endoplásmico formando el retículo endoplásmico rugoso, en los cloroplastos y las mitocondrias.

Nucléolo

La función que realiza está relacionada con la síntesis del ARNr, el ensamblaje de los componentes de los ribosomas y la síntesis del ARNt. Se ubica en el interior del núcleo; es la estructura más notoria, ligeramente esférico y de apariencia densa. No está rodeado por membrana, y consiste en una gran acumulación de diversas macromoléculas.

Nucleoplasma

Se encuentra específicamente en el medio interno del núcleo; se compone de proteínas, enzimas, nucleótidos de ADN y ARN, iones y agua, 1 o 2 nucléolos, la cromatina y, además, presenta una red formada por proteínas fibrilares, que evita que la cromatina se enrede. Es el sitio donde se realiza la síntesis y el empaquetamiento de los ácidos nucleicos, y su consistencia es coloidal.

Envoltura nuclear

Está constituida por una doble membrana. Se encarga de limitar al núcleo y separar al contenido nuclear del citoplasma. Posee entre 3000 y 4000 perforaciones, llamadas poros nucleares (entre 3,000 y 4,000). La membrana nuclear externa se continúa con la membrana del retículo endoplásmico.

Poros nucleares

Su labor consiste en comunicar el citoplasma con el nucleoplasma. No permite que todas las sustancias pasen de un lado a otro debido a su selectividad; además, requieren de energía para llevar a cabo el transporte. Muestran una estructura compleja, con simetría octagonal, y un arreglo cilíndrico alrededor del eje de transporte. Está considerado como el complejo de proteínas más grande ubicado dentro de la célula. Puede alcanzar un volumen cinco veces más grande que los ribosomas, a pesar de tener muchas menos proteínas.

Cromatina

Su formación está asociada a proteínas llamadas histonas. Cuando la cromatina se pliega y empaqueta forma unas estructuras compactas llamadas cromosomas, los cuales contienen la información hereditaria de los organismos.

Núcleo

Generalmente tiene forma esférica y se ubica en el centro de la célula; se considera el componente más prominente de la célula. Regula funciones relacionadas con el ADN y se le considera el centro de control genético y de las actividades celulares. Su constitución se basa principalmente en la envoltura nuclear, el nucleoplasma, la cromatina y el nucléolo.

Centrosoma
Se localiza en el área central de las células, cerca del núcleo, y a partir de él se origina el huso mitótico, responsable del desplazamiento de los cromosomas a los polos opuestos de la célula, durante la división celular. Contiene un par de centriolos.
Flagelos
Miden entre 100 y 200 μm de longitud; están formados por proteínas. Su función es el desplazamiento con movimientos de tipo ondulante, iniciándose en la base y propagándose hacia el ápice.
Lisosomas
Degradan y destruyen todo aquello que puede ser dañino para la célula, como pueden ser microorganismos, proteínas dañinas, organelos defectuosos, entre otros. Los glóbulos blancos, que son parte del sistema inmune del cuerpo, presentan muchos lisosomas. Proviene del aparato de Golgi y contienen enzimas digestivas. Cuentan con una membrana sencilla, que los protege contra las potentes enzimas previamente mencionadas.
Aparato de Golgi

Se encarga de recibir y modificar químicamente proteínas y lípidos; elabora la mayoría de los carbohidratos de las células, y en las plantas está relacionado con la síntesis de celulosa; es un centro de reparto, ya que desde el aparato de Golgi salen vesículas con moléculas procesadas; además, interviene en la formación de los lisosomas. Está compuesto por una serie de sacos membranosos aplanados, que reciben el nombre de cisternas. Posee tres sectores: el lado cis, por donde entran las moléculas provenientes del retículo endoplásmico; las cisternas localizadas en el intermedio, donde se procesan dichas moléculas, y el lado trans, que es donde se reparten a otros compartimentos.

Membrana plasmática

Se describe como una estructura flexible presente en todas las células; se encuentra rodeándola y separa la zona interna del exterior. Se encarga de la regulación del paso de sustancias; también capta cambios en el exterior y permite la interacción entre las células; además, funciona como una barrera selectiva y semipermeable.

Citoesqueleto

El citoesqueleto cambia constantemente debido a que puede ensamblarse o desensamblarse rápidamente en diferentes sitios de la célula. Está formado por tres tipos de fibras: microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios.

Su función se relaciona con la estabilidad en la forma de la célula y la organización del citoplasma; además, influye en una gran variedad de procesos dinámicos, tales como: transporte intracelular de materiales, movimiento de las células (locomoción), así como de sus organelos y estructuras. Se compone por una red organizada de filamentos y túbulos interconectados entre sí; estos se distribuyen por toda la célula a través del citoplasma, y van desde la membrana plasmática hasta el núcleo.

Cilios

Su función radica en la locomoción y/o desplazamiento de materiales.

Mitocondrias

Son organelos de forma estirada; los mismos miden entre 0.5 a 1 μm de diámetro; su número puede variar dependiendo del tipo de célula, y su ubicación se encuentra en el citoplasma. Están formadas por dos membranas: la externa, que es lisa y permeable, y la interna, que es impermeable a iones y semipermeable a pequeñas moléculas. En la membrana interna se ubica una serie de enzimas, y su superficie se ve aumentada mediante el pliegue producido que se presenta en las crestas mitocondriales; el número de crestas varía dependiendo de la célula de que se trate. Entre las dos membranas se encuentra el espacio intermembranoso que está lleno de fluidos y una gran variedad de enzimas.

Las crestas se encuentran en su interior, y entre ellas está la matriz mitocondrial; acá se encuentra una gran diversidad de enzimas, necesarias para la respiración; contiene también moléculas de ADN, ribosomas, ARNt y enzimas. Llevan a cabo la respiración aerobia, y están relacionadas con la producción de energía (síntesis de ATP).

Citoplasma

Acá se da síntesis de proteínas y su degradación, así como el desarrollo de la mayoría de las reacciones del metabolismo intermedio de la célula. Posee suspendidos, en él, los diferentes organelos y estructuras celulares. Aporta la mayor parte de la masa de las células; se sitúa entre la envoltura nuclear y la membrana plasmática. Su apariencia es como la de un gel viscoso y está constituido por agua, sales minerales, gran variedad de iones, azúcares, proteínas, ácidos grasos y nucleótidos.

Retículo endoplasmático rugoso
Su función está relacionada con la síntesis y ensamblaje de proteínas; está integrado por un sistema de membranas organizadas en forma de una red y sacos aplanados interconectados; estos se inician en la membrana externa de la envoltura nuclear y están repartidos por todo el citoplasma. Posee apariencia granular, debido a la presencia de cientos de ribosomas, que están adheridos a la cara externa de la membrana.
Retículo endoplasmático liso
Se asemeja al retículo endoplasmático rugoso; sin embargo, es más tubular y no posee ribosomas adheridos, característica que le brinda su aspecto liso. Se encarga de la síntesis de lípidos; interviene en la detoxificación y participa en el almacenamiento del calcio. La cantidad que haya de este depende de las funciones que realice la célula; por ejemplo: en el hígado es más abundante y aumenta de acuerdo con el consumo de sustancias tóxicas.

Nota: Elaboración propia.

Ciclo celular

El término “ciclo celular” se puede describir como una sucesión de etapas por las que una célula cumple su vida. El “nacimiento” de una célula se da a partir de la división de una ya existente, pasa por un conjunto de etapas donde crece, duplica su tamaño y, finalmente, se divide para dar lugar a dos células hijas, que repetirán de nuevo el ciclo previamente mencionado. Sin embargo, este no es un proceso que involucre la vida de todas las células en el organismo, ya que muchas células no se dividirán nunca, como las neuronas, y otras nacerán, no de la división, sino de la fusión de dos células, como es el caso donde se fusionan dos gametos para generar un cigoto y crear un organismo nuevo. (Megías, Molist & Pombal, 2017)

Dentro del mundo celular se distinguen dos grandes tipos de células en los organismos pluricelulares: células somáticas (no producirán gametos) y células germinales (sí lo hacen). Esta distinción es importante, ya que las células germinales son capaces de dar lugar a los gametos por un proceso conocido como meiosis; de esta forma se logran conseguir cuatro gametos haploides a partir de una célula diploide. Las células somáticas cuentan con la

característica de que cuando proliferan terminarán su ciclo celular dividiéndose y convirtiéndose en dos células hijas, transmitiendo exactamente la misma información génica que su antecesora, por un proceso que se conoce como mitosis. La muerte de las células suele ser por daños que quedan por fuera de lo que el organismo puede controlar; por ejemplo: la muerte del propio organismo. (Megías, Molist & Pombal, 2017)

El ciclo celular pasa por una serie de etapas denominadas: G1 (intervalo o “gap”), S (síntesis), G2 (intervalo o “gap”) y M (mitosis). Esta secuencia se mantiene en prácticamente todas las células que proliferan, y solo ocasionalmente alguna de las fases es omitida. Las fases G1, S y G2 conforman parte de la denominada interfase. Ocasionalmente ocurren errores en el ciclo de vida normal de ciertas células, que escapan a las regulaciones del ciclo celular y se dividen sin control; estas son las células cancerosas. (Megías, Molist & Pombal, 2017)

Fase G1

Es la primera por la que pasa una célula. Se considera la etapa más larga y variable; acá se produce un crecimiento celular en el que se procura alcanzar el tamaño óptimo. Existe un sistema de regulación molecular, denominado punto de control, que se encarga de impedir que la célula comience la siguiente etapa; en este caso, la fase S, si no se han alcanzado todos los requisitos necesarios para avanzar en su ciclo de vida. Hay que considerar que no todas las células de un organismo adulto van a estar proliferando de manera continua; lo que realmente ocurre es que la mayoría detiene su ciclo de vida para realizar una función en específico. En esta parada del ciclo celular pueden estar un tiempo determinado y luego volver a reemprenderlo, o permanecer en esta fase para siempre. (Megías, Molist & Pombal, 2017)

Durante esta fase, la célula pasa por una comprobación, en el que verifica si las condiciones externas e internas son adecuadas para continuar con el ciclo celular. En un organismo metazoo (con características tales como ser formado por células eucariotas, que posteriormente formarán estructuras más complejas), el progreso normal del ciclo celular está influenciado por señales provenientes del exterior. Por otro lado, las señales internas cumplen la función de informar acerca del estado de salud de la célula. En caso de que todas

las señales luzcan propicias para la célula, esta crecerá en tamaño y se preparará para entrar en la fase posterior. (Megías, Molist & Pombal, 2017)

Lo habitual es que la mayoría de las células pertenecientes a un organismo pluricelular ya adulto no se estén dividiendo constantemente, sino más bien que detienen su ciclo celular en esta fase, ya sea temporal o permanentemente. Este hecho supone que la célula se va a diferenciar, quedar estática en cuanto a una posible evolución (estado quiescente), a sufrir un periodo en el cual se encuentra susceptible a estímulos como estrés o daño (senescencia), o a morir por apoptosis. (Megías, Molist & Pombal, 2017)

En el momento que la célula quede detenida es esta fase en forma quiescente, se dice que está en una fase denominada G₀. Desde este estado de quiescencia, o incluso ya con la célula completamente diferenciada, en algunos casos se puede retomar el ciclo celular. En la fase G₁ se toman decisiones importantes, y estas dependen de puntos de control que la célula debe ir pasando, para llegar a la fase S. Cuando uno de ellos no se supera, se afirma que dicha célula decidió; en caso de que no se detenga en ninguno se dividirá, siendo este el camino a seguir (Megías, Molist & Pombal, 2017)

Existen moléculas reguladoras en la base de los puntos de control; estas son las que monitorean la progresión del ciclo celular; se les conoce como quinasas dependientes de ciclinas o "Cyclin-dependent kinases" (CdKs). Han sido descubiertos diferentes tipos de estas en las células eucariotas; tienen el requisito de estar unidas a unas proteínas denominadas ciclinas, para poder funcionar mediante activación por fosforilación. Al ser activadas, estas proteínas son responsables de activar, también, un número considerable de sustratos mediante fosforilación; partes de estos sustratos son las que se encargan de inhibir el avance del ciclo celular, impidiendo que el ciclo progrese. Estas ciclinas son sintetizadas de forma periódica durante el ciclo celular, y se han encontrado hasta 16 variedades en las células del tipo eucariota, siendo las que más influyen en el ciclo celular las A, B, D y E. (Megías, Molist & Pombal, 2017)

Las ciclinas D y E presentan un énfasis importante especialmente en el avance de fase G₁. Los complejos que estas forman (CdK/ciclina D y Cdk/ciclina E) actúan activando, mediante fosforilación, al factor de transcripción retinoblastoma (Rb), que es integrante del

último punto de control de la fase G1. Este último punto de control, en el que se da la fosforilación de Rb, es denominado punto de restricción, dado que si se logra pasar se entra inmediatamente en la fase S. Este punto representa vital importancia, porque es donde la célula toma la decisión sobre si se divide o no. (Megías, Molist & Pombal, 2017)

En el caso de que Rb esté desfosforilado, se impide el avance del ciclo celular, ya que se reprimiría la expresión de los genes indispensables para entrar en fase de síntesis; en el caso contrario, cuando es fosforilado específicamente por las CDKs-ciclina, activa un factor denominado E2F, el cual se encarga de permitir que se expresen los genes implicados en el proceso de replicación del ADN, así como en la división centrosómica en células de los animales. Toda esta intercomunicación molecular integra condiciones celulares, que informan sobre un posible daño a nivel de ADN durante la segregación de cromosomas, o bien en el periodo de crecimiento celular posterior, también se informa si el tamaño de la célula es el ideal. En caso de que todo lo previo sea correcto, dicho punto será superado, y dará comienzo la fase S. (Megías, Molist & Pombal, 2017)

Fase S o de síntesis

Esta es una etapa donde se da la duplicación del ADN. Debido a la gran longitud de las hebras del ácido que forma un núcleo eucariota, se considera compleja. Además, la replicación del mismo debe cumplir con dos requisitos importantes: una única replicación y cometer la menor cantidad de fallos, ya que cualquier error en la copia del ADN puede generar daños letales, que se arrastran en células hijas o, en el peor de los casos, la totalidad del organismo. Esta fase comienza en el momento que se rebasa el punto de restricción ubicado en la fase G1. Lo que se pretende conseguir, al final de este lapso, es la replicación del ADN y duplicación de los centrosomas. (Megías et al., 2017)

Con respecto al proceso de replicación de ADN, es prudencial conocer que este está conformado por dos cadenas de desoxirribonucleótidos. Ambas cadenas están unidas por enlaces del tipo puente de hidrógeno; estos se establecen entre bases complementarias (adenina-timina, citosina-guanina), formando una estructura de doble hélice. Las dos cadenas están dispuestas de forma antiparalela entre sí. Esto se explica utilizando los conceptos de 3' y 5', disponiendo que el extremo 3' de una cadena está al lado del 5' de la otra. Es decir, un

extremo de la doble cadena posee un extremo 3' de una cadena y uno 5' de la otra. En el proceso de duplicación del ADN, se deben separar las dos cadenas mediante la ruptura de los puentes de hidrógeno y generar un copiado de forma simultánea, (Megías et al., 2017)

El ADN que se encuentra en una célula eucariota no experimenta un copiado empezando por un solo punto, debido a que el tiempo que llevaría sería muy prolongado; más bien se da desde múltiples sitios a la vez; a estos se les conoce como “orígenes de replicación”. Además, la célula dispone de un mecanismo esencial altamente efectivo, el cual logra que un origen de replicación se active más de una vez. Este consiste en dos pasos; en el primero se orquesta la maquinaria molecular necesaria para iniciar el proceso de copia, y el segundo paso “otorga un permiso” para comenzar la replicación. Si esto no se diera de esa forma, se produciría más de una copia, lo que se consideraría fatal para la vida normal del organismo. (Megías et al., 2017)

Es indispensable saber que, para el inicio de la replicación, las cadenas se separan; esto no indica rompimiento, sino que ambas son separadas por una enzima llamada helicasa. Una vez que quedan las cadenas libres, se une una enzima denominada primasa; mediante esta acción se sintetizará un pequeño fragmento de ARN de aproximadamente 10 nucleótidos complementarios a una secuencia de la cadena de ADN. Estas pequeñas secuencias de ARN reciben el nombre de cebadores o "primers". Entonces se reclutan otras enzimas, las polimerasas, específicamente δ y ϵ , las cuales se tienen la misión de añadirse al extremo 3', donde se ubican los desoxirribonucleótidos complementarios en la dirección del extremo 5' de la cadena copiada. (Megías et al., 2017)

La finalidad del proceso es crear una cadena nueva complementaria a cada una de las existentes previamente. Debido a eso, se dice que la replicación cuenta con la característica de ser semiconservativa, ya que logra superponer una cadena nueva sobre una antigua. Un proceso adicional es el momento en el que se da la eliminación del cebador de ribonucleótidos, acción llevada a cabo por las ARNasas. El espacio será llenado por el copiado realizado por las ADNpolimerasas, ya que estas vienen copiando desde un origen de replicación situado más atrás en la cadena. (Megías et al., 2017)

Inicialmente, la apertura de la doble cadena de ADN genera la creación de una horquilla de replicación. Desde ese momento y a partir de ella, se copiarán las cadenas en ambas direcciones. No obstante, las ADN polimerasas añadirán desoxirribonucleótidos únicamente en dirección 5' → 3', lo que corresponde a 5' a 3' de la cadena copiada. Ello implica que la copia en la dirección opuesta (3' → 5') necesita de un proceso medianamente más complicado. De esta forma, se irán añadiendo continuamente cebadores distanciados entre ellos en la zona de apertura de la doble hélice, y serán las ADNpolimerasas las encargadas de llenar los espacios entre estos cebadores con nucleótidos complementarios, siempre en dirección a 3'. (Megías et al., 2017)

El proceso implica la constante creación de cebadores, así como la copia de ADN, eliminar cebadores más antiguos, copiar el espacio dejado por ellos por las ADN polimerasas y se concluirá con el sellado de los segmentos de ADN con las enzimas ligasas. Fragmentos de Okazaki, es como se les conoce a estos fragmentos de ADN que se sintetizan de manera periódica, y son ligados entre sí para formar una cadena continua. Es crucial saber que no todo el ADN se está replicando a la vez. Está estimado que en la fase S se copia entre un 10-15 % del ADN total. Los sistemas de control permiten detener el copiado del ADN en caso de detectar roturas. (Megías et al., 2017)

Como ya se sabe, G2 es otra etapa de crecimiento; acá se acumulan progresivamente aquellas moléculas cuyas actividades serán necesarias durante la fase M; es más breve que G1, eso sí; la importancia de la primera mencionada es que mediante los componentes producidos, se garantiza una etapa mitótica exitosa, y con base en esto, se logra la división celular adecuada. (Megías et al., 2017)

Lo normal es que G2 se considere como un estado de tránsito entre las fases S y M, lo cual es subestimar, ya que se ha comprobado que, durante esta etapa, se comprueba si hay errores en la replicación del ADN, y si se ha producido su duplicación de manera correcta. En caso de que estos defectos sean detectados, la célula no tendrá permitido ingresar en la fase M; por lo tanto, el ciclo celular será detenido, y su continuación será hasta que los daños sean reparados o el ADN sea copiado de la manera adecuada. Ahora bien, se puede entender como coherente, que la efectividad de estos mecanismos es crítica para la célula, debido a

que las incongruencias no detectadas pasarán irrevocablemente a las células hijas (Megías et al., 2017)

Además del crecimiento que presentan las células en esta etapa, se dará el desplazamiento de los centrosomas duplicados durante la fase S, hacia lugares opuestos de la célula, para dar paso a la posterior formación del huso mitótico. Se postula que el límite entre las fases G2 y M no está del todo esclarecido; sin embargo, algunos autores especulan que esta progresión se da en la mitad de la profase mitótica. Más allá de eso, el fin de la fase G2 estará mediado por la intervención de una enzima quinasa dependiente de ciclina (CdK) tipo 1 y por la ciclina B1. La relevancia de la ciclina B1 consiste en que, en conjunto con otras proteínas y fosfatasa, determinarán si se continúa a la fase de mitosis, convirtiéndose así en un punto de control. (Megías et al., 2017)

Fase M o mitosis

Desde el punto de vista que se da la mayor reordenación de los componentes celulares, es quizás la etapa más compleja. En este paso, habrá muchos procesos que se activarán y propagarán en conjunto. El proceso de mitosis se divide, a su vez, en varios procesos consecutivos por los que el ADN atravesará. Sus nombres son:

- Profase.
- Metafase.
- Anafase.
- Telofase.

Durante ellas, el ADN se compacta, genera cromosomas, se organizan y segregan, y finalmente sufren un proceso de descondensación, que forma el núcleo de cada una de las células hijas. Como bien se mencionó, hay procesos que se darán simultáneamente, los cuales son: rotura de la envuelta nuclear, formación del huso mitótico, reparto de componentes citoplasmáticos, entre otros. Si bien, la culminación de la fase G2 no está clara, la fase M sí tiene delimitado su final, y es justamente en la citocinesis (separación del citoplasma), este último proceso, es el responsable final de generar la división celular, generando la creación

de dos nuevas células; esto acompañado de un estrangulamiento a nivel de citoplasma de la célula progenitora, mediante un anillo de actina. (Megías et al., 2017)

El objetivo primordial de la mitosis la encamina a repartir el total disponible de cromosomas entre las dos células hijas, y sus fases van a relacionarse con lo que ocurre a nivel cromosómico; específicamente son: compactación, formación/movimiento y descondensación de los cromosomas. Aunque la gran parte de los procesos que comprende la división se basan en cambios en la cromatina, es vital tener en cuenta que los orgánulos y demás componentes celulares también sufren procesos de reacomodo, referentes a la organización que presentaban en las fases G1, S y G2 del, y su futuro reparto entre las células hijas. (Megías et al., 2017)

El proceso de mitosis implica un cambio drástico celular y la formación del huso mitótico, una estructura que la conforman microtúbulos y cromosomas. Específicamente, en las células animales, se van a ubicar centrosomas en polos opuestos de la célula que se esté dividiendo, para así brindarle la estabilidad idónea al huso que se está formando. Parte de las características, acá, es que existen dos formas de mitosis: abierta y cerrada, respectivamente.

Mitosis abierta y mitosis cerrada

La primera se caracteriza por el hecho de que en la formación del huso mitótico se ve implicada una desorganización que genera la conocida envoltura nuclear, mientras que, en el caso de la mitosis cerrada, la formación del huso mitótico tiene lugar en el interior del núcleo, y la envoltura nuclear no tiene que llegar a romperse por ningún motivo, pero sí se desfigura para formar dos núcleos nuevos. Así mismo, el citoplasma no entra en contacto con los cromosomas. Aunque todo apunte a que estos dos tipos de mitosis son sistemas totalmente diferentes, existen formas transitorias en las que la envoltura nuclear es parcialmente conservada y en otros casos incluso, el huso se forma en el citoplasma, pero la envoltura se conserva intacta. (Megías et al., 2017)

Profase

Comienza cuando se da la condensación del ADN, de manera que, al aislarse las cromátidas, estas llegan a ser visibles. Se teoriza que dicha condensación parece estar favorecida por la adición de grupo fosfato a las histonas que componen la cromatina. Al

hablar del citoplasma, debe haber la consciencia de que también se producen acontecimientos; uno de estos es que se da una desorganización parcial de los filamentos del citoesqueleto, además de pérdida de adhesividad, lo que provoca que las células adquieran la característica forma redondeada al entrar en mitosis. Ya yendo hacia el final de la fase de síntesis, la célula duplica su centrosoma. (Megías et al., 2017)

Al iniciarse la profase, los dos centrosomas celulares viajan a polos opuestos dentro del espacio celular, y estos son conducidos por proteínas motoras. Una vez que encuentran una zona adecuada, ambos entran en un proceso de polimerización, y posteriormente organizan un sistema de microtúbulos con características necesarias para formar el huso mitótico como paso final, las cuales consisten en una alta inestabilidad dinámica y alternancia entre crecimiento y decrecimiento. Durante este lapso, los orgánulos se fragmentan y disminuye enormemente el tráfico vesicular; tal es el caso del retículo endoplasmático y el aparato de Golgi. (Megías et al., 2017)

Se distingue una fase denominada prometafase; en esta se empieza a desorganizar la envoltura nuclear, la cual se fragmenta en pequeñas partes, a consecuencia de la fosforilación que se da en las proteínas constituyentes de la lámina nuclear. Una vez ocurrido esto, los microtúbulos pueden penetrar entre las cromátidas; estas al principio presentan una cromatina poco empaquetada, pero se convierten rápidamente en cromosomas por compactación. Se forman uniones entre los extremos de los microtúbulos con lugares específicos de los cromosomas llamados cinetocoros, los cuales están ubicados en los centrómeros. (Megías et al., 2017)

En cada uno de los cromosomas se encuentran dos cinetocoros; los microtúbulos que se enlazan con estos se denominan cinetocóricos. Dado que los cinetocoros están orientados en lugares opuestos, los dos centrosomas tienen la misión de enviar microtúbulos que contacten un mismo cromosoma. Otros microtúbulos, aunque partan de centrosomas opuestos, no llegan a interactuar con la cromatina, sino que la contactan con sus extremos, deteniéndose la inestabilidad dinámica. Estos microtúbulos reciben el nombre de polares. (Megías et al., 2017)

Metafase

Al concluir la profase, o en su defecto, la prometafase, las cromátidas hermanas se encuentran unidas; además, están unidas a los microtúbulos cinetocóricos. La formación de los cromosomas se da debido a la unión de las dos cromátidas hermanas; dicha unión se da al ser desplazadas hacia el centro del huso mitótico, colocadas de manera equidistante a los dos centrosomas, formándose la estructura en el centro de la célula. (Megías et al., 2017)

La acción de acortamiento y alargamiento de los microtúbulos es lo que genera los desplazamientos de los cromosomas al ecuador de la célula, y a veces se desplazan temporalmente fuera de esta. Ello deja en evidencia la interacción que mantiene a los microtúbulos adheridos a cada centrosoma; también interviene la labor de las proteínas motoras. (Megías et al., 2017)

El tan mencionado huso mitótico es una maraña de microtúbulos, proteínas asociadas a los microtúbulos, “MAPs”, por sus siglas en inglés y proteínas motoras, específicamente dineínas y quinesinas. Aunque se explica que su formación se da durante la profase, este adquiere su forma definitiva durante la metafase, donde algunos de los extremos pertenecientes a los microtúbulos se integran en dos polos separados en la célula, y los extremos restantes, que parten de ambos polos, contactan con los cinetocoros de los cromosomas. (Megías et al., 2017)

Desde los polos también parten otros microtúbulos. Existen otros tipos de microtúbulos; estos también parten desde los polos y se denominan astrales o áster; la particularidad que presentan es que van en dirección opuesta a la placa ecuatorial y, además, sus extremos contactan con la zona del citoplasma, que está más conjunta a la membrana plasmática. Otro tipo de microtúbulos se denominan interpolares, que se encuentran entre los microtúbulos cinetocóricos; la diferencia es que no contactan con los cromosomas. (Megías et al., 2017)

Anafase

Comienza cuando se da la ruptura de las conexiones establecidas entre cromátidas hermanas a nivel del centrómero; esto logrado gracias a la participación de proteasas, de

manera que cada cromátida irá hacia cada centrosoma. Se cuenta con una velocidad del desplazamiento de 1 μm por minuto. Existen dos etapas:

Anafase A y Anafase B

En la primera mencionada, los microtúbulos cinetocóricos se acortan mediante despolimerización, mientras que en la anafase B, son los mismos centrosomas que se separan entre sí, por el empuje de los microtúbulos polares; de esta forma se favorece aún más la separación de las cromátidas. La elongación de los polares acompaña al proceso de separación de centrosomas, contribuyendo con la fuerza de las proteínas motoras, que genera como resultado el deslizamiento de unos microtúbulos polares sobre los otros. También se estipula que otras proteínas motoras se unen a los microtúbulos astrales y contactan con la corteza celular, halando de los centrosomas. (Megías et al., 2017)

Telofase

La importancia de esta fase es que acá se organiza nuevamente la envoltura nuclear alrededor de cada conjunto de cromátidas, que hayan tenido que migrar hacia cada uno de los centrosomas, formando la zona nuclear de las dos células hijas. Esto es llevado a cabo gracias a un proceso de desfosforilación de las proteínas, que constituyen la lámina nuclear. También se da la formación de poros nucleares, y las cromátidas sufren descondensación. (Megías et al., 2017)

Citocinesis

Consiste en el estrangulamiento de la célula, con el fin de generar la división del citoplasma, provocando así, la fisión y fusión de la membrana plasmática, dando como resultado dos células independientes; algunos autores la incluyen como una etapa de la telofase. Lo adecuado es que esta separación tenga lugar tras la segregación de los cromosomas; en caso contrario, podría dar lugar a ploidías; en otras palabras, generar células hijas con desigual cantidad de cromosomas. Aunque este proceso sea desigual en animales, plantas y hongos, se sigue una serie de etapas en común, las cuales son:

Elección del plano de división.

Ensamblaje de la maquinaria de división.

Separación celular.

Desde el plano de las células animales, la división que se va a producir viene determinada por la orientación del huso mitótico; a su vez, la primera señal observable de que se va a dar arranque al proceso de citocinesis es la formación de un surco en la superficie celular, denominado surco de escisión, el cual es perpendicular al huso mitótico y se sitúa en una posición ecuatorial. Este surco se llega a producir por acción de los filamentos de actina y miosina, que de manera conjunta forman el denominado anillo de escisión. El ensamblaje de dicho anillo se comienza a dar hacia el final de la anafase. (Megías et al., 2017)

Al igual que se da durante la contracción muscular, ocurre un desplazamiento de filamentos de actina sobre otros, los cuales son los responsables directos de producir el fenómeno de estrangulamiento. El anillo que se forma, claramente no llega a ser permanente; solo existe durante el lapso que se está produciendo la citocinesis, para después desaparecer. (Megías et al., 2017)

Es indispensable que se eliminen los residuos del huso mitótico que hayan quedado durante el estrangulamiento, para completar la citocinesis de la manera correcta, además de desorganizar el propio anillo, romperse y sellarse las membranas plasmáticas. De un tiempo para acá, se ha visto una semejanza entre células animales y vegetales; esta es porque el tráfico vesicular participa en la finalización de la citocinesis, lo que implica la necesidad de que más membrana y moléculas lleven a cabo la rotura y sellado de la membrana plasmática. (Megías et al., 2017)

Cáncer

Es una enfermedad que se caracteriza por la multiplicación celular descontrolada y constante, que consigue escaparse de los mecanismos de control del organismo, y presenta un comportamiento invasivo, al que se le conoce como metástasis. Una de sus cualidades es que altera las vías de transducción de señales mitógenas, el ciclo celular y los mecanismos apoptóticos. Se le considera un conjunto de enfermedades relacionadas. Es importante saber que, en todos los tipos de cáncer, existe la posibilidad de que se diseminen las células a otros espacios. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Un aspecto del cáncer, que definitivamente no conviene, es que este puede empezar desde casi cualquier lugar del cuerpo humano, el cual posee una cantidad extrema de células, estando constituido por trillones de estas. Lo normal es que las células humanas crezcan y se dividan para formar nuevas células, a medida que el cuerpo las vaya necesitando. En el momento que las células envejecen o se dañan, llegan a morir, y células nuevas las remplazan. Lo que ocurre cuando se padece de cáncer, es que este importante proceso se descontrola, y a medida que las células se hacen más y más anormales, las células viejas o dañadas sobreviven cuando deberían estar muriendo, y células nuevas se forman aun sin ser necesarias. Estas células adicionales pueden dividirse sin ser controladas, y pueden formar masas que se llaman tumores. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Estadísticas del cáncer a nivel mundial

Mediante cifras y frecuencias, se ha comprobado que el cáncer posee grandes repercusiones en las sociedades de todo el mundo. Las estadísticas que se rescatan del cáncer describen cómo este afecta a un grupo de personas, y ofrecen una imagen de cómo ha ido evolucionando esta condición a través del tiempo, así como la carga que representa. Las estadísticas, puntualmente, pueden decir asuntos, como cuántas personas reciben un diagnóstico de cáncer y mueren por la enfermedad anualmente, el número de individuos que actualmente están viviendo después de un diagnóstico de cáncer, información tal como la edad promedio al momento del diagnóstico y a manera de seguimiento, la cantidad de personas que todavía están vivas en un momento dado después del diagnóstico. Claro está que también puede indicar sobre diferencias entre grupos de personas definidas por edad, sexo, grupo racial y étnico, ubicación geográfica y otras categorías. (Portal web del Instituto Nacional del Cáncer, 2018)

A pesar de que las tendencias estadísticas, por lo general, no corresponden de manera directa a pacientes individuales, se consideran vitales para que gobiernos, profesionales de salud e investigadores comprendan mejor las repercusiones que tiene el cáncer en la población y, posteriormente, diseñen estrategias que ayuden a abordar los desafíos que representa el cáncer para toda la sociedad en su conjunto. Otra utilidad de las estadísticas es

que sus tendencias son importantes para medir el éxito de los esfuerzos realizados, en procura de controlar y atender el cáncer (Portal web del Instituto Nacional del Cáncer, 2018)

Estadísticas relacionadas con el cáncer a nivel mundial

Es una de las causas principales de muerte alrededor del mundo.

En el 2012 se detectaron 14,1 millones de casos nuevos.

El 57% de esos casos ocurrieron en Centroamérica y partes de África y Asia.

El 65 % de las muertes por cáncer de ese año ocurrieron en estas regiones.

Se calcula que aumenten a cerca de 23,6 millones los nuevos casos de cáncer para el 2030. (Portal web del Instituto Nacional del Cáncer, 2018).

Es la segunda causa de muerte en el mundo.

En 2015, ocasionó 8,8 millones de fallecimientos.

Alrededor de una de cada seis defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad.

Aproximadamente el 70% de las muertes por cáncer que son registradas, se dan en países de ingresos medios y bajos.

El tabaquismo es el principal factor de riesgo, y causa más de la quinta parte de las muertes.

Las infecciones oncogénicas, (virus de las hepatitis o papilomavirus), ocasionan el 25% de los casos de cáncer en los países de ingresos medios y bajos.

La detección de cáncer en una fase avanzada, y la falta de diagnóstico y tratamiento, son problemas frecuentes.

En el 2017, el 26% de los países de ingresos bajos informaron que la sanidad pública contaba con servicios de patología para atender a la población en general.

El impacto económico del cáncer es sustancial y va en aumento.

Las metástasis son la principal causa de muerte por cáncer.

El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo. La lista de los cinco tipos que causan mayor cantidad de fallecimientos son los siguientes:

Pulmonar.

Hepático.

Colorrectal.

Gástrico.

Mamario.

Estadísticas del cáncer a nivel nacional

Cuando se habla del cáncer, existen dos aspectos importantes y más utilizados, en los cuales se deben enfocar para realizar un análisis, los cuales son la incidencia, que se refiere a la influencia que tiene el cáncer sobre la salud de la población y la mortalidad, la cual cuenta la cantidad de personas que han fallecido en algún lugar o período, por causas asociadas al cáncer.

Es normal que día con día aparezcan más casos de personas padeciendo este tipo de patologías, y con ello asociada la mortalidad. El envejecimiento y aumento de la población pueden ser razones por las cuales ha existido un aumento de los últimos años, tanto en Costa Rica como en otros países, se ha notado este incremento en los diagnósticos de personas con cáncer, y una disminución muy notoria en la mortalidad; esto puede ser debido al avance de la tecnología y los diagnósticos precoces, además de la eficiencia en las terapias oncológicas.

Sin embargo, lo anterior no hace referencia para hacer caso omiso a la mortalidad; tanto la disminución en los fallecimientos, como el aumento en la incidencia, son temas importantes que se deben analizar, con el fin de encontrar un resultado positivo; como lo fue en el 2014, con la firma del Acuerdo Nacional para el abordaje integral de las enfermedades crónicas no transmisibles y obesidad, cuyo fin es amparar la disminución de la mortalidad por enfermedades no transmisibles.

Estudios realizados en el 2014 por el RNT (Registro Nacional de Tumores), determinaron que nueve tumores malignos fueron los que se ubicaron en el nivel más alto de

los casos, concentrando el 76 % de los casos consignados en el RNT, siendo el tumor maligno de piel el que tuvo la mayor incidencia, protagonizando casi el 25% de los tumores diagnosticados en ese año. Por otro lado, al revisar los datos de mortalidad, el tumor maligno de estómago, desde hace varios años, se presenta como la principal causa de muerte entre los individuos que fallecieron por algún tipo de cáncer, específicamente el 14% del total de defunciones por neoplasias en el 2016. Además, se menciona que tanto el cáncer de mama como el de próstata tienen niveles altos, tanto en las tasas de incidencia como en las de mortalidad, posicionándose en segundo y tercer lugar en ambos indicadores, seguidos por el de bronquios y colon, repitiéndose este mismo modelo en diferentes países del mundo.

Otro análisis, realizado por la institución, muestra que las mujeres poseen el mayor índice en la tasa de incidencia, mientras que los hombres, por el lado de la tasa de mortalidad, presentan valores superiores. Quedan explicadas por cuatro razones por qué se da esa diferencia en lo mencionado anteriormente, las cuales se muestran a continuación:

- a. Las mujeres tienen una necesidad objetiva de servicios de salud mayor que los hombres, debido a la atención requerida para anticoncepción, embarazo, parto y puerperio.
- b. En comparación con los hombres, las mujeres presentan tasas más altas de morbilidad y discapacidad a lo largo de la vida y, por su mayor longevidad, tienen mayores probabilidades de sufrir enfermedades crónicas asociadas con la edad.
- c. La autopercepción de la enfermedad es más frecuente entre las mujeres que entre los hombres, y esta diferencia se mantiene en diferentes culturas, regiones geográficas y estratos socioeconómicos.
- d. La socialización diferencial de mujeres y hombres influye sobre sus actitudes y conductas de búsqueda de atención de salud.

Al analizar lo anterior, se puede concluir que la causa principal, por la cual los hombres poseen mayores porcentajes en las tasas de mortalidad, es debido a que se realizan diagnósticos cuando sienten algún síntoma, que, en la mayoría de las situaciones, la enfermedad ya está avanzada.

Incidencia y mortalidad por cáncer en los hombres

Los cánceres que se ha diagnosticado con más frecuencia en los hombres, han sido en primer lugar el de piel, luego próstata, seguido por estómago, colon y pulmón. Específicamente la incidencia con una tasa ajustada por cada 100.000 hombres, en el 2012 en orden descendente, se muestra de la siguiente manera:

Piel (49,48).

Próstata (44,92).

Estómago (17,26).

Colon (8,36).

Pulmón (7,25).

Tabla 2. Incidencia de Tumores Malignos en la Población Masculina, Según Región Anatómica, Para el Año 2012. (Tasas Estandarizadas por Edad por 100 000, Método Directo, Población Mundial Estándar)

LOCALIZACION	PROVINCIA DE OCURRENCIA							
	COSTA RICA	SAN JOSE	ALAJUELA	CARTAGO	HEREDIA	GUANACASTE	PUNTARENAS	LIMON
PIEL	49,48	60,22	53,54	48,79	35,58	14,98	54,57	23,07
PROSTATA	44,92	52,79	41,09	58,72	39,07	26,03	33,45	26,81
ESTOMAGO	17,26	20,33	16,45	18,04	10,89	11,18	17,03	7,91
COLON	8,36	12,45	8,46	7,71	5,12	3,86	4,52	2,61
SISTEMA HEMATOP.	6,81	8,38	4,55	6,21	1,78	9,65	5,27	7,64
GANGLIOS LINFAT.	8,13	10,61	5,86	9,18	2,81	5,71	3,80	9,23
PULMON	7,25	8,23	6,09	9,99	7,39	5,49	3,63	3,90
TESTICULO	3,26	4,20	2,64	8,22	2,42	0,93	1,10	0,00
VEJIGA	4,84	6,28	5,28	4,98	4,09	1,77	2,43	0,94
RECTO	3,95	5,50	2,10	4,09	3,27	2,96	5,05	1,14

Nota: Registro Nacional de Tumores.

Como se vio reflejado, el cáncer de piel continúa mostrando una tendencia creciente, por lo que es vital insistir en las medidas de prevención conocidas como, por ejemplo, evitar o al menos protegerse ante la exposición a los rayos ultravioleta, más que todo en edades tempranas y en personas más vulnerables, por ser de piel blanca y ojos claros. Por otro lado, dicho incremento también puede estar asociado a las campañas de detección y comunicación sobre el tema de los últimos años.

La tendencia del cáncer de estómago presenta una decadencia sostenida, alcanzando en el 2012 una tasa de 17,26 por 100.000 hombres, la más baja registrada desde el 2000. Esto es reflejo del trabajo de prevención, como es el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. El cáncer del sistema hematopoyético reticuloendotelial presenta un comportamiento oscilante en cuanto a su tendencia, ocupando las más altas en los años 2003, 2004 y 2010. Por el lado del cáncer de colon, presenta una tendencia con escasas variaciones en los últimos 10 años, exceptuando el 2006, pues acá se observa un descenso de la tasa. El cáncer de pulmón presenta una tendencia al descenso, alcanzando tasas inferiores a 8 por cada 100.000 varones en los años 2008 y 2012.

Al analizar la distribución geográfica de la incidencia del cáncer en el 2012, se encuentra que las provincias con mayor incidencia para cáncer de próstata son Cartago, con una tasa ajustada de 59 casos nuevos por 100.000 hombres, seguida de la provincia de San José, con 53, y en tercer lugar Alajuela con una tasa de 41.

Con respecto al cáncer de estómago, las mismas dos provincias presentan tasas superiores a la nacional, San José con una tasa ajustada de 20 casos nuevos por 100.000 hombres, Cartago con una tasa de 18. Para el cáncer de pulmón, Cartago es la provincia de mayor incidencia, 10 casos nuevos por 100.000 hombres, seguida de San José con 8 y en tercer lugar Heredia con 7. El comportamiento anterior puede obedecer a una mayor accesibilidad a servicios de salud y exámenes-diagnósticos, aunque otros factores también pueden asociarse con esa mayor incidencia, tales como factores genéticos, alimentación, nivel de conocimiento de la población y la exposición a determinados factores de riesgo.

El cáncer de próstata, ubicado en la segunda posición, según un análisis por distribución geográfica, determina que la provincia de Cartago es la que presenta más casos sobre este, en segundo lugar, San José y de tercero Alajuela.

El cáncer de estómago, ubicado en la tercera posición, presenta una disminución; esto gracias a la prevención con el tratamiento para la *Helicobacter pylori*; este cáncer en el análisis muestra que las provincias de San José y Cartago son las de mayor incidencia. Además del cáncer de pulmón, que pasó del cuarto en el 2000 al quinto lugar en el 2012, en

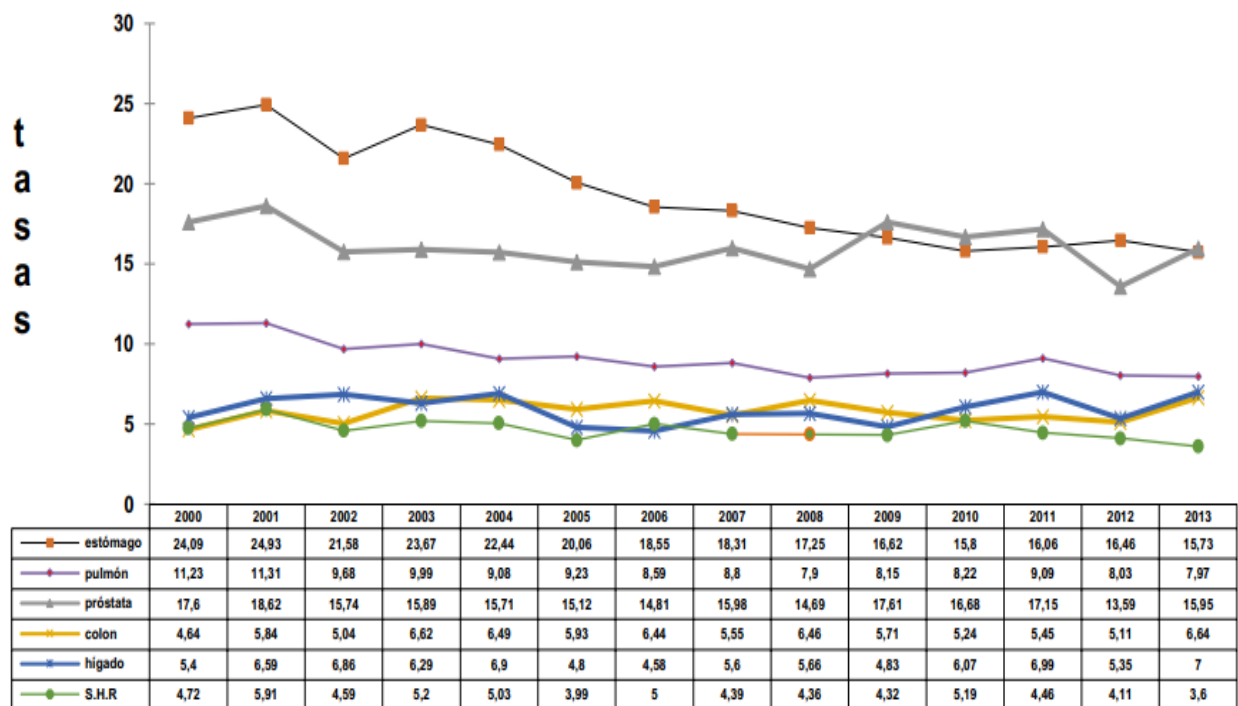
este caso Cartago vuelve a obtener el primer puesto y San José con el segundo, Heredia se encuentra en el tercero.

Mortalidad en los hombres

En el orden de cánceres que han causado más fallecimientos, se encuentra al cáncer de próstata de primer lugar, seguido del cáncer de estómago, luego el de pulmón, hígado, colon, y terminando con el sistema hematopoyético y reticuloendotelial.

De acuerdo con el análisis de distribución, se puede determinar una de las provincias que posee mayores casos de mortalidad por cáncer de próstata es Limón, pero, al contrario, posee menor casos de incidencia. Se puede concluir que existen factores muy determinantes, como lo es la accesibilidad a centros de salud, brechas culturales y geográficas.

Figura 3. Mortalidad Anual en Tasa de 100 000 Hombres, a Causa de los Tumores Malignos más Frecuentes Presentados en la Población Masculina de Costa Rica (2000-2013)



Nota: INEC-MINSA

Incidencia y mortalidad en las mujeres

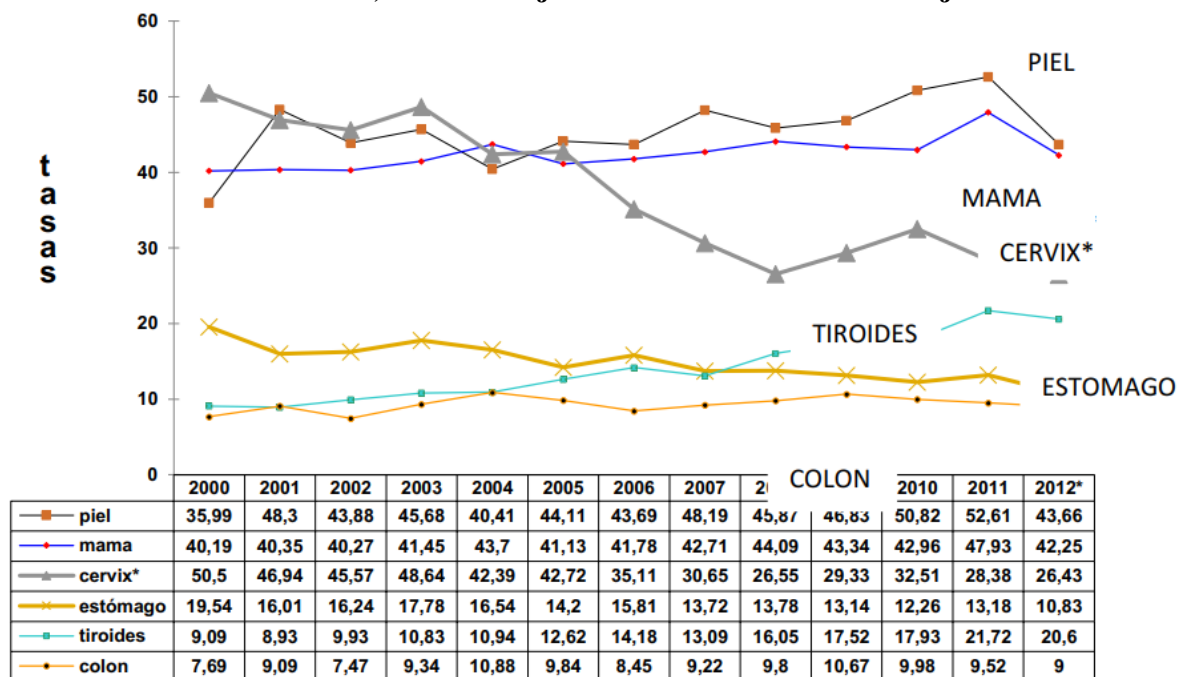
En los cánceres que se han diagnosticado con más frecuencia en las mujeres, se ubican en el primer lugar el de piel, seguido por el de mama, en el tercer puesto el de cérvix, luego tiroides, estómago y, por último, el cáncer de colon.

Según el análisis de la distribución geográfica, el cáncer de piel es más presente en la provincia de Puntarenas; luego San José, y ubicándose en las últimas posiciones, Guanacaste y Limón. En el cáncer de mama se determinó que San José, Cartago y Alajuela presentan los casos más altos.

La incidencia del cáncer de piel, en el 2012, coloca a la provincia de Puntarenas con el primer puesto en cuanto a tasa, 55 casos por cada 100.000 mujeres, seguida por San José con 53. Lejanas a los que algunas personas puedan pensar, las menores tasas se presentan en Guanacaste (13) y Limón con una tasa de 20. Esto es sumamente llamativo, ya que la exposición a rayos ultravioleta en estas provincias es relativamente más alta; sin embargo, en general es una población con piel más morena, lo que podría estar actuando como factor protector.

Al tener de nuevo en cuenta la distribución geográfica en el 2012, esta vez acerca del cáncer de mama, la provincia de San José tiene la tasa más alta, 53 por 100.000 mujeres; le sigue Cartago con 41, y en tercer lugar Alajuela con 38. Guanacaste y Puntarenas presentan las incidencias más bajas.

Figura 4. Incidencia por Tumores Malignos Presentados en Costa Rica Para el Período 2000-2012, en Tasas Ajustadas de Cada 100 000 Mujeres



Nota: Registro Nacional de Tumores

Tabla 3. Incidencia en Tasa de Cada 100 000 Mujeres, de los Tumores Malignos Más Frecuentes Reportada en Costa Rica, Según Zona Anatómica y Provincia Para el Período 2000-2012

LOCALIZACION	PROVINCIA DE OCURRENCIA							
	COSTA RICA	SAN JOSE	ALAJUELA	CARTAGO	HEREDIA	GUANACASTE	PUNTARENAS	LIMON
PIEL	43,66	52,98	49,62	31,00	28,35	13,81	55,44	19,69
MAMA	42,25	52,97	38,21	40,70	35,06	26,94	28,75	28,87
CERVIX	26,43	32,14	21,63	31,71	11,33	33,92	23,03	14,24
TIROIDES	20,60	26,11	14,02	34,92	17,21	7,40	11,97	7,63
ESTOMAGO	10,83	11,33	11,20	13,29	6,06	7,77	12,55	5,90
COLON	9,00	10,32	6,98	9,38	6,44	10,44	6,56	4,52
CUERPO UTERINO	8,54	9,26	7,57	9,61	6,18	8,70	8,98	5,71
GANGLIOS LINF.	6,11	7,03	7,21	5,54	2,60	5,96	5,11	2,58
OVARIO	3,88	4,10	2,55	5,53	4,64	2,07	3,10	4,84
SISTEMA HEMATOP.	4,58	7,33	3,20	3,86	1,15	3,16	3,00	3,18

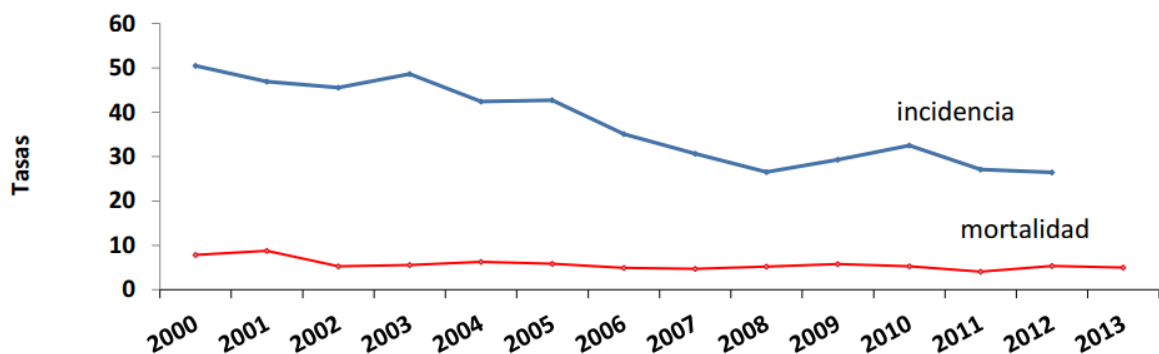
Nota: Registro Nacional de Tumores, Dirección Vigilancia de la Salud, MINSA

Mortalidad por tumores malignos más frecuentes en mujeres

Por este lado, se ubica en primer lugar el cáncer de mama, seguido por el de estómago; luego colon, cérvix, leucemia y, por último, hígado.

En el caso del cáncer de cérvix, se presenta una ligera disminución en la mortalidad, pasando de una tasa de 5,38 por cada 100.000 mujeres el 2012 a 5,02 en el 2013; sin embargo, no se logra disminuir efectivamente la incidencia cuando el cáncer se vuelve invasivo; lo anterior puede estar siendo afectado por problemas de acceso a los servicios de manera oportuna, tanto de capacitación como de tratamiento. En el caso del cáncer de mama, las provincias con mayor mortalidad son San José, ubicando al cantón de Tibás y Cartago, y ubicándose en la última posición Guanacaste.

Figura 5. Incidencia y Mortalidad por Cáncer de Cérvix en Costa Rica Para el Periodo 2000-2013 (Tasa Ajustada Por 100 000 Mujeres)



Nota: INEC, MINSA, Dirección de Vigilancia de la Salud, RNT

Causas de cáncer

Como ya se sabe, el cáncer es producido por la transformación de células de reproducción normal en células tumorales, pasando por un proceso continuo de varias etapas; se suele embocar en la progresión de un daño precancerígeno a un tumor maligno. Esas alteraciones son el resultado de la interacción entre los factores genéticos del paciente y las tres principales categorías de agentes externos, los cuales son:

Carcinógenos físicos (radiaciones ultravioletas e ionizantes).

Carcinógenos químicos (amianto, humo, aflatoxinas, contaminantes presentes en alimentos, y arsénico).

Carcinógenos biológicos (virus, bacterias y parásitos).

Está declarado el envejecimiento como otro factor fundamental en la aparición del cáncer. La llegada de esta enfermedad aumenta muchísimo con el pasar de los años, muy posiblemente porque los factores de riesgo de ciertos cánceres se van aumentando. Esta situación de acumular factores de riesgo se adiciona con la pérdida de eficacia de los mecanismos de reparación celular. (Instituto Nacional del Cáncer, 2018)

Factores de riesgo de cáncer

Los principales factores de riesgo a nivel mundial son los siguientes:

Consumo de tabaco y de alcohol.

Mala alimentación.

Sedentarismo.

Algunas infecciones crónicas frecuentes en países de medianos y bajos ingresos son también factores de riesgo de contraer cáncer. Cerca del 15% de los casos de cáncer diagnosticados en el 2012 se atribuyeron a infecciones, especialmente las causadas por *Helicobacter pylori*, virus de Epstein-Barr, papilomavirus, virus de la hepatitis B y C. En el caso de los tres últimos virus mencionados, estos aumentan el riesgo de contraer cáncer de cuello uterino y de hígado, respectivamente. Además, la infección causada a raíz del VIH aumenta preocupantemente el riesgo de contraer cáncer cervicouterino. (Instituto Nacional del Cáncer, 2018)

Morbilidad del cáncer y cómo reducirla

Se calcula que del 30 al 50% de los cánceres se pueden evitar. Claro que para ello es necesario un conjunto de acciones cruciales; dos de estas son: reducir los factores de riesgo y aplicar estrategias preventivas basadas en información científica. Desde luego, el hecho de prevenir abarca también la detección precoz de la enfermedad y la incorporación de un

adecuado tratamiento de los pacientes. Si esto se da, las posibilidades de recuperación para muchos tipos de cáncer son sumamente esperanzadoras. (Instituto Nacional del Cáncer, 2018)

Modificación y prevención de los factores de riesgo

Estas acciones pueden reducir de forma significativa la carga de cáncer. Los factores de riesgo que se incluyen son:

Consumo de tabaco.

Exceso de peso o la obesidad.

Mala alimentación.

Inactividad física.

Consumo de bebidas alcohólicas.

Infecciones por papilomavirus.

Hepatitis u otras infecciones oncogénicas.

Radiaciones ionizantes y ultravioleta.

Contaminación del aire.

Humo generado por la quema de combustibles sólidos.

Estrategias preventivas.

En la misión de prevenir el cáncer se puede optar por las siguientes medidas:

Evitar los factores de riesgo previamente mencionados.

Vacunación contra los papilomavirus y hepatitis (podría prevenir un millón de casos de cáncer cada año).

Evitar la exposición a la radiación ultravioleta.

Reducir la exposición a la radiación ionizante.

Detección temprana.

La mortalidad generada por el cáncer se puede ver reducida siempre y cuando los casos sean detectados y tratados a tiempo. Si el cáncer se diagnostica tempranamente, es más alta la eficacia del tratamiento, los chances de supervivencia aumentan, la morbilidad se logra reducir y muy importante, el tratamiento es más barato. Al incorporar diagnósticos y tratamiento precoces, se presentan mejoras notables en la vida de los pacientes, asunto comparado con el de cuando la enfermedad ya está avanzada al ser detectada. (Instituto Nacional del Cáncer, 2018)

El hecho de diagnosticar tempranamente implica cuatro pasos consecutivos, que deben ser integrados y realizados oportunamente:

Generar conciencia de la posible problemática de salud.

Facilitar acceso a la atención médica.

Evaluación clínica (incluir diagnóstico y estadificación).

Posibilitar acceso al tratamiento.

La importancia de lograr un diagnóstico temprano es útil en gran amplitud de situaciones que involucran al cáncer. Por otro lado, cuando la enfermedad se diagnostica en una fase ya avanzada, se vuelve, hasta cierto punto, imposible de administrar un tratamiento curativo. Sin embargo, sí es posible y obligatorio llevar a cabo programas que permitan reducir los retrasos y los obstáculos que puedan impedir el hecho de proporcionar los servicios de diagnóstico y tratamiento adecuados. (Instituto Nacional del Cáncer, 2018)

Se sabe que diversos tipos de cáncer son capaces de formar tumores sólidos, los cuales no son más que masas de tejido. Por otro lado, los cánceres de la sangre, como las leucemias, en general no forman tumores sólidos. Una característica de los tumores cancerosos es que estos son malignos, lo que quiere decir que se pueden extender a los tejidos cercanos o los pueden llegar a invadir como parte de su naturaleza; aunado a esto, en el momento en que se está dando el crecimiento de los tumores, algunas células cancerosas pueden llegar a desprenderse y moverse a lugares distintos del cuerpo, por medio del sistema circulatorio o

linfático, y así formar nuevos tumores lejos del tumor original. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Los tumores benignos, a diferencia de los malignos, no se llegan a extender a los tejidos cercanos, y mucho menos los invaden. Lo que ocurre es que, a veces, los tumores benignos pueden ser bastante grandes; otra diferencia es que, por lo general, estos no vuelven a crecer al ser extirpados, mientras que los tumores malignos, por lo general, sí vuelven a crecer. Existe la peculiaridad de que cuando los tumores benignos se dan en el cerebro, estos sí pueden poner la vida en peligro, al contrario de la mayoría de los tumores benignos que se producen en otras partes del cuerpo. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Diferencias entre las células normales y las células cancerosas

Es un hecho que las células cancerosas difieren de las normales en cuanto a que las primeras se multiplican desenfrenadamente; sin embargo, se cuenta con otros factores que las distinguen. Una diferencia es que las células normales son más especializadas que las células cancerosas. Esto lo que indica es que, mientras las células normales tienen la capacidad de madurar en tipos celulares muy variados con funciones específicas, las células cancerosas no están capacitadas para esto. Este es un motivo del porqué, a diferencia de las células normales, las células cancerosas siguen dividiéndose sin parar. (Sánchez, 2013)

Además, claro está, que las células cancerosas tienen la habilidad de ignorar las señales que normalmente le imponen a las células que dejen de dividirse o que empiecen un proceso de apoptosis, permitiendo que el cuerpo humano se deshaga de las células que no son necesarias. Las células cancerosas, desgraciadamente, desarrollan la capacidad para influir en las células normales, específicamente pueden influir en las moléculas y en los vasos sanguíneos que albergan y nutren a las células de un tumor; esta es una zona que se conoce como microambiente. Por citar un ejemplo, las células cancerígenas pueden influir a que las células normales cercanas formen vasos sanguíneos, que suministren los nutrientes y el oxígeno necesarios para que crezcan los tumores. Estos vasos sanguíneos también desempeñarán la función de retirar los productos que los tumores desechen. (Sánchez, 2013)

Otra característica es que las células cancerosas, con cierta frecuencia, son capaces de evadir el sistema inmunitario; este consiste en una red de células, tejidos y órganos

especializados que cumplen con la función de proteger al cuerpo contra infecciones y otras enfermedades. Aunque lo común es que el sistema inmunitario se encargue de eliminar células defectuosas del cuerpo, algunas células cancerosas son capaces de evadir este mecanismo de defensa. (Sánchez, 2013)

Las células tumorales son tan perjudiciales que pueden también estar a expensas del sistema inmunitario, para seguir vivas y crecer. Por decir un ejemplo, con la ayuda de algunas células pertenecientes al sistema inmunitario, que impiden una respuesta inmunitaria descontrolada, las células cancerígenas pueden boicotear el sistema, y hacer que este no destruya las células cancerosas. (Sánchez, 2013)

Factores génicos asociados al cáncer

Este padecimiento puede ser causado por ciertos cambios en la funcionalidad de los genes, estos son las unidades físicas básicas de la herencia. El cáncer es una enfermedad que se puede considerar hasta cierto punto como genética, lo que quiere decir que es causado a raíz de cambios en los genes, que se encargan de controlar la forma en que funcionan las células, específicamente la forma en cómo crecen y se dividen. Las variaciones genéticas que causan cáncer pueden ser heredadas por parte de los padres; aunque pueden suceder también en el simple pasar de la vida de una persona, como resultado de incongruencias ocurridas al producirse la división de las células, o por el daño del ADN causado por algunas exposiciones del ambiente. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

El cáncer que se desarrolla, en cada persona, tiene una combinación única de cambios genéticos. Conforme este sigue creciendo, se darán cambios adicionales. Aun siendo dentro de cada tumor por medio individual, puede darse presencia de células diferentes que tengan cambios genéticos diferentes. Otra diferencia es que, en general, las células cancerosas pueden tener más cambios genéticos, así como mutaciones en el ADN, que las células normales. Hay cambios genéticos específicos que contribuyen a la fomentación de cáncer; esto se tiende a manifestar en tres tipos principales de genes. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Protooncogenes

Estos se dedican a dirigir el crecimiento y división celular normal. Sin embargo, cuando estos genes se ven alterados desde el punto de vista de aumento en su actividad, ellos pueden convertirse en genes causantes de cáncer (oncogenes), debido a que permitirían, a las células, que crezcan y sobrevivan cuando no deberían. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Genes supresores de tumores

Su labor consiste también en controlar el crecimiento y la división celular. Cuando se presentan algunas incoherencias en los genes supresores de tumores, pueden dividirse en una forma sin control. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Genes reparadores del ADN

Su tarea consiste en arreglar un ADN dañado. Las células que presentan mutaciones en estos genes, usualmente tienden a formar mutaciones adicionales en otros genes. De forma sinérgica, estas mutaciones pueden causar que las células se hagan cancerosas. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

De la manera en que los científicos continúen aprendiendo más acerca de la influencia de los cambios moleculares y su relación con el cáncer, se logrará abordar de mejor manera esta patología. Parte del conocimiento prudencial para manejar es que se deben tener en cuenta las alteraciones genéticas que pueden ser causantes de cáncer, no únicamente por el sitio del cuerpo donde se da su formación, sino por la forma en cómo se ven las células cancerígenas cuando son expuestas al microscopio. En el proceso de metástasis, las células cancerosas se llegan a separar del sitio donde se dio su formación inicialmente, adquieren la capacidad de desplazarse por medio de sistema vascular y/o linfático, y es así que forman nuevos tumores en otras partes del cuerpo. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Cuando el cáncer se disemina

En el momento en que el cáncer comienza a diseminarse desde el lugar donde empezó primero a otras partes del cuerpo, se le conoce como cáncer metastático. Se estipula que el cáncer metastático va a poseer el mismo nombre, e incluso el mismo tipo de células cancerígenas que el cáncer original o primario. Por poner un ejemplo, cuando se da el cáncer de seno, o mama, va a tener muchas probabilidades de que disemine; frecuentemente lo hace

a los pulmones, y de esta manera, forma un tumor metastático, el cual recibe el nombre de cáncer metastático de seno y no como se podría pensar, cáncer de pulmón. Al observar las células metastáticas al microscopio, tienen en general el mismo aspecto que las células del cáncer original. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

En cuanto a lo que respecta el tratamiento, este puede ayudar a prolongar las vidas de algunas personas con cáncer metastático; aunque, por lo general, la meta principal de los tratamientos para cáncer metastático consiste en controlar el crecimiento de las células neoplásicas, o aliviar los síntomas están siendo causados. Cuando un tumor se vuelve metastático, puede causar un grave daño a la manera normal en la que funciona el cuerpo, y se puede asegurar que la mayoría de los pacientes con cáncer mueren cuando esta enfermedad se disemina. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Cambios en los tejidos que predisponen el desarrollo de cáncer

Aunque el paciente tenga cáncer, no todo cambio que se dé en los tejidos del cuerpo será canceroso. No obstante, algunos cambios pueden hacerse cancerígenos si no reciben el tratamiento correcto. A continuación, se van a mencionar un par de ejemplos de situaciones que generan cambios en los tejidos que no son cancerosos, pero igualmente ocupan estar bajo la lupa. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Hiperplasia

Este evento se da cuando las células en un tejido se dividen más rápido de lo adecuado y las células que van quedando adicionales se acumulan o proliferan. Sin embargo, la organización del tejido y las células que este contiene, lucen normales al microscopio. La hiperplasia puede ser causada por varios factores o situaciones, incluso por la irritación crónica. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Displasia

Al igual que el caso anterior, también hay acumulación de células adicionales, pero las células se ven anormales y hay cambios en la forma en cómo está organizado el tejido. En general, cuanto más anormales se ven las células y el tejido, mayor es la posibilidad de que se forme cáncer. Ciertas clases de displasia necesitan ser vigiladas o tratadas. Un caso de displasia es un lunar anormal (nevo displásico) formado en la piel. Este lunar puede

convertirse en melanoma, aunque lo usual es que no lo haga. Un estado que se considera más grave es el carcinoma *in situ*; aunque este a veces se llama cáncer no lo es, ya que las células anormales no se extienden más allá de la zona original. Es decir, no invaden tejido del derredor como lo hacen las células cancerosas. Debido a que algunos carcinomas *in situ* se convierten en cáncer, usualmente reciben tratamiento. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Las células normales, antes de convertirse en cancerosas, pasan por cambios anormales, los cuales son los dos mencionados anteriormente y, a manera de resumen, lo que se debe saber es que, en la hiperplasia, hay un aumento del número de células en un órgano o un tejido, que parecen normales al microscopio. Al hablar de la displasia, las células ya presentan un aspecto anormal al microscopio, pero no se les atribuye la característica de ser cancerosas. Los procesos tienen la posibilidad de convertirse o no en cáncer. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Tipos de cáncer

Se han descrito más de 100 tipos de cáncer. Por lo general, estos reciben el nombre de la zona anatómica (llámense órganos o tejidos) donde se forman los cánceres. Por poner un par de ejemplos sencillos, el cáncer de cerebro empieza en las células del cerebro, y el cáncer de pulmón empieza en las células del pulmón. Además, los cánceres pueden ser descritos según el tipo de célula que los forma, como en el caso de células epiteliales o células escamosas. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Carcinoma

Este está catalogado como el tipo más común de cáncer. Su formación se da a partir de las ya mencionadas células epiteliales, que tienen la cualidad de ser las responsables de cubrir las superficies internas y externas del ser humano. Se debe considerar que existen muchos tipos de células epiteliales, las cuales tienen una forma característica como de columna cuando se exponen al microscopio. Los carcinomas que empiezan en diferentes tipos de células epiteliales tienen nombres específicos. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Adenocarcinoma

Este es un cáncer que se forma específicamente en las células epiteliales productoras de fluidos o moco. A menudo, los tejidos con este tipo de células se conocen como tejidos

glandulares. Cánceres de seno, de colon y de próstata son los adenocarcinomas que se presentan con mayor frecuencia. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Carcinoma de células basales

A nivel de epidermis, se cuenta con varias capas; la basal es la más profunda. Es un cáncer que empieza en la capa más baja o basal (en la base) de la epidermis, la cual es la capa exterior de la piel de una persona. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Carcinoma de células escamosas

Este cáncer involucra a las células epiteliales que están debajo de la superficie exterior de la piel. Las células escamosas también se encuentran cubriendo muchos otros órganos; tal es el caso del estómago, intestinos, pulmones, vejiga y riñones. Las células escamosas lucen planas, con apariencia afín a escamas de peces, cuando se observan en el microscopio. A veces, los carcinomas de células escamosas reciben el nombre de carcinomas epidermoides. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Carcinoma de células transitorias

Su formación se desarrolla en un tipo de tejido epitelial llamado epitelio de transición o urotelio. Una característica distintiva de este tejido, es que está conformado de muchas capas de células epiteliales que pueden variar su tamaño, haciéndose más grandes o más pequeñas; las mismas se encuentran en el revestimiento de la vejiga, de los uréteres, en la pelvis renal, entre otros órganos. Por lo mismo, no es de extrañar que algunos cánceres de vejiga, de los uréteres y de los riñones sean identificados como carcinomas de células de transición. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Sarcoma

Los tejidos blandos que se encuentran en todo el cuerpo son los lugares donde este cáncer se desarrolla; inclusive el músculo se ve afectado, así como también los tendones, tejido adiposo, vasos (tanto sanguíneos como linfáticos), nervios y tejidos. Pueden darse en hueso -el osteosarcoma es el cáncer de hueso más común-. En el tejido blando, los más comunes son: leiomiomasarcoma, sarcoma de Kaposi, histiocitoma fibroso maligno, y el liposarcoma para tejido adiposo. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Leucemia

Este tipo de cáncer suele ser pasivo en cuanto a su comportamiento, pero sumamente persistente; empieza en los tejidos que forman la sangre en la médula ósea. No se caracteriza por formar tumores sólidos; en vez de eso, se da la acumulación en sangre y médula ósea; de un enorme número de glóbulos blancos anormales, los mismos desplazan a los glóbulos normales de la sangre. Esta situación puede generar que el cuerpo lleve con dificultad oxígeno a los tejidos, sea incapaz de controlar hemorragias, o inclusive, que no combata las infecciones de la mejor forma. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Linfoma

Comienza en los linfocitos. Estos son los glóbulos que combaten las enfermedades y que conforman parte del sistema inmunitario. En este tipo de cáncer se da una acumulación de linfocitos anormales en los ganglios y vasos linfáticos, así como en otros órganos del cuerpo. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Hay dos tipos principales de linfomas:

Linfoma de Hodgkin

Las personas que tienen esta enfermedad tienen linfocitos anormales, que se llaman células de Reed-Sternberg. Estas células se forman, en general, de células B.

Linfoma no Hodgkin

Este es un grupo grande de cánceres que empiezan en los linfocitos. Los cánceres pueden crecer con rapidez o con lentitud, y se pueden formar de células B o de células T.

Mieloma múltiple

La formación de este cáncer se da en las células plasmáticas, las cuales también son pertenecientes al sistema inmunitario. Se les da el nombre de células de mieloma a las células plasmáticas anormales; estas se acumulan en la médula ósea y forman tumores en huesos de todo el cuerpo. El mieloma múltiple también se conoce como mieloma de células plasmáticas y enfermedad de Kahler. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Melanoma

Su origen se da en las células que se convierten en melanocitos, los cuales son células especializadas en producir melanina. La mayoría de los melanomas se forman en la piel, pero pueden formarse también en otros tejidos pigmentados, como en los ojos. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Tumores de cerebro y de la médula espinal

Se conocen diferentes tipos; estos tumores se llaman según el tipo de célula donde se formaron, y donde primero se formó el tumor en el SNC (sistema nervioso central). Por ejemplo, un tumor denominado astrocítico tiene su origen en las células del cerebro, que tienen forma de estrella, las cuales se llaman astrocitos, y tienen la función de ayudar a conservar sanas a las células nerviosas. Los tumores de cerebro pueden ser benignos o malignos. (Instituto Nacional de Cáncer, 2015)

Terapia antineoplásica no medicamentosa

Es un hecho que el cáncer tiene sus repercusiones a nivel fenotípico como tal; sin embargo, un aspecto fundamental que se verá afectado es el estado emocional, asunto que puede influir mucho en la manera en que se lleve la enfermedad; un diagnóstico de cáncer puede tener un impacto enorme en la mayoría de los pacientes, las familias y los cuidadores. Los sentimientos de depresión, ansiedad y miedo son muy comunes, y son respuestas normales a esta experiencia que cambia su vida. Hay muchas cosas que pueden causar estos sentimientos, por ejemplo: los cambios en la imagen corporal pueden afectar la autoestima y la confianza; asimismo, se pueden alterar los roles familiares y de trabajo. La gente puede sentir aflicción a causa de estas pérdidas y cambios. (American Cancer Society, 2019)

Los síntomas físicos, tales como dolor, náusea o cansancio extremo, probablemente causen también angustia emocional. Las personas también podrían sentir miedo a la muerte, al sufrimiento, al dolor o a todas las cosas desconocidas que podrían acontecer. Los familiares y las personas al cuidado de un paciente a menudo también tienen estos sentimientos, ya que podrían temer perder a su ser querido. Además, es posible que sientan enojo porque un ser querido tiene cáncer, frustración por “no poder hacer lo suficiente” o tensión porque tienen que trabajar más en el hogar. Las personas con cáncer, así como sus familiares y amigos,

pueden sentir angustia sobre estos asuntos en cualquier momento después de un diagnóstico, incluso muchos años después de haber terminado el tratamiento contra el cáncer. (American Cancer Society, 2019)

Los pacientes con más apoyo social tienden a sentir menos ansiedad y depresión, y reportan una mejor calidad de vida. Las personas con cáncer encuentran alentador que otros las escuchen y apoyen con los aspectos prácticos de sobrellevar el cáncer. Solicitarles a los familiares y seres queridos este tipo de apoyo puede ayudar a reducir la angustia en ellos y en aquellos que están a su cuidado. Aunque pasar por una amplia variedad de emociones es parte normal de lidiar con el cáncer, no se deben ignorar algunos asuntos. Si el paciente o alguien cercano presenta cualquiera de estos problemas, se debe buscar ayuda de inmediato:

- Pensamientos o planes suicidas (o de autoflagelación).
- Anorexia o insomnio.
- Falta de interés en las actividades normales.
- No hallar el gusto en las cosas que antes le resultaban placenteras.
- Confusión.
- Dificultades al respirar.
- Suda más de lo usual.
- Experimenta mucha intranquilidad.
- Síntomas nuevos o inusuales que sean preocupantes.

(American Cancer Society, 2019)

Como parte del estudio del cáncer, se deriva una ciencia llamada psicooncología, la cual se encarga de estudiar el impacto del cáncer en cuanto a la función psicológica de los pacientes con dicha enfermedad y sus familiares. El desarrollo de esta ciencia ha sido posible gracias al constante avance de la oncología médica y de los actuales protocolos de asistencia integral a pacientes terminales, que ofrecen las unidades de cuidados paliativos. Son prácticamente inevitables los trastornos de adaptación, el trastorno depresivo mayor y el

delirium en los pacientes oncológicos; por lo cual se han establecido protocolos de tratamiento efectivos para tales patologías. El diagnóstico y tratamiento de la depresión, en los pacientes oncológicos, constituye una de las principales tareas que deben acometer los integrantes de las unidades de psicooncología. (Rojas, Fuentes & Robert, 2017)

Los equipos de trabajo funcionan integrados plenamente a la labor diaria de las unidades de hospitalización oncológica. El enfoque está en dar apoyo psicológico y psiquiátrico a los pacientes que lo requieran y a sus familias. En los más graves, o en estado terminal, con frecuencia se presentan dificultades en decisiones del final de la vida, sobre todo si tuvieron cuadros psiquiátricos sin tratamiento, y no hubo apoyo familiar. Los integrantes de las unidades deben estar pendientes de los altibajos anímicos y cognitivos de los pacientes. Otra de sus funciones radica en asesorar, a médicos tratantes, en cuanto a si los resultados encontrados pudieran o no comprometer la capacidad de pacientes para tomar decisiones. Se recomienda estar atentos a no sobrediagnosticar psiquiátricamente pacientes, cayendo en un irrespeto por las decisiones autónomas de los mismos y de su sistema de valores. (Rojas, Fuentes & Robert, 2017)

Los estados depresivos constituyen unas de las patologías psiquiátricas más frecuentes y de más alto impacto en las personas que poseen cáncer. Su temprano diagnóstico garantiza el inicio de un tratamiento precoz, que embocaría en una mejor calidad de vida para estos pacientes. Resulta complejo, en este grupo de pacientes, lograr diferenciar lo característicamente depresivo, dado el entrecruzamiento con síntomas específicos de la patología cancerosa. Existen medidas terapéuticas efectivas para el tratamiento de los síntomas depresivos en los pacientes oncológicos. Dichas estrategias incluyen tanto medidas medicamentosas como psicoterapéuticas. Se recomienda la planificación del tratamiento para los pacientes con depresión y cáncer en forma individualizada, caso por caso. (Rojas, Fuentes & Robert, 2017)

De manera lógica, es importantísimo tocar el tema, o darle propiamente un énfasis a lo que es la población pediátrica, ya que este sector es aún más vulnerable. El dolor es uno de los síntomas más frecuentes y, a su vez, más incapacitantes del cáncer infantil. Algunos procedimientos, diagnósticos y tratamientos médicos son muy intrusivos, y los niños los

consideran incluso más dolorosos que la propia enfermedad. Afortunadamente, las tasas de mortalidad se han reducido de forma considerable, gracias a los avances en los tratamientos, pero la enfermedad y los procedimientos médicos siguen siendo dolorosos, y algunos muy agresivos para el niño. (Orgilés, Méndez & Espada, 2009)

Terapia antineoplásica basada en medicamento

Los distintos medicamentos antineoplásicos pueden actuar sobre una o varias fases del ciclo de las células, o sobre los mecanismos de control de la replicación celular. La respuesta obtenida se relaciona directamente con la capacidad proliferativa de la célula, que está determinada por el tiempo de duplicación del tumor. En general, a mayor proliferación se prevé una mayor respuesta al tratamiento citostático. En la evolución de la patología se van produciendo nuevas alteraciones de tipo genético, que provocan una variedad celular y, por tanto, un tiempo de duplicación y una respuesta al tratamiento antitumoral diferentes, lo cual implicaría aparición de resistencia. (Benedí & María, 2006)

El tratamiento debe realizarse de forma secuencial, en ciclos, con el fin de optimizar el resultado y permitir la recuperación de los tejidos sanos. En general, se deben administrar al menos dos fármacos que actúen sobre diferentes dianas terapéuticas y sin toxicidad cruzada. De este modo se reduce la toxicidad, se aumenta la eficacia sobre el tumor y disminuyen las posibilidades de que aparezcan resistencias. La neoplasia debe tratarse con la máxima dosis posible, en dependencia de la tolerancia que brinde el paciente para producir el mayor porcentaje de muerte celular. (Benedí & María, 2006)

Antineoplásicos que actúan sobre el ADN

Alquilantes

Son los más utilizados en terapia antineoplásica; lesionan el ADN e interfieren en la replicación celular. Forman enlaces covalentes entre sus grupos alquilo y diversas moléculas nucleófilas presentes en las células, especialmente las bases nitrogenadas. De este modo, bloquean la replicación del ADN celular y la transcripción del ARN y, por tanto, la mitosis y la síntesis proteica. Ejercen su acción en todo el ciclo celular, tendiendo a tener más actividad al detectar una división anormalmente más rápida. Los fármacos de este grupo producen mielosupresión e inmunosupresión, afectan a la gametogénesis y pueden causar

esterilidad masculina permanente; en pacientes femeninas, pueden reducir el período reproductivo, debido a una menopausia prematura. También se asocian a leucemia aguda no linfocítica, más que todo cuando se combinan con radioterapia. (Benedí & María, 2006)

Los agentes alquilantes se pueden dividir en tres grupos:

Clásicos

Ciclofosfamida

Es el agente alquilante más utilizado. Es una molécula que requiere activación hepática, produciendo fosforamida como principal metabolito activo. Se administra por vía oral y no es vesicante cuando se administra por vía intravenosa. Produce mielosupresión, alopecia, náuseas, vómitos, cistitis hemorrágica; una ingesta elevada de líquidos durante 24 o 48 horas puede evitar esta complicación. Es un fármaco muy utilizado en oncología y forma parte de los esquemas de poliquimioterapia, ya que se ha demostrado su actividad en diversas neoplasias, y también forma parte de los principales regímenes de inducción previos al trasplante de médula ósea. (Benedí & María, 2006)

Ifosfamida

Es un análogo de la ciclofosfamida, requiere dosis más altas para conseguir el mismo efecto antitumoral.

Clorambucilo

Es estable en solución acuosa; se absorbe casi en su totalidad después de la administración oral por esta misma razón. Se metaboliza en el hígado; es responsable de supresión medular, erupción generalizada grave que evolucione en un síndrome de Stevens-Johnson. En caso de erupción, el tratamiento quedará contraindicado. Este fármaco se utiliza para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, los linfomas no hodgkinianos y la macroglobulinemia de Waldenström. (Benedí & María, 2006)

Busulfán

Es un agente de tipo éster, que interfiere en la replicación del ADN, y actúa sobre los precursores de la sangre, inhibiendo su aumento de forma prolongada, generando una acción dual. Causa complicaciones como la fibrosis pulmonar y suprarrenal, así como infertilidad. Se ha utilizado en la fase crónica de la leucemia mieloide, pero actualmente se utiliza solo en algunos regímenes de quimioterapia de inducción en el trasplante de médula ósea. (Benedí & María, 2006)

Melfalán

Se desarrolló pensando en el tratamiento del melanoma, por su actividad selectiva sobre las células neoplásicas que emplean de forma imperante la tirosina. Por otro lado, en esta neoplasia se ha mostrado escasa actividad. Actualmente, su utilización es variada, principalmente indicado en el mieloma múltiple; ha demostrado eficacia en el carcinoma de ovario, linfomas, carcinoma de mama y en la leucemia aguda mieloide. (Benedí & María, 2006)

Nitrosureas

La mayoría de los fármacos de este grupo han caído en estado de desuso, y han sido sustituidos por otros agentes alquilantes.

Carmustina

Es un fármaco que se comercializa en una presentación para la administración de implantes ubicados dentro de la lesión, en el acto quirúrgico después de la resección del tumor. Se ha mostrado eficacia en el tratamiento complementario de las recidivas de gliomas extirpados. (Benedí & María, 2006)

Tetrazinas**Dacarbacina y temozolomida**

Son moléculas pequeñas diseñadas para liberar químicamente un ion diazóxido altamente reactivo durante su degradación, capaz de alquilar el ADN celular. Al igual que con otros alquilantes, el principal efecto tóxico es la mielosupresión, aunque también causan

trastornos gastrointestinales como las náuseas y los vómitos. Están indicadas en la enfermedad de Hodgkin y el melanoma maligno metastático. (Benedí & María, 2006)

Antibióticos citotóxicos

Se consideran sustancias naturales, y son producidas fundamentalmente por hongos capaces de alterar el crecimiento de otras células vivas; en este caso, las neoplásicas.

Bleomicina

Se obtiene de una cepa de *Streptomyces verticillus*. Actúa uniéndose al ADN y formando enlaces con el cobre y el hierro. Esta unión actúa de forma tal que cataliza y reduce el oxígeno; de esta forma, genera radicales libres que actúan sobre el ADN, rompiendo cadenas simples o dobles. Es muy soluble en agua y se puede administrar de forma intravenosa, intramuscular o subcutánea. Se metaboliza por hidrolasas en todos los tejidos, excepto, claramente, en los que carecen de esa enzima, como el tejido pulmonar y la piel. (Benedí & María, 2006)

Los efectos adversos más frecuentes son: la aparición de un cuadro febril en las 48 h posteriores a su administración; la inducción de fibrosis pulmonar es una toxicidad principal y específica relacionada con este fármaco, pero también se ha descrito toxicidad cutánea como eritema, descamación de la piel e hiperpigmentación. La bleomicina se utiliza en el tratamiento de tumores germinales, linfomas y carcinomas de cabeza, cuello, laringe y tracto genitourinario. (Benedí & María, 2006)

Antraciclinas

Son sustancias producidas por el hongo *Streptomyces bacterium* y con un mecanismo de acción múltiple. La molécula de antraciclina se intercala entre las bases del ADN y produce alteraciones de la replicación y la transcripción proteica. Además de eso, estos compuestos provocan una inhibición de la topoisomerasa II, enzima responsable de mantener la estructura terciaria del ADN, lo que da lugar a la rotura del ADN y muerte celular. Finalmente, producen una alteración de la membrana celular, uniéndose a proteínas específicas, como por ejemplo la cardiolipina, que dan lugar a la producción de radicales libres, causantes de la cardiotoxicidad de estos compuestos. (Salas & Pérez, 2018)

Tienen la característica de distribuirse por todo el organismo, pero no logran traspasar al sistema nervioso central. La mayor parte de su metabolismo es hepático, por lo que es necesario modificar la dosis de administración en caso de insuficiencia hepática. Es importante conocer que la toxicidad limitante de dosis es la cardíaca, que puede ser aguda o crónica, y difiere en que la primera es independiente de la dosis administrada, y se presenta con la primera dosis en horas o días. En cambio, la toxicidad cardíaca crónica depende de la dosis total acumulada. (Salas & Pérez, 2018)

Doxorubicina

También conocido como adriamicina, considerado estadísticamente como el antibiótico antraciclínico más utilizado. Está ampliamente indicado; algunos de los casos en los que se utilizan son: leucemias agudas, carcinoma localizado en mama, vejiga, ovario y tiroides; neuroblastoma; tumor de Wilms; linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos, sarcomas de tejidos blandos y osteosarcoma. También desempeña un papel paliativo en el tratamiento de otras neoplasias. Los efectos de tipo tóxico, que se pueden esperar tras la administración de este medicamento, son: mielosupresión, alopecia, náuseas, vómitos y miocardiopatía relacionada con la dosis. También es vesicante, y puede causar ulceración cutánea grave con alta probabilidad de extravasación. Con la dosis máxima recomendada (550 mg/m²), pocos pacientes presentarán cardiotoxicidad. (Benedí & María, 2006)

Se cuenta con una alternativa; adriamicinas liposomales, que se han introducido recientemente en la práctica clínica. Su menor volumen de distribución y sus menores concentraciones plasmáticas estacionarias favorecen a los pacientes desde diversos puntos de vista; tales como: administración de dosis más pequeñas, pero igual de efectivas, vidas medias más largas y mejor perfil de seguridad. Se han utilizado con éxito en el sarcoma de Kaposi y en el cáncer de ovario y mama. (Benedí & María, 2006)

Daunorubicina

Es utilizado en casos de leucemias agudas. Su toxicidad es similar a la de la doxorubicina. La dosis máxima recomendada es de 600 mg/m²

4-epirubicina

Presenta menor cardiotoxicidad. Pueden alcanzarse dosis máximas de 850 mg/m². Es eficaz en numerosas neoplasias: cáncer de mama, de ovario, cáncer microcítico de pulmón, linfomas, sarcomas y otras.

Actinomicina D

Es un fármaco aislado de *Streptomyces parvulus*. Su mecanismo de acción se considera dependiente de la intercalación de la molécula entre las dos cadenas del ADN, con lo que se impide la probabilidad de que haya replicación efectiva; esto en el caso de dosis altas, y se altera la síntesis del ARN a dosis altas y bajas. Su toxicidad se considera similar a la de la doxorubicina; destacan dentro de sus efectos adversos más representativos las alteraciones gastrointestinales, hematológicas y dérmicas, pero no es cardiotóxico. Se utiliza para el tratamiento de tumores de rápida proliferación, fundamentalmente los que se presentan en infantes: tumores trofoblásticos, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing y rhabdomyosarcoma. (Benedí & María, 2006)

Antimetabolitos

Estos fármacos funcionan debido a que cuentan con una estructura similar a la de los componentes intermediarios del metabolismo celular, de modo que interfieren en este y, concretamente, en la síntesis de ácidos nucleicos. Dichos medicamentos ejercen su acción principalmente sobre tumores en rápido crecimiento, (Crean & Jones, 2019)

Análogos de pirimidinas

Constituyen un grupo farmacológico muy importante, debido a su actividad de amplio espectro.

Citarabina o Ara-C

Es un análogo de la histidina y la desoxicitidina. Su acción radica en que produce inhibición de la ADN polimerasa, y también puede causar efectos directos sobre diversas quinasas ácidas, y ejercer un efecto citotóxico directo sobre ácidos nucleicos. Actúa sobre células en rápida proliferación. Se metaboliza mediante la histidina desaminasa, la cual es

muy abundante en el hígado. Se utiliza para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda, y los niños pueden tolerar dosis altas mejor que los adultos; también está indicada para la leucemia meníngea, la eritroleucemia y los linfomas no hodgkinianos. No es útil en los tumores sólidos. Produce mielosupresión, mucositis, vómitos, síndrome seudogripal y, a dosis altas, neurotoxicidad central. (Crean & Jones, 2019)

5-fluorouracilo (5-FU)

Se incorpora al ARN y al ADN, y altera su función. Puede utilizarse junto con ácido folínico para formar un complejo terciario más estable y aumentar, así, el bloqueo de la enzima timidilato sintetasa, desplazando el sustrato natural y bloqueando la síntesis de timidilato, con lo que se incrementa también el efecto citotóxico del 5-FU. Produce mielosupresión eritema y descamación dolorosa de manos y pies (el síndrome palmo-plantar). Cuando su acción se ve modificada por otros fármacos, su perfil de toxicidad puede alterarse; la mucositis y la diarrea son problemas importantes. También puede producir neurotoxicidad central en forma de síndrome cerebeloso. La toxicidad cardiológica es independiente de la dosis. (Crean & Jones, 2019)

Se emplea en el tratamiento de primera línea de neoplasias de cabeza y cuello, y de diversos tumores gastrointestinales. Es también eficaz en el cáncer de páncreas, ovario y endometrio, así como en tumores hepáticos. Se utiliza principalmente para el tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal, el cáncer gástrico y el de mama. (Crean & Jones, 2019)

Tegafur

Es un análogo del 5-FU. El tegafur es un profármaco que se convierte en 5-FU mediante la enzima timidilato fosforilasa; esta se encuentra en concentraciones más altas en el tejido tumoral que en el sano. Una vez metabolizado a 5-FU, su acción es similar. La administración de este medicamento se puede combinar con uracilo; este último no tiene efectos citotóxicos cuando se administra de forma aislada, pero en combinación con el tegafur, inhibe la enzima encargada de catabolizar el 5-FU, que también tiene concentraciones más altas en el tejido tumoral que en el sano. (Crean & Jones, 2019)

Capecitabina

También es un profármaco del 5-FU; se administra vía oral y es de comercialización más reciente. Causa eritrodisestesia palmo-plantar y mielosupresión con mayor frecuencia que otros compuestos del mismo grupo. Está indicado en el cáncer colorrectal y el cáncer de mama metastáticos. (Crean & Jones, 2019)

Análogos de purinas

6-mercaptopurina

Es un falso metabolito de la hipoxantina; compite con los sustratos de las enzimas responsables del paso del ácido inosínico a adenina y xantina. Se utiliza con frecuencia en el tratamiento de leucemias y linfomas no Hodgkin, pero se considera ineficaz en tumores sólidos. (Crean & Jones, 2019)

Azatioprina

Es un precursor de liberación mantenida de la 6-mercaptopurina, pero se utiliza fundamentalmente como inmunosupresor. Se puede administrar por vía oral. y los efectos tóxicos más característicos son hematológicos, gastrointestinales y hepáticos. (Crean & Jones, 2019)

6-tioguanina

Tiene indicaciones similares a las de la mercaptopurina, pero un mejor perfil de toxicidad en los pacientes con afectación hepática.

Alopurinol

No tiene efecto antitumoral; es un análogo de la hipoxantina; se utiliza en oncología para evitar el síndrome de lisis tumoral en pacientes que van a comenzar un tratamiento con quimioterapia, correspondiente a tumores de gran volumen y de rápido crecimiento. (Crean & Jones, 2019)

Análogos de adenosina

Fludarabina

Este fármaco es responsable de inhibir la ADN polimerasa y la ribonucleótido reductasa. Parte de sus características principales son que: presenta actividad sobre linfocitos y produce una activación de la apoptosis; actualmente se utiliza en trastornos linfoproliferativos, se administra en esquemas de 3-5 días. Es responsable de provocar mielosupresión e inmunosupresión, exceso de cansancio como efecto secundario y fiebre en el 20-30% de los pacientes. (Crean & Jones, 2019)

Pentostatina

Se obtiene a partir de *Streptomyces antibioticus*. Logra elevar los depósitos de ATP disponibles; es así que logran reducir las reservas de otros desoxinucleótidos. Es activo en leucemias agudas de linfocitos T, leucemias crónicas y tricoleucemias. Puede causar alteraciones del sistema nervioso central, alteraciones de la función renal, conjuntivitis, entre otros. (Crean & Jones, 2019)

Antifolatos

Son compuestos análogos del ácido fólico.

Metotrexato

Tiene gran semejanza desde un punto de vista estructural con el ácido dihidrofólico. Se une a la dihidrofolato reductasa, con lo que inhibe el paso de dihidrofolato a tetrahidrofolato. El último es donante de grupos monocarbonados para la síntesis de purinas y pirimidinas y, por tanto, de los ácidos nucleicos. Su actividad antitumoral es de muy amplio espectro. Se utiliza para tratar diferentes neoplasias, y desempeña un papel importante como adyuvante en el tratamiento del cáncer de mama. Como el fluorouracilo, el metotrexato es mielotóxico, pero las náuseas y los vómitos son mínimos; produce mucositis. La alteración renal reduce la excreción de metotrexato y puede exacerbar la toxicidad. (Crean & Jones, 2019)

El folinato cálcico se administra para contrarrestar la acción antagonista de los folatos del metotrexato, y acelera la recuperación de la mielosupresión o la mucositis inducida por el mismo. No se recomienda en la anemia perniciosa u otras anemias megaloblásticas por déficit de vitamina B 12. La inyección intratecal de folinato cálcico está contraindicada. (Crean & Jones, 2019)

Derivados del platino

Cisplatino y carboplatino

Son fármacos con mecanismos de acción y actividad antitumoral similares, aunque se distinguen notablemente en el perfil toxicológico. Al activarse en el interior de la célula, quedan libres dos valencias del ion platino, que forman dos enlaces estables con componentes del ADN. El resultado es la alteración de la configuración tridimensional del ADN, la producción de errores de transcripción y la imposibilidad de que las cadenas se separen para la replicación. (Rodríguez, M., 2017)

Cisplatino

Tiene una toxicidad variada e importante. Es el fármaco antineoplásico más nefrotóxico; esto se ve reflejado en el incremento pronunciado de creatinina y de urea. Las lesiones renales consisten en esclerosis glomerular, fibrosis y necrosis tubular, lo que origina hipomagnesemia, hipocalcemia e hiponatremia. Es importante que el paciente esté bien hidratado y utilice diuréticos, como el manitol, con el fin de reducir la toxicidad renal. Otro efecto adverso importante del cisplatino es el de los vómitos y náuseas, que aparecen en casi todos los pacientes con dosis habituales, por lo que es preciso un tratamiento antiemético. La toxicidad neurológica se manifiesta por ototoxicidad, tinnitus e hipoacusia, así como neuropatía periférica. La toxicidad medular se manifiesta en trombocitopenia y anemia moderada. La alopecia es poco frecuente. (Rodríguez, M., 2017)

El cisplatino tiene un amplio espectro de actividad tumoral. Es activo en carcinomas epidermoides; por ejemplo: tumores de cabeza, cuello, cérvix, esófago y vejiga; de pulmón, estómago y endometrio, el osteosarcoma y el neuroblastoma. (Rodríguez, M., 2017)

Carboplatino

Su principal indicación, como terapia de primera o segunda línea después de que otros tratamientos hayan fallado, es el tratamiento del carcinoma de ovario. Está también indicado en el carcinoma de células pequeñas del pulmón, y en el carcinoma de células escamosas de cuello y cabeza. Puede ser una alternativa para los pacientes con deterioro progresivo de la función renal. Este medicamento tiene la característica de ser diez veces más soluble que el cisplatino, por lo que se elimina más fácilmente por el riñón. Por tanto, los efectos adversos son menos importantes que con el cisplatino; el principal es la mielosupresión. También puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad con más frecuencia que el cisplatino. (Rodríguez, M., 2017)

Oxaliplatino

Actúa sobre el ADN produciendo enlaces alquílicos que llevan a la formación de puentes inter e intracadenarios que inhiben la síntesis y la replicación posterior del ADN. El oxaliplatino no presenta la nefrotoxicidad característica del cisplatino ni la mielotoxicidad grave del carboplatino, pero la toxicidad limitante es la neurológica. La neuropatía periférica aparece en el 95% de los pacientes, en forma de parestesias en los dedos y calambres. Su perfil de actividad es más reducido que el de los otros platinos. Está indicado como monodroga, o en quimioterapia de combinación, para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico y de otras neoplasias en etapa avanzada, susceptibles de respuesta con análogos del platino, como el cáncer de ovario y el neuroblastoma. (Rodríguez, M., 2017)

Derivados de camptotecinas

Son fármacos que tienen un origen natural, ya que la camptotecina es un alcaloide presente en el árbol de origen chino *Camptotheca acuminata*. Estos actúan inhibiendo, de forma selectiva e irreversible, la enzima topoisomerasa tipo I, a través de la cual se impide que se desarrolle el proceso de replicación del ADN. También es responsable de inhibir la síntesis del ARN. Estos fármacos presentan un amplio espectro de actividad antitumoral, con efectos más marcados sobre carcinomas colorrectales, ováricos, mamarios, pulmonares y renales, incluidas las formas multirresistentes a quimioterapia. (Rodríguez, G., 2016)

Irinotecán

Está indicado en el cáncer de colon metastático, el cáncer de cérvix y el carcinoma microcítico de pulmón. Durante la infusión de irinotecán aparece un síndrome colinérgico temprano en un alto porcentaje, hasta en el 85% de los pacientes, con diarrea, dolor cólico, sudoración y otros efectos colinérgicos. El paciente debe recibir atropina en los ciclos siguientes, ya que la probabilidad de repetición es muy alta. La diarrea y la neutropenia febril requieren un control inmediato por el riesgo de muerte tóxica. (Benedí & María, 2006)

Topotecán

Se administra en el cáncer de ovario, el cáncer microcítico de pulmón, los glioblastomas recidivantes y los linfomas refractarios. Los efectos adversos más frecuentes son la mielosupresión, que puede ser grave y de las series hematológicas, y en el caso del irinotecán, la diarrea tardía. Otros efectos adversos que aparecen con ambos fármacos son: alopecia, náuseas, vómitos, mucositis y hepatotoxicidad. (Benedí & María, 2006)

Alcaloides de la vinca

La vinblastina y la vincristina son alcaloides antitumorales; se extraen de la planta *Catharanthus rose*, conocida como vinca. La vinblastina es similar en estructura y mecanismo de acción a la vincristina; su toxicidad y espectro de actividad son diferentes. Ejercen sus efectos citotóxicos interfiriendo con los microtúbulos que forman los haces mitóticos durante la metafase, interrumpiendo el ciclo celular. Estos alcaloides se unen a las subunidades a y b de la tubulina en la fase S del ciclo celular. Como consecuencia, la tubulina no puede polimerizarse para formar los microtúbulos que intervienen en varias funciones celulares, como la formación del huso mitótico. (Muñoz & Cuca. Compuestos citotóxicos de origen vegetal y su relación con proteínas inhibidoras de apoptosis (IAP, 2016)

Vincristina

Es un fármaco extremadamente tóxico, con un índice terapéutico muy bajo. Durante el tratamiento con vinblastina, se deben monitorizar semanalmente los parámetros hematológicos. Está contraindicada en pacientes inmunodeprimidos y se debe utilizar con

suma precaución en pacientes que hayan recibido radioterapia o corticoides (Muñoz & Cuca, 2016)

Vinblastina

Se establece que la administración intramuscular y subcutánea de la vinblastina está contraindicada. La vinblastina puede producir daños fetales e incluso la muerte, y no debe ser administrada durante el embarazo. La vinblastina puede producir o exacerbar trastornos neurológicos, aunque en menor grado que la vincristina. El factor limitante de la dosis de vinblastina es que ocasiona leucopenia, neutropenia y trombocitopenia y, ocasionalmente, anemia y pancitopenia por una mielosupresión marcada. Usualmente, la vinblastina produce muchos menos efectos neurotóxicos que la vincristina. (Muñoz & Cuca, 2016)

Vinolrebina

Es un derivado que se consiguió semisintéticamente de la vinblastina, y su toxicidad es similar al de los otros alcaloides de la vinca; produce más neutropenia, pero menor neurotoxicidad. Los síntomas gastrointestinales, tales como náuseas y vómitos, son moderados; también puede producir constipación, estomatitis y dolor abdominal. (Muñoz & Cuca, 2016)

Taxanos

Han mostrado un alto nivel de actividad antitumoral en el cáncer de mama. Su mecanismo de acción funciona de manera antónima al de los derivados de la vinca, ya que consiste en promover la formación de microtúbulos al unirse a la b-tubulina. Se forman estructuras anómalas o excesivamente estables, que no permiten un proceso efectivo de mitosis. (Benedí & María, 2006)

Paclitaxel

Se obtiene a partir de la corteza del tejo americano (*Taxus brevifolia*). Presenta una actividad antitumoral notable en el cáncer de mama y en otros espacios anatómicos, tales como ovario y pulmón. Se administra vía intravenosa exclusivamente. Las dosis que se

utilizan con más frecuencia oscilan entre 175-250 mg/m² en infusión de 1 a 3 h, cada 21 días, bien en regímenes de monoterapia o bien en combinación. (Benedí & María, 2006)

Se ha extendido la administración a esquemas semanales, a dosis de 75-90 mg/m², con el mismo índice de respuestas y mejor tolerancia. Está autorizado para el tratamiento de mujeres afectadas por cáncer de mama resistente a las antraciclinas, y se ha detectado alto nivel de actividad en distintos estudios fase II, combinándolos con antraciclinas como terapia en cáncer metastásico; dicha práctica lo hace postular para establecer esa combinación como terapia de primera línea en el futuro. Dentro de los efectos secundarios, se encuentran neurotoxicidad, mialgias, arritmias e hipotensión. La alopecia ocurre casi en la totalidad de los pacientes. El punto más bajo de neutropenia ocurre entre los días 7 y 14. (Benedí & María, 2006)

Docetaxel

Es un derivado semisintético extraído del tejo europeo (*Taxus baccata*), que también ha mostrado inducir un alto índice de respuestas en el cáncer de mama diseminado. Se administra a dosis de 100 mg/m² en infusión de 1 h, o bien de 75 mg/m². A diferencia de los otros taxanos, puede administrarse en una infusión corta, y carece de menor riesgo de reacciones de hipersensibilidad, pero puede ser más mielotóxico, y puede producir un síndrome de retención hidrosalina. Esta situación se puede prevenir si se administra dexametasona a dosis de 8-12 mg/8 h antes de la infusión, y se prosigue con 4 mg/12 h durante dos o tres días más. Uno de los efectos más tóxicos es la astenia. (Benedí & María, 2006)

Antineoplásicos que actúan sobre factores extracelulares de división celular

Esta gama de tratamientos se basa en terapia hormonal, ya que, en general, esta ejerce una inhibición de la proliferación tumoral, mediante su actuación sobre los receptores hormonales específicos, o una reducción de la tasa de hormonas estimulantes que estén circulando. (Benedí & María, 2006)

Antiestrógenos

Los antiestrógenos bloquean de forma competitiva la unión del estradiol al receptor nuclear estrogénico. En función del órgano en el que actúen, los antiestrógenos pueden ejercer un efecto antagonista o agonista parcial. (Benedí & María, 2006)

Tamoxifeno

Es un análogo estructural del estradiol y un antagonista de los receptores estrogénicos localizados en mama y útero. Se une al receptor y produce en él un cambio configuracional y altera los procesos de proliferación en el ADN. Se administra por vía oral diaria a las dosis de 20 mg. Al utilizar dosis mayores no se consigue más eficacia y en cambio se añade más toxicidad. (Benedí & María, 2006)

Debido a su efecto agonista parcial sobre el sistema cardiovascular y óseo, se ha descrito un aumento del colesterol HDL, disminución del colesterol LDL, reducción de la actividad de la antitrombina III e inhibición de prostaglandinas implicadas en la reabsorción ósea como consecuencia del tratamiento. Actualmente, es el tratamiento de elección en los protocolos de cáncer de mama. Es eficaz como adyuvante para el control de las recidivas y también en la profilaxis en pacientes con alto riesgo de desarrollar neoplasia en dicha zona, utilizada en el tratamiento de las pacientes con cáncer metastático y receptores positivos en el tumor. Dentro de los efectos secundarios se incluyen: fatiga, insomnio, cefaleas, dolor óseo o muscular, retención de líquidos, náuseas, vómitos, diarrea, leucopenia, entre otros. (Benedí & María, 2006)

Otros moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM): son compuestos con un efecto antagonista estrogénico a nivel mamario y uterino, y agonista parcial en hueso e hígado. Este hecho hace que también sean beneficiosos en el tratamiento y la prevención de la osteoporosis. (Benedí & María, 2006)

Toremifeno

Está indicado en el cáncer de mama metastático en mujeres posmenopáusicas. Su perfil farmacológico se considera similar al del tamoxifeno, pero su valor económico

representa un mayor coste, por lo que su utilización es menor. Los efectos secundarios incluyen náuseas, vómitos y malestar. (Benedí & María, 2006)

Raloxifeno

Recientemente se introdujo como parte del tratamiento de la osteoporosis en pacientes posmenopáusicas. En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y sin historia previa de cáncer de mama, el tratamiento con este medicamento, durante un lapso de 3 años, disminuye el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, no está aprobada su indicación como profilaxis del cáncer de mama en mujeres de riesgo. (Benedí & María, 2006)

Antiestrógenos puros

Los compuestos que actualmente se están desarrollando han demostrado su capacidad de inhibir el crecimiento de líneas celulares con resistencia adquirida, posterior al tratamiento con tamoxifeno. Las ventajas clínicas de esta línea de medicamentos son el bloqueo hormonal completo, ya que esta situación conlleva a una rápida y duradera remisión tumoral. Sin embargo, posee efectos secundarios potenciales a largo plazo, los cuales son: osteoporosis y alteraciones en el perfil lipídico, y estos condicionan su administración.

Inhibidores de la aromatasa

Primeramente, se debe conocer el comportamiento natural de las hormonas, ya que los andrógenos circulantes, especialmente la androstendiona y, en menor cantidad, la testosterona, se convierten respectivamente en estrona y estradiol, mediante una formación de un anillo aromático (reacción denominada aromatización). En las mujeres menopáusicas la Nota principal de androstendiona, el precursor de los estrógenos, es la glándula suprarrenal. Este andrógeno débil pasa a la circulación y se transforma en estradiol en el tejido adiposo, músculo, piel, hígado, e incluso en cánceres mamarios en las propias células tumorales. La aminoglutetimida y la testolactona están consideradas como los inhibidores de la aromatasa de primera generación. Se ha demostrado que la aminoglutetimida inhibe la conversión de los andrógenos circulantes en estrógenos, y se introdujo el concepto de inhibición de la aromatasa como tratamiento del cáncer de mama en la mujer menopáusica.

Los nuevos inhibidores de la aromatasa (formestano y exemestano) son una opción terapéutica con una buena tolerancia, elevada efectividad y especificidad en las recidivas y en los casos de tumores resistentes al tratamiento con tamoxifeno. Los modernos inhibidores de la aromatasa actúan bloqueando la conversión en los tejidos periféricos; han demostrado su efectividad y baja toxicidad como tratamiento del cáncer de mama avanzado de la mujer menopáusica. El empleo de inhibidores de la aromatasa como hormonoterapia de primera línea no está justificado, ya que los antiestrógenos son el tratamiento de elección.

Antagonistas de andrógenos

Ejercen su efecto antiandrogénico mediante un comportamiento dual: se encargan de la inhibición del receptor de andrógenos y, además, incurren en supresión de la producción de gonadotropinas por retroalimentación negativa, lo que posteriormente inhibirá la producción de andrógenos. (Benedí & María, 2006)

Antiandrógenos esteroideos

Por sus acciones propias de los progestágenos, también actúan suprimiendo las gonadotropinas y, por tanto, disminuyen la testosterona plasmática.

Ciproterona

Sus acciones dependen tanto de la supresión de la producción de testosterona como de la interferencia con el efecto androgénico. La dosis usual en el cáncer de próstata avanzado es de 200 a 300 mg diarios, repartidos en 2-3 tomas. Como efectos adversos se describen: insuficiencia cardíaca congestiva, accidentes cerebrovasculares (específicamente con altas dosis), aumento en las cifras de las transaminasas plasmáticas, hepatitis, toxicidad a nivel hepático, ginecomastia, elevación del colesterol LDL. (Benedí & María, 2006)

Antiandrógenos no esteroideos

Se unen de forma selectiva al receptor para andrógenos, impidiendo su función de proliferación sobre el núcleo de la célula y no presentan efecto antigonadotrófico.

Flutamida

Es el antiandrógeno más utilizado. Se emplea por vía oral a dosis de 250 mg/8 h. Se tolera bien, y una de sus grandes ventajas es que permite conservar en muchos casos la potencia sexual. Los principales efectos secundarios son mastodinia y ginecomastia, sofocos, diarrea y dolor abdominal tipo cólico. Se utiliza en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico. (Benedí & María, 2006)

Bicalutamida

Se administra por vía oral a dosis de 50 mg diarios. Los efectos secundarios coinciden con los del fármaco anterior; por otro lado, con este fármaco se han descrito cuadros de dolor torácico del tipo cardioisquémico y episodios de diarrea. Al igual que el anterior, también está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata metastático con bloqueo androgénico completo. (Benedí & María, 2006)

Progestágenos

En la mujer presentan una acción del tipo antiestrogénico mediante dos mecanismos: inhibiendo la secreción de estrógenos a nivel hipotalámico-hipofisario y contrarrestando el estímulo proliferativo de los estrógenos a nivel celular. En el caso de los hombres, la acción inhibitoria de la testosterona se debe, básicamente, a la inhibición de la secreción de estrógenos a nivel hipotalámico-hipofisario. (Benedí & María, 2006)

Medroxiprogesterona

Ha sido utilizada en el cáncer de mama y de endometrio, y también en el cáncer de próstata y renal. Las dosis utilizadas no rebasan los 1.000 mg/día, cantidades mayores a esa añaden toxicidad sin beneficio clínico. Produce importantes efectos secundarios, como ganancia ponderal, cara de luna llena, hipersudoración, hipertensión y retención hídrica. (Benedí & María, 2006)

Megestrol

Es más utilizado que la medroxiprogesterona en el cáncer de mama y próstata, en gran parte por la menor incidencia de efectos adversos; ha sido desplazado en la actualidad por

los inhibidores de la aromatasa (mencionados anteriormente). Una importante ventaja de este medicamento es que se utiliza contra la caquexia tumoral, por su efecto de ganancia de apetito y peso. (Benedí & María, 2006)

Interferones

Los interferones son un grupo de glicoproteínas que se producen naturalmente en el organismo de los mamíferos, y han demostrado actividad en el tratamiento de numerosas y diversas enfermedades malignas. La acción antitumoral de los interferones está mediada, fundamentalmente, por la inhibición del crecimiento de las células tumorales y por la inducción de la apoptosis de estas. Pueden detener el crecimiento tumoral por diferenciación de la célula tumoral; también pueden actuar a nivel del ciclo celular. Controlan la apoptosis, el IFN- γ puede ejercer un efecto antitumoral, el cual es dependiente del estado de diferenciación de las células y de los niveles de los receptores para interferones. (González, Esmores & Casanova, 2017)

Existen tres tipos de Interferones: Tipo I (IFN- α e IFN- β), Tipo II (IFN- γ) y Tipo III (IFN- λ). Los IFN- α y β tienen un efecto antiproliferativo y antiviral y el IFN- γ , una actividad inmunorreguladora. Los IFN- α y γ ejercen sus funciones a través de caminos de señalización diferentes, pero relacionados. Estos caminos involucran a los receptores de membrana específicos para cada uno de estos IFN, los que unen a las Janus-cinasas (proteínas activadoras de cinasas con función de activar procesos de transcripción y traducción de señales), y mediante estas propagan la señal hacia el núcleo de las células, donde se encuentran los genes que responden a estos dos IFN. (González, Esmores & Casanova, 2017)

Un ejemplo es el interferón α -2a, el cual está indicado en: sarcoma de Kaposi (asintomático progresivo asociado a SIDA), leucemia (del tipo mieloide crónica) y linfoma cutáneo de células T. El principal inconveniente de dicho fármaco es su importante toxicidad, siendo frecuente la aparición de un síndrome pseudogripal, alopecia parcial en gran cantidad de los pacientes, alteraciones del gusto y trastornos tendientes a la depresión. En estudios clínicos se está explorando la combinación del interferón alfa con otros modificadores de la respuesta biológica, o con quimioterapia para tratar diversos cánceres. (Benedí & María, 2006)

Análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante

Se utilizan en el cáncer de mama y en el cáncer de próstata, y producen una castración química reversible. Los análogos de la LHRH (por sus siglas en inglés) producen en una primera fase un aumento de la secreción de gonadotropinas; posteriormente, con la continuación del tratamiento, induce un estado caracterizado por un descenso muy pronunciado de los niveles de la hormona foliculoestimulante (FSH) y de la hormona luteinizante (LH) y, como consecuencia, de la producción de testosterona en el hombre y de estrógenos en la mujer. (Benedí & María, 2006)

Se cuenta con 4 fármacos con indicaciones y toxicidades similares, son: buserelina, goserelina, leuprorelina y triptorelina. Se disponen en forma de liberación lenta. La vía de administración empleada es la subcutánea para los 2 primeros, y la intramuscular para los otros 2 fármacos. En la mujer producen sofocos y pérdida de la menstruación, y pueden aumentar la retención de líquidos. En el hombre producen pérdida del libido e impotencia, afortunadamente reversible. (Benedí & María, 2006)

Antineoplásicos que actúan sobre el sistema inmunitario

Factor de necrosis tumoral

Tasonermina

Está indicada como coadyuvante en la cirugía para la extirpación posterior del tumor, con el fin de evitar o retrasar la amputación o como medida paliativa, en caso de sarcoma de tejidos blandos inextirpable de las extremidades, utilizado en asociación con melfalán por perfusión regional arterial con hipertermia moderada. Es la forma recombinante del factor de necrosis tumoral. Aunque existen muchas expectativas acerca del potencial antineoplásico de esta citosina, su excesiva toxicidad impide momentáneamente su empleo sistemático. (Benedí & María, 2006)

Interleucinas

Se han identificado numerosas interleucinas en el organismo, pero la interleucina-2 ha sido la que se ha estudiado con mayor amplitud en el tratamiento del cáncer. Cuenta con estructura glucoproteica, capaz de inducir la proliferación y diferenciación de los linfocitos T, así como activar otros mediadores de la respuesta inmune como las células citotóxicas

(natural killer, NK) Su efecto antitumoral es debido a una activación de la histólisis de las células tumorales inducida por células, así como a una activación de la liberación de citocinas que pueden destruir tejido neoplásico. Está indicada en el cáncer metastático de riñón. El principal inconveniente de este fármaco es su elevada toxicidad; esta se manifiesta en síntomas como: prurito, náuseas, vómitos, diarreas, hipotensión, desorientación, distrés respiratorio e incluso muerte. (Benedí & María, 2006)

Anticuerpos monoclonales

En la actualidad se están examinando formas de crear anticuerpos monoclonales específicos para que interactúen con antígenos que se encuentran en la superficie de varias células cancerosas. Inhiben factores de proliferación y transducción de señales. Algunos llevan incorporado en su molécula un fármaco con capacidad radiactiva o productos altamente nocivos para la célula neoplásica. (González, M., 2017)

Rituximab

Se une específicamente a un antígeno de membrana denominado CD20, el cual consiste en una fosfoproteína no glucosilada, localizada en los linfocitos. El antígeno se expresa en más del 95% de todos los linfomas no Hodgkin de células B. Está indicado en el linfoma folicular, en quimiorresistentes o que están en su segunda o subsiguiente recaída tras quimioterapia; en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkiniano difuso de células B grandes CD 20 positivas. (González, M., 2017)

Trastuzumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG contra el HER-2. Está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico, cuyos tumores sobreexpresan HER-2. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (HER 1) y su homólogo (HER2) son receptores de membrana. Ambos están sobreexpresados en una variedad de cánceres humanos sólidos, y están relacionados con un mal pronóstico de los pacientes. La sobreexpresión de este receptor se observa en el 20-30% de los cánceres de mama primarios. Dicho medicamento ha demostrado que inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER-2. (González, M., 2017)

Alemtuzumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG capaz de reconocer el antígeno humano CD52 (una glucoproteína de membrana que se expresa prácticamente en el 100% de los casos de leucemia linfocítica crónica, así como en la mayoría de los casos de linfomas no Hodgkin). Tras su unión, la cual se considera que es altamente selectiva a los receptores CD52, el alemtuzumab es capaz de provocar la lisis de las células implicadas. Está indicado en la leucemia linfocítica crónica. (González, M., 2017)

Vacuna BCG

Su composición incluye un liofilizado de bacterias en suspensión concentrada, promueve una reacción inflamatoria local con infiltración histiocítica y leucocítica en la vejiga urinaria. Está indicada en el tratamiento del carcinoma superficial de células transicionales y del carcinoma *in situ* de la vejiga urinaria, mediante instilaciones intravesicales. Los efectos inflamatorios, que se consiguen en la zona local, están asociados con una eliminación o reducción aparente de las lesiones cancerosas superficiales de la vejiga. (Benedí & María, 2006).

Efectos adversos

Según Cantero, los tratamientos antineoplásicos que se llevan a cabo gracias a la quimioterapia se utilizan para destruir las células que se multiplican a un ritmo anormal, desde un punto de vista de lo acelerado que lo hacen; el inconveniente es que las células sanas también van a empezar a replicarse de la misma forma, y como consecuencia, provocan una serie de efectos secundarios; las células sanas que se dividen con mayor rapidez cuando se ven afectadas son las del tracto digestivo, las pilosas y las de la médula ósea. La terapia antineoplásica conlleva consigo el hecho de venir acompañada de una serie de eventos no deseados, los cuales son muy frecuentes y a menudo desagradables, por lo cual es importante distinguirlos por áreas anatómicas en los que se dan.

Tabla 4. Efectos Secundarios Causados Por la Terapia Antineoplásica

Toxicidad					
Digestiva	Náuseas y vómitos	Mucositis	Diarrea	Estreñimiento	Alteración del gusto
Cutánea	Flebitis y extravasación	Alopecia	Fotosensibilización	Erupciones tipo acné	Daños Ungueales
Renal	Daño renal	Daño vesical			
Neurológica	Neuropatía periférica	Mielopatía			
Cardiaca	Miocardopatías				
Pulmonar	Tos	Disnea			
Sexual	Infertilidad	Resequedad	Impotencia	Esterilidad	
Hematológica	Neutropenia	Trombocitopenia	Anemia		

Nota: Elaboración propia.

Interacciones farmacológicas

Se refiere a interacción farmacológica el hecho de que un fármaco ejerza cierta influencia sobre otro cuando se administran juntos, de modo que experimenta un cambio en cantidad adecuada terapéutica, identidad o en sus efectos. También pueden generar modificaciones farmacocinéticas si dichas interacciones influyen en procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción, o farmacodinámicas si un fármaco se ve alterado por otro en su sitio de acción. Por otro lado, pueden existir interacciones entre alimentos y/o plantas medicinales. Las interacciones que compliquen la evolución clínica del paciente, son aquellas cuyas consecuencias resultan perjudiciales por variar el efecto terapéutico al fármaco, ya sea por generar un aumento en la concentración de la sustancia que posteriormente origine o agrave efectos adversos, o bien porque se vea disminuida ocasionando una respuesta terapéutica insuficiente (Gómez, E., 2014)

Las consecuencias clínicas para el paciente oscilan de irrelevantes hasta fatales. Las interacciones entre medicamentos de pronóstico grave representan estadísticamente del 14-25% del total de reacciones adversas a medicamentos. Es un hecho que el riesgo de que una

interacción farmacológica aparezca se ve aumentada en función del número de fármacos administrados al mismo tiempo. Desde el punto de vista matemático, el número de posibles interacciones farmacológicas entre fármacos en un paciente se da en las siguientes magnitudes: al consumir 2, 4, 6, u 8 medicamentos, ocurren 1, 6, 28 o 120 eventos respectivamente. (Gómez. E., 2014)

No todas las interacciones son clínicamente significativas, por lo que aún tras identificarlas hay que tener la capacidad de discernir las que tienen mayor relevancia. En el caso de los fármacos antineoplásicos, las consecuencias clínicas pueden llevar al fracaso del tratamiento o pérdida de las escasas opciones terapéuticas disponibles, comprometiendo la supervivencia de nuestros pacientes (Gómez, E., 2014)

La terapia antineoplásica es responsable de producir un gran número de efectos secundarios, y al hablarse de esto, es un hecho que las interacciones son esperables, ya sea entre medicamentos de la misma gama, otros que resulten coadyuvantes, o incluso con alimentos; a su vez, es importante tener en cuenta que los procesos involucrados en su farmacocinética y farmacodinamia se pueden ver alterados. Desde ese punto de vista, es crucial estudiar la manera en que la administración del fármaco puede afectar la salud del paciente (Gómez, E., 2014)

Desde el plano de la farmacocinética, es la ciencia que estudia el paso de los fármacos, sus metabolitos y nutrientes a través del organismo, en función de tiempo y dosis administrada, así como su relación con la respuesta farmacológica; en otras palabras, lo que el organismo hace al fármaco. Aunque la farmacocinética se considera estricta en cuanto a pasos y componentes, se da una gran variabilidad desde un punto de vista interindividual; así que, teniendo en cuenta este aspecto, la respuesta farmacológica de un fármaco o nutriente se relacionará con dos componentes en concreto, las cuales son: concentraciones plasmáticas máximas y con el área bajo la curva. (Gómez, E., 2014)

El grupo de procedimientos farmacocinéticos que afectan al paso de la sustancia por el organismo se conoce con el acrónimo LADME; sin embargo, hay autores que prefieren denominarlo ADME, debido a que el paso “L” no está presente en la totalidad de los fármacos. A continuación, se presentan dichos procedimientos:

– Liberación

Se refiere a la salida del fármaco desde la forma farmacéutica en la cual se ha dispuesto. Factores condicionantes: tipo de forma farmacéutica. Especialmente importante en formas farmacéuticas de liberación retardada o sostenida o macromoléculas de transporte (por ejemplo, doxorubicina). (Gómez, E., 2014)

– Absorción

Acceso del fármaco inalterado a la circulación sistémica, mediante el paso a través de barreras biológicas próximas al lugar de administración. Factores condicionantes: fármaco (peso molecular, hidroliposolubilidad), zona de absorción, estado de ayuno (es uno de los puntos críticos en cuanto a interacción fármaco-nutriente). Afecta a cualquier fármaco no administrado por vía endovenosa. (Gómez, E., 2014)

Estas interacciones tienen lugar a lo largo del tracto gastrointestinal; se caracterizan por ser las que ocurren con mayor frecuencia y representan la mayor implicación en la práctica clínica del día a día. Una manera de minimizar el riesgo de estas interacciones consiste en asegurar una correcta absorción del fármaco, realizando su administración según las especificaciones descritas en las fichas técnicas. En caso de que estas no se sigan al pie de la letra, sus consecuencias pueden ser:

- Modificación de la cantidad de fármaco absorbida, puede afectar provocando su disminución o aumento.
- Modificación de la velocidad con la que se absorba el fármaco (hacia los sentidos del punto anterior).
- Mala tolerancia a los tratamientos (desde un punto de vista gastrointestinal).

Estas interacciones son consecuentes a modificaciones en el pH del estómago, ya que la solubilidad de los fármacos depende de este factor. Muchos de los fármacos utilizados en terapia antineoplásica son bases débiles y, debido a esta naturaleza, su solubilidad es mayor en pH ácidos. Un aumento de pH se puede dar por efecto de la ingesta de alimentos o por el consumo de antiácidos, generando, como consecuencia, la disminución en la absorción de algunos de estos medicamentos. Una vez entendido este tema, es coherente que, en

determinados casos, los fármacos deban administrarse en ayunas (por lo general esto significa que deben tomarse 1 hora antes o 2 horas después de la ingesta de alimentos o del soporte nutricional). Por mencionar un ejemplo en concreto, se puede mencionar el caso del lapatinib, un fármaco utilizado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico Her 2+ (Gómez, E., 2014)

Con el apoyo en datos arrojados por Koch y cols., los valores medios de concentración máxima y área bajo la curva tras administrar dosis de medicamento, estos varían de forma sustancial, en tres distintos escenarios: cuando se administra en ayunas, después de una comida baja en grasas y posterior a una comida en alto contenido copioso. En otros casos interesa que la administración sea junto con alimentos para favorecer su absorción. Es el caso del posaconazol en suspensión, fármaco utilizado para el tratamiento y profilaxis de infecciones fúngicas. En este caso, la administración de posaconazol en ayunas va a tender hacia la disminución en sus niveles de concentración máxima y el área bajo la curva; por el lado de la administración con comidas copiosas, los ácidos grasos actúan como solventes, favoreciendo la solubilización del posaconazol y favoreciendo su absorción. (Gómez, E., 2014)

Por otro lado, también se pueden encontrar casos completamente ajenos a la regla, en los cuales no existe ninguna relación entre fármaco/nutriente con el hecho de variar su absorción tras cambios ocurridos en el pH, y la administración conjunta permite minimizar los efectos adversos gastrointestinales, como sería el caso de la capecitabina. (Gómez, E., 2014)

Quelación por cationes o fibra

Los cationes de calcio, hierro, aluminio, entre otros (divalentes, trivalentes), están presentes en las dietas o son aportados en forma de suplementos vía exógena; también pueden disminuir la absorción de determinados fármacos, mediante la formación de complejos insolubles. En un estudio realizado por Williams y cols., la administración de eltrombopag, junto con un desayuno rico en calcio, disminuye las cifras de área bajo la curva, y la concentración máxima de fármaco en un 59% y un 65% respectivamente; debido a esto es

que el medicamento en cuestión debe tomarse o 4 horas antes o 4 horas después de cualquier producto lácteo, antiácidos o suplementos minerales. (Gómez, E., 2014)

Alteración del vaciado gástrico

En el cuerpo se da una absorción más efectiva en el intestino delgado que en el estómago; de forma más específica, la mayoría de los fármacos administrados por vía oral se absorben en la parte proximal del intestino delgado. Situaciones como dietas de alto contenido calórico, cantidades altas de grasas y/o proteínas retrasan el vaciamiento gástrico; de esta forma se induce a una disminución en la absorción de los fármacos. (Gómez, E., 2014)

– Distribución

Se refiere al proceso dinámico, basado en diferentes constantes de equilibrio, que describe la integración de un fármaco desde la circulación sistémica hasta los diferentes órganos y tejidos, así como su retorno a la circulación sistémica. Este paso farmacocinético está condicionado por factores tales como:

Peso molecular.

Hidrosolubilidad.

Liposolubilidad.

Afinidad a proteínas plasmáticas o tisulares.

Flujo sanguíneo.

Permeabilidad de membrana.

Cuando los fármacos acceden al torrente sanguíneo, se transportan mediante su unión a proteínas plasmáticas, mayoritariamente la albúmina, uno de los principales parámetros de desnutrición.

El procedimiento de unión a proteínas plasmáticas se considera reversible, y llega a un equilibrio en el que la fracción libre es farmacológicamente activa, mientras que la que permanece unida a la proteína actúa como reserva inactiva. Por otro lado, se debe tener en cuenta que una cantidad relevante de pacientes con cáncer pueden presentar

hipoalbuminemias severas, producto de su estado de desnutrición; esta condición puede aumentar la fracción de fármaco libre, sus efectos y su toxicidad. Según Villagrán, el riesgo relativo de toxicidad del tipo hematológica y gastrointestinal es de 5,6 veces en aquellos pacientes que presenten hipoalbuminemia. En caso de que las hipoalbuminemias sean severas, se debería intentar corregir parcialmente con una mejora en el soporte nutricional antes de empezar un tratamiento oncológico. (Gómez, E., 2014)

– **Metabolismo**

Este proceso consiste en biotransformaciones de tipo enzimático que un fármaco sufre y que originan metabolitos de mayor solubilidad (tanto activos como inactivos), para favorecer el efecto farmacológico y su posterior eliminación del organismo. Se destaca en este paso farmacocinético, el metabolismo hepático realizado por el citocromo p-450, que afecta a un gran número de fármacos antineoplásicos, como por ejemplo carmustina, busulfán, alcaloides de la vinca, antraciclinas, entre otros. (Gómez, E., 2014)

Existen diferentes isoenzimas implicadas en el proceso de metabolismo, y las que tienen mayor relevancia en la clínica son el CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C19. Si eventualmente se da el caso de que dos sustancias son metabolizadas por la misma isoenzima, se podría producir un efecto de inhibición o estimulación por parte de una de ellas. Si eventualmente se da el caso de que haya una sustancia inhibidora del metabolismo, se produciría un aumento en el riesgo de toxicidad por el crecimiento en los niveles plasmáticos del fármaco; mientras que un estimulador del metabolismo produciría el efecto distinto, unas concentraciones máximas de fármaco y áreas bajo la curva menores, con esto se tendría como consecuencia la disminución de eficacia del medicamento. (Gómez, E., 2014)

– **Excreción**

Principalmente se eliminan por vía renal, pero también se pueden dar por vía biliar, salivar, respiratoria, cutánea, entre otros. Los procesos que se han de tener en cuenta en la excreción renal son: filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular. Consiste en palabras sencillas, en la eliminación de un fármaco inalterado o de sus metabolitos del organismo. Las interacciones más frecuentes entre fármaco fármaco/nutriente suelen darse en el proceso de la reabsorción tubular. Una de las características de esta reabsorción es que

suele ser un proceso pasivo, que está en dependencia de la liposolubilidad del fármaco; consecuentemente, los fármacos que estén en la orina en su estado ionizado serán menos liposolubles, por lo cual serán menos reabsorbidos. En el caso contrario, serán reabsorbidos hacia la sangre. (Gómez, E., 2014)

Al puntualizar con fármacos en específico, la eliminación del metotrexato se vería favorecida por la alcalinización de la orina, ya que este fármaco es de carácter ácido. Este agente citostático se elimina principalmente por vía renal, y cuando la administración de su dosis rebasa el 1g/m²/día, se produce un riesgo de precipitación cuando la orina es inferior a pH 7. Esto generaría insuficiencia renal por disminución en la eliminación del fármaco y, por lo tanto, aumenta su toxicidad. Acciones relativamente simples y útiles para disminuir el riesgo de que se produzca esta precipitación, son monitorizar el pH de la orina y administrar bicarbonato para mantener el pH por encima de 7. El consumo de alimentos o soluciones ácidas, como podrían ser los refrescos gaseosos, pueden disminuir el pH urinario (por presencia de ácido fosfórico) y favorecer la toxicidad de metotrexato. (Gómez, E., 2014)

Biología de sistemas

La biología de sistemas es la ciencia que se encarga de investigar las relaciones que se dan entre los componentes estructurales del sistema biológico y su función, así como las cualidades de las interacciones que se dan entre los distintos sistemas que le permite, a todo el conjunto, el desarrollo y mantenimiento de niveles superiores de organización estructural y funcional. El rasgo distintivo de la biología de sistemas es su preocupación por la organización y la función biológica. El carácter dinámico endémico de los sistemas biológicos está íntimamente relacionado con las interacciones que estos mantienen con su entorno, cambiante a su vez. Un sistema vivo se mueve, reacciona y actúa en dependencia de las condiciones ambientales que están siendo ejercidas sobre el mismo. (Torres, 2011).

La biología de sistemas implica una estrecha relación con y sobre el entorno. De lo anterior se infiere una distinción que es crítica en esta ciencia, ya que implica dinámicas internas de cada nivel de organización, y estas a su vez, son responsables del funcionamiento de cada uno de ellos y la dinámica entre los niveles, que determinan la función de estos en un todo superior. Los seres vivos están considerados desde este contexto como: complejos

sistemas de sistemas complejos. Los sistemas biológicos muestran sistemas de subsistemas como parte de su organización, los cuales están dotados de principios organizativos propios que rigen la estructura y función de la totalidad. (Torres, 2011).

La búsqueda de los principios generales de organización de la dinámica interna de cada nivel, y los que operan entre distintos niveles de organización, son considerados objetos de investigación que definen la biología de sistemas. En el sistema cada subsistema mantiene su identidad, así como resultado de leyes y principios específicos que operan en cada uno. Además, las interacciones propias de los sistemas biológicos, entiéndase, las que se dan en cada subsistema y las que se dan entre subsistemas, son generalmente no lineales. En la abundancia y pluralidad de interacciones presentadas y su no linealidad son los factores que hacen imposible que se puedan explicar, satisfactoriamente, el comportamiento y las propiedades de un sistema, basándose solo en sus componentes individuales. (Torres, 2011).

Cinética de acción de masas

Es utilizada en química e ingeniería química para describir la dinámica de sistemas de reacciones; es decir, redes de reacción. Estos modelos son sistemas de compartimentos, que implican relaciones de equilibrio de masa y energía presentes. La cinética de acción masiva tiene numerosas propiedades analíticas, que son de interés inherente desde una perspectiva de sistemas dinámicos. La cinética de acción en masa da lugar a sistemas de ecuaciones diferenciales que no poseen linealidades polinomiales. Los sistemas polinomiales son conocidos por sus intrincadas propiedades analíticas. Sin embargo, debido a consideraciones físicas, la cinética de acción de masas tiene propiedades especiales, como soluciones no negativas, que son útiles para analizar comportamientos. (Chellaboina, Bhat, Haddad & Bernstein, 2009)

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de la investigación

Según Hernández, las investigaciones del tipo mixta implican un conjunto de procesos de recolección, análisis y vinculación de datos, tanto cuantitativos como cualitativos; esto aplicado en un mismo estudio, o una serie de investigaciones que respondan al planteamiento de algún problema. Con base en la definición anterior, se da pie al hecho de postular la investigación de tipo mixta. También se le atribuye dicha cualidad, ya que se poseen parámetros que pueden ser medidos mediante cifras concretas; tal es el caso de concentraciones de fármacos y su variación a través del tiempo, y otros datos de tendencias más cualitativas, tales como los fármacos antineoplásicos y sus características. (Hernández, 2014).

Diseño de la investigación

La investigación tiene la característica particular de vincular un tema poco estudiado; a su vez, pretende dar pie a nuevos estudios que partan de la investigación; es así que se define la investigación como exploratoria. El hecho de que se determinan las causas del fenómeno, así como el hecho de que es sumamente estructurado, definen un alcance explicativo. (Hernández, 2014).

Criterios de inclusión y exclusión

Para la elaboración de la investigación se van a incluir artículos científicos prioritariamente en español e inglés; no se descarta el hecho de una tercera lengua. Por otro lado, se usará información cuya vigencia de publicación sea hasta 5 años de antigüedad, a excepción de que la información se considere sumamente relevante para la investigación.

En cuanto a los criterios de exclusión, se descarta toda aquella información que provenga de una fuente no fidedigna para el autor, ni que tengan más de 20 años de antigüedad.

Aspectos farmacogenómicos de PGP

La realización de este objetivo implicó la indagación de información teórica en portales web que representaran un alto grado de confianza; a su vez, gran variedad de páginas web del quehacer científico fueron consultadas; tal es el caso de Google Scholar; también se

dispuso de la pesquisa en Scielo, Redalyc, Binasss y otros portales que representan importantes bases de datos relacionadas con la temática de la presente investigación.

Información farmacológica y físico-química de los medicamentos antineoplásicos seleccionados

La manera en que se consiguió realizar este objetivo consistió, al igual que el punto anterior, en realizar búsqueda de información fidedigna en plataformas de datos científicos, específicamente para parámetros físico-químicos, fueron necesarios portales como Pubchem, el cual consiste en una base de datos químicos que permite ponerlos a la orden del público, para que otros puedan usarlos. Este programa contiene principalmente moléculas pequeñas; sin embargo, también moléculas más grandes como nucleótidos, carbohidratos, lípidos, péptidos y macromoléculas modificadas químicamente. (Pub Chem Docs, 2019).

Por otro lado, fue necesaria la implementación de datos provenientes de Swissadme; esta herramienta permitió aportar información sobre la farmacocinética; también dejó visualizar la similitud entre los medicamentos de interés y la química de sus moléculas. Este sitio permitió aportar los valores de los factores fisicoquímicos necesarios para la investigación, así como fundamentar parámetros farmacocinéticos relacionados con la naturaleza farmacológica de los medicamentos de énfasis. (Swissadme, 2019).

También fue necesario el programa PharmGKB; esta plataforma es una base de datos bioinformáticos y químicos únicos que combinan detalles de medicamentos con información sobre los objetivos terapéuticos de estos; los mismos datos fueron indispensables para la elaboración de los cuadros informativos que posteriormente vendrían a ser cruciales a la hora de combinarlos con el uso del modelo utilizado para el estudio del comportamiento de los fármacos. (Drugbank, 2019).

La información necesaria para la elaboración de esta parte de la investigación, no solo fue sustentada por estos programas, sino que también se realizó la búsqueda de artículos científicos relacionados con los medicamentos antineoplásicos en sitios mencionados en el punto anterior.

Simulación de la influencia de PGP

Para la realización de esta parte del trabajo, fue necesario el uso de programas especializados, tanto para la búsqueda de información teórica, como para el diseño de los modelos implicados en la investigación. A continuación, se van a nombrar y explicar los aspectos más representativos de estos.

Para elaborar la topología del diagrama, fue necesaria la utilización de CellDesigner; este programa permitió producir y editar el diagrama de proceso que reflejó el comportamiento del fármaco en el espacio celular. Este programa posee un sistema de notación gráfica y un sistema de almacenamiento que utiliza el lenguaje de marcado de biología de sistemas; dicho lenguaje permitió representar el modelo. Para lograr el efectivo traspaso y tratamiento de datos establecidos en el diagrama, se necesitó la elaboración de archivos SBML; este es el formato que permitió representar el comportamiento de los fármacos en los modelos computacionales mediante COPASI. (SBI, 2010).

Posteriormente, se procedió a estudiar la influencia de las especies químicas sobre el fármaco; estas especies van a contar con variaciones en los parámetros que determinan la magnitud de sus efectos; a su vez, se elaboraron gráficas que relacionan los efectos que producen los diversos componentes del diagrama sobre el medicamento; esto relacionado con el tiempo (*time course*). Dichas acciones fueron realizadas con el programa COPASI. Este programa viene con una interfaz gráfica fácil de usar y se puede utilizar para la enseñanza, pero también para la investigación. (LeNovere, Chelliah & Bhupinder, 2016)

Tabla 5. Operacionalización de variables

Objetivo	Variable	Definición conceptual	Instrumento
<p>Estudiar la influencia de aspectos farmacogenómicos en la actividad de la glicoproteína-P.</p>	<p>Farmacogenómica.</p>	<p>Es el estudio de la respuesta farmacológica del individuo según el genotipo. (Daudén, E., 2006)</p>	<p>PharmGKB. Scielo. Redalyc. Google Scholar.</p>
<p>Describir propiedades fisicoquímicas y farmacológicas de un grupo representativo de fármacos utilizados en terapia antineoplásica.</p>	<p>Propiedades fisicoquímicas y farmacológicas (farmacocinética y farmacodinamia).</p>	<p>Cualidades propias de las moléculas químicas, las cuales las hacen adecuadas o no, en dependencia del fin terapéutico que se pretenda conseguir. (Merino, 2015).</p>	<p>Drugbank. PubChem. Swissadme. PharmGKB. PDB</p>

<p>Simular el efecto de la glicoproteína-p sobre el comportamiento farmacológico de fármacos utilizados en terapia antineoplásica, mediante modelos de biología de sistemas.</p>	<p>Comportamiento farmacológico.</p>	<p>Característica propia de un medicamento; la misma está estrechamente relacionada con la efectividad terapéutica del fármaco. (Merino, 2015).</p>	<p>CellDesigner. COPASI.</p>
--	--------------------------------------	---	----------------------------------

Nota: Elaboración propia

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

Farmacogenómica y PGP

La farmacogenómica se define como la disciplina que examina variaciones individuales de la respuesta a los medicamentos en dependencia directa de las bases genéticas interindividuales. La manipulación de estos conocimientos puede interferir en el desarrollo de nuevos fármacos, así como su introducción en la práctica clínica diaria. Con base en esta área, se han producido avances, nuevas técnicas de secuenciación y un notable progreso en la rama de epidemiología genética; de esta forma, se han generado puntos de vista más modernos en innumerables divisiones de la Medicina. (Ramos & Flores, 2012)

De un tiempo para acá, una vasta cantidad de estudios han generado la interrogante sobre si existe la posibilidad de brindar una terapia farmacológica de manera individual basada en la variabilidad genética de cada persona, lo cual despierta un interés particular cuando dicha varianza altera la respuesta farmacológica a un medicamento ampliamente prescrito. Más allá de lo mencionado, existe un factor bastante importante, cuando esta variabilidad genética trae consigo consecuencias, como el aumento en la morbilidad y mortalidad. Es por eso que hoy día existe un creciente número de advertencias basadas en información farmacogenética, hechas por la Administración de Comida y Drogas de los EE.UU. (FDA por sus siglas en inglés). (Ramos & Flores, 2012)

Las variables genéticas de la respuesta a diversos fármacos pueden agruparse en dos grupos, dependiendo del aspecto farmacológico que afectan; por un lado, pueden interferir en la farmacodinamia, y por otro en la farmacocinética de tal medicamento. Las investigaciones que sentaron las bases iniciales de la farmacogenética se iniciaron hace más de diez lustros, y se enfocaron, principalmente, en investigar las variaciones en los pasos de metabolismo y eliminación de ciertas drogas. De manera más reciente, se han logrado importantes avances sobre componentes génicos, que intervienen en las cualidades farmacodinámicas de ciertos medicamentos, generando el novedoso concepto de “terapia personalizada”. (Ramos & Flores, 2012)

En el caso de algunas prodrogas, se requiere la presencia de PGP, codificada en el gen de multirresistencia a drogas 1 (MDR1) o “ATP-Binding Cassette subfamily B member

1” (ABCB1), para su absorción. Una vez absorben, dichas moléculas deben transformarse a su metabolito activo, a través de uno o más pasos biotransformadores, predominantemente por medio de las enzimas pertenecientes CYP 450. Se debe tener en cuenta que los porcentajes con frecuencia representa únicamente una pequeña porción de la cantidad total del fármaco. Debido a la magnitud de tal variabilidad que puede presentar PGP, diversas investigaciones han señalado que, aunque los pacientes estén recibiendo las dosis adecuadas de un medicamento en particular, se presentará un efecto diferente a otros individuos. (Ramos & Flores, 2012)

Se ha descrito que la respuesta a ciertos medicamentos varía ampliamente entre individuos; la falta de respuesta al mismo medicamento oscila sustancialmente en cuanto a porcentajes, una vez pasadas 24 horas desde su administración. Es importantísimo tener en cuenta que esta variabilidad no solo depende de determinantes genéticos, sino que también de propiedades propias del paciente como su edad, si ha practicado tabaquismo, el índice de masa corporal (IMC), patologías añadidas, como la diabetes mellitus, dislipidemias y la presencia de interacciones entre medicamentos que esté consumiendo. (Ramos & Flores, 2012)

Al hablar sobre variables genéticas específicas que modifican la respuesta farmacológica de los medicamentos, se recurre a mencionar el caso de los polimorfismos genéticos; estos son variables alélicas que incurren en al menos un 1% de la población y se les atribuyen ser la principal fuente de variedad genética entre individuos. Las consecuencias fenotípicas de la aparición de un polimorfismo se traducen en variables en la funcionalidad de las enzimas o proteínas codificadas por el gen correspondiente. (Ramos & Flores, 2012)

Los polimorfismos que se dan, concretamente en el transportador ABCB1 (MDR1), llegan a influir en las cualidades terapéuticas de los medicamentos una vez ingeridos, teniendo en cuenta que la gran mayoría de fármacos son absorbidos por las vellosidades intestinales a través del transportador ABCB1. Por mencionar un ejemplo, aquellos individuos, que tienen una o dos copias del gen ABCB1, poseen una disminución considerable de la biodisponibilidad en el caso de los medicamentos. (Ramos & Flores, 2012)

Actualmente, se les atribuye a los avances de la farmacogenómica el hecho de que sea posible detectar factores que explican la variabilidad de la respuesta farmacológica entre individuos. De un medicamento a otro se permite corroborar cómo la diversidad de modificaciones genéticas puede incidir en una alteración frecuente de resultados clínicos. De momento, no existe suficiente evidencia científica que recomiende la implementación masiva de investigaciones sobre genotipos para modificar la respuesta clínica de un paciente que esté siendo tratado con cierto medicamento. Hoy día se dispone de variadas estrategias farmacológicas, como alternativas viables, para pacientes en los cuales se sospecha de falla terapéutica. Finalmente, es necesario recalcar que el componente génico es solo uno de los múltiples factores que modifican la respuesta farmacológica a las drogas. (Ramos & Flores, 2012)

Las diferencias que vienen a presentarse, a nivel étnico, contribuyen a dar una variabilidad en la respuesta del metabolismo de drogas en pacientes que estén siendo tratados. Han sido descritos diversos tipos de polimorfismos que afectan funcionalidad de transportadores ABC. Algunos se desempeñan en procesos de desintoxicación de xeno y endobióticos direccionados al plasma, la bilis y orina, protegiendo así a las células de sustancias tóxicas. MDR1/ABCB1 pertenece a esta familia y codifica a la proteína de membrana celular PGP. Dicha proteína fue identificada inicialmente por la gran capacidad que mostró para conferir resistencia a múltiples drogas en células con características neoplásicas; sin embargo, se ha encontrado ampliamente distribuida en diversos espacios anatómicos, que presentan comportamiento normal como intestino, hígado, riñón y barrera hematoencefálica. (Wielandt & Vollrath Valeska, 2004)

Entre las variadas moléculas que son transportadas por PGP destacan fármacos antineoplásicos, glicósidos cardíacos, inmunosupresores, esteroides y antirretrovirales. En intestino, PGP se encarga de regular el grado de unión a sus sustratos, excretándolos a la luz intestinal, disminuyendo, de esta forma, la posible absorción de drogas. Por otro lado, cuando se ubican en la barrera hematoencefálica, lo que hacen es limitar la acumulación de medicamentos antiepilépticos y psicotrópicos. Recientemente, se han descrito más de 15 polimorfismos de MDR1; el polimorfismo C3435T del exón 26 del gen es el más notable,

por sus aspectos clínicos; esta variación es la única que se relaciona con un fenotipo de expresión disminuida de la proteína en la membrana de los enterocitos y una mayor absorción intestinal de sustratos de PGP. (Wielandt & Vollrath Valeska, 2004)

Se ha determinado que, en individuos caucásicos, la concentración de PGP en células epiteliales del intestino es notoriamente más baja en personas que presentan una variación en el genotipo, específicamente aquellos que presentan expresión T/T comparados con los genotipos C/C; esto en el caso de la mutación C3435T2. Sin embargo, esta clase de polimorfismo no involucra un cambio de aminoácidos, por lo que da pie a pensar que se podría estar interactuando con otros polimorfismos, como por ejemplo el G2677T/A del exón 21, y con un polimorfismo presente C1236T del exón 12. Esos tres polimorfismos en conjunto permiten clasificar distintos haplotipos de suma relevancia de parte clínica para el gen MDR1, estos ya han sido descritos en distintas poblaciones, como son el caso de la euroamericana, afroamericana y asiática. (Wielandt & Vollrath Valeska, 2004)

De manera más específica, en el caso de la población de la región sudamericana, esta está constituida fundamentalmente por individuos mestizos que muestran una mezcla de genes caucásicos provenientes de los conquistadores españoles y de la población aborigen, por parte de ancestros asiáticos. Al tener presente que las diferencias de una etnia a otra, en los polimorfismos del gen MDR1, puede influir la biodisponibilidad de diversos fármacos de uso clínico. Se cuenta con diversos ejemplos de cómo los polimorfismos genéticos dados específicamente en enzimas metabolizadoras y proteínas transportadoras de drogas tienen relevancia clínica. (Wielandt & Vollrath Valeska, 2004)

De un tiempo para acá, el polimorfismo del exón 26 ha despertado un especial interés, dado que la presencia del alelo mutado se ha asociado con una disminución en la expresión de PGP en distintos tejidos, generando, así, cambios en la farmacocinética de múltiples drogas. Se carece de estudios de farmacocinética y farmacodinámica vinculados a los genotipos del gen MDR1; por ende, los resultados de distribución de frecuencias genotípicas del exón 26 deben ser interpretados con excesiva cautela desde el punto de vista de la práctica clínica. En comparación, en las frecuencias del polimorfismo del exón 26 en las poblaciones sudamericanas con respecto a otras poblaciones, se observa que la frecuencia del alelo

mutado T del polimorfismo del exón 26 en grupos de población fue similar entre ellos, pero significativamente menor a la observada en individuos tanto asiáticos como caucásicos. (Wielandt & Vollrath Valeska, 2004)

Con respecto a los alelos mutados A y T del polimorfismo ubicado en el exón 21, es interesante observar que las frecuencias presentes en la población sudamericana son significativamente menores a las determinadas en población asiática y que la caucásica. Por otro lado, repitiendo lo que se dio para el polimorfismo del exón 26, ya que se observa que el alelo normal G tiene una frecuencia significativamente mayor en la población del sur de América, comparada con asiáticos o caucásicos, siendo las frecuencias más altas de las cuales se tienen registro, junto con las que se presentan en poblaciones africanas. (Wielandt & Vollrath Valeska, 2004)

La frecuencia que presenta el alelo mutado T del polimorfismo del exón 12 del gen MDR1, presenta una variabilidad importante en la parte del hemisferio occidental, pero su aparición en la población se comporta similar a la observada en la población asiática de origen japonés. La frecuencia del alelo que se consigue en individuos de población mestiza de la región americana es similar a la descrita en la población caucásica. Por otro lado, la frecuencia que se encuentra en individuos aborígenes del sur de América no se aleja desde un punto de vista estadístico a la observada en la población africana. (Wielandt & Vollrath Valeska, 2004)

Han sido descritos distintos haplotipos del gen MDR1 en poblaciones euroamericana, afroamericana y asiática, los cuales están asociados a fenotipos de importancia clínica. Estos se derivan del conjunto de polimorfismos encontrados en los exones 12, 21 y 26, como han sido descritos. En parte de la población americana, se observan tres haplotipos predominantes, los cuales se clasifican de la siguiente forma:

Haplotipo normal MDR1*1 (no presenta mutaciones en ninguno de los exones mencionados).

Haplotipo mutado MDR1*2 (se caracteriza por presentar los tres polimorfismos).

Haplotipo MDR1*8 (caracterizado solo por el polimorfismo del exón 12).

Las frecuencias del primer haplotipo muestran que dentro de la misma población americana se difiere por sectores, lo que parece estar relacionado con sus orígenes. Su frecuencia en parte de la población aborígen muestra datos muy parecidos a los registrados en la población asiática, lo que se ajusta a que la población de la región amerindia se originó de migraciones desde del continente asiático y, por lo tanto, es coherente que exista una distribución similar de este haplotipo en estas poblaciones. El parecido de la frecuencia del haplotipo en cuestión de poblaciones mestizas se compara con las observadas en individuos caucásicos, ya que se cuenta con una fuerte influencia genética por parte del lado caucásico del mundo, específicamente la parte proveniente de España, influencia causada durante el período de la colonización del país. (Wielandt & Vollrath Valeska, 2004)

Es llamativo que la distribución de la frecuencia del haplotipo MDR1*1 en población de aborígen de Isla de Pascua sea similar a la observada en la población afroamericana. Por otro lado, el haplotipo MDR1*2 está asociado a un cambio funcional de la proteína y, por la misma razón, representa un mayor interés clínico; esta variante está expresada en una buena parte de una población ubicada en Chile, aún más abundante en población caucásica y asiática. (Wielandt & Vollrath Valeska, 2004)

Con respecto a la frecuencia del haplotipo MDR1*8, un dato importante es que solo presenta polimorfismo del exón 12, específicamente en la población mapuche (ubicada en Chile) ha sido la más alta hasta hoy, y supera por mucho a la hallada en individuos caucásicos y asiáticos. Dichas diferencias entre la población mapuche y los asiáticos pueden ser entendidas como consecuencia de un traspaso genético a causa de un efecto fundacional debido al curso migratorio y asentamiento de los amerindios. (Wielandt & Vollrath Valeska, 2004)

En síntesis, hay diferencias notorias en las frecuencias de los polimorfismos del gen MDR1 en distintas poblaciones americanas, estas consideradas de eventual importancia clínica. Las variaciones interindividuales presentes en la población indican marcadas diferencias en la capacidad de transporte de sustratos de PGP; también variación en la capacidad del metabolismo de drogas. Desde tal punto de vista, y basándose en un área de proyección clínica, la información apunta a sugerir que las poblaciones que presentan una

frecuencia notablemente menor del haplotipo mutado MDR1*2, pueden presentar una baja en la absorción intestinal de drogas de uso crítico, como los mencionados previamente. Esta información es de vital importancia para futuros estudios clínicos de farmacocinética y farmacodinámica, cuyo fin sea establecer recomendaciones de dosis de drogas. (Wielandt & Vollrath Valeska, 2004)

Se han implementado variados enfoques analíticos mutacionales, con el fin de ayudar a esclarecer el mecanismo de acción de la PGP humana, ya que se ha indicado que las mutaciones generadas en dicha proteína están involucradas en la unión y transporte de fármacos. Los variados polimorfismos existentes en el Gen MDR1 desempeñan roles influyentes en labores de absorción, impactando en las concentraciones de sustratos disponibles. La proteína de resistencia está compuesta por 31 exones, cuyo tamaño es variable; este varía desde 62 hasta 311 pb (pares de bases) y en total abarca un espacio de alrededor de 200 kb. Las predicciones de topología sugieren que MRP1 puede estar dividido en seis dominios principales. Tanto PGP como MRP1 pertenecen a los transportadores de casete de unión ATP (ABC), pero comparten solo el 15% de identidad de aminoácidos. (Itoa et al., 2001)

Datos obtenidos en estudios analíticos genéticos del ABC ha reportado genes transportadores en población caucásica previamente; sin embargo, aquellos elaborados en individuos japoneses no habían sido documentados de la mejor manera hasta la década anterior, ya que se generaron investigaciones con el fin de buscar mutaciones en los tres ABC genes transportadores (MDR1, MRP1 y MRP2 / cMOAT). Por efectos de estudio, se le dará la debida prioridad a MDR1. (Itoa et al., 2001)

En los últimos diez años, los efectos a nivel de farmacocinética y/o farmacodinámica de fármacos clínicamente importantes, inducidos por varios polimorfismos genéticos, han sido aclarados. Se reconoce que algunos polimorfismos contribuyen a la etiología de varios trastornos genéticos como fibrosis quística, hiperinsulinemia, adrenoleucodistrofia y enfermedad de Stargardt. Por lo tanto, información sobre las mutaciones naturales en los genes transportadores ABC humanos pueden ser necesarias para comprender no solo la

etiología de las enfermedades, sino también la farmacocinética y/o farmacodinámica de las drogas. (Itoa et al., 2001)

La PGP también actúa como parte de la barrera, regula la comunicación de la sangre al cerebro, sangre y a los testículos, e influye en la distribución tisular. Por lo tanto, una mutación en el gen MDR1, especialmente en las regiones funcionalmente importantes, es de especial incumbencia. Se han localizado tres mutaciones; una estaba en la región de codificación (exón 12) y las restantes en la región del promotor. La frecuencia alélica de la primera mutación entre japoneses es relativamente alta; es improbable ser de importancia funcional ya que el cambio se da por el mismo aminoácido (Gly a Gly). Cuando se generó la comparación entre resultados del genotipo de individuos caucásicos y japoneses, se encontró que la frecuencia de heterocigotos fue muy semejante; no obstante, el valor porcentual de homocigotos para el alelo T en caucásicos fue un tercio del total encontrado en japoneses. (Itoa et al., 2001)

Se establece que algunas mutaciones dadas en la región promotora del gen MDR1 fueron observadas con gran frecuencia en pacientes con neoplasias hematológicas u osteosarcomas. Ha sido informado que la eliminación de partes del gen MDR 1 está asociada con una mejoría en el pronóstico de algunos pacientes que padecen leucemia monoblástica aguda (Itoa et al., 2001)

Características farmacológicas de medicamentos

Farmacocinética

Se define como el conjunto de efectos que el organismo ejerce sobre el fármaco; se refiere al desplazamiento de los medicamentos hacia el espacio interno, a través del organismo hacia el exterior de este; es decir, el curso temporal de su absorción, biodisponibilidad, distribución, metabolismo y excreción. Determina la aparición, duración e intensidad de sus efectos; el comportamiento farmacocinético de la mayoría de los fármacos puede expresarse mediante ecuaciones que relacionan estos procesos. La farmacocinética de un fármaco dependerá de sus cualidades químicas, y también de factores relacionados con los organismos, tales como la función renal, variaciones a nivel genético, sexo, índice de masa corporal, entre otros. (Le, 2017).

Ciertos parámetros son utilizados para entender de mejor forma el comportamiento farmacocinético de los fármacos en ciertas poblaciones. Por ejemplo, en adultos mayores, la semivida de algunos fármacos puede ser notablemente larga. Otros factores están relacionados con la fisiología individual; tal es el caso de la insuficiencia renal, obesidad, insuficiencia hepática y deshidratación; estas pueden predecirse razonablemente, pero otros factores son de naturaleza idiosincrática y, por tanto, ciertamente impredecibles. (Le, 2017).

La administración de fármacos debe adaptarse a las necesidades de cada paciente, debido a la existencia de diferencias interindividuales, tradicionalmente ajustando la dosis de manera empírica hasta que se consigan los objetivos terapéuticos. Con gran frecuencia, este enfoque es inadecuado porque retrasa la respuesta óptima o da lugar a efectos adversos. Es vital el conocimiento de los principios de la farmacocinética, ya que este les permite a los profesionales en Salud ajustar las dosis de manera más exacta y rápida. (Le, 2017)

Farmacodinamia

Está descrita como la gama de efectos del fármaco sobre el organismo; estudia la unión a receptores, los efectos posreceptor y las interacciones químicas. (Le, 2017)

Propiedades físico-químicas

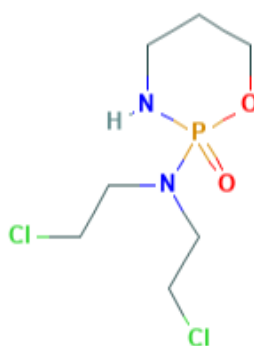
Se entiende este concepto como el conjunto de rasgos endémicos de las moléculas que las distinguen unas de otras, y les permite comportarse de manera específica en dependencia de su naturaleza misma. (Merino, 2015)

A continuación, se presentan características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos escogidos para estudiarlos a nivel de modelado; los criterios de su escogencia involucran su grado de utilización, la cantidad de información requerida existente en la web, y la importancia de su papel en la terapéutica a nivel nacional:

Ciclofosfamida

Este fármaco es un antineoplásico perteneciente a la categoría alquilante, específicamente, un alquilante clásico que actúa lesionando el ADN mediante la formación de enlaces entre los grupos alquilantes y bases nitrogenadas presentes en el ácido desoxirribonucleico.

Figura 6. Molécula de Ciclofosfamida



Nota: PubChem

Tabla 6. Propiedades Físico Químicas de la Ciclofosfamida

Característica	Valor
Peso molecular	261 g/mol
Fórmula	C ₇ H ₁₅ Cl ₂ N ₂ O ₂ P
LogP	0,097
Solubilidad en agua	Soluble

Permeabilidad a barrera hematoencefálica	Sí
Área de superficie polar	51,38 Å ²
Número de donantes de hidrógeno	1

Nota: Elaboración propia

Farmacocinética

La ciclofosfamida es un medicamento que se absorbe, metaboliza y excreta de manera rápida. Su ruta metabólica ha sido estudiada en varias especies, dentro de los cuales se pueden incluir ratones, perros, ovejas y monos. No se considera citotóxica por sí misma, porque se requiere de su activación metabólica (se realiza predominantemente en el hígado, aunque también puede ocurrir en otros tejidos) antes de que pueda actuar como agente alquilante (Mejía, 2016)

Producto de su metabolismo, este medicamento sufre conversión a varios intermediarios con actividad alquilante, como la 4-cetociclofosfamida; esta es mínimamente tóxica y es el principal metabolito urinario de la ciclofosfamida en varias especies. Una vía da como resultado la descloroetilación y la formación de 2-dicloroetilciclofosfamida y otro agente alquilante, el cloroacetaldehído. Los principales metabolitos identificados son la fosforamida y la acroleína. La fosforamida puede sufrir un proceso denominado desfosforamidación para producir mostaza nornitrógena, que también tiene actividad alquilante. Dichas moléculas relacionadas tienen la capacidad de interactuar con el ADN y las proteínas, lo que resulta en la formación de aductos. (Mejía, 2016)

Tabla 7. Características Farmacocinéticas de Ciclofosfamida

Ciclofosfamida	
Absorción	Su absorción se da de forma rápida y casi completa desde sitios parenterales.
Distribución	Se distribuye rápidamente tras su administración intravenosa por todo el organismo, incluidos encéfalo y LCR, pero en concentraciones que no son lo suficientemente altas para tratar la leucemia meníngea, cruza la placenta

	y es encontrada en la leche materna. Se une a proteínas en una proporción del 20% y sus metabolitos en una proporción del 60%.
Metabolismo	Este agente alquilante se administra como un profármaco inactivo que se activa vía hígado a los metabolitos activos 4-hidroxi-ciclofosfamida y aldofosfamida a través de la fase I del metabolismo por las enzimas del citocromo P-450. Distintas isoenzimas contribuyen a su activación, incluyendo CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4, 2B6. La desintoxicación se realiza principalmente a través de glutatión S-transferasa y alcohol deshidrogenasa. Las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos activos son máximas al pasar entre dos a cuatro horas de su administración, después de lo cual ocurre una rápida reducción de las concentraciones plasmáticas. El profármaco inactivo debe ser hidroxilado para formar mostazas alquilantes activas. La oxidación ulterior origina la formación de metabolitos inactivos.
Excreción	La semivida plasmática es de unas 4 a 8 horas. Sus metabolitos se eliminan principalmente por los riñones. La vida media plasmática de la ciclofosfamida oscila entre 4 y 8 horas. El fármaco precursor y sus metabolitos se eliminan por la orina en proporciones de $x < 20\%$ y 85 - 90%, respectivamente. La ciclofosfamida es moderadamente dializable. (20 al 50%).

Nota: Elaboración propia

Farmacodinamia

Este profármaco requiere de la activación hepática para ser citotóxica. Los metabolitos fosforamida y la acroleína se forman después de la activación mediante vía celular y hepática. La mostaza fosforamida es la porción activa que ejerce efecto alquilante y responsable de los efectos citotóxicos, así como lo hacen otros agentes alquilantes bifuncionales, la fosforamida forma enlaces cruzados intra e intercadenas ADN-ADN, generando así la inactivación del ADN. El metabolito acroleína se une a las proteínas, pero

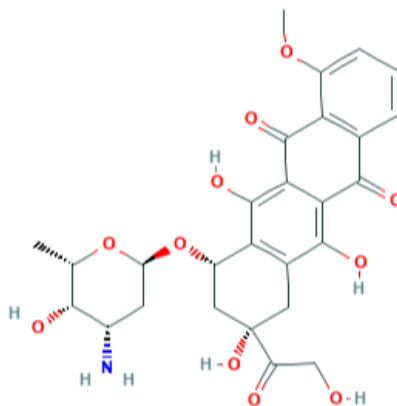
no contribuye a los efectos contra el tumor. La acroleína presenta toxicidad para la vejiga, y se considera la responsable del desarrollo de cistitis hemorrágica. (Mejía, 2016)

La ciclofosfamida también cuenta con efectos inmunosupresores. ya que causa linfocitopenia, tanto de células T y células B, genera la represión selectiva de la actividad de los linfocitos B. La ciclofosfamida puede suprimir la respuesta contra injerto de huésped e hipersensibilidad retardada, las cuales son funciones asociadas a las células T. Además, el análogo activado, 4-hidroperoxiciclofosfamida puede mejorar la respuesta inmune mediante la inhibición de las células T-supresoras. (Mejía, 2016)

Doxorubicina

Este antineoplásico pertenece a la categoría antraciclina; el mismo ejerce su efecto al inhibir la topoisomerasa II; también genera rotura de ADN y genera compresión entre los pares de bases.

Figura 7. Molécula de Doxorubicina



Nota: PubChem

Tabla 8. Propiedades Físico Químicas de Doxorubicina

Característica	Valor
Peso molecular	544 g/mol
Fórmula	C ₂₇ H ₂₉ NO ₁₁
LogP	0.52
Solubilidad en agua	Soluble
Permeabilidad a barrera hematoencefálica	No
Área de superficie polar	206,07 Å ²
Número de donantes de hidrógeno	6

Nota: Elaboración propia

Tabla 9. Datos Farmacocinéticos de Doxorubicina

Doxorubicina	
Absorción	Doxorubicina no es absorbido después de administración oral.
Distribución	<p>La vida media de su distribución es de aproximadamente 5 minutos, lo que sugiere captación tisular rápida. Su volumen de distribución varía desde 809 hasta 1.214 l/m², indicando una extensa captación de la droga por los tejidos. La unión a las proteínas plasmáticas de la doxorubicina y su metabolito principal, el doxorubicinol, es de aproximadamente 74 al 76%, y es independiente de la concentración plasmática de doxorubicina hasta 1,1 g/mL. Se excreta en leche materna, con una concentración máxima alcanzada en la leche a las 24 horas después del tratamiento.</p> <p>La doxorubicina puede ser detectada en la leche hasta 72 horas después cuando se administra a dosis de 70 mg/m². La concentración máxima de doxorubicinol en la leche a las 24 horas, fue 0,11 g/mL y el área bajo la curva (ABC) hasta las 24 horas, fue de 9,0 g.h/mL, siendo el ABC de la doxorubicina 5,4 g.h/mL. No atraviesa la barrera hematoencefálica.</p>
Metabolismo	Se produce una reducción enzimática y ruptura del azúcar daunosamina, produciendo agliconas; estas se acompañan de la formación de radicales libres, cuya producción local contribuye a la actividad cardiotóxica de la

	doxorubicina. Doxorubicinol está limitado por la velocidad de formación, teniendo una vida media similar a la de la doxorubicina.
Excreción	Su eliminación desde los tejidos es lenta, como lo refleja su vida media terminal de 20 a 48 horas. Su depuración plasmática se encuentra en el rango de 324 a 809 mL/min/m ² ; este ocurre principalmente por metabolismo y excreción biliar. En un lapso de 5 días, aparece mayor cantidad de dosis en la bilis, mientras que del 5 al 12% de la droga y sus metabolitos, aparecen en la orina al pasar la misma cantidad de días. En la orina, una cantidad menor del 3% de la dosis se recupera como doxorubicinol en un periodo de 7 días.

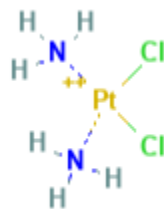
Nota: Elaboración propia

Farmacodinamia

Doxorubicina ejerce su efecto citotóxico sobre las células malignas y también efectos tóxicos sobre variados órganos, los cuales están relacionados con su actividad intercalatoria en las bases de los nucleótidos y de enlazamiento a la membrana celular. Dicha intercalación inhibe la replicación de los nucleótidos y la acción de las polimerasas del ADN y ARN. La interacción del medicamento con la topoisomerasa II para formar complejos ADN-hendido, está descrita como un mecanismo importante para la actividad citotóxica de la doxorubicina. (Pfizer, 2018)

Cisplatino

Este antineoplásico ejerce su efecto al activarse en el interior celular, libera dos valencias del ion platino y así forma enlaces estables con componentes del ADN, produciendo la alteración en su estructura tridimensional.

Figura 8. Molécula de Cisplatino

Nota: PubChem

Tabla 10. Propiedades físico-químicas del cisplatino

Característica	Valor
Peso molecular	300 g/mol
Fórmula	ClH ₃ N ₂
LogP	-2.59
Solubilidad en agua	Muy soluble
Permeabilidad a barrera hematoencefálica	Sí
Área de superficie polar	38 Å ²
Número de donantes de hidrógeno	2

Nota: Elaboración propia

Tabla 11. Características Farmacocinéticas de Cisplatino

Cisplatino	
Absorción	No se absorbe por VO; debe ser administrada por vía parenteral.
Distribución	Dada su administración, el cisplatino se comienza a distribuir rápidamente hacia todos los tejidos. Al dar una dosis de cisplatino de 20 a 120 mg/m ² , las concentraciones más altas de platino están en zona hepática, próstata y riñones, Por el otro lado, zonas que también son de bastante importancia, tales como músculos, testículos, páncreas y bazo poseen concentraciones menores, y las más bajas a nivel global, se dan en el intestino, glándulas suprarrenales, corazón, pulmón y cerebro. Se sabe que más del 90% de cisplatino en plasma total se une a proteínas después de dos horas de la

	administración. Es importante considerar que la parte unida a las proteínas no es activa antineoplásica. El cisplatino tiene una farmacocinética no lineal. (AEMSS, 2015) .
Metabolismo	Metabolismo no enzimático. Es inactivado en el interior de las células y en el torrente sanguíneo por los grupos sulfhidrilos se une de forma covalente al glutatión y al tiosulfato.
Excreción	Los siguientes periodos de semivida se han registrado en humanos: $t_{1/2}$ (distribución): 10-60 minutos. $t_{1/2}$ (terminal): aproximadamente 2-5 días. Debido a su considerable unión a proteínas, resulta en una fase de excreción prolongada o incompleta con secreción urinaria acumulativa que ronda entre el 27 y 45% de la dosis administrada, esto en un período de 84 a 120 horas. La secreción fecal es mínima, y se puede detectar platino en la vesícula biliar e intestino grueso en pequeñas cantidades. (AEMSS, 2015).

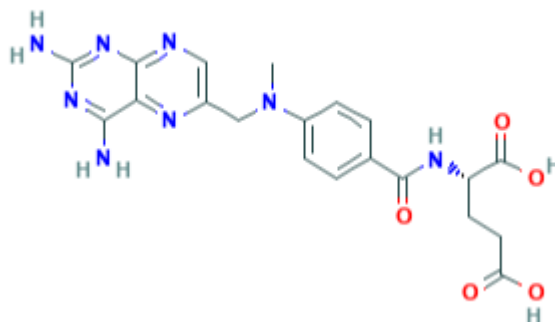
Nota: Elaboración propia

Farmacodinamia

El cisplatino, químicamente, se considera una sustancia inorgánica; contiene el metal pesado dispuesto a manera de cis-diamino dicloroplatino (II). Esta sustancia actúa inhibiendo la síntesis de ADN mediante la implementación de enlaces cruzados dentro y entre las cadenas del ADN. También, aunque en menor grado, inhibe la síntesis de proteínas y ARN. Aunque la actividad antineoplásica principal del cisplatino apunta a ser la inhibición de la síntesis de ADN, el proceso anticancerígeno incluye ampliación de la inmunogenicidad tumoral. El cisplatino también ofrece propiedades inmunosupresoras, radiosensibilizantes y antibacterianas, tal como los antineoplásicos alquilantes. Las actividades citotóxicas del cisplatino se producen por unión a todas las bases de ADN. (AEMSS, 2015)

Metotrexato

Este medicamento es un coadyuvante en la terapia antineoplásica; su efecto se da específicamente en la enzima dihidrofolato reductasa.

Figura 9. Molécula de Metotrexato

Nota: PubChem

Tabla 12. Propiedades Físico Químicas de Metotrexato

Característica	Valor
Peso molecular	454 g/mol
Fórmula	C ₂₀ H ₂₂ N ₈ O ₅
LogP	-0,5
Solubilidad en agua	Soluble
Permeabilidad a barrera hematoencefálica	No
Área de superficie polar	211 Å ²
Número de donantes de hidrógeno	55

Nota: Elaboración propia

Tabla 13. Farmacocinética del Metotrexato

Metotrexato	
Absorción	Metotrexato está disponible en formas enterales y parenterales, es administrable en vías: subcutánea, intramuscular e intravenosa. Tras la administración oral, se absorbe en el tracto gastrointestinal, principalmente en el yeyuno proximal. El sistema de absorción que este fármaco implica, es el transporte activo, requiere de utilizar proteínas transportadoras, lo que

	<p>viene a generar un comportamiento: cuando se da el aumento de la dosis disminuye la velocidad y la cantidad absorbida. Esto es un factor que afecta a la biodisponibilidad por vía oral, que ya de por sí es muy variable (sus cifras que van del 30% al 90%) dependiendo de la dosis administrada. Las concentraciones plasmáticas máximas, por esta vía, se alcanzan en 1-2 h. (Goicoechea, 2016).</p>
Distribución	<p>Alrededor del 50% de metotrexato está unido a proteínas plasmáticas. Es importante tener en cuenta la existencia del equilibrio entre la fracción de fármaco libre y la unida a proteínas plasmáticas, y la fracción libre será la que determina el efecto farmacológico. El volumen de distribución del metotrexato varía entre 0,7 y 1,4 l/kg, lo que le permite alcanzar compartimiento intracelular de eritrocitos, leucocitos, hepatocitos y célula sinovial en cantidad suficiente para ejercer su acción. (Goicoechea, 2016). La entrada del metotrexato al espacio interno de la célula se debe a la existencia de un sistema de transporte denominado RFC1 “reduced folate carrier” o transportador de folato reducido. Se ha descrito la existencia de distintos polimorfismos genéticos que provocan diferencias significativas en cuanto a su proceso de absorción y, por lo tanto, en su respuesta farmacológica. (Goicoechea, 2016).</p> <p>Estos polimorfismos pueden facilitar la entrada del metotrexato, con lo que potenciarían el efecto terapéutico, pero, por la misma razón, podrían aumentar la incidencia de efectos adversos. Otros polimorfismos, asociados esta vez a las rutas enzimáticas en la síntesis de bases púricas y pirimidínicas, pueden modificar la eficacia del medicamento, puesto que algunas de las enzimas implicadas en estas rutas son dianas específicas de este. El agravamiento de efectos secundarios, la falta de eficacia del MTX en determinadas poblaciones de pacientes e incluso con el abandono del tratamiento, son eventos asociados a dichos polimorfismos. (Goicoechea, 2016).</p>

Metabolismo	Este se metaboliza en el hígado entre un 5-10%, dando como principal metabolito el 7-hidroximetotrexato, una molécula activa que contribuye a prolongar el efecto terapéutico del metotrexato. Además de este metabolito, se presenta el ácido 4-amino-desoxi-N10-metilpteroico en un 5% mediante metabolismo intestinal por acción de la flora intestinal; la biodisponibilidad puede presentar variaciones relacionadas con el metabolismo que sufren los fármacos administrados vía enteral antes de llegar a la circulación sistémica (efecto de primer paso), lo que genera que el 10% del fármaco se transforme en 7-OHMTX (7-hidroximetotrexato) en este primer paso por el hígado. Esta situación afecta al metabolismo del fármaco en su conjunto, y la actividad de las enzimas aldehidooxidasa y xantinaoxidasa, ambas implicadas en la transformación de MTX a 7-OH-MTX. (Goicoechea, 2016).
Excreción	Este fármaco se ve eliminado, inalterado en su mayoría, fundamentalmente por vía renal, mediante filtración glomerular y secreción activa en el área del túbulo contorneado proximal. Alrededor del 5 al 20% de metotrexato y del 1 al 5% de 7-hidroximetotrexato van a tener una eliminación por vía biliar. (Goicoechea, 2016).

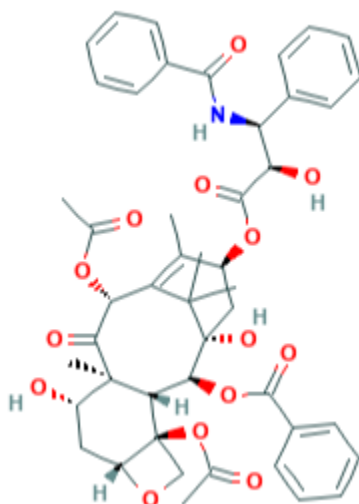
Nota: Elaboración propia.

Farmacodinamia

El metotrexato antineoplásico de la clase farmacológica antimetabolito, se comporta como antagonista del ácido fólico mediante la inhibición competitiva de la enzima dihidrofolatoreductasa, inhibiendo así la síntesis de ADN. (AEMPS, Ficha técnica, 2012).

Paclitaxel

Medicamento categorizado como taxano, funciona mediante la formación de microtúbulos. Forma estructuras anómalas o excesivamente estables que no permiten un proceso efectivo de mitosis.

Figura 10. Molécula de Paclitaxel

Nota: PubChem

Tabla 14. Propiedades Físico Químicas del Paclitaxel

Característica	Valor
Peso molecular	854 g/mol
Fórmula	C ₄₇ H ₅₁ NO ₁₄
LogP	3
Solubilidad en agua	Insoluble
Permeabilidad a barrera hematoencefálica	No
Área de superficie polar	221 Å ²
Número de donantes de hidrógeno	44

Nota: Elaboración propia

Tabla 15. Características Farmacocinéticas de Paclitaxel

Paclitaxel	
Absorción	Cuando se administra una infusión de 135 mg / m ² durante 24 horas a pacientes con cáncer de ovario, la concentración plasmática máxima (C _{máx}) es de 195 ng / ml, mientras que el AUC es de 6300 ng • h / ml.

Distribución	El fármaco se fija en un 89-98% a proteínas plasmáticas en humanos (AEMPS, 2018).
Metabolismo	Los valores medios de la recuperación urinaria del fármaco no modificado, se han estimado entre 1,3 a 12,6% de la dosis administrada, indicando la presencia de un aclaramiento no renal importante. El metabolismo hepático y el aclaramiento biliar se consideran como los mecanismos principales de disposición de paclitaxel, el mismo se metaboliza principalmente por las enzimas del citocromo P450 (AEMPS, 2018).
Excreción	Una media del 26, 2 y 6% de la radiactividad fue excretada en las heces en forma de 6 α -hidroxipaclitaxel, 3'-p-hidroxipaclitaxel y 6 α -3'-p-dihidroxi-paclitaxel respectivamente. La formación de dichos metabolitos hidroxilados está catalizada por CYP2C8, CYP3A4 y ambos, CYP2C8 y CYP3A4, respectivamente (AEMPS, 2018).

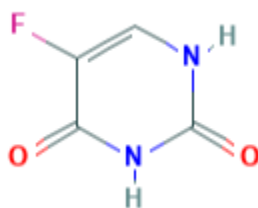
Nota: Elaboración propia

Farmacodinamia

Paclitaxel estimula el ensamblaje de microtúbulos a partir de los dímeros de tubulina y estabiliza en exceso los microtúbulos, impidiendo así la despolimerización. Con este aumento en la estabilidad, se provoca la inhibición de la reorganización dinámica adecuada de la red microtubular, la cual es esencial para el proceso de interfase vital y funciones celulares mitóticas. El fármaco, además, induce la formación de grupos anormales o haces de microtúbulos durante el ciclo celular. (AEMPS, 2018)

5-fluoruracilo

Este medicamento presenta una estructura similar a la de los componentes intermediarios del metabolismo celular, de modo que interfieren en este y concretamente en la síntesis de ácidos nucleicos.

Figura 11. Molécula de 5-fluoruracilo

Nota: PubChem

Tabla 16. Propiedades Físico Químicas del 5-fluoruracilo

Característica	Valor
Peso molecular	130 g/mol
Fórmula	C ₄ H ₃ FN ₂ O ₂
LogP	0.24
Solubilidad en agua	Parcialmente soluble
Permeabilidad a barrera hematoencefálica	¿??
Área de superficie polar	58 Å ²
Número de donantes de hidrógeno	2

Nota: Elaboración propia

Tabla 17. Características Farmacocinéticas de 5-fluoruracilo

5-fluoruracilo	
Absorción	Se absorbe rápida y bien en la circulación sistémica, alcanzando la concentración plasmática máxima en 1 a 2 horas después de la administración.
Distribución	El fluorouracilo se distribuye a través del agua corporal y desaparece de la sangre al pasar 3 horas desde su administración. Es altamente captado por tejidos y zonas neoplásicas dependientes después de la conversión a su nucleótido. El fluorouracilo entra fácilmente en el LCR y el tejido cerebral (AEMPS, 2019)
Metabolismo	El medicamento sufre su metabolismo principalmente a nivel hepático. La insuficiencia hepática puede tener como resultado una metabolización más lenta

	del fluorouracilo y puede requerir un ajuste de la dosis. (AEMPS, 2019)
Excreción	Tras la administración, la semivida de eliminación plasmática media se acerca a los 16 minutos y se considera dosis-dependiente. Tras una dosis i.v. única de fluorouracilo más del 90% de esta se excreta en la primera hora y aproximadamente el 10% de la dosis se excreta inalterada en la orina en un lapso de 6 horas. (AEMPS, 2019)

Nota: Elaboración propia

Farmacodinamia

Es un análogo del uracilo. Se describe que el fármaco funciona como un antimetabolito. Después de convertirse al desoxinucleótido activo en el espacio intracelular, interfiere con la síntesis de ADN mediante el bloqueo de la conversión del ácido desoxiuridílico a ácido timidílico por la enzima timidilato sintetasa. El fluorouracilo también puede interferir con la síntesis de ARN. (AEMPS, 2019)

Simulación del comportamiento del fármaco en relación con la actividad de PGP

Para simular el comportamiento del fármaco, se debe construir un modelo que describa el efecto de la actividad de PGP sobre la cantidad relativa del fármaco. Primeramente, se debe elaborar la topología del modelo, para lo cual es necesario establecer las especies químicas y los compartimentos biológicos involucrados. (Véase la tabla 17)

Posteriormente se deben definir las interacciones moleculares, y el movimiento de las especies entre los compartimentos incluidos en la topología del modelo. Para cada una de estas interacciones y movimientos se definieron parámetros de acuerdo con la cinética de acción de masas. (Véase la tabla 18)

Tabla 18. Componentes de la Topología del Modelo y su Descripción

Especies	Descripción
Fármaco	Se refiere a los medicamentos utilizados en el estudio, los cuales fueron doxorubicina, metotrexato y paclitaxel
Albúmina	Representa la proteína plasmática a la cual los fármacos se unen
Complejo A/F	Componente que se forma al unirse la albúmina con los fármacos estudiados
PGP	Proteína que determina el eflujo del fármaco desde el interior hacia el exterior celular
Fx eliminado	Representa al fármaco que ha sido removido del LEC
Compartimentos	
LEC	Líquido extracelular, espacio que rodea la célula
Célula	Sitio donde se dará la unión del fármaco a la diana

Nota: Elaboración propia

Tabla 19. Interacciones Moleculares y su Papel en la Topología del Modelo

Interacción molecular	Parámetro	Descripción
Formación del complejo A/F	K1	Unión del fármaco a la proteína albúmina

Disociación del complejo A/F	K2	Desunión del fármaco de la proteína albúmina
Ingreso del fármaco a célula	K3	Ingreso del fármaco al espacio intracelular
Salida del fármaco al LEC	K4	Salida del fármaco desde el espacio intracelular hacia el LEC, por acción de PGP
Eliminación	K5	Remoción del fármaco desde el LEC

Nota: Elaboración propia

La elaboración del modelo requirió de valores específicos relacionados con las interacciones moleculares existentes; los mismos fueron encontrados en los portales web científicos mencionados previamente, más que todo, cifras de unión a proteína plasmática, efecto de la glicoproteína, y aspectos farmacológicos de los fármacos propiamente.

Tabla 20. Valores de los Parámetros Utilizados Para las Interacciones Moleculares en los Modelos de los Fármacos Doxorubicina, Metotrexato y Paclitaxel

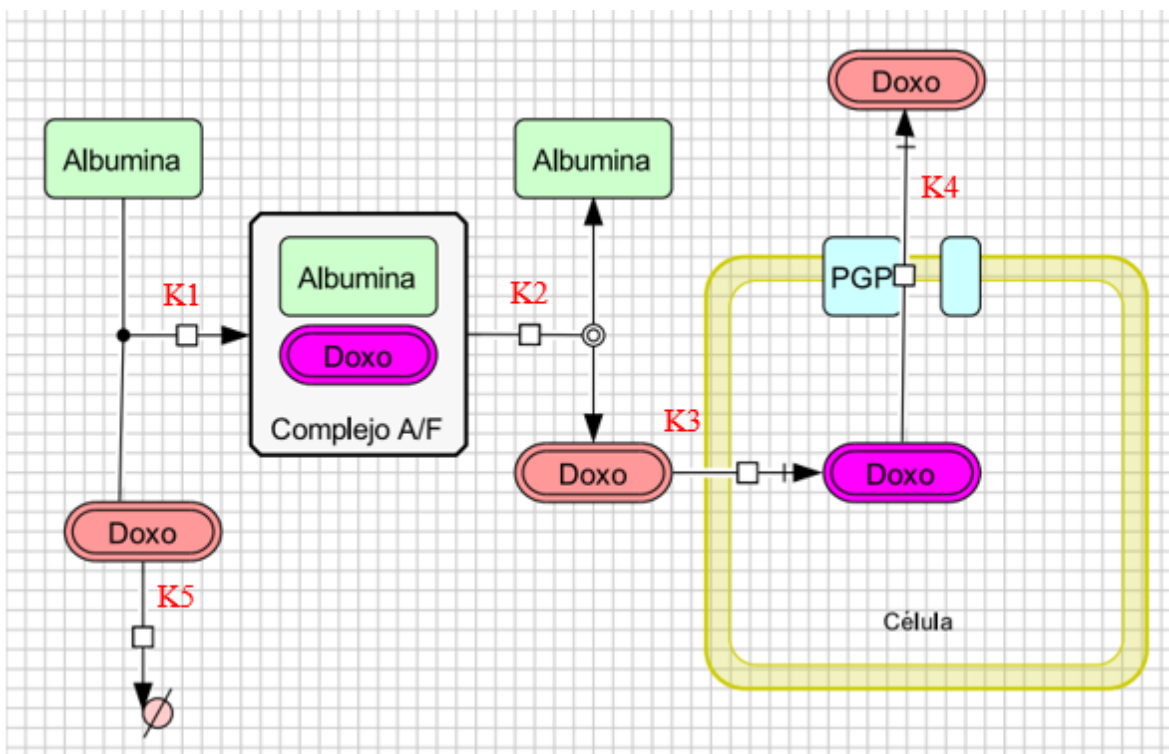
Interacción Molecular	Parámetro	Doxorubicina	Metotrexato	Paclitaxel
Formación del complejo A/F	K1	0,75	0,50	0,94
Disociación del complejo A/F	K2	0,95	0,95	0,95
Ingreso del fármaco a célula	K3	0,95	0,95	0,95
Salida del fármaco al LEC	K4	PGP _A : 0,50 PGP _I : 0,00005	PGP _A : 0,50 PGP _I : 0,00005	PGP _A : 0,50 PGP _I : 0,00005
Eliminación	K5	0,25	0,50	0,06

Nota: Elaboración propia

Resultados del modelo para el fármaco doxorubicina

La topología del modelo para doxorubicina incluye el fármaco, albúmina y los espacios extracelulares y celulares. (Véase la figura 12)

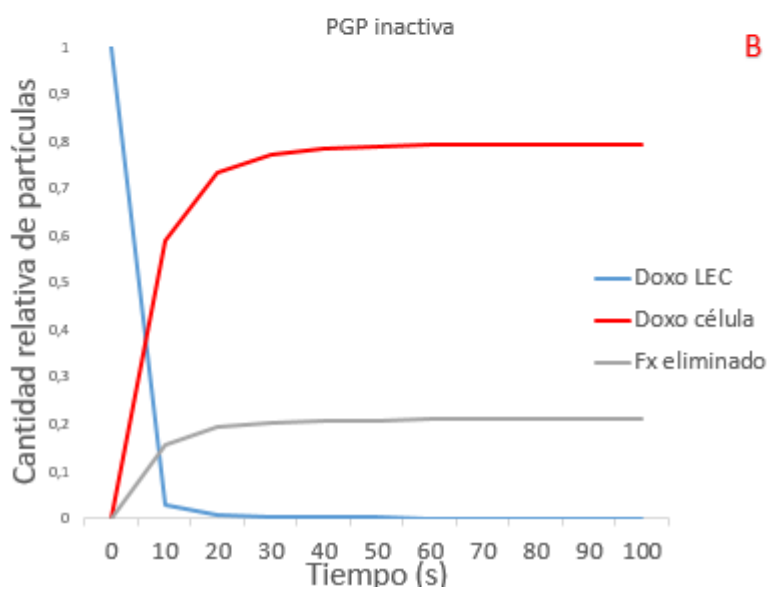
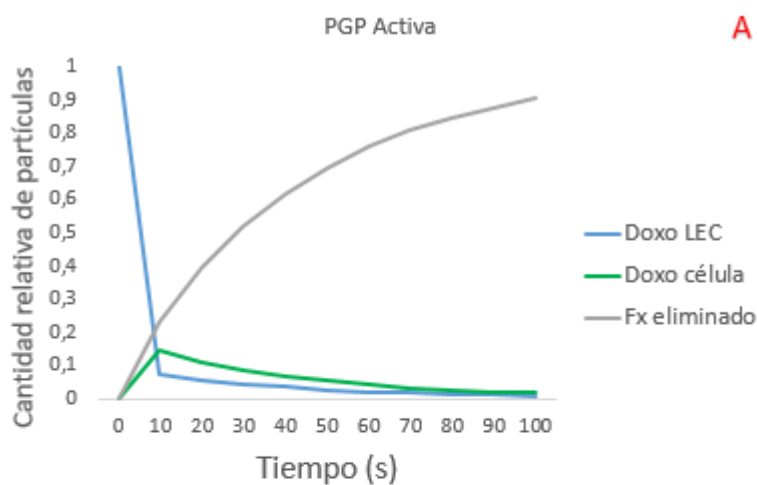
Figura 12. Topología del Modelo Elaborado Para Estudiar al Fármaco Doxorubicina



Nota: Elaboración propia

La influencia de la actividad de la glicoproteína puede alterar la manera en que se desenvuelve el fármaco doxorubicina, tanto en el interior como en el exterior de la célula. (Véase la figura 13).

Figura 13. Doxorubicina Presente en el LEC, en el Interior de la Célula y Eliminada. A: PGP Activa; B: PGP Inactiva



Nota: Elaboración propia

El fármaco doxorubicina se ve afectado de manera notoria cuando se produce la acción de PGP (véase la figura 13.A). Según el modelo utilizado, a los 10 segundos se alcanza la cantidad máxima relativa de partículas del fármaco dentro de la célula (0,14), y a partir de ese momento, ocurre una disminución del mismo. Adicionalmente, en este tiempo (10 s), el número relativo de partículas de doxorubicina eliminadas de doxorubicina experimenta un aumento drástico al pasar ese punto del gráfico. El medicamento ubicado en el LEC, y posible candidato a formar complejo A/F, se ve sustancialmente disminuido (0,07), al punto de

presentar un comportamiento casi asintótico después del periodo mencionado, la cantidad de fármaco eliminado es, en todo momento, superior al fármaco que se encuentra en el interior celular.

Por otro lado, en el contexto celular en el cual PGP no presenta actividad (véase la figura 13.B), la cantidad de doxorubicina que se mantiene en la zona donde se encuentra la diana molecular (espacio intracelular) es mayor, acorde con lo que encontraron Shen y colaboradores en el estudio “Cuantificación de la captación de doxorubicina, eflujo y modulación de resistencia a múltiples fármacos (MDR) en células cancerosas humanas MDR”, que demostró que la inhibición de PGP logra un aumento en la acumulación de doxorubicina en el interior de las células que analizaron.

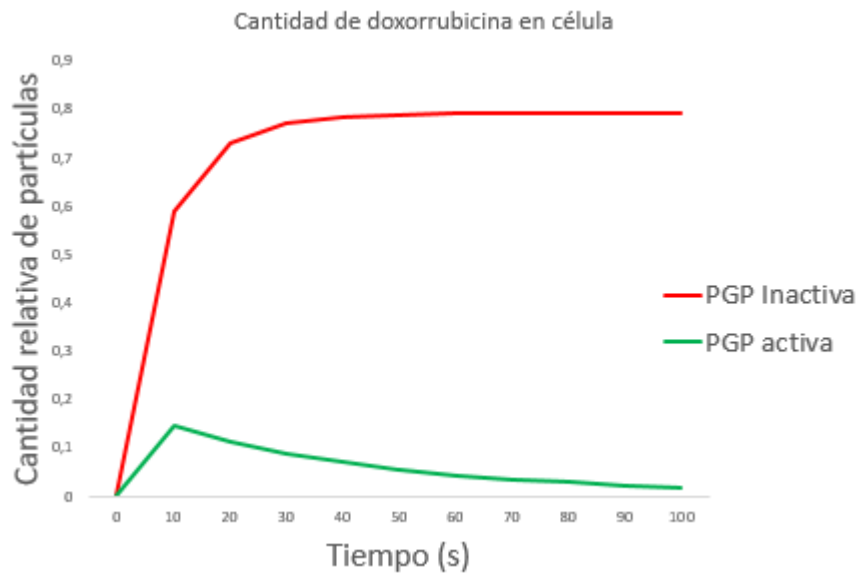
Más importante aún, se encontró una mayor cantidad relativa de moléculas del fármaco en el LIC desde el tiempo cero, en comparación con las partículas de doxorubicina eliminadas; esta situación no sucede con doxorubicina cuando hay actividad de PGP. El comportamiento mencionado permite una mayor acción farmacológica, y un eventual mejor efecto terapéutico para el paciente.

En la figura 14 se muestra que la cantidad máxima relativa (0,79) de moléculas del fármaco en el interior celular se alcanza con un tiempo de 80 segundos, y se mantiene elevada hasta finalizar el periodo simulado. La permanencia del fármaco en el interior celular, disminuye la cantidad disponible de doxorubicina para ser eliminada y, por ende, el desaprovechamiento del fármaco se verá disminuido.

El comportamiento de la cantidad relativa de partículas del fármaco, que se puede encontrar en el espacio extracelular, se denota similar en ambos casos (PGP activa, PGP inactiva); se estipula que la razón de este resultado está estrechamente relacionada con las dos variables restantes, ya que el comportamiento opuesto, tanto del fármaco en célula, como del fármaco eliminado, genera el mantenimiento de la cantidad presente en el LEC, por motivo de que se estableció una cantidad de partículas equivalente al número de Avogadro ($6,02214 \times 10^{23}$) para ambos modelos.

La cantidad relativa del fármaco doxorubicina se ve influenciada por la actividad de PGP; es importante graficar su comportamiento y así contrastar los resultados (véase la figura 14).

Figura 14. Comparación de la Cantidad Relativa de Moléculas de Doxorubicina en Dependencia de la Actividad de PGP



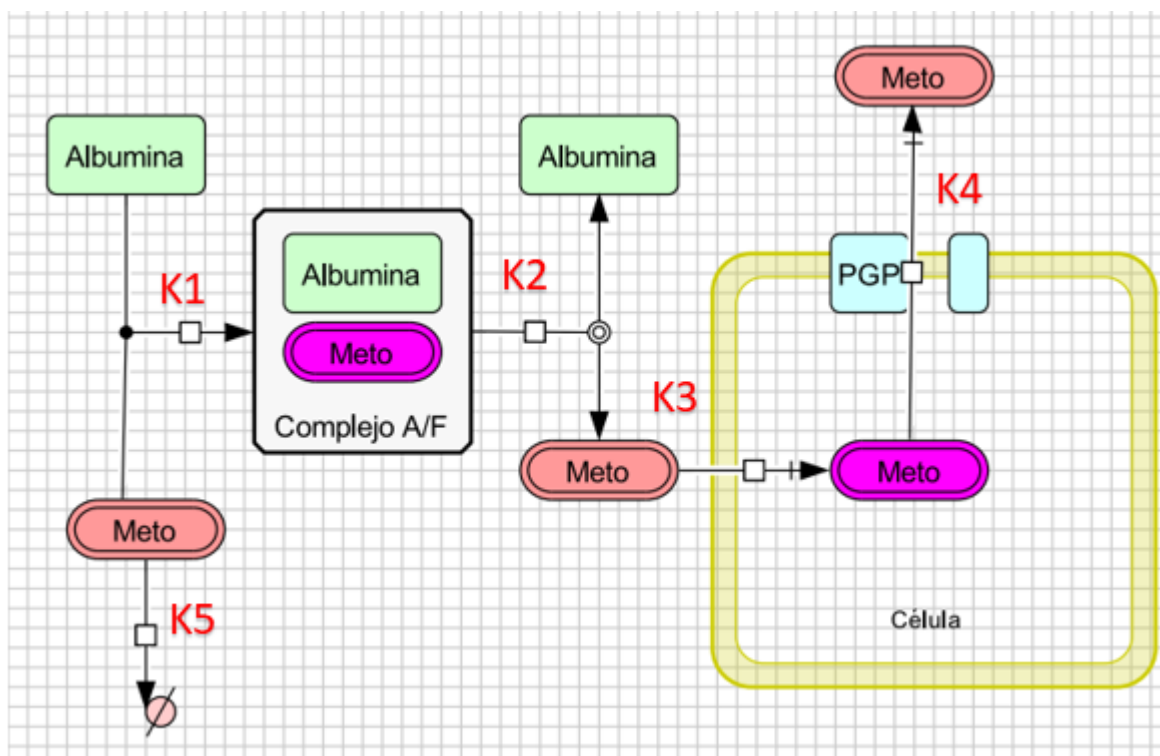
Nota: elaboración propia

Los resultados aislados de la cantidad relativa de partículas del fármaco, en presencia y ausencia de actividad de PGP, revela factores cruciales que pueden perjudicar la efectividad del efecto terapéutico del medicamento, ya que, se denota que para el segundo 10, en el caso de presentarse la actividad de PGP, la cantidad relativa máxima de partículas, es casi 5 veces menor que cuando no se presenta actividad ($0,14 > 0,59$), además, el comportamiento en ambos contextos son completamente opuestos, porque cuando no se presenta actividad, la cantidad de fármaco, en vez de disminuir, aumenta, y más importante aún, se ve sostenida durante el tiempo. Efectivamente, para el caso de doxorubicina, la manipulación de la actividad de PGP demostró variaciones en la cantidad disponible de fármaco que puedan participar en la evolución terapéutica del paciente.

Resultados del modelo para el fármaco metotrexato.

La topología del modelo para metotrexato también incluye el fármaco, albúmina y los espacios extracelulares y celulares (véase la figura 15).

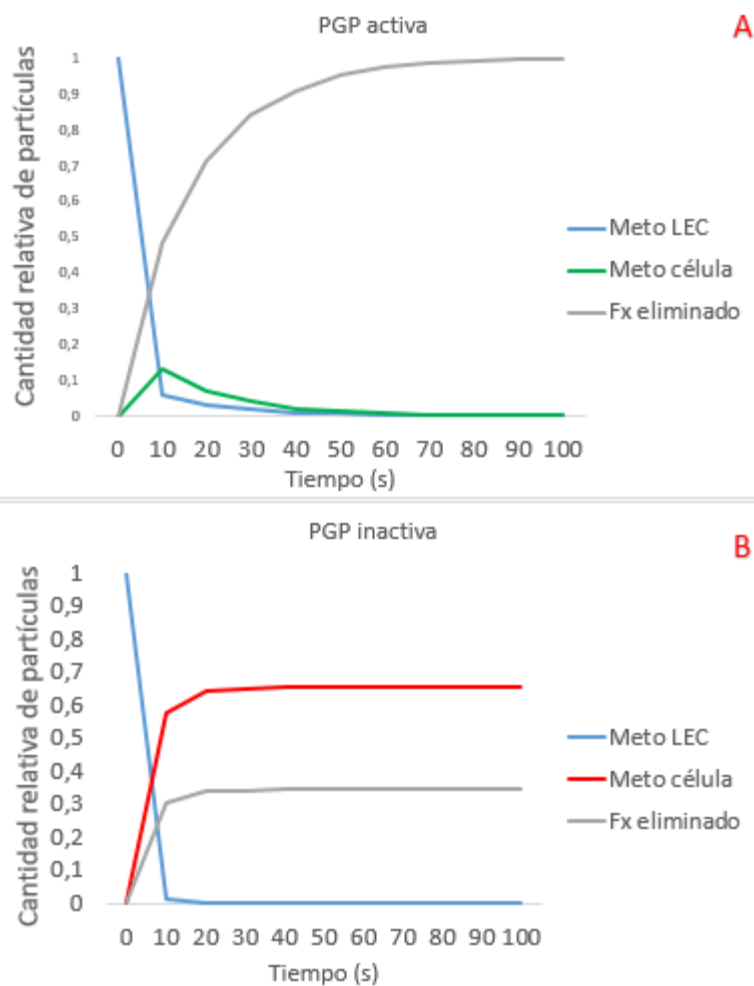
Figura 15. Topología del Modelo Elaborado Para Estudiar al Fármaco Metotrexato



Nota: Elaboración propia

La influencia de la actividad de la glicoproteína puede alterar la manera en que se desenvuelve el fármaco metotrexato, tanto en el interior como en el exterior de la célula, (Véase la figura 16).

Figura 16. Metotrexato Presente en el LEC, en el Interior de la Célula y Eliminado. A: PGP activa; B: PGP inactiva



Nota: Elaboración propia

Para los resultados de metotrexato, se hace hincapié en el hecho de que su unión a proteína plasmática (50%) es una cuarta parte menor, en comparación con el medicamento analizado previamente (75%). El gráfico que posee PGP activa (véase la figura 16.A), muestra una diferencia descomunal en la cantidad de partículas de metotrexato eliminadas, comparada con las partículas que se llegan a colocar en el interior celular, al punto de establecer una diferencia de 9 veces ($0,71$ de fármaco eliminado $>$ $0,07$ de fármaco en célula, al pasar 20 segundos), y en la misma figura, se observa que para los 30 segundos, existe una diferencia aún más pronunciada en cuanto a la cantidad relativa de partículas eliminadas, en

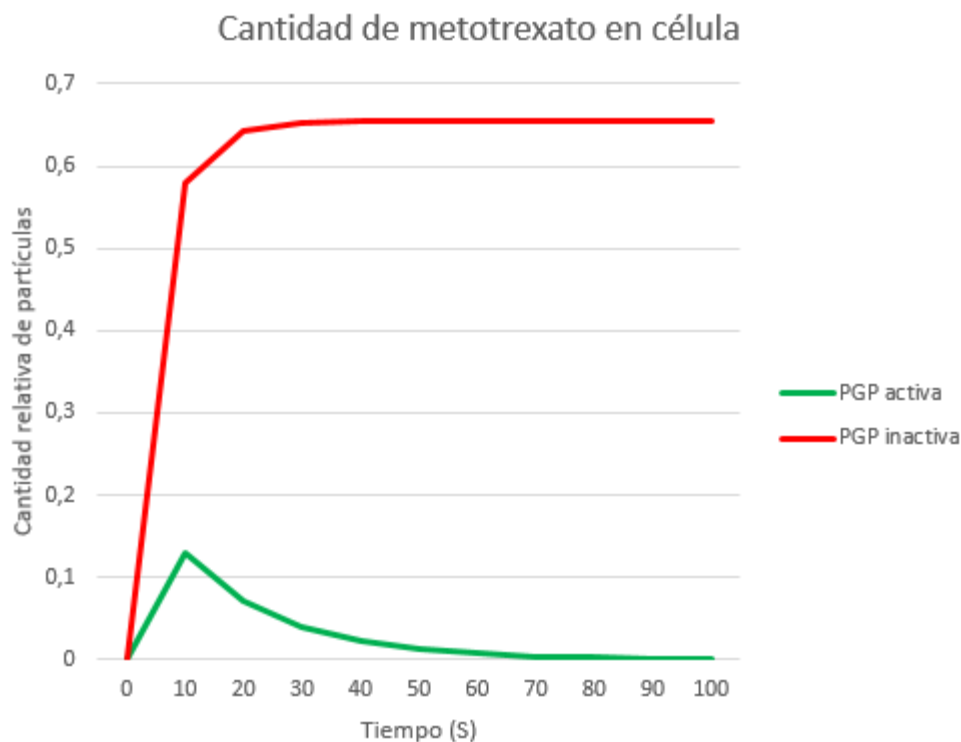
comparación con las disponibles en la célula (0,84 partículas relativas de metotrexato eliminado, contra 0,04 de fármaco en el interior celular).

Al visualizar el comportamiento del gráfico que presenta inactividad de PGP (véase la figura 16.B), la cantidad de metotrexato eliminado es menor a la del fármaco disponible en célula; incluso esta diferencia llega a ser aproximadamente el doble al pasar 20 segundos (0,34 partículas relativas de metotrexato eliminado < 0,64 partículas del medicamento en el interior de la célula). Con respecto a la cantidad de metotrexato existente en el LEC, posee una tendencia casi idéntica en ambos casos, lo que ocurre es que la unión a albúmina del medicamento es relativamente baja, por lo cual, menos fármaco estaría siendo recolocado en la proteína, y más fármaco tomaría el camino de la eliminación.

En el estudio “La glicoproteína P confiere resistencia al metotrexato en células 3T6 con una absorción deficiente de metotrexato mediada por el portador”, se observaron resultados que avala la evidencia conseguida en este análisis, ya que se al inhibir PGP la resistencia de las células analizadas, se vio disminuida, ya que la cantidad de metotrexato en el interior celular, se encontró aumentada.

La influencia de la actividad de la glicoproteína puede alterar la cantidad relativa del fármaco metotrexato, tanto en el interior, como en el exterior de la célula. (Véase la figura 17).

Figura 17. Comparación de la Cantidad Relativa de Moléculas de Metotrexato en Dependencia de la Actividad de PGP



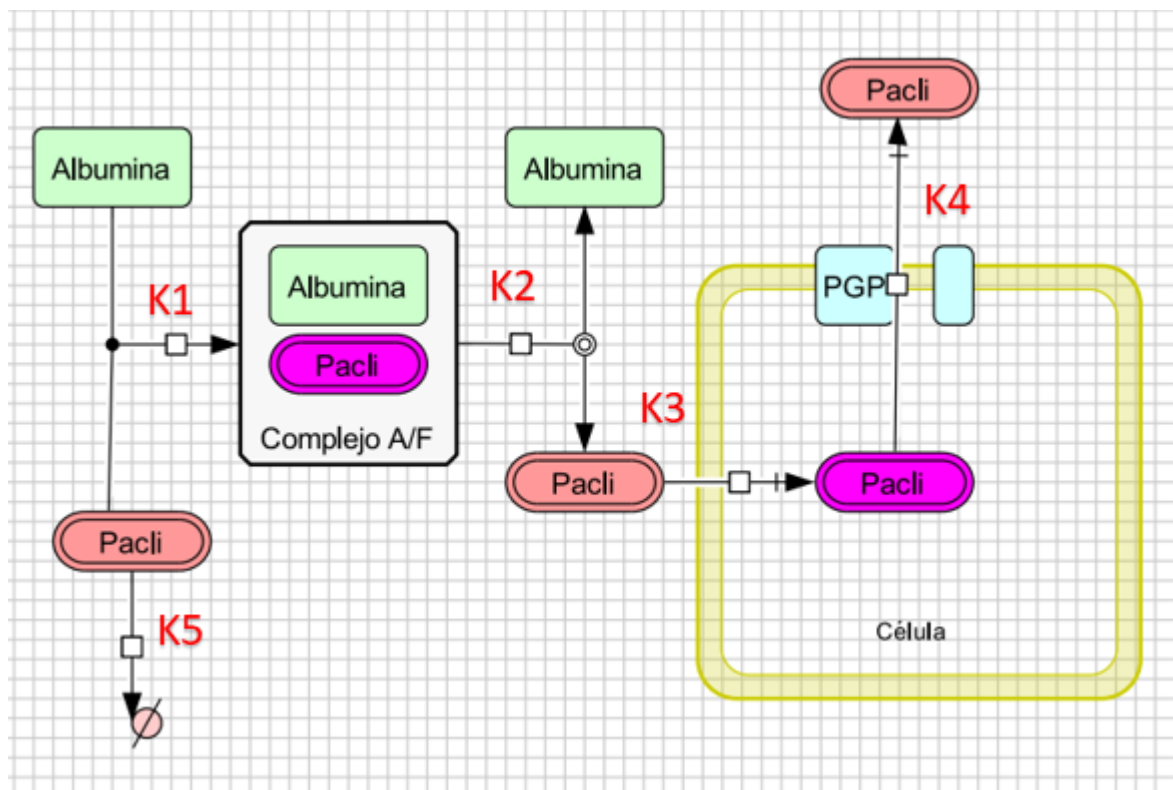
Nota: Elaboración propia.

Al ubicarse en el intervalo de 0-10 segundos del gráfico, se denota que la cantidad máxima relativa de partículas de metotrexato en el caso de presentar actividad de PGP, es sumamente escasa (0,13); por otro lado, al comparar en el mismo intervalo de tiempo, con la cantidad relativa máxima de moléculas, pero con la inactivación de la proteína, se determina una diferencia mayor a 4 veces ($0,13 < 0,58$), la cantidad de fármaco presente en célula. Además, de tener inactiva la proteína, se observa un aumento incluso en la cantidad de fármaco disponible (0,58 a 0,65) en célula (esto al pasar de los 10 a los 30 segundos), y acá ya la diferencia pasaría de 4 a 21 veces ($0,04 < 0,65$), y es importante mencionar que, después del segundo 30, se presenta una cantidad alta y mantenida de fármaco en el espacio intracelular.

Resultados del modelo para el fármaco paclitaxel

Al igual que los casos anteriores, la topología del modelo para el medicamento paclitaxel también incluye el fármaco, albúmina y los espacios extracelulares y celulares. (Véase la figura 18).

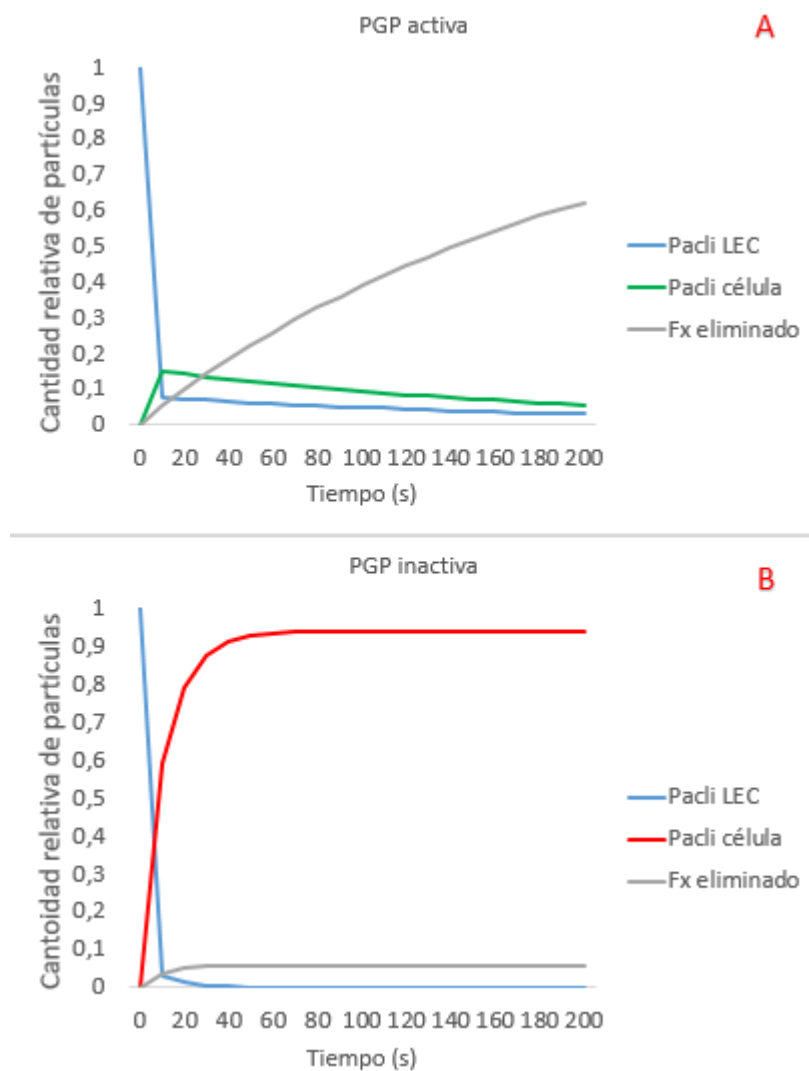
Figura 18. Topología del Modelo Elaborado Para Estudiar al Fármaco Paclitaxel



Nota: Elaboración propia.

La influencia de la actividad de la glicoproteína puede alterar la manera en que se desenvuelve el fármaco paclitaxel, tanto en el interior como en el exterior de la célula. (Véase la figura 19).

Figura 19. Paclitaxel Presente en el LEC, en el Interior de la Célula y Eliminada. A: PGP Activa; B: PGP Inactiva



Nota: Elaboración propia

En la gráfica 19.A (PGP activa), se observa que la cantidad de paclitaxel descartada por acción de PGP, no es tan grande como en el caso de los medicamentos mencionados anteriormente (doxorubicina y metotrexato), incluso llega a notarse que para el segundo 200, la cantidad eliminada de fármaco, no llega a las 0,7 partículas eliminadas, cuando en los casos de doxorubicina y metotrexato, tuvieron valores de 0,90 y 0,99 partículas eliminadas respectivamente, y eso solo a los 100 segundos.

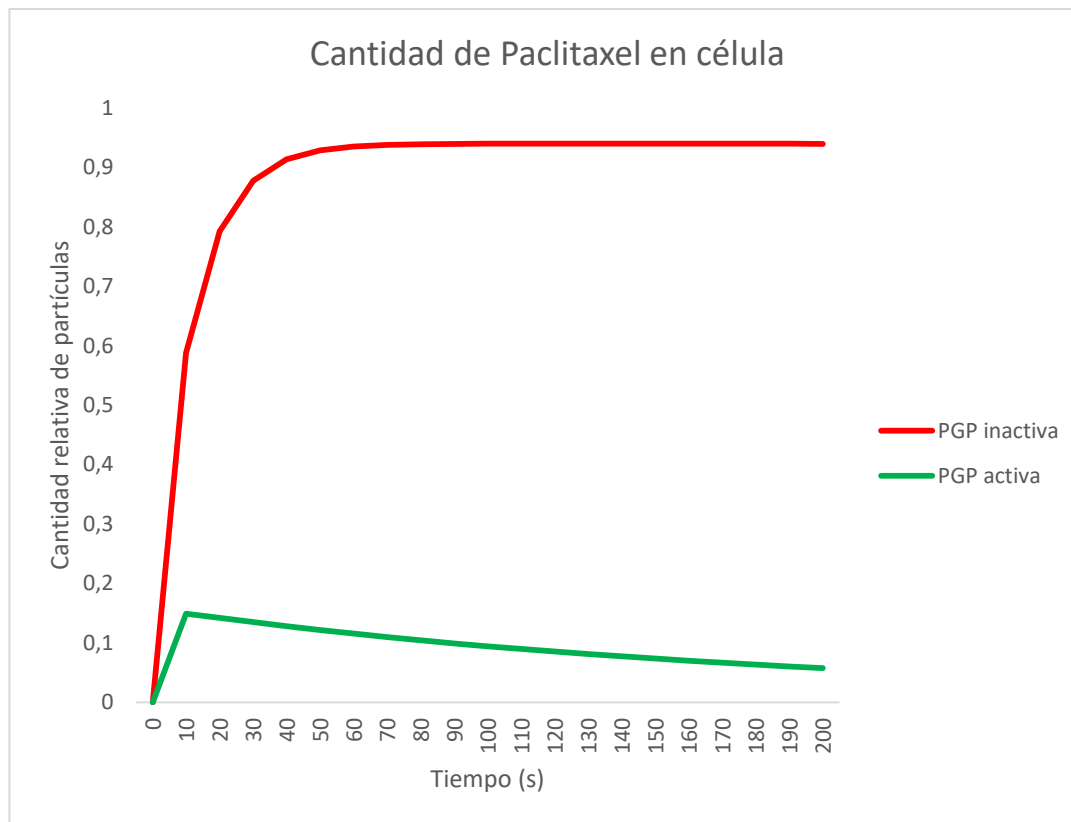
Cuando se presenta inactividad de PGP (figura 19.B), al llegar a los 60 segundos, la cantidad de partículas de fármaco eliminado, es descomunadamente inferior (0,059) a la que se encuentra en el interior celular (0,935) además el comportamiento de la cantidad de partículas, logra mantenerse a cantidades altas, y su número incluso logra mantenerse al pasar los 200 segundos (0,940).

Los resultados en los que se refleja la inactividad de PGP, mostró una mayor cantidad de partículas de paclitaxel para realizar efecto, resultados que también se ven reflejados en el estudio “Inhibición de la glicoproteína P para la administración óptima de medicamentos”, donde se comprueba que la biodisponibilidad se ve aumentada al inhibir a la proteína, específicamente se comprobó el aumento de un 3,4% a 41,3% en el paclitaxel presente en ratas.

El fármaco paclitaxel tiene la particularidad de presentar el porcentaje de unión a proteína plasmática más alto de los tres fármacos sometidos al modelo (94%), esto se refleja en el gráfico en el comportamiento de fármaco eliminado, que es considerablemente más bajo al contraponerse con los fármacos doxorubicina (75%) y metotrexato (50%). Esta cualidad, permite que se manejen cantidades relativas mayores (0,09) a tiempos (100 segundos) en los cuales ya doxorubicina (0,01760) y metotrexato (0,0007), estaban prácticamente inexistentes.

La influencia de la actividad de la glicoproteína puede alterar la cantidad relativa del fármaco metotrexato, tanto en el interior, como en el exterior de la célula. (Véase la figura 20).

Figura 20. Comparación de la Cantidad Relativa de Moléculas de Paclitaxel en Dependencia de la Actividad de PGP



Nota: Elaboración propia

Cuando la PGP se encuentra activa, la cantidad relativa máxima de partículas de paclitaxel se presenta a los 10 segundos, y es de apenas 0,15. Además de eso, empieza a experimentar una caída en cuanto al número de partículas. Por otro lado, cuando se inactiva PGP, la cantidad aumenta a 0,59, y esta continúa creciendo, comportamiento que no se aprecia cuando hay actividad de la proteína. Para el segundo 60, la cantidad de paclitaxel es 8 veces mayor ($0,94 > 0,12$) en la célula cuando PGP se encuentra inactiva (véase la figura 20), y es después de esos 60 segundos que se estabiliza la cantidad de moléculas.

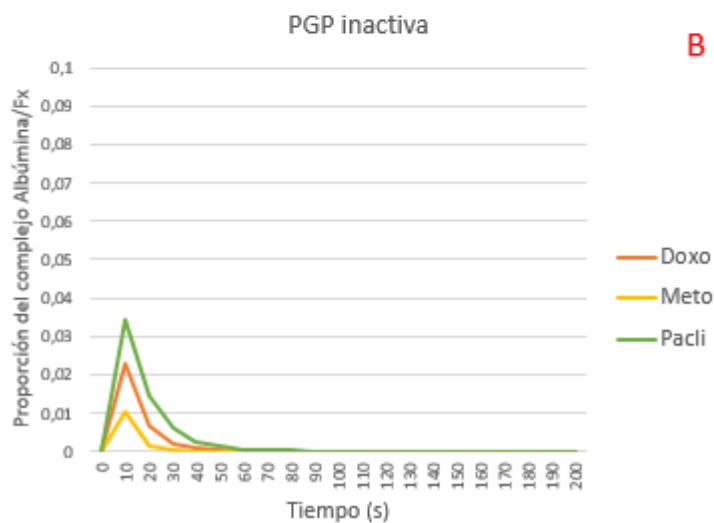
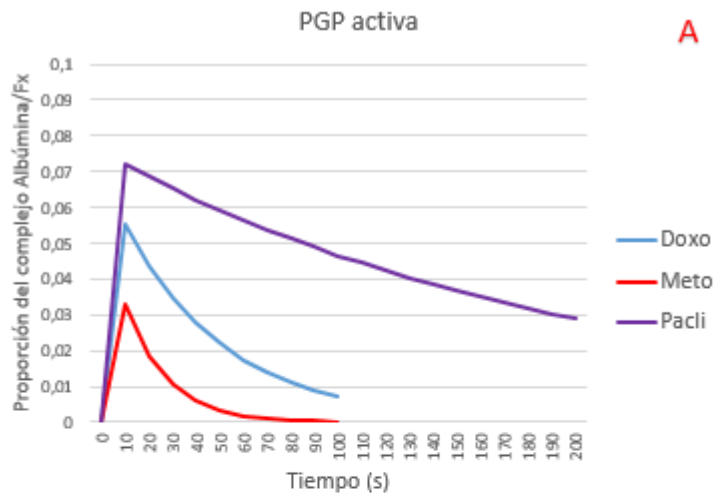
Otro dato que se deja ver del estudio, es que, altos valores de unión a proteína plasmática, producen que el medicamento alcance cantidades relativas máximas de partículas más altas, pero esto ocurre a tiempos más tardíos (doxorubicina a 80 segundos, metotrexato a 40 segundos y paclitaxel a 120 segundos).

Una vez analizados estos casos, se establece que la unión a proteína plasmática también resulta ser un parámetro, y muy importante, que debe ser estudiado para analizar su impacto en la cantidad de fármaco que puede ser utilizada posteriormente a la expulsión del fármaco del espacio intracelular por acción de PGP.

PGP y su influencia con la unión del fármaco a proteína plasmática

La acción de PGP puede desempeñar un papel importante en la manera que el fármaco se une a la proteína plasmática encargada de su distribución. (Véase la figura 21).

Figura 21. Proporción de Formación del Complejo Albúmina/Fx en Dependencia de la Actividad de PGP. A: PGP Activa; B: PGP Inactiva



Nota: Elaboración propia

Es interesante resaltar el comportamiento que adquieren los fármacos al analizar la actividad de PGP, en relación con la unión de estos a la proteína albúmina, ya que esta acción se ve favorecida conforme mayor sea la intervención de PGP, porque genera una mayor salida de fármaco hacia el LEC, y así genera un aumento en la cantidad relativa de partículas presentes y/o disponibles, que pueden generar complejo albúmina-fármaco. Posterior a este

suceso, se dispone de más fármaco para poder generar efecto terapéutico, aunque también la salida de medicamento desde el LIC hacia el LEC, provoca que parte del fármaco sea eliminado.

Al establecer que los datos de cantidad máxima de partículas son de 0,055, 0,033 y 0,072 para doxorubicina, metotrexato y paclitaxel respectivamente, esto en caso de presentar PGP activa (véase la figura 21.A). Por el otro lado y en el mismo orden, los valores serían 0,023, 0,010 y 0,034 (véase la figura 21.B). Se deja ver que la cantidad de complejo albúmina/Fx aumenta considerablemente, esto puede causar que se disponga de más fármaco para poder ejercer efecto farmacológico.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los resultados confirman que las distintas variaciones en cuanto a los aspectos propios de PGP, generan cambios en el accionar farmacológico de los medicamentos, al punto de convertirse en un tema que ha tomado mayor importancia con el pasar de los años. Las variaciones que presentan las poblaciones en cuanto a genotipo, son múltiples, y a pesar de que existe gran cantidad de distancia entre los individuos tomados para el presente estudio, a menudo existieron semejanzas en cuanto a los resultados clínicos obtenidos. Es de destacar que incluso las variaciones entre mutaciones a nivel de alelos, o incluso, de axones, llegan a presentar condiciones interesantes para el procesamiento de fármacos.

Las características farmacocinéticas, farmacodinámicas y fisicoquímicas de los medicamentos son aspectos fundamentales que se deben tomar en cuenta, a la hora de elaborar estudios que persigan la mejoría del desempeño terapéutico de las drogas. Sentar las bases de la naturaleza química de las moléculas, resulta indispensable para poder realizar un trabajo que valga la pena, y a la vez, se refuerza el conocimiento previamente obtenido. Como bien se sabe, las cualidades de las partículas pueden presentar variaciones importantes a veces con un simple cambio en su estructura, por lo cual se concluye que es crucial conocer los fármacos que se requieren someter a estudios, desde un punto de vista global, y así, se garantiza utilizar los datos de una forma más efectiva.

La simulación del comportamiento de la PGP arrojó, sin duda alguna, los resultados más llamativos de la investigación, ya que se evidenció la importancia de comprender el comportamiento que puede presentar un fármaco, bajo la manipulación de dicha proteína. Se dejó ver, según el modelo elaborado, que el fármaco en el líquido extracelular va a presentar comportamientos similares (aun existiendo variaciones en la cantidad de medicamento en el LEC y en el LIC), haya o no actividad de la PGP.

El modelo dejó más que claro que la cantidad de medicamento disponible en el espacio intracelular (lugar de la diana molecular), se ve aumentada notablemente, cuando se produce la inhibición de PGP, lo cual se traduce en un mayor efecto terapéutico, reducción en la capacidad de provocar efectos secundarios, y un mayor aprovechamiento en la materia

prima del principio activo, al tener que utilizar una menor cantidad de fármaco, lo cual podría generar beneficios a nivel de Farmacia Industrial.

El estudio de esta proteína debe ser priorizado entre muchos otros temas, ya que su importancia es notable. Aún queda tela que cortar y el camino es empinado en ocasiones, ya sea por el factor económico, o por la cantidad de evidencia científica en cuanto a estudios clínicos confiables, pero con el auge que ha tomado esta proteína, y su importante influencia en una enfermedad tan seria como lo es el cáncer, es sumamente promisorio.

Como recomendaciones, se propone el ajuste de los modelos llevados a cabo, con datos provenientes de estudios clínicos realizados en pacientes, y así lograr datos más exactos al contar con información farmacocinética más certera. Además, realizar un modelo que incluya una topología más completa, con otros factores que influyan en el accionar del fármaco.

Referencias

- AEMPS. (2012). *Ficha técnica*.
- AEMPS. (2018). Alcobendas.
- AEMPS. (2019). *Ficha técnica*. Barcelona.
- AEMSS. (2015). *Ficha técnica*. Barcelona.
- American Cancer Society. (3 de agosto de 2019). Obtenido de American Cancer Society Web site: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/efectos-secundarios-emocionales/ansiedad-miedo-depresion.html>
- Amin, L. (2013). *Inhibición de la glicoproteína P para la administración óptima de medicamentos*. Bangladesh.
- Ballent, M. (2005). *Implicancias fisio-farmacológicas de la glicoproteína-P en animales domésticos*. Buenos Aires.
- Benedí, J. & María, G. (2006). Fármacos antineoplásicos. *Espacio de Salud*.
- Bleier, B., Singleton, A. & Nocera, A. (2016). *La P-glicoproteína regula la enterotoxina B de Staphylococcus aureus estimulada por interleucina-5 y la secreción de linfopoyetina del estroma tímico en organotípicos explantes de mucosa*. Boston .
- Cantero, C. (2016). *Principales efectos adversos de los tratamientos antineoplásicos. Manejo de enfermería*. Logroño.
- Cerón, M. (2014). *Hardware y Software*. Hidalgo.
- Chellaboina, V., Bhat, S., Haddad, W. & Bernstein, D. (2009). *Modeling and Analysis of Mass-Action Kinetics*. Michigan.
- Corno, A. (2014). “Farmacogenómica y el Profesional Farmacéutico”. Qué es y por qué es importante para la profesión. *Pharmaceutical care*, 203-208.
- Cortada, C., Gil, A., Goncalves, S., Sambuelli, A., Rubio, M. & Carballo, M. (2009). *Funcionalidad de la glicoproteína P linfocitaria en la colitis ulcerosa*. Buenos Aires.

- Cortada, C., López, M. & Carballo, M. (2006). *Citotoxicidad y glicoproteína P en el tratamiento con nitroimidazoles*. Buenos Aires.
- Crean, D. & Jones, E. (14 de noviembre de 2019). *Chemoth.com*. Obtenido de <https://chemoth.com/about-this-site>
- Daudén, E. (2006). *Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio*. Madrid.
- De Graaf, D., Sharma, R., Mechetner, E., Schimke, R. & Roninson, I. (1995). La glicoproteína P confiere resistencia al metotrexato en células 3T6 con absorción deficiente de metotrexato mediada por su portador. *PNAS*, 1238-1242.
- Drugbank*. (11 de noviembre de 2019). Obtenido de <https://www.drugbank.ca/>
- Farinotti, R., Laurence, B. & Reguiga, M. (2006). La biodisponibilidad y la distribución tisular de docetaxel, un sustrato de glicoproteína P, se modifican por el interferón- α en ratas. *JPP*.
- Fernández, J., Crombet, O., Villares, I. & Pons, R. (1998). Resistencia a drogas mediada por la glicoproteína P. *Revista Cubana de Oncología*, 111-122.
- Fuster, D. (2006). *Cuantificación de la captación gammagráfica de 99m Tc-fosmina en pacientes con neoplasia pulmonar de célula no pequeña: relación con los niveles tumorales de glicoproteína-p y la respuesta a la quimioterapia*. Barcelona.
- Goicoechea, C. (2016). Metotrexato: novedades sobre un clásico. *Reumatología*, 3-7.
- Gómez, E. (2014). *Revisión de las interacciones farmacológicas de los fármacos antineoplásicos orales dispensados en un servicio de farmacia*. Huelva.
- Gómez, M., Souviron, M. & Martínez, M. (2002). *La glicoproteína-P una bomba de membrana que representa una barrera a la quimioterapia de los pacientes con cáncer*. Málaga: Aran Ediciones.

- González, M. (2017). *Estudio del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en la oficina de farmacia en pacientes con cáncer de mama y cáncer de próstata*. Madrid.
- González, N., Esmores, Z. & Casanova, L. (2017). Propiedades de los interferones y su acción antitumoral. *Villa Clara*, 193-194.
- Hernández, R. (2014). *Metodología de la investigación*. México, D.F.: McGraw-Hill/INTERAMERICANA EDITORES, S.A.
- Instituto Nacional de Cáncer*. (9 de febrero de 2015). Obtenido de (Megías, Molist & Pombal, 2017).
- Instituto Nacional del cáncer*. (27 de abril de 2018). Obtenido de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
- Itoa, S., Leirib, I., Tanabea, M., Suzukib, A., Higuchia, S. & Otsubo, K. (2001). Polymorphism of the ABC transporter genes, MDR1, MRP1 and MRP2/cMOAT, in Healthy Japanese subjects. *Pharmacogenetics*, 175-184.
- Le, J. (2017). *Generalidades sobre la farmacocinética*. San Diego.
- Lehne, G. (2000). Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada: aplicaciones en la práctica clínica. *Current Drug Targets*, 85-99.
- LeNovere, N., Chelliah, V. & Bhupinder, V. (2016). *Building and Simulating Models using COPASI*. Babraham.
- Mahjoubi, F., Golalipour, M., Ghavamzadeh, A. & Alimoghaddam, K. (2008). *Expresión del gen MRP en leucemia aguda*. Sao Paulo.
- Megías, M., Molist, P. & Pombal, M. (2017). *La célula*. Vigo.
- Mejía, R. (2016). *Oncología*. Ciudad de México.
- Merino, A. (2015). *Curso de apoyo de química*. San Luis.

- Molero, M., Pérez, M., Gázquez José, B.A., África, M. & María, S. (2017). *Calidad de vida, cuidadores e intervención para la mejora de la salud Volumen I*. Argentina: ASUNIVEP.
- Mora, E., Mosquera, J. & Aldo, R. (2007). Estudio de la expresión de la P-glicoproteína y del P53 en osteosarcomas humanos. *Revista Venezolana de Oncología*, 96-104.
- Muñoz, D. & Cuca, L. (2016). Compuestos citotóxicos de origen vegetal y su relación con proteínas inhibidoras de apoptosis (IAP). *Revista Colombiana de Cancerología*, 124-134.
- Muñoz, D. & Luis, C. (2016). Compuestos citotóxicos de origen vegetal y su relación con proteínas inhibidoras de apoptosis (IAP). *Revista Colombiana de Cancerología*, 124-134.
- Orgilés, M., Méndez, F. & Espada, J. (2009). Procedimientos psicológicos para el afrontamiento del dolor en niños con cáncer. *Psicooncología*, 343-356.
- Ospina, P., Álvarez, A. & Villada, H. (2006). Papel de las proteínas de membrana en el tratamiento médico de la epilepsia. *Revista Médica de Risaralda*, 40-44.
- Peralta, G., Sánchez, M., Echeverría, S., Valdizán, E. & Juan, A. (2006). *Glucoproteína P e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana*. Cantabria.
- Pfizer. (2018). *Folleto de información al profesional*. Santiago.
- PHARMGKB. (7 de noviembre de 2019). Obtenido de <https://www.pharmgkb.org/about>
- Portal web del Instituto Nacional del Cáncer. (27 de abril de 2018). Obtenido de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
- Pub Chem Docs. (7 de noviembre de 2019). Obtenido de <https://pubchemdocs.ncbi.nlm.nih.gov/about>
- Quiñones, L. (2017). *Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada: aplicaciones para la práctica clínica*. Santiago.
- Ramos, A. & Flores, A. (2012). *La era de la farmacogenómica: el ejemplo del clopidogrel*.

- Ramos, A. & Flores, A. (2012). La era de la farmacogenómica: el ejemplo del clopidogrel. *Acta Médica Costarricense*, 15-22.
- Rodríguez, G. (2016). *Estudios semisintéticos y biológicos de 20-(S)-camptotecina en terapia antitumoral y obtención de materiales porosos en condiciones biomiméticas*. Valencia.
- Rodríguez, M. (2017). *Uso de cisplatino y derivados de platino en quimioterapia*. Madrid.
- Rojas, O., Fuentes, C. & Robert, V. (2017). Psicooncología en el hospital general. Alcances en depresión y cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 450-459.
- Saavedra, D., Armentero, Y. & Morales, Z. (2013). Aplicación web para la realización de estudios farmacocinéticos. *Revista Cubana de Informática Médica*, 118-131 .
- Salas, J. & Pérez, J. (2018). Cardiotoxicidad de los quimioterapéuticos tipo antraciclinas de la lista oficial de medicamentos de la Caja Costarricense del Seguro Social. *Revista Costarricense de Cardiología*, 44-47.
- Saldivia, V., Yang, Y. & Pang, H. (2013). Inducción in vivo de la expresión de la P-glicoproteína en la barrera hematoencefálica del ratón: un estudio de microdiálisis intercerebral. *Diario de la química. Diario de química*.
- Sánchez, C. (2013). Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: fisiopatología del cáncer. *Revista Médica Clínica*, 553-562.
- SBI. (2010). *Cell designer: startup guide*.
- Shen, F., Chu, S., Bence, A., Bailey, B., Xue, X., Erickson, P., . . . Erickson, L. (2007). Cuantificación de la captación de doxorubicina, eflujo y modulación de resistencia a múltiples fármacos (MDR) en células cancerosas humanas MDR. *El diario de la farmacología y terapia experimental*, 95-102.
- Swissadme. (10 de noviembre de 2019). Obtenido de <http://www.swissadme.ch/index.php>
- Torres, N. (2011). *Encuentros en la Biología*. San Cristóbal.

- UNAM. (9 de noviembre de 2019). *Biología molecular de la célula*. Obtenido de <http://www.objetos.unam.mx/biologia/celulaEucariota/pdf/eucariotes.pdf>
- Villagran, S., Castro, N. & Torselli, S. (2013). Hipoalbuminemia y tratamiento antineoplásico. *Asociación de Medicina Interna de Guatemala*.
- Wielandt, A. & Vollrath Valeska, C.J. (2004). Polimorfismos del gen de resistencia a múltiples drogas (MDR1) en poblaciones chilenas: mapuche, mestiza y maorí. *Revista Médica Chile*, 1061-1068.

APÉNDICES

$$\frac{d([\text{"Complejo A/F"}] \cdot V_{\text{LEC}})}{d t} = +V_{\text{LEC}} \cdot (0.75 \cdot [\text{Albumina}] \cdot [\text{Doxo}\{\text{LEC}\}])$$

$$-V_{\text{LEC}} \cdot (0.95 \cdot [\text{"Complejo A/F"}])$$

$$\frac{d([\text{Albumina}] \cdot V_{\text{LEC}})}{d t} = -V_{\text{LEC}} \cdot (0.75 \cdot [\text{Albumina}] \cdot [\text{Doxo}\{\text{LEC}\}])$$

$$+V_{\text{LEC}} \cdot (0.95 \cdot [\text{"Complejo A/F"}])$$

$$\frac{d([\text{isa1_degraded}] \cdot V_{\text{LEC}})}{d t} = +V_{\text{LEC}} \cdot (0.25 \cdot [\text{Doxo}\{\text{LEC}\}])$$

$$\frac{d([\text{Doxo}\{\text{LEC}\}] \cdot V_{\text{LEC}})}{d t} = -V_{\text{LEC}} \cdot (0.75 \cdot [\text{Albumina}] \cdot [\text{Doxo}\{\text{LEC}\}])$$

$$-(0.95 \cdot [\text{Doxo}\{\text{LEC}\}])$$

$$+(5e-05 \cdot [\text{Doxo}\{\text{Célula}\}])$$

$$-V_{\text{LEC}} \cdot (0.25 \cdot [\text{Doxo}\{\text{LEC}\}])$$

$$+V_{\text{LEC}} \cdot (0.95 \cdot [\text{"Complejo A/F"}])$$

$$\frac{d([\text{Doxo}\{\text{Célula}\}] \cdot V_{\text{Célula}})}{d t} = +(0.95 \cdot [\text{Doxo}\{\text{LEC}\}])$$

$$-(5e-05 \cdot [\text{Doxo}\{\text{Célula}\}])$$

**Apéndice A. Ecuaciones diferenciales para la topología del modelo del fármaco
doxorubicina**

Nota: COPASI

$$\begin{aligned} \frac{d([\text{"Complejo A/F"}] \cdot V_{\text{LEC}})}{d t} &= +V_{\text{LEC}} \cdot (0.5 \cdot [\text{Albumina}] \cdot [\text{Meto}\{\text{LEC}\}]) \\ &\quad -V_{\text{LEC}} \cdot (0.95 \cdot [\text{"Complejo A/F"}]) \\ \frac{d([\text{Albumina}] \cdot V_{\text{LEC}})}{d t} &= -V_{\text{LEC}} \cdot (0.5 \cdot [\text{Albumina}] \cdot [\text{Meto}\{\text{LEC}\}]) \\ &\quad +V_{\text{LEC}} \cdot (0.95 \cdot [\text{"Complejo A/F"}]) \\ \frac{d([\text{sa1_degraded}] \cdot V_{\text{LEC}})}{d t} &= +V_{\text{LEC}} \cdot (0.5 \cdot [\text{Meto}\{\text{LEC}\}]) \\ \frac{d([\text{Meto}\{\text{LEC}\}] \cdot V_{\text{LEC}})}{d t} &= -V_{\text{LEC}} \cdot (0.5 \cdot [\text{Albumina}] \cdot [\text{Meto}\{\text{LEC}\}]) \\ &\quad -(0.95 \cdot [\text{Meto}\{\text{LEC}\}]) \\ &\quad +(5e-05 \cdot [\text{Meto}\{\text{Célula}\}]) \\ &\quad -V_{\text{LEC}} \cdot (0.5 \cdot [\text{Meto}\{\text{LEC}\}]) \\ &\quad +V_{\text{LEC}} \cdot (0.95 \cdot [\text{"Complejo A/F"}]) \\ \frac{d([\text{Meto}\{\text{Célula}\}] \cdot V_{\text{Célula}})}{d t} &= +(0.95 \cdot [\text{Meto}\{\text{LEC}\}]) \\ &\quad -(5e-05 \cdot [\text{Meto}\{\text{Célula}\}]) \end{aligned}$$

**Apéndice B. Ecuaciones diferenciales para la topología del modelo de fármaco
metotrexato**

Nota: COPASI

$$\begin{aligned} \frac{d([\text{"Complejo A/F"}] \cdot V_{\text{LEC}})}{d t} &= +V_{\text{LEC}} \cdot (0.94 \cdot [\text{Albumina}] \cdot [\text{Padi}\{\text{LEC}\}]) \\ &\quad -V_{\text{LEC}} \cdot (0.95 \cdot [\text{"Complejo A/F"}]) \\ \frac{d([\text{Albumina}] \cdot V_{\text{LEC}})}{d t} &= -V_{\text{LEC}} \cdot (0.94 \cdot [\text{Albumina}] \cdot [\text{Padi}\{\text{LEC}\}]) \\ &\quad +V_{\text{LEC}} \cdot (0.95 \cdot [\text{"Complejo A/F"}]) \\ \frac{d([\text{sa1_degraded}] \cdot V_{\text{LEC}})}{d t} &= +V_{\text{LEC}} \cdot (0.06 \cdot [\text{Padi}\{\text{LEC}\}]) \\ \frac{d([\text{Padi}\{\text{LEC}\}] \cdot V_{\text{LEC}})}{d t} &= -V_{\text{LEC}} \cdot (0.94 \cdot [\text{Albumina}] \cdot [\text{Padi}\{\text{LEC}\}]) \\ &\quad -(0.95 \cdot [\text{Padi}\{\text{LEC}\}]) \\ &\quad +(0.5 \cdot [\text{Padi}\{\text{Célula}\}]) \\ &\quad -V_{\text{LEC}} \cdot (0.06 \cdot [\text{Padi}\{\text{LEC}\}]) \\ &\quad +V_{\text{LEC}} \cdot (0.95 \cdot [\text{"Complejo A/F"}]) \\ \frac{d([\text{Padi}\{\text{Célula}\}] \cdot V_{\text{Célula}})}{d t} &= +(0.95 \cdot [\text{Padi}\{\text{LEC}\}]) \\ &\quad -(0.5 \cdot [\text{Padi}\{\text{Célula}\}]) \end{aligned}$$

**Apéndice C. Ecuaciones diferenciales para la topología del modelo del fármaco
paclitaxel**

Nota: COPASI