

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

**“ACTUALIZACIÓN SOBRE LA RESISTENCIA  
ONCOLÓGICA A FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS  
CAUSADA POR LA GLICOPROTEÍNA P EN UN  
PERIODO COMPRENDIDO ENTRE EL 2012 Y EL 2017”.**

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

**SOFÍA DIGNORA RAMOS SIBAJA**

**Tutor:**

**Dr. Luis Diego Brenes Vargas**

**Lectora:**

**Dra. Ericka Gatgens Rojas**

**San José, Costa Rica**

**2017**

## Contenido

Código de Ética .....	ii
Declaración Jurada .....	iv
Pensamiento.....	x
Agradecimientos.....	xi
Dedicatoria .....	xiii
Contenido de Tablas .....	xvii
Contenido de Figuras.....	xviii
Índice de Abreviaturas.....	xix
RESUMEN EJECUTIVO .....	1
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....	6
Planteamiento del Problema.....	6
Objetivo General .....	11
Objetivos Específicos .....	11
Justificación.....	11
Antecedentes .....	16
Internacionales.....	16
Nacionales .....	23
Proyecciones.....	24
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL.....	26
Oncología .....	26
Diseminación del cáncer: Metástasis .....	34

Tipos de cáncer.....	38
<i>Leucemia Linfocítica Aguda</i> .....	42
Tratamientos Antineoplásicos .....	43
Los Alcaloides o Antimicrotúbulos .....	46
Taxanos.....	46
Antibióticos Antitumorales.....	47
Inhibidores de las Topoisomerasas o Análogos de Camptotecina.....	47
Antimetabolitos.....	48
Fármacos alquilantes .....	48
Complejos de Platino.....	49
Terapia Hormonal: Inhibidores de esteroides.....	50
Terapia hormonal: Andrógenos .....	50
Terapia hormonal: Antiandrógenos .....	51
Terapia hormonal: Antiestrógenos .....	51
Terapia hormonal: Inhibidores de la aromatasas.....	51
Terapia hormonal: Estrógenos .....	52
Terapia hormonal: Moduladores selectivos del receptor de estrógeno .....	52
Terapias Biológicas: Anticuerpos Monoclonales .....	53
Resistencia farmacológica.....	62
Glicoproteína P.....	66
Otros mecanismos de resistencia.....	70
Otras proteínas transportadoras .....	70
Alteraciones de la diana molecular .....	71
<i>Inhibidores de la Topoisomerasa I</i> .....	71

Sistemas detoxificantes conjugados al estado reducido del Glutati3n: GSH .....	72
Factores Extracelulares .....	73
<i>Aclaramiento plasmático</i> .....	73
<i>Barreras fisiol3gicas.</i> .....	74
Factores intracelulares .....	75
CAPÍTULO III. MARCO METODODOL3GICO.....	79
Enfoque y diseo .....	79
Fuentes de informaci3n .....	79
Criterios de Inclusi3n y Exclusi3n .....	80
Categorías de análisis .....	81
Procedimiento de recolecci3n y Análisis de Datos .....	83
Fase I.....	83
Fase II .....	84
Fase III.....	84
Fase IV.....	84
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS .....	85
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	107
Conclusiones .....	107
Recomendaciones .....	110
Referencias .....	112

**Contenido de Tablas**

Tabla 1 Categoría de análisis.....	81
Tabla 2 Total de defunciones por sexo, según grandes grupos de causa de muerte durante el I semestre del 2017 en Costa Rica.....	87

**Contenido de Figuras**

Figura 1 Comportamiento celular.....	28
Figura 2 Formación de un tumor a partir de una célula con acumulación de mutaciones .....	29
Figura 3 Comparación entre una célula normal y una célula cancerosa .....	32
Figura 4 Mecanismo de acción de la Glicoproteína P.....	67
Figura 5 Ingreso y expulsión de un fármaco antineoplásico al interior de la célula .....	86
Figura 6 Mortalidad por cáncer entre los años 1990 y 2011 en la población costarricense.....	91
Figura 7 Regulación de la actividad de la Glicoproteína P por la proteína Quinasa C.....	93

## Índice de Abreviaturas

ABC: Superfamilia de los cassettes transportadores.

ABCB1: Miembro de la subfamilia B del casete de unión a ATP 1.

ABCC2: Miembro de la subfamilia C del casete de unión a ATP 2.

ABCG2: Miembro de la subfamilia G del casete de unión a ATP 2.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ARN: Ácido ribonucleico.

ATP: Adenosín trifosfato.

BHE: Barrera Hematoencefálica.

BRCP: Proteína resistente al cáncer de mama.

CD44: Glicoproteína de superficie celular.

CPT11: Irinotecán.

CSCS: *Cancer Stem Cells*/Células cancerígenas.

CYP1, CYP2 y CYP3: Enzimas del citocromo P450 codificadas por diferentes números de genes.

DAG: 1,2-diacil-glicerol.

DNM: Daunomicina.

FASE G1: Fase de crecimiento 1.

FASE G2: Fase de crecimiento 2.

FASE S: Fase de síntesis.

GBM: Glioblastoma multiforma humano.

GSH: Estado reducido del Glutati6n.

GS-X: Glutati6n unido a un f6rmaco "X".

HL: Linfoma de Hodgkin.

IP3: Inositol 1,4, 5-trifosfato.

LRP: Prote6na de pulm6n relacionada con resistencia.

MDR: Resistencia a M6ltiples Drogas.

MDR1: Prote6na 1 Resistente a M6ltiples Drogas.

MDR3: Prote6na 3 Resistente a M6ltiples Drogas.

MM: Mieloma múltiple.

MRP1: Proteína 1 Resistente a Múltiples Drogas.

NHL: Linfoma de No Hodgkin.

P53: Proteína supresora de Tumores.

P-GP: Glicoproteína P.

PIP2: Fosfatidil-inositol 4,5-bifosfato.

PKC: Proteína Quinasa C.

PLC: Fosfolipasa.

## RESUMEN EJECUTIVO

La oncología es la especialidad médica que se encarga de estudiar, diagnosticar, dar tratamiento y seguimiento a los pacientes con enfermedad tumoral, también llamado *cáncer*, esta patología se caracteriza por el crecimiento anormal y sin ningún control de las células hasta formar una masa denominada *tumor*. Las células tumorales presentan muchas diferencias funcionales y estructurales con respecto de las células normales; estas diferencias les permiten a las primeras crecer sin ningún control y de forma desordenada.

La Caja Costarricense del Seguro Social (durante el año 2012) afirma, mediante un estudio dirigido por un médico especialista en Hematología y Oncología médica, donde se analiza el impacto del cáncer en la población, que se presenta un considerable impacto en la morbilidad, mortalidad y economía en las poblaciones en todo el mundo, exponiendo que la tasa de mortalidad por cáncer se incrementó, entre los años 1990 y 2011, de 72.2 a 93.9 por cada cien mil habitantes; es decir, aumentó en un 30 %.

Los fármacos antineoplásicos son aquellas sustancias capaces de impedir el desarrollo o crecimiento de células tumorales malignas. Estas sustancias pueden tener origen natural, sintético o semisintético. Para ello es necesario que la mayor cantidad de fármaco activo posible llegue a nivel de su diana molecular en el interior de la célula. Cualquier circunstancia que se interponga ante este objetivo puede ser causa de resistencia.

Es por lo anterior que esta investigación se basa en analizar la causa por la cual la Glicoproteína P provoca, en los pacientes oncológicos, la resistencia a fármacos antineoplásicos y la problemática que esta genera en los pacientes oncológicos, donde se busca analizar la razón por la cual es una de las principales causas de falla terapéutica a nivel mundial, mediante la resistencia que provoca esta proteína frente a los fármacos antineoplásicos.

La resistencia a la quimioterapia puede ser innata o adquirida. La resistencia innata sería aquella que presenta un tumor sin contacto previo con los fármacos, mientras que la adquirida sería la que aparece tras el contacto con uno o varios de ellos. La mayoría de las neoplasias muestra resistencia inicial a múltiples agentes quimioterápicos, lo que constituye un obstáculo para la curación de estos casos. Por esto resulta necesario que en los pacientes con enfermedad oncológica que requieren tratamiento se disponga de parámetros capaces de predecir la respuesta al mismo, ya que uno de los mayores desafíos para la administración de fármacos antineoplásicos, en pacientes que presentan tumores, es que estos desarrollen resistencia.

De los diferentes transportadores celulares que se encuentran en la membrana plasmática, la Glicoproteína P ha sido una de las más estudiadas; fue descrita por su sobreexpresión en células tumorales resistentes a múltiples drogas anticancerígenas. La localización, que presenta en las células, sugiere que esta proteína cumple un importante rol en la regulación del transporte de

fármacos, modificando de este modo el comportamiento cinético y la biodisponibilidad de los mismos.

Estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que la Glicoproteína P funciona como una bomba de flujo que secreta en forma activa una gran cantidad de compuestos no relacionados, desde el interior de la célula hacia el espacio extracelular. A nivel intestinal, esta proteína limita la absorción y difusión epitelial provocando modificaciones en la cantidad de fármaco que se va a encontrar disponible en la sangre para realizar su efecto terapéutico; por ejemplo, en fármacos que son administrados por vía oral.

Uno de los avances más importantes, actualmente, se basa en el desarrollo de una nueva línea celular linfoblástica humana (IM-9R) quimio-resistente a fármacos, derivada de la línea celular IM-9, mediante exposición continuada a un fármaco empleado en la lucha contra las leucemias y linfomas; esta nueva línea celular presenta una mayor resistencia al tratamiento con DNM que la línea parental de la que procede. La resistencia a fármacos de la línea celular IM-9R presenta altos niveles de expresión de la Glicoproteína P. Esta línea celular facilita el análisis de nuevas moléculas y sus combinaciones, para el tratamiento personalizado de los pacientes afectados por leucemia o por linfomas, contribuyendo a la obtención de nuevos fármacos que se puedan aplicar a pacientes resistentes a quimioterapia.

Una hipótesis llamada “Hipótesis de Goldie-Coldman”, está diseñada para explicar resistencia al tratamiento en cánceres y para desarrollar esquemas que permitan optimizar la efectividad de los agentes quimioterapéuticos, en la cual se explica un modelo que predice que las células tumorales mutan a un fenotipo resistente a una tasa dependiente de su inestabilidad genética intrínseca. La probabilidad de que un cáncer contenga clones resistentes a fármacos depende de la tasa de mutación y del tamaño del tumor; por lo tanto, la mejor oportunidad de curación sería usar dos regímenes de quimioterapia no resistentes en ciclos alternos.

La distribución anatómica de los transportadores de tipo ABC sugiere que estos podrían llevar a cabo diversas funciones; entre ellas, limitar la absorción intestinal de fármacos, excretar diversos compuestos hacia el exterior celular, regulando los niveles celulares y tisulares de los mismos, e impidiendo su ingreso al sistema nervioso central.

La Glicoproteína P presenta una amplia especificidad de sustratos; es posible que ocurran interacciones entre fármacos reconocidos como sustratos (inhibidores o inductores) de la misma cuando estos son administrados conjuntamente, ya que esta proteína representa una de las mayores barreras para el éxito de la quimioterapia del cáncer. Se han encontrado niveles relativamente elevados de esta proteína en muestras de diversas biopsias de una gran variedad de tipos tumorales.

Se concluye que la actividad de los transportadores celulares en el proceso de absorción de fármacos influye sobre la biodisponibilidad sistémica de los mismos. Por lo tanto, resulta de gran

importancia administrar una terapia combinada en pacientes oncológicos para evitar que los tumores creen resistencia, poder disminuir los efectos tóxicos acumulativos graves en aquellos pacientes que necesiten ciclos de quimioterapia durante mucho tiempo y así, finalmente, obtener gran eficacia clínica tras la administración de drogas, por lo que se recomienda estudiar la posibilidad de usar los fármacos más eficaces de quimioterapia y en combinación que se encuentren disponibles, así como analizar a fondo las causas que puedan estar generando que los pacientes oncológicos no respondan a los medicamentos administrados.

## **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN**

Este capítulo da inicio con el análisis del tema de resistencia oncológica a fármacos antineoplásicos causada por la glicoproteína P (P-gp), proteína que se convierte en un problema para alcanzar el éxito de la terapia farmacológica, debido a las consecuencias que esto puede generar en las personas, por lo que se desea ampliar el conocimiento sobre la forma en que esta actúa y, a su vez, justificando también, porque es importante dar a conocer este tema a la población oncológica, planteándonos objetivos, tanto general como específicos, mostrando antecedentes de la investigación para concluir demostrando la razón de este estudio y las proyecciones que se esperan obtener.

### **Planteamiento del Problema**

En el presente trabajo de investigación se aborda el tema de la resistencia oncológica a fármacos antineoplásicos, causada por la Glicoproteína P, y la problemática que esta genera en los pacientes oncológicos, el cual está fundamentado en estudios clínicos y científicos, donde se busca analizar, a través de constantes presentes en estos, la razón por la cual es una de las principales causas de falla terapéutica a nivel mundial, mediante la resistencia que provoca esta proteína a los fármacos antineoplásicos en las personas con enfermedad oncológica.

La mayoría de las neoplasias muestra resistencia inicial a múltiples agentes quimioterápicos con estructura química y mecanismos de acción diferentes, lo que constituye un obstáculo para la

curación de estos casos. Por esto resulta necesario que en los pacientes con enfermedad oncológica que requieren tratamiento se disponga de parámetros capaces de predecir la respuesta al mismo. Las causas de la resistencia que se produce a nivel clínico, por las cuales los pacientes con cáncer no responden de la manera que se espera al tratamiento, son complejas y multifactoriales; por esta razón es que se desea identificar específicamente el mecanismo por el cual la Glicoproteína P actúa generando esto, convirtiéndose en el paciente una barrera indeseable para la cura de su enfermedad, siendo el principal reto, al que se enfrenta la quimioterapia: el desarrollo de resistencia de las neoplasias, que limita e impide su efecto terapéutico.

Es necesario lograr que los diferentes fármacos, utilizados en el tratamiento, lleguen en la mayor cantidad posible en su forma activa al interior de la célula, para poder actuar sobre su molécula diana. Además de esto, es importante resaltar las implicaciones que podría traer en un paciente, cuando a este se le administran dos fármacos que son afines a la Glicoproteína P, ya que uno podría desplazar al otro, evitando que realice el efecto para el cual ha sido administrado, por lo que es necesario reconocer cuáles son los medicamentos que podrían tener este comportamiento.

Uno de los mayores desafíos para la administración de fármacos antineoplásicos, en pacientes que presentan tumores, es que desarrollen resistencia, como bien se menciona anteriormente, ya que según la Asociación Española contra el Cáncer (2011), el objetivo de estos es: “destruir las células que componen el tumor con el fin de lograr la reducción de la enfermedad.

A los fármacos empleados en este tipo de tratamiento se les denomina fármacos antineoplásicos o quimioterápicos” (p. 5).

Con lo anterior podemos resaltar que, al ser los antineoplásicos el grupo farmacológico indicado en primera línea para el tratamiento de la enfermedad oncológica, se vuelve de suma importancia conocer la función que estos realicen, cuáles van a ser sus efectos terapéuticos deseados e indeseados y cuáles podrían ser los elementos que los afecten; es por esto que, según las evidencias científicas, estos fármacos van a estar directamente relacionados de forma negativa con la función de la Glicoproteína P dentro de las células humanas, provocando la disminución de la concentración de los mismos dentro de ellas; es decir, que estos no puedan hacer su trabajo de manera adecuada, reflejando una respuesta indeseada en el paciente.

Para desarrollar formas exitosas de evitar las consecuencias de esta problemática, se estudian parámetros que permitan demostrar que la terapia que se le va a administrar al paciente será lo más efectiva posible. En el periódico virtual del Tecnológico de Monterrey Villela (2009) se afirma que: "Queremos intentar predecir de un grupo de pacientes, cuáles van a recaer o a ser resistentes desde un inicio a la quimioterapia. Para ello necesitamos encontrar un biomarcador”.

Esto sería de gran importancia, ya que si se logra determinar en los pacientes oncológicos una tendencia a la sobreexpresión de la Glicoproteína P antes de iniciar su tratamiento y, asimismo, saber el mecanismo por el cual actúa, se utilizaría como un factor pronóstico adverso en leucemias,

linfomas y algunos tumores sólidos, para así tomar medidas farmacológicas que contribuyan a disminuir o suprimir la función de esta proteína en las células, por lo que el riesgo de caer en una falla terapéutica sería menor, lo que permitiría, de forma indirecta también, la utilización racional de los medicamentos de este grupo terapéutico, que representan un alto costo para la seguridad social de Costa Rica y del mundo.

La investigación de esta problemática se realiza basándose en el análisis de las evidencias y antecedentes científicos encontrados, observando las constantes presentes en los estudios clínicos que permitan comparar y demostrar que, en muchas ocasiones, los componentes químicos que tienen los medicamentos que forman parte de su estructura molecular no son los que provocan que el efecto en un paciente no sea el esperado durante el tratamiento de una determinada enfermedad (en este caso, cáncer), sino más bien las causas por las cuales se produce este fenómeno de resistencia, las cuales se les puede atribuir a las estructuras que conforman las células del organismo humano. En este caso nos referimos específicamente a la Glicoproteína P, ya que esta proteína en muchas ocasiones puede actuar de forma negativa cuando las personas son expuestas a ciclos de antineoplásicos, evitando un resultado terapéutico positivo, impidiendo el paso de las moléculas de los medicamentos dentro de las células generando, una disminución en la concentración de los mismos.

El desarrollo del mecanismo, por el cual actúa la Glicoproteína P en las células de los tumores malignos en los pacientes oncológicos, es importante conocerlo de forma clara y actualizada, ya que esta información con respecto a esta proteína transportadora de membrana provocaría en los profesionales oncólogos una forma de guiarse a la hora de elegir la terapia más conveniente para el paciente, para evitar que se generen recaídas en la enfermedad, desperdicio de medicamentos costosos que a otros pacientes se les pudo haber administrado, ya que los toleran correctamente, e incluso pérdida de tiempo para el paciente oncológico, afectando la supervivencia del mismo, reflejándose en la diseminación de las células tumorales hacia otros tejidos mientras se encuentra la terapia a la que sea más afín, lo que requiere disponer de nuevos criterios para su selección adecuada. Por todo lo descrito anteriormente se desea analizar esta proteína planteando la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la causa por la cual la Glicoproteína P genera resistencia oncológica en las células tumorales a fármacos antineoplásicos?

## **Objetivo General**

Analizar la causa por la cual la Glicoproteína P provoca en los pacientes oncológicos la resistencia a fármacos antineoplásicos en un periodo comprendido entre el 2012 y el 2017.

## **Objetivos Específicos**

Determinar el mecanismo de acción de la Glicoproteína P en las células tumorales de los pacientes oncológicos, que provoca la resistencia a fármacos antineoplásicos en un periodo comprendido entre el 2012 y el 2017.

Describir las consecuencias de la acción de la Glicoproteína P en las células tumorales de los pacientes oncológicos a quienes se les administran fármacos antineoplásicos en un periodo comprendido entre el 2012 y el 2017.

Enumerar las diferentes causas, a nivel celular, por las cuales se crea resistencia oncológica a fármacos antineoplásicos en un periodo comprendido entre el 2012 y el 2017.

## **Justificación**

El propósito de esta investigación resulta útil para los pacientes oncológicos ya que, al estudiar el mecanismo de acción de la Glicoproteína P, ayuda a comprender la forma en que esta actúa dentro del cuerpo humano a nivel celular. Esto permitiría desarrollar acciones que admitan suprimir la función que esta realiza en las células tumorales y que las hace resistentes a los fármacos

antineoplásicos e, incluso antes, elegir e iniciar con el ciclo farmacológico, estudiar cuáles serían las posibilidades de que la persona presente sobreexpresión de la Glicoproteína P mediante biomarcadores que enuncien las funciones de esta proteína y muestren posibilidades de padecer las consecuencias, que resultarían de gran importancia en la efectividad de la terapia que fue seleccionada como tratamiento; esto se va a ver reflejado en los niveles de concentración de fármaco que haya disponible dentro de las células.

De acuerdo con Sánchez y Benítez (2006)

La mayoría de tumores sólidos, de forma innata o adquirida, terminan siendo resistentes a múltiples agentes quimioterapéuticos, con estructura química y mecanismos de acción muy diferentes. Este fenómeno fue descrito experimentalmente y conocido como resistencia a múltiples drogas o MDR (*"Multidrug Resistance"*), que fue atribuido a una proteína transportadora de la membrana celular llamada p-glicoproteína. (p. 187).

Lo anterior afirma que la resistencia a fármacos quimioterápicos está directamente relacionada con la Glicoproteína P, que se expone como la variable principal en esta investigación, ya que es afín a la forma en que las células que presentan agentes extraños y que con la presencia de fármacos tienen la capacidad de seguirse desarrollando estos (agentes extraños) dentro de la célula, provocando perjuicios en esta y por consiguiente en el organismo, por lo que se confirma

una vez más que esta proteína y su funcionamiento son de gran importancia conocerlos a profundidad para permitir un mejor aprovechamiento de las terapias farmacológicas y un menor número de resistencia a fármacos.

Se decide realizar la investigación bibliográfica en la población oncológica, ya que la agresividad con la que el cáncer puede aparecer en las personas puede ser muy variable; por esto la elección de los tratamientos se vuelve un paso imprescindible para lograr el éxito de la terapia farmacológica, ya que la especificidad de la misma hacía la enfermedad contribuye a una posible resolución del problema con el mínimo de efectos secundarios y en un tiempo corto, pues se conoce que en muchos casos se debe iniciar con tratamiento lo más pronto posible, por lo que esto se convierte en un factor importante y de gran aporte a la población oncológica.

Según la Organización Mundial de la Salud, en su plataforma virtual (2017)

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo.

En el 2012 se registraron alrededor de 14 millones de nuevos casos. Se prevé que el número de nuevos casos aumente aproximadamente en un 70% en los próximos 20 años (párr. 1).

Lo descrito demuestra que la población, al padecer algún tipo de cáncer, se encuentra dentro del grupo principal de enfermedades causantes del deceso del paciente, por lo que es de vital

importancia brindar tratamientos adecuados, efectivos y con el menor de los efectos adversos, previniendo de forma correcta posibles problemas que se puedan presentar durante los tratamientos en los pacientes; por ejemplo, la resistencia a esos tratamientos causando recaídas en los pacientes y poca resolución de la enfermedad, por lo que estar preparados con líneas terapéuticas complementarias resultaría de gran importancia.

Los fármacos que se utilizan para el tratamiento contra el cáncer han sido estudiados ampliamente, por lo que con el pasar del tiempo se ha demostrado que estos son muy eficaces y a grandes rasgos, cumplen con el objetivo que permite obtener mejores resultados en las terapias. Sin embargo, algunos componentes celulares del organismo de las personas que necesitan que se administren ciclos farmacológicos de antineoplásicos pueden complicar la efectividad de los mismos, como lo explican Sánchez y Benítez (2006): “El problema más difícil que enfrenta la quimioterapia sistémica es sin duda el desarrollo de resistencia de las neoplasias avanzadas que limita y finalmente impide su efecto terapéutico” (p. 188).

Es por lo anterior que se pretende plantear, analizar y explicar el funcionamiento de una de las proteínas transportadoras que se encuentran en la membrana plasmática de las células del cuerpo humano: la Glicoproteína P, y la forma en que está relacionada con la resistencia a fármacos antineoplásicos, que puede limitar la concentración de fármaco en los tejidos, provocando que los pacientes no respondan adecuadamente al tratamiento administrado.

Es entonces cuando el análisis de forma conjunta de los varios procesos que ocurren a nivel celular, y que están dirigidos a causar resistencia de parte de las células tumorales hacia los antineoplásicos, se debe realizar para lograr una mejor identificación de la causa por la cual el tratamiento oncológico seleccionado no logra el efecto esperado, para así proponer al paciente una posible solución en paralelo a su terapia, para evitar caer en falla terapéutica.

La resistencia farmacológica es un problema multifactorial, por lo que en un futuro el desarrollo de nuevos fármacos quimioterápicos puede contribuir grandemente al campo de la farmacia, con el objetivo de conseguir mayor actividad antitumoral y menor toxicidad que la de los fármacos que se usan actualmente; por ejemplo, los Anticuerpos Monoclonales, que son una línea terapéutica muy reciente. Debido a que estas sustancias presentan novedosos mecanismos de acción con una mayor especificidad hacia los tumores malignos, es una de las posibles herramientas para saltar barreras biológicas que impiden obtener en un paciente la respuesta farmacológica que se esperaría.

Para los profesionales en salud que se desarrollan en el campo hospitalario, principalmente, resulta importante estudiar y conocer los mecanismos por los cuales se crea una resistencia farmacológica en pacientes oncológicos, ya que como expertos en medicamentos es de gran ayuda al equipo multidisciplinario de la salud que atiende a esta población, para evitar las consecuencias

que se puedan generar en ella cuando se le expone a este grupo farmacológico y en conjunto proponer, analizar y resolver los problemas que se puedan generar.

### **Antecedentes**

Para la recolección de los antecedentes internacionales y nacionales relacionados con esta investigación, se utilizaron bases de datos electrónicas tales como: PUBMED, BINASS, EBSCO, el Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica, así como bibliotecas de universidades nacionales, como la Universidad Latina de Costa Rica, Universidad de Costa Rica, Universidad Iberoamérica (UNIBE) y Universidad de las Ciencias Médicas (UCIMED).

### **Internacionales**

Ruiz (2002) publicó un artículo científico llamado “La Glicoproteína P una bomba de membrana que representa una barrera a la Quimioterapia de los pacientes con cáncer” en la Universidad de Málaga, España. Se planteó analizar la actividad de la Glicoproteína P y su regulación por parte de una proteína quinasa C, en biopsias tumorales como abordaje clínico. Dentro de la investigación explica que los tumores desarrollan resistencia durante la exposición a los fármacos, a pesar de haber respondido bien al inicio de la terapia. Estimó que la resistencia a las drogas utilizadas contribuye a más del 90% de las muertes por cáncer; por lo que es este un problema importante que requiere ser abordado con la mayor eficacia posible. Concluye que las células cancerígenas fallan en su respuesta a la quimioterapia por muchas razones, las cuales deben

ser analizadas en conjunto y bioquímicamente así como otros factores importantes a tener en cuenta, como el tamaño tumoral, cinética celular, suministro vascular, inmunocompetencia, grado de oxigenación y pH.

Este antecedente es fundamental, ya que se explica parte del funcionamiento de la P-gp como una barrera para la efectividad del tratamiento en los pacientes con cáncer; además, se estudian otros factores importantes para tomar en cuenta que puedan generar resistencia farmacológica.

Según una investigación realizada en España por Burgués, Pontones, Vera y Jiménez (2005) llamada “Mecanismos del ciclo celular y la apoptosis implicados en las resistencias a los fármacos de uso intravesical en el cáncer superficial de vejiga”, el objetivo fue demostrar la utilidad de la quimioterapia intravesical en la profilaxis del tumor vesical. La eficacia de este procedimiento se puede ver alterada por la existencia de resistencias a varios fármacos. Además de los mecanismos de resistencia clásicos, como la expresión de la Glicoproteína P, estos y otros condicionan a un limitado ingreso de las drogas. El artículo concluye (con gran importancia) sobre el conocimiento de las resistencias y sus mecanismos, debido a que se trata de uno de los puntos donde se puede actuar para mejorar la eficacia de la quimioterapia intravesical.

El análisis de este antecedente es de gran relevancia, ya que nos muestra las limitaciones que se presentan para la administración del tratamiento para esta enfermedad; asimismo, buscar y

encontrar métodos que permitan mejorar la entrada del fármaco en la célula para realizar su efecto terapéutico.

En el artículo científico llamado “Expresión de proteínas relacionadas con resistencia a múltiples drogas (MDR-Proteínas) en el cáncer de pulmón”, realizado en el Servicio de Oncología del Hospital Donostia de la Universidad de Vasco por Paredes, Blanco y Elizondo (2005), se plantearon como objetivo determinar la expresión de las proteínas P-gp y la resistente a múltiples drogas en muestras tumorales de pacientes afectos de cáncer de pulmón. El estudio se realizó mediante la recolección de 147 muestras tumorales procedentes de 143 pacientes. Las muestras tumorales congeladas fueron sometidas a análisis inmunohistoquímico para la detección de las proteínas. Los resultados que se obtuvieron no expresaban ninguna proteína en 16 casos. Expresaban una sola proteína: 32 casos, y expresaban dos proteínas: 34 casos. El estudio concluye que el cáncer de pulmón expresa con frecuencia MDR proteínas, de las cuales las estudiadas fueron la Glicoproteína P y la resistente a múltiples drogas.

El estudio de este antecedente hace referencia a un tipo específico de cáncer, el de pulmón, en el que se ve reflejada la presencia de la Glicoproteína P.

En el 2006 el autor Ojeda realizó una publicación en la revista biomédica MedWave de Santiago Chile, llamada “Glicoproteína P como factor pronóstico y objetivo terapéutico en pacientes con leucemia mieloide aguda”. Esta tenía como principal objetivo estudiar las bases

fundamentales de la terapia de las neoplasias hematológicas utilizando la quimioterapia, inmunoterapia y modificadores de la respuesta biológica. Dentro de esta publicación se explican las formas en las que se puede dar la resistencia a fármacos antineoplásicos, su clasificación, factores de riesgo, así como estudios del genoma humano, donde se pueda encontrar la causa celular por la cual ocurre; todo esto y tratando de establecer valores pronósticos de la glicoproteína P en los pacientes con leucemia mieloide aguda. Como conclusión de esto explica que se debe seguir investigando sobre este tema, así como implementar estrategias nuevas que permitan saltar la barrera de resistencia.

En el Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño, de la Universidad de Carabobo en Valencia, Venezuela, los autores Mora, Mosquera y Reigosa publicaron, en el 2007, hicieron un análisis titulado “Estudio de la expresión de la Glicoproteína P y del P53 (proteína supresora de tumores) en Osteosarcomas humanos”. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la expresión de la Glicoproteína P y del p53 en los osteosarcomas humanos y, de esta manera establecer si su presencia tenía algún significado como factor pronóstico. Se realizó mediante la inclusión de 24 pacientes con osteosarcoma metastásico; se les realizaron muestras de reacciones de inmunohistoquímica para determinar la expresión, tanto de p53 como de Glicoproteína P y así clasificarlos en una escala. Los resultados que obtuvieron fueron que el 79% expresaron Glicoproteína P y el 87 % expresaron el p53. Como conclusión final lograron demostrar que existe

una expresión de la P-gp en los pacientes con osteosarcoma, por lo que se deben realizar más investigaciones al respecto.

Este antecedente refleja la expresión de la P-gp en pacientes oncológicos, en este caso con osteosarcoma metastásico, por lo que se deben desarrollar estudios más a fondo donde se logre reflejar con claridad el significado de estos marcadores, ya que podría implicar una relación directa con los fármacos para el tratamiento de esta enfermedad; para esto es conveniente estudiar el mecanismo por el cual actúa esta proteína.

Según una revisión bibliográfica llamada “Psicofarmacología clínica y Glicoproteína P”, de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú, realizada por Feijoó (2011), tenía como objetivo revisar el concepto de Glicoproteína P y cuál era la importancia clínica en el uso de psicofármacos. Dentro de su análisis explica que esta pertenece a una superfamilia conocida como ABC. El transportador de flujo ABC es el más estudiado y se encuentra codificado en el gen humano ABCB1, previamente conocido como MDR. Además, analiza la presencia de la P-gp en la barrera hematoencefálica (BHE), limita el ingreso de fármacos en el sistema nervioso central, influyendo en la respuesta terapéutica y en los efectos secundarios. Se concluye que son tres los factores más importantes que vinculan la acción de la P-gp con la presencia de efectos terapéuticos, efectos secundarios e interacciones medicamentosas.

Este antecedente es de gran utilidad para la investigación, ya que explica detalladamente, en las revisiones, las características básicas de la Glicoproteína P como un componente de la barrera hematoencefálica y cómo influye nuevamente en un grupo farmacológico diferente a los antineoplásicos.

Rocha, en el 2013, publicó una tesis llamada “Estudio del transportador de resistencia múltiple a drogas MDR en células iniciadoras de glioblastoma multiforma humano (GBM)”, en la Universidad Austral de Chile, en la cual se planteó como hipótesis, que las *cancer Stem Cells* (CSCs) tienen aún más alta la expresión y actividad de este transportador que las células del GBM, y por ello serían más quimio-resistentes al tratamiento quimioterapéutico. Estudia las evidencias que señalan que los tumores agresivos son generados por unas células iniciadoras y multipotentes llamadas CSCs. Estas células son quimio-resistentes y por lo tanto se estudia que ellas asumen funciones de proliferación del tumor. Además, las CSCs tienen una alta expresión de múltiple resistencia a drogas. En el laboratorio se realizó la investigación implementando un método de cultivo celular para generar las CSCs, para caracterizar al transportador MRP1 tanto a nivel de expresión como de actividad. Los principales resultados muestran que la quimio-sensibilización de estas células estaría mediada principalmente por las CSCs tipo CD44, ya que estas células poseen un mayor contenido de MRP1.

Este antecedente se vuelve importante para obtener información acerca de puntos claves del mecanismo de acción del MDR y el lugar en donde se podría inhibir su transportador para mejorar el efecto terapéutico de los fármacos.

En la revista *Infociencia*, en Cuba, se hizo una publicación titulada “El cáncer, una epidemia silenciosa”, realizada por Beltrán, Vázquez, y Peña en el 2014, donde se plantean como objetivo general la investigación de aspectos de gran interés relacionados con el cáncer como primera causa de muerte en muchos países del mundo y con una alta prevalencia en la población cubana, por lo que se hace necesario incrementar la prevención y educación para reducir los factores de riesgo y tumores malignos. Un ejemplo mencionado en esta publicación, de gran importancia y por lo que se describe este antecedente, es la aplicación que se realizó a un grupo de pacientes oncológicos del sexo masculino, luego de varios ensayos clínicos, de una vacuna terapéutica contra el cáncer de próstata producida por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Camagüey, en quienes se concluyó que su eficacia fue comprobada, ya que disminuye el dolor, infecciones y, lo más importante, favorece la respuesta de los pacientes a otros tratamientos que se estén aplicando; es decir, reduce la resistencia farmacológica.

Tume-Fartán publicó un artículo científico en el 2014, en la revista CENIC de Ciencias Biológicas de Perú, titulado “Implicaciones del estudio de inestabilidad del ciclo celular en la biología del cáncer”. Donde se plantea como objetivo de la revisión discutir las vías de transducción

de señales que regulan la progresión del ciclo celular y los mecanismos que las células emplean para mantener la estabilidad del ADN, para evitar que las células que están predestinadas a ser cancerosas se proliferen. Dentro de la investigación se analizan procesos de la división celular donde las células se dividen de forma normal durante su tiempo de vida. Cuando se salen de los límites normales ocurren alteraciones a nivel genético que afectan el ciclo celular; por lo tanto, estas células crecen y se dividen sin control y ya no responden a la detención del ciclo y la apoptosis; estos mecanismos son los encargados de la prevención del cáncer. Finalmente, dentro de las conclusiones el artículo menciona que las investigaciones futuras deben centrarse en aspectos cruciales de la regulación del ciclo celular, tales como las vías de síntesis de proteínas esenciales, así como el diseño de fármacos más específicos y efectivos contra el cáncer.

Este antecedente es de gran importancia para la investigación, ya que se analizó el proceso del ciclo celular en células que podrían tener tendencia a ser cancerígenas, donde asimismo actúan proteínas corporales; esto permite visualizar los pasos en los que se pueden alterar las funciones de estas proteínas que provoquen resistencia a fármacos que deban ser administrados y buscar posibles soluciones.

## **Nacionales**

En la plataforma virtual del Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica, Ramos y Flores (2012) publicaron un artículo científico llamado “La era de la farmacogenómica: el ejemplo del

Clopidogrel". Este tenía como objetivo principal estudiar aspectos relacionados con el mecanismo de acción del Clopidogrel, y la manera en que estos procesos pueden verse afectados por las principales variaciones genéticas, traducido en distintos resultados clínicos de los pacientes. En la revisión bibliográfica explican que el Clopidogrel es un profármaco (utilizado en el síndrome coronario agudo) que necesita de la Glicoproteína P para mejorar su absorción. Sin embargo, muchos pacientes que toman este medicamento bajo condiciones muy similares presentan variaciones en los resultados clínicos; esto puede ser un riesgo de sufrir eventos cardiovasculares. Como parte de las conclusiones de la investigación, analizaron que la presencia de mutaciones en los genes que codifican a la Glicoproteína P genera una disminución importante de la biodisponibilidad de este fármaco.

El análisis de esta discusión científica aporta visiones diferentes en las que puede actuar la P-gp, como en este caso, un nuevo grupo farmacológico diferente de los antineoplásicos, por lo que se puede afirmar que esta genera disminución en el efecto de los fármacos.

### **Proyecciones**

Se desea dar a conocer los resultados que se obtengan con esta investigación para publicar artículos en la revista de la universidad, como también en revistas internacionales enfocadas en el cáncer, terapias farmacológicas antineoplásicas u otros de relevancia clínica y farmacológica.

Se busca actualizar a médicos y demás profesionales de la salud que estén involucrados con pacientes oncológicos sobre la Glicoproteína P, las causas que esta podría generar y las posibles formas de inhibir su funcionamiento en los pacientes con terapias oncológicas.

El aporte de esta revisión bibliográfica y el análisis de sus resultados sería de gran interés para los profesionales de salud que están al servicio de la población oncológica, ya que les brindarían información necesaria acerca de sus tratamientos y resolver dudas que se puedan generar cuando un tratamiento no resulta como se esperaba.

## **CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL**

En este capítulo se presentan los conceptos básicos y científicos necesarios para un análisis profundo del tema escogido, por lo que al referirnos a la resistencia oncológica a fármacos antineoplásicos causada por la P-gp es necesario explicar la fisiopatología del cáncer, y desarrollar conceptos importantes como: “tumor”, “resistencia farmacológica”, “agentes antineoplásicos” y demás para posteriormente abarcar el funcionamiento de la P-gp y las consecuencias más importantes.

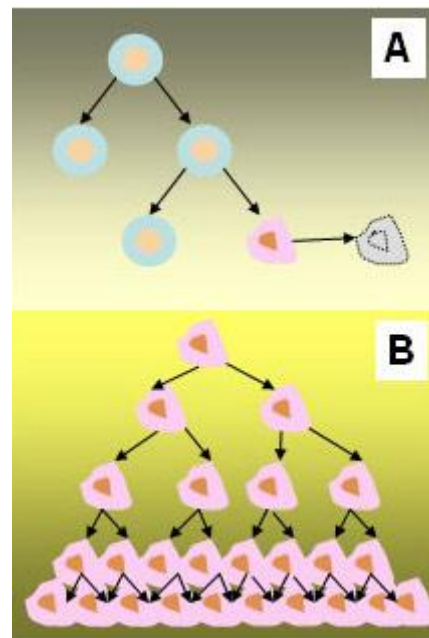
### **Oncología**

Es fundamental para esta investigación desarrollar el concepto de “cáncer” y, por consiguiente, de “oncología” así como los datos más importantes que rodean estos términos para la comprensión de expresiones usadas a futuro. La oncología es la especialidad médica que se encarga de estudiar, diagnosticar, dar tratamiento y seguimiento a los pacientes con enfermedad tumoral también llamada “cáncer”; esta patología se caracteriza por el crecimiento anormal y sin ningún control de las células ya convertidas en tumorales, hasta formar una masa denominada “tumor”; estas pueden o no diseminarse por tejidos cercanos al lugar donde comenzó el desarrollo (Fort, 2012, p. 2).

Puente y Velasco (2017) explican en la revista virtual de la Sociedad Española de Oncología Médica que

El término cáncer engloba un grupo numeroso de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen, crecen y se diseminan sin control en cualquier parte del cuerpo. Las células normales se dividen y mueren durante un periodo de tiempo programado. Sin embargo, la célula cancerosa o tumoral “pierde” la capacidad para morir y se divide casi sin límite. Tal multiplicación en el número de células llega a formar unas masas, denominadas “tumores” o “neoplasias”, que en su expansión pueden destruir y sustituir a los tejidos normales (párr. 1).

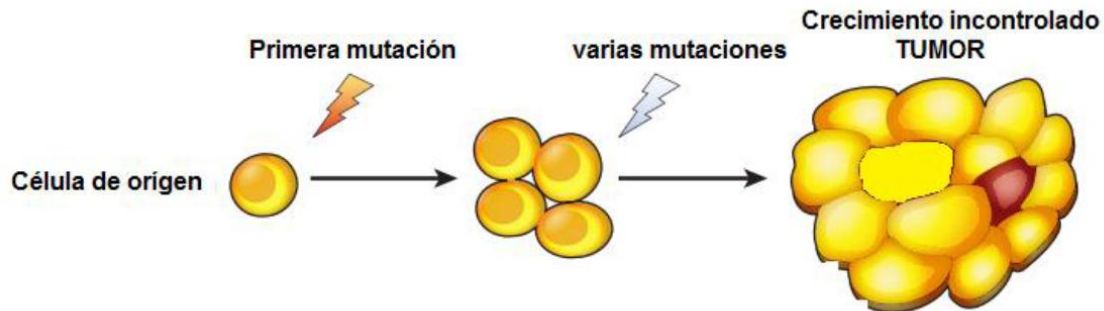
En la actualidad existen más de cien tipos de cáncer y gracias a los avances de la medicina en la actualidad se cura de esta enfermedad un gran número de personas. Cada paciente es único y su forma de responder a los tratamientos es diferente. La población que padece de cualquiera de estos tipos de cáncer se denomina “paciente” o “enfermo oncológico”.

**Figura 1 Comportamiento celular.**

Fuente: Puente y Velasco, 2017.

Es importante conocer la división normal celular. Cuando una célula desarrolla alteraciones anormales o mutaciones (A) que no pueden ser reparadas activa un destacado sistema de muerte celular programada que va a controlar el crecimiento; este sistema es llamado “apoptosis”, por lo que esas mutaciones convierten a las células en cancerígenas (B) perdiendo su capacidad de morir.

**Figura 2 Formación de un tumor a partir de una célula con acumulación de mutaciones**



Fuente: Puente y Velasco, 2017.

Muchos de los cánceres forman tumores sólidos, mientras que otros, por ejemplo, los que tienen su origen en la sangre, no los forman. Los tumores sólidos pueden ser malignos, donde algunas células también malignas logran desasirse de él y moverse a diferentes lugares del cuerpo como el sistema circulatorio y hasta formar nuevos tumores en otro lugar diferente al original; mientras que otros son benignos, los cuales se desarrollan a un ritmo mucho más lento que los anteriores y no se diseminan hacia otros lugares del organismo.

Por lo general los tumores benignos cuando son extirpados no vuelven a crecer, a diferencia de los malignos, que en su gran mayoría si vuelven a desarrollarse. Las células que favorecen la formación de tumores son células tumorales, mientras que las normales, por el contrario, no favorecen esto, por lo que van a presentar diferencias entre ellas, explicadas a continuación.

## **Diferencias entre células tumorales y células normales**

Las células tumorales presentan muchas diferencias funcionales y estructurales con respecto de las células normales; estas diferencias les permite a las primeras crecen sin ningún control y de forma desordenada; sin embargo; las células normales son más especializadas que las tumorales.

El Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos menciona en su revista virtual (2015) que: “una diferencia importante es que las células cancerosas son menos especializadas que las células normales” (párr. 1). Esto nos indica que mientras las células normales se desarrollan en un tiempo específico y con funciones definidas, las células tumorales no lo hacen así; es por esto que logran multiplicarse sin detenerse; así también estas células no siguen señales de que deben detener su crecimiento o bien, empezar el proceso de apoptosis; todo esto viene predispuesto desde el material genético de cada célula.

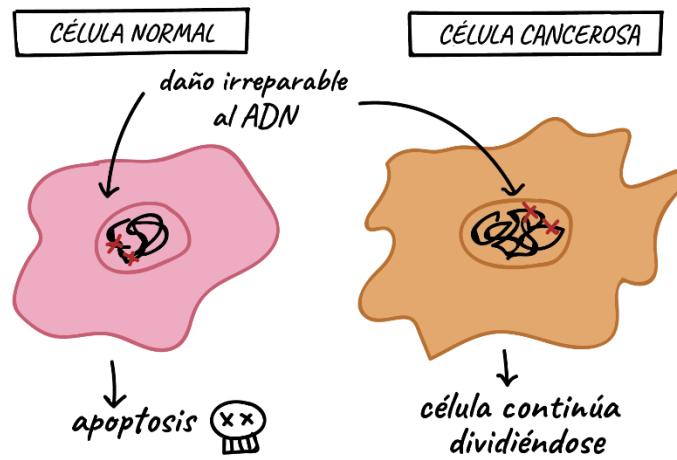
Las células tumorales pueden tener la capacidad de mediar sobre las células normales, esto se ve reflejado cuando las células normales suministran oxígeno y otros nutrientes que contribuyen al crecimiento del tumor; es decir, lo alimentan para favorecer las condiciones en las que este mantiene su desarrollo.

En muchas ocasiones las células cancerosas son capaces de evadir el sistema inmunológico, que según Cedillo, López y Gutiérrez (2015) lo definen como: “En un ambiente lleno de microbios el ser humano sobrevive gracias al sistema inmunitario. Este se encarga de distinguir entre lo propio y cualquier intruso, ya sean bacterias, hongos, virus o sustancias extrañas llamadas antígenos” (p. 18).

Por lo anterior se evidencia que es un conjunto de estructuras biológicas que permite al organismo mantener un equilibrio interno ante el ataque de agentes extraños, por lo que, aunque este sistema se encargue de eliminar células dañadas, algunas de las células cancerosas logran mantenerse en el interior del cuerpo sin ser detectadas por el sistema inmune; por el contrario, lo utilizan para seguir viviendo y creciendo, impidiendo una respuesta inmunitaria.

Cuando ocurren cambios en los genes que controlan la función de las células, principalmente en la forma en que se desarrollan y se dividen, estos cambios afectan tres tipos de genes: protooncogénes, genes supresores de tumores y genes reparadores del ADN (Robertson, 2014, p.1), los que causan enfermedad tumoral; sucede de igual manera por errores en el material genético así como alteraciones en el ADN por factores ambientales. Las células cancerosas presentan más cambios o mutaciones en el ADN que las células normales.

**Figura 3 Comparación entre una célula normal y una célula cancerosa**



Fuente: Raven, Johnson, Mason, Losos y Singer, 2014.

De manera que los protooncogénes se encargan, mediante proteínas, del crecimiento y de la división celular de forma normal, pero cuando estos sufren alteraciones o modificaciones en su ADN se altera la producción de proteínas, se da una división celular no controlada y pueden convertirse en genes causantes de cáncer u oncogenes.

Robertson (2014) menciona que hay varios mecanismos por los cuales un proto-oncogen puede convertirse en oncogén:

Mutaciones que dan lugar a un producto activo del gen. Mutaciones que llevan a un aumento en la transcripción. Amplificación del Gen que lleva a las copias adicionales de un proto-oncogen. El desplazamiento Cromosómico que hace un proto-oncogen moverse a un diverso sitio cromosómico se asoció a la expresión creciente. Desplazamientos Cromosómicos que hacen un proto-oncogen fundirse con otro gen para producir una proteína que tenga actividad oncogénica (párr. 1).

Muchos organismos son más capaces que otros de desarrollar a partir de sus proto-oncogenes, los oncogenes y por consiguiente cáncer. Así también la exposición a factores ambientales como radiaciones y toxinas puede favorecer la aparición de cáncer en una persona.

Entre las células normales y las cancerosas existe una variedad de condiciones morfológicamente diferentes en su análisis. La hiperplasia es una situación en la que se produce un aumento en la proliferación celular, manteniéndose la estructura celular normal. La displasia es un proceso no canceroso en el cual existe una proliferación excesiva caracterizada por la pérdida de la organización de los tejidos.

Es por ello que las displasias deben monitorizarse, y en algunas ocasiones tratarse. El caso más severo de displasia llega a formar el cáncer “*in situ*”, que está dentro de la barrera anatómica más cercana al lugar en que se inició. Según la Fundación para la Excelencia y Calidad de la Oncología (2014) el cáncer “*in situ*” se define como un “aumento del número de células cancerosas en el órgano en el que se origina. Se va generando el tumor primario” (p. 4).

En el proceso de transformación cancerígeno las células pierden en distinto grado la capacidad de diferenciación o especialización de sus funciones, y además se desarrollan activamente, donde adquieren características diferentes. Estos cambios en las células permiten clasificar a los tumores en diferentes grados, siendo más agresivos cuanto más alta sea su indiferenciación; es decir, se parecen menos a la célula de origen.

### **Diseminación del cáncer: Metástasis**

La mayoría de la mortalidad relacionada con el cáncer es a causa de la metástasis de las células tumorosas originales hacia sitios distantes del tumor inicial o primario. La metástasis es un proceso por el cual las células cancerosas migran a través del cuerpo.

Para que las células puedan moverse a través del cuerpo, éstas deben treparse sobre o alrededor de las células adyacentes. Hacen esto reestructurando su citoesqueleto y atándose a otras células y a la matriz extracelular por medio de proteínas en la superficie exterior de su membrana

plasmática. Al extender una parte de la célula hacia adelante y soltando su extremidad posterior, las células pueden migrar hacia adelante. Las células pueden arrastrarse hasta que encuentren un bloqueo que no pueden pasar. Frecuentemente este bloqueo es una capa gruesa de proteínas y glicoproteínas llamada la lámina basal o la membrana basal que envuelve los tejidos. Para poder cruzar esta barrera, las células cancerosas secretan un grupo de enzimas digestivas que degradan la lámina basal y permite que las células continúen su migración. (Arvelo, Sojo y Cotte, 2015, p.3)

Las proteínas secretadas por las células cancerosas contienen enzimas conocidos como metaloproteasa de la matriz. Estas enzimas actúan como tijeras moleculares para cortar a través de las proteínas que inhiben el movimiento de las células cancerosas migratorias. Una vez que han pasado a través de la lámina basal, pueden esparcirse a través del cuerpo de varias maneras. Pueden entrar al torrente sanguíneo comprimiéndose entre las células que componen los vasos sanguíneos.

Una vez en el torrente sanguíneo, las células flotan a través del sistema circulatorio hasta que encuentran un lugar adecuado para posarse y entrar de nuevo a los tejidos. Entonces, las células pueden empezar a crecer en este lugar nuevo, formando un tumor.

El proceso de metástasis es muy ineficiente pero es la causa de la mayoría de las muertes asociadas con el cáncer. Esto es porque millones de células se pueden separar de un tumor diariamente. Aunque solo una pequeña fracción de las células que se desprenden de un tumor tienen la habilidad

sobrevivir y formar un nuevo tumor, el gran número de intentos significa que un crecimiento a distancia es probable en algún momento. (Arvelo, Sojo y Cotte, 2015, p.5)

Células cancerosas migratorias pueden morir por varias razones, incluyendo:

Normalmente las células viven altamente conectadas a sus vecinos y la red de proteínas que las envuelven. El desprenderse de la superficie de otras células puede resultar en la muerte celular.

Frecuentemente las células cancerosas son muy grande comparadas con las células que normalmente viven en el sistema linfático o circulatorio. Cuando estas viajan a través de los vasos sanguíneos pueden lesionarse o atascarse, resultado así en la muerte celular. Las células del sistema inmunológico pueden reconocer y destruir las células.

Es importante notar que aunque una célula cancerosa no muera, esto no significa que definitivamente va a formar un tumor. Las células pueden existir lejos del tumor original sin multiplicarse lo suficiente como para causar algún problema.

Según Arvelo, Sojo y Cotte (2015) definen metástasis como: “el proceso de diseminación de las células cancerosas desde su lugar de origen hasta un órgano distante” (p. 1). Este es un proceso complejo, en el cual las células cancerosas para lograr separarse del sitio donde se iniciaron deben ser capaces de romper sus enlaces del tejido y desplazarse hacia otros lugares por medio de los sistemas circulatorio o vascular y formar nuevos tumores, las células del cáncer metastásico son

del mismo tipo que las células del tumor primario; ambas presentan cambios específicos en el cromosoma origen. Este proceso está determinado por una gran interacción entre las células metastásicas y su pequeño ambiente en los órganos que están afectando.

Al ser un proceso complejo, conlleva varias etapas, que son mencionadas por Arvelo, Sojo y Cotte (2015)

La activación de la transición epitelio/mesénquima durante la cual las células cancerosas adquieren la propiedad de movimiento, la invasión local, la intravasación, durante la cual las células tumorales atraviesan la pared de los vasos sanguíneos y entran en la circulación, la capacidad de sobrevivir en el torrente circulatorio, la extravasación, propiedad de las células tumorales de salir del torrente circulatorio, atravesando la pared de los vasos sanguíneos en el tejido de un órgano en particular y el establecimiento de las células tumorales en los tejidos del órgano donde se va a formar la metástasis (p. 1).

Se estima que por lo general, los cánceres más avanzados son los que progresan y hacen metástasis, por lo que requieren de terapias farmacológicas combinadas y más agresivas que incluyen a la quimioterapia, la radioterapia y la terapia hormonal.

Todas estas etapas son de gran importancia para la formación de metástasis, ya que las células metastásicas tienen un origen biológicamente diferente del tumor primario que con el tiempo experimentan muchas mutaciones, y así tienden a presentar resistencia a tratamientos farmacológicos.

### **Tipos de cáncer**

Cada tipo de cáncer prescrito tiene alteraciones moleculares y celulares específicas; estos se comportan de manera diferente como en su velocidad de crecimiento, tendencia a la diseminación, respuesta a los tratamientos, entre otros; así se pueden clasificar según el tejido que tienen como origen.

La Fundación para la Excelencia y Calidad de la Oncología (2014) en un artículo publicado menciona que “existen 5 tipos principales de cáncer: carcinomas, sarcomas, linfomas, leucemias y mielomas” (p. 6), los cuales se explican a continuación:

#### **Carcinomas**

Los Carcinomas son los cánceres o las malignidades que comienzan en los tejidos epiteliales. Las células Epiteliales son las células que forran la superficie entera del cuerpo así como las estructuras internas y las cavidades. Los Carcinomas pueden afectar al pecho, al pulmón, a la próstata, y al colon y están entre los tipos más comunes de cáncer en adultos.

Los Carcinomas son raros entre niños antes de adolescencia. Los cánceres afectan a los Niños más que no son carcinomas tales como leucemias, linfomas y sarcomas.

### **Sarcomas**

Un sarcoma es un tipo de cáncer que se origina en ciertos tejidos como los huesos o los músculos. Existen dos tipos principales de sarcoma: sarcomas de tejidos óseos y blandos. Los sarcomas de tejidos blandos se pueden originar en tejidos blandos, como los tejidos adiposos, musculosos, nerviosos y fibrosos, así como en los vasos sanguíneos y los tejidos profundos de la piel. Se pueden encontrar en cualquier parte del cuerpo.

La mayoría de ellos se desarrolla en los brazos o las piernas. Además, se pueden encontrar en el tronco, la cabeza y el área del cuello, los órganos internos y el área trasera de la cavidad abdominal. Los sarcomas no son tumores comunes, y la mayoría de los cánceres son del tipo de tumores llamados carcinomas.

Existen muchos tipos de tumores de los tejidos blandos, pero no todos son cancerosos. Cuando un tumor no es canceroso, se le llama benigno. Cuando el término sarcoma es parte del nombre de una enfermedad, esto significa que el tumor es maligno (canceroso). Existen alrededor de 50 tipos diferentes de sarcomas de tejidos blandos.

## **Linfomas**

El linfoma es un cáncer que se desarrolla en las células blancas (linfocitos) del sistema linfático que es parte del sistema inmunitario del cuerpo.

El sistema linfático incluye: una red de pequeños canales, similares a los vasos sanguíneos, por los que circula un líquido (llamado linfa), los nódulos linfáticos (también llamados ganglios), la médula ósea y varios órganos; todos ellos están compuestos por linfocitos.

Existen dos tipos principales de linfoma: Hodgkin (HL) y no-Hodgkin (NHL), cada uno de los cuales tiene varios subtipos. El linfoma de Hodgkin, también conocido como enfermedad de Hodgkin, es mucho menos común que el linfoma no-Hodgkin.

Los linfomas difieren en la forma de comportamiento, la propagación y la respuesta al tratamiento. El tipo de linfoma se determina examinando algunas de las células cancerosas bajo un microscopio. Cuando está presente una célula anormal llamada célula de *Reed-Sternberg* el linfoma se clasifica como Hodgkin. Cuando no está presente, el cáncer se clasifica como no-Hodgkin.

### ***Linfoma de Hodgkin (HL)***

DeGennaro (2014) menciona que “el HL se diferencia de otros tipos de linfoma por la presencia de las “células de *Reed-Sternberg*”, las células de *Reed-Sternberg* generalmente son linfocitos B y tienen diferencias y variaciones” (p. 4), por lo que las personas que tienen esta enfermedad tienen linfocitos anormales que se forman, en general, de células B.

### ***Linfoma no Hodgkin (NHL)***

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.

### **Leucemias**

La leucemia es un cáncer de las células primitivas productoras de sangre. Con mayor frecuencia, la leucemia es un cáncer de los glóbulos blancos, pero algunas leucemias comienzan en otros tipos de células sanguíneas. Con frecuencia la leucemia se describe como aguda (que crece rápidamente) o crónica (que crece lentamente).

### ***Leucemia Linfocítica Aguda***

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) en adultos es un tipo de cáncer por el que la médula, es decir, produce demasiados linfocitos. La leucemia puede afectar los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas. Haber recibido quimioterapia antes y haber estado expuesto a la radiación pueden aumentar el riesgo de LLA.

Entre los signos y síntomas de la LLA en adultos se incluyen la fiebre, el cansancio y los moretones o los sangrados que ocurren con facilidad.

### **Mieloma Múltiple (MM)**

Según Curutchet, Kusminsky, Labanca, Orlando, Quiroga y Sánchez (2012), el mieloma múltiple “es una neoplasia de células plasmáticas que se caracteriza por presentar una banda monoclonal, infiltración de la médula ósea por células plasmáticas clonales y daño de órgano blanco” (p. 291). Este es un cáncer que empieza en las células plasmáticas. Cuando estas son anormales, se les llama “células de mieloma”, se acumulan en la médula ósea y forman tumores en los huesos de todo el cuerpo.

## **Melanoma**

Este cáncer empieza en las células que se convierten en melanocitos, que según Fodor (2012) explica que: “Los melanocitos son células localizadas en la epidermis cuya función es producir el pigmento”, por lo que son células especializadas en producir melanina (el pigmento que da el color a la piel). La mayoría de los melanomas se forman en la piel, pero pueden formarse también en otros tejidos pigmentados, como en los ojos.

## **Tumores de cerebro y de la médula espinal**

Estos tumores se nombran según el tipo de célula donde se formaron y donde primero se formó el tumor en el sistema nervioso central. Los tumores de cerebro pueden ser benignos (no cancerosos), o malignos (cancerosos).

## **Tratamientos Antineoplásicos**

La población oncológica puede verse beneficiada con muchos tipos de tratamientos que pueden salvarle la vida. En primer lugar, la elección previa y asertiva de la terapia farmacológica puede lograr en las personas una resolución clínica o bien lo más cercano a esto, con el mínimo de efectos secundarios y en un tiempo prudencial. La detección y tratamiento del cáncer requiere no solo de una terapia farmacológica efectiva, sino también de una correcta coordinación de distintas especialidades, aportando una visión integral de la enfermedad para abordar con mayor garantía

los aspectos del proceso oncológico. Es decir, requiere de un equipo interdisciplinario que actúe en el tratamiento curativo de los pacientes: cirujanos, oncólogos médicos, radioterapeutas, clínicas de cuidados paliativos para los pacientes que se encuentren en fase terminal y control del dolor.

Según la Fundación para la Excelencia y Calidad de la Oncología (2014)

Los objetivos principales de estos equipos multidisciplinarios son desarrollar una asistencia integral alrededor del paciente con cáncer, incorporar con prontitud avances diagnósticos y de tratamiento, desarrollar guías clínicas, basadas en evidencia científica para cada actuación, concreta aplicación en los pacientes que así lo requieran (p. 14).

Dentro de los principales tipos de tratamientos médicos que se encuentran disponibles en Costa Rica para los pacientes oncológicos son la cirugía, la radioterapia y los fármacos antineoplásicos.

Los fármacos antineoplásicos son aquellas sustancias capaces de impedir el desarrollo o crecimiento de células tumorales malignas; estas sustancias pueden tener origen natural, sintético o semisintético. Numerosos antineoplásicos son clasificados como profármacos; es decir, a la persona se le administra un fármaco con menos características tóxicas y cuando está dentro del organismo, se convierte en un fármaco más seguro y específico para su blanco terapéutico.

El objetivo principal del tratamiento quimioterápico es lograr la muerte de la célula tumoral. Para ello es necesario que la mayor cantidad de fármaco activo posible llegue a nivel de su diana molecular en el interior de la célula. Cualquier circunstancia que se interponga ante este objetivo puede ser causa de resistencia. La vía de administración puede variar: vía intravenosa rápida (bolo), vía intravenosa en infusión continua o vía oral. Las células cancerosas crecen y se dividen rápidamente, y el tratamiento con quimioterapia tiene la intención de parar o retrasar el crecimiento de dichas células. Sin embargo, no se trata de un tratamiento con alta especificidad frente a células tumorales, sino que también puede afectar a las células sanas que crecen y se dividen. Según De Negri (2015): “el desarrollo de la quimioterapia surge en la década del 50 como una estrategia terapéutica para pacientes con malignidades hematológicas y diferentes tipos de tumores sólidos” (p. 8). Es por todo esto que, durante el tratamiento con quimioterapia, aparecen efectos secundarios como consecuencia del daño a células sanas, que van a mejorar o desaparecer, una vez finalizado el tratamiento.

Según la Asociación Española contra el Cáncer (2011)

La quimioterapia es una de las modalidades terapéuticas más empleadas en el tratamiento del cáncer, que engloba a una gran variedad de fármacos. Su objetivo es destruir las células que componen el tumor con el fin de lograr la reducción de la

enfermedad. A los fármacos empleados en este tipo de tratamiento se les denomina fármacos antineoplásicos o quimioterápicos. (p. 5)

Los fármacos antineoplásicos se pueden clasificar según la forma en que actúen en dos grupos: los que trabajan en contra de la célula tumoral en un determinado paso del ciclo celular, que se denominan “ciclo-específicos” y los que actúan afectando a la célula en todo el ciclo celular que por el contrario a los anteriores, se denominan “ciclo-inespecíficos”.

Dentro de la primera clasificación se encuentran los siguientes fármacos:

### **Los Alcaloides o Antimicrotúbulos**

Los alcaloides de la vinca se producen a partir de la planta vinca rosea (*Catharanthus rosea*). Estos actúan uniéndose a unas proteínas microtubulares muy importantes de la célula provocando la detención de la mitosis, que corresponde a una fase del ciclo celular; específicamente la Fase M. Dentro de este tipo están Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinorelbina; todas estas tienen como principal efecto adverso la neurotoxicidad.

### **Taxanos**

Los Taxanos se producen a partir de la corteza del árbol tejo del Pacífico (*Taxus*); actúan impidiendo la formación del huso mitótico, promoviendo el ensamblaje de microtúbulos para estabilizarlos contra la despolimerización e inhibir la replicación celular, la cual se denomina,

según González (2012), como: “Paso de la información genética de una generación a otra sin errores, tanto en organismos sencillos (ej. bacterias) como en complejos (ej. mamíferos). Los errores en la replicación: mutaciones y posibilidad de evolución” (p. 10). Dentro de esta categoría están el Paclitaxel, Docetaxel, Taxol.

### **Antibióticos Antitumorales**

Corresponden a la familia de los glucopéptidos. Son tratamientos químicos realizados con productos naturales producidos por especies del hongo del suelo *Streptomyces*. Los fármacos que se incluyen en este grupo son las Antraciclinas (Doxirubicina, Epirubicina) y las Cromomicinas (Dactinomicina).

### **Inhibidores de las Topoisomerasas o Análogos de Camptotecina**

Interfieren en la función de la Topoisomerasa (I y II), que según González (2012) son “enzimas que eliminan o introducen superenrollamientos así como determinar el grado de superenrollamiento del ADN, acción imprescindible para que la replicación y transcripción tengan lugar” (p. 19). Durante el proceso de los tratamientos de quimioterapia, las enzimas topoisomerasas controlan la manipulación de la estructura del ADN necesaria para la replicación.

- Inhibidores de la Topoisomerasa I: Irinotecán, Topotecán.

- Inhibidores de la Topoisomerasa II: Amsacrina, Etoposida, Fosfato de Etoposida, Teniposida.

### **Antimetabolitos**

Son tipos de tratamientos de quimioterapia muy similares a las sustancias normales que se encuentran dentro de la célula. Cuando las células incorporan estas sustancias a su metabolismo celular, pierden la capacidad de dividirse. Actúan haciéndose pasar por purinas o pirimidinas (bases nitrogenadas) o inhiben la vía de desoxirribonucleicos. Se encuentran dentro de este grupo:

- Antagonistas del ácido fólico: este es el Metrotexate, el cual actúa inhibiendo la conversión de ácido fólico en ácido tetrahidrofólico, al unirse a la enzima encargada de esto. Se utiliza en linfomas y artritis reumatoide.
- Antagonistas de Pirimidina: se encuentra en Flouracilo. Este va a bloquear la síntesis de ADN. Está indicado en carcinomas mamarios.
- Antagonistas de las purinas: 6-mercaptopurina y 6-tioguanina.

Mientras, en la segunda clasificación: Ciclo-inespecíficos:

### **Fármacos alquilantes**

Reaccionan con las bases nucleicas del ADN, desestabilizando la doble hélice y provocando interrupción en los procesos de transcripción (paso de ADN a ARN) y replicación. No son

específicos de ninguna fase del ciclo celular. Según el sitio de acción de los alquilantes podemos dividirlo en dos categorías: monofuncionales, los cuales forman un enlace covalente en un punto diana y los bifuncionales, que van a formar enlaces cruzados en el centro del filamento del ADN.

A su vez se subdivide en dos grupos más:

- Mostazas nitrogenadas: son fármacos alquilantes bifuncionales y como ejemplos se encuentran la Ciclofosfamida, Ifosfamida, Clorambucilo, Melfalan, entre otros.
- Nitrosoureas: a diferencia de la mayoría de los tipos de tratamiento de quimioterapia son muy liposolubles, por lo que atraviesan la Barrera Hematoencefálica (BHE) e incorporan un núcleo conformado por cloro y etilo; así obtienen la capacidad de desintegrarse en soluciones acuosas y alquilar el ADN. Se encuentran fármacos como la Lomustina, Carmustina, Dacarbacina.
- Sales de metal: Carboplatina, Cisplatina y Oxaliplatina.

### **Complejos de Platino**

Presentan una acción similar a los agentes alquilantes, ya que inhiben la replicación y la transcripción; esto lo realizan porque en el interior de la célula la concentración de cloro es baja y el agua desplaza los iones de cloro para formar un complejo de platino positivo altamente reactivo. Como ejemplos se encuentran el Cisplatino y el Carboplatino. Son indicados para cáncer de pulmón.

Otros fármacos que se utilizan en el tratamiento del cáncer:

### **Terapia Hormonal: Inhibidores de esteroides**

Este tipo de terapia interfiere con las hormonas producidas por las glándulas suprarrenales. Las glándulas suprarrenales están ubicadas en los riñones. Una porción de esas glándulas produce hormonas llamadas corticoesteroides. Cuando se bloquea la producción de corticoesteroides, estos no pueden indicar al cuerpo que produzca otras hormonas como el estrógeno, los andrógenos, los glucocorticoides y mineralocorticoides. Con respecto a esto Pérez, Dominguez y Zumbado (2015) mencionan que: “la disminución de niveles de andrógenos en la mujer, con predominio de la influencia estrogénica, ha sido relacionada con la aparición de numerosos efectos adversos, entre los que ocupa un papel destacado el aumento de la incidencia de tumores ginecológicos” (p. 3), por lo que cuando actúan estas terapias la reducción de estrógenos y andrógenos resultante impide la estimulación de crecimiento del cáncer en tumores sobre los que influyen estas hormonas. Dentro de estas se encuentran el Mitotano.

### **Terapia hormonal: Andrógenos**

Los andrógenos son hormonas que estimulan el desarrollo de características masculinas. En las mujeres, estas hormonas pueden convertirse en estrógenos. Los andrógenos como terapia contra el cáncer se utilizan para contrarrestar la actividad del estrógeno y de esta manera disminuir el crecimiento del cáncer; así lo mencionan Pérez, Dominguez y Zumbado (2015): “existen muchos

estudios en los que se demuestra que los andrógenos previenen o inhiben el desarrollo del cáncer de mama” (p. 7). Por ejemplo, están la testosterona, testolactona, entre otras.

### **Terapia hormonal: Antiandrógenos**

Los antiandrógenos son sustancias que bloquean los efectos de la testosterona. El cáncer de próstata por ejemplo, depende de la hormona testosterona para su crecimiento. Si se reduce la cantidad de testosterona, es posible reducir la actividad o el tamaño del tumor. Dentro de esta se encuentran la Flutamida y la Nilutamida.

### **Terapia hormonal: Antiestrógenos**

Los antiestrógenos se unen al sitio receptor de estrógeno en las células cancerosas, bloqueando el paso del estrógeno a la célula cancerosa. Esto interfiere en el crecimiento celular y, eventualmente, provoca la muerte de la célula. Por ejemplo, se encuentran el Tamoxifen y Toremifeno.

### **Terapia hormonal: Inhibidores de la aromatasa**

Los inhibidores de la aromatasa bloquean la enzima aromatasa, que se utiliza para convertir andrógenos (hormonas producidas por las glándulas suprarrenales) en estrógeno. Según una publicación realizada en el 2012 por el sitio web Breastcancer.org: “los inhibidores de la aromatasa no pueden impedir que los ovarios produzcan estrógeno, por lo que solamente son adecuados para

mujeres postmenopáusicas” (párr. 2). Entonces la ausencia de estrógeno hará que los tumores que dependen de esta hormona se reduzcan en tamaño. Los fármacos que están en esta categoría son el Anastrozol y Exemestano...

### **Terapia hormonal: Estrógenos**

Los estrógenos son la hormona femenina utilizada para competir por los sitios receptores de andrógenos. Por ejemplo, el Dietilestilbestrol y el Estradiol.

### **Terapia hormonal: Moduladores selectivos del receptor de estrógeno**

Esta terapia incluye los fármacos que actúan, como el estrógeno en algunos órganos, y como un antiestrogénico en otros. Por ejemplo: el Raloxifeno actúa como el estrógeno para prevenir la pérdida ósea y mejorar el perfil lipídico, pero posee el potencial de bloquear algunos efectos del estrógeno, como los que producen cáncer de mama y cáncer de útero.

Dentro de la Lista Oficial de Medicamentos de la Caja Costarricense del Seguro Social (LOM) (2014), se encuentran algunas de estas terapias disponibles para la población costarricense tales como: Taxol, Tamoxifeno, Metrotexato, Flutamida, Anastrozol, Dietinilestradiol, Estradiol, Irinotecan, Cisplatino, Carboplatino, Dactinomicina, Vinblastina, Vincristina, Fluorouracilo, entre otros. Muchos de estos fármacos mencionados anteriormente han sido causantes de fallas

terapéuticas en los pacientes que han necesitado de estos, debido a que generan el fenómeno de resistencia por múltiples razones. Esta resistencia se explica seguidamente.

### **Terapias Biológicas: Anticuerpos Monoclonales**

A diferencia de la quimioterapia y la radiación, los cuales se dirigen hacia el tumor en sí mismo, las terapias biológicas (bioterapia) se enfocan en la respuesta biológica del cuerpo al tumor. La mayoría de estas terapias sacan ventaja del sistema inmune del cuerpo, ya sea directa o indirectamente, para combatir el cáncer o para reducir los efectos secundarios que podrían ser causados por algunos tratamientos para el cáncer. Desde la década de 1980, la bioterapia se ha vuelto una modalidad importante para tratar el cáncer. Los agentes usados en este tipo de terapia también se conocen como modificadores de la respuesta biológica. (Calvagna, 2012, párr.1)

Las terapias biológicas se usan más comúnmente ya sea para tratar cánceres seleccionados que no responden o que no lo hayan hecho a otras formas de tratamiento, o para tratar a aquellos con pocos tumores (célula renal y melanoma) que parecen responder ocasionalmente a las propias defensas inmunes del cuerpo. Debido a que el mecanismo de acción difiere entre las terapias biológicas, varían los tipos de cáncer para los que se usan. (Calvagna, 2012, párr.2)

Los anticuerpos monoclonales (MOAB) son sustancias producidas en el laboratorio que son altamente específicas para un antígeno de único objetivo. El proceso comienza al inyectar a un ratón con células de un cáncer humano específico. Después que el ratón haya aumentado una respuesta inmune (la cual incluye producir anticuerpos para combatir las células cancerosas), se le retira el bazo para obtener los anticuerpos. Estos anticuerpos se unen con células cultivadas en el laboratorio para crear células "híbridas" llamadas hibridomas. Estas nuevas células pueden crecer indefinidamente y producir anticuerpos "MOAB" que tengan una especificación predeterminada para los antígenos asociados con ese cáncer. (Calvagna, 2012, párr.3)

Según Calvagna (2012), los MOAB se pueden usar en el tratamiento para cáncer en numerosas maneras, por ejemplo:

Reaccionar con ciertos tipos de cáncer, lo cual puede aumentar su respuesta inmune al cáncer.

Programarse para actuar contra factores específicos de crecimiento celular, por lo tanto interfiriendo con el crecimiento de células cancerosas.

Relacionarse con medicamentos anticancerígenos, sustancias radioactivas, otras terapias biológicas, u otras toxinas. Cuando los MOAB se sujetan a una célula cancerosa, ellos suministran estos venenos a la célula cancerosa y la matan directamente.

El MOAB rituximab (Rituxan) ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del linfoma de no Hodgkin de célula B que haya recaído o no haya respondido a la quimioterapia. El MOAB trastuzumab (Herceptina) ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de cáncer de seno metastásico cuando el tumor expresa cantidades excesivas de una proteína llamada HER-2. (Calvagna, 2012, párr.4)

La terapia biológica usa organismos vivos, sustancias procedentes de organismos vivos o versiones producidas en el laboratorio para tratar enfermedades. Algunas terapias biológicas para el cáncer usan vacunas o bacterias para estimular el sistema inmunitario del cuerpo para que actúe contra las células cancerosas. Estos tipos de terapia biológica, los cuales algunas veces se llaman "inmunoterapia" o "terapia modificadora de la respuesta biológica", no se apuntan directamente a las células cancerosas. Otras terapias biológicas, como los anticuerpos o segmentos de material genético (ARN o ADN), sí se apuntan directamente a células cancerosas. Las terapias biológicas que interfieren con moléculas específicas que participan en el crecimiento y evolución de tumores se llaman también terapias dirigidas. (Instituto Nacional del Cáncer, 2013, párr. 1)

Para pacientes con cáncer, las terapias biológicas pueden usarse para tratar el cáncer mismo o los efectos secundarios de otros tratamientos del cáncer. Aunque ya se han aprobado muchas formas de terapia biológica por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA), otras son todavía

experimentales y están disponibles para pacientes con cáncer principalmente por medio de participación en estudios clínicos (estudios de investigación en los que participan personas).

(Instituto Nacional del Cáncer, 2013, párr. 2)

Los anticuerpos monoclonales son anticuerpos producidos en el laboratorio que se unen a antígenos específicos expresados por células, como una proteína que está presente en la superficie de las células cancerosas pero está ausente (o es expresada en concentraciones más bajas) en las células normales. (Instituto Nacional del Cáncer, 2013, párr. 2)

Para crear anticuerpos monoclonales, los investigadores inyectan ratones con un antígeno de células humanas. Luego, cosechan de los ratones las células que producen anticuerpos y las funden cada una con una célula de mieloma (linfocito B canceroso) para producir una célula de fusión que se conoce como hibridoma. Cada hibridoma se divide luego para producir células hijas o clones, de ahí el término de "monoclonal", y los anticuerpos segregados por clones diferentes se analizan para identificar los anticuerpos que se unen con más fuerza al antígeno. Se pueden producir grandes cantidades de anticuerpos a partir de estos hibridomas inmortales. (Instituto Nacional del Cáncer, 2013, párr. 5)

Algunos anticuerpos monoclonales estimulan una reacción inmunitaria que destruye células cancerosas. De una forma semejante a los anticuerpos producidos naturalmente por los linfocitos B, estos anticuerpos monoclonales recubren la superficie de las células cancerosas, lo que

desencadena su destrucción por el sistema inmunitario. Los anticuerpos monoclonales de este tipo aprobados por la FDA son el rituximab, el cual se utiliza en el linfoma no Hodgkin, y el alemtuzumab, el cual se utiliza en la leucemia linfocítica crónica (LLC) de linfocitos B. El rituximab puede también desencadenar la muerte celular (apoptosis) directamente. (Instituto Nacional del Cáncer, 2013, párr. 5)

Otro grupo de anticuerpos monoclonales estimula una reacción inmunitaria contra el cáncer al unirse a (receptores en la superficie de células inmunitarias y al inhibir las señales que impiden a las células inmunitarias que ataquen los tejidos del mismo cuerpo, incluso las células cancerosas. Uno de esos anticuerpos monoclonales, el ipilimumab, fue aprobado por la FDA para el tratamiento del melanoma metastático, y otros están siendo evaluados en estudios clínicos. (Calvagna, 2012, párr.9)

Otros anticuerpos monoclonales interfieren con la acción de las proteínas que son necesarias para el crecimiento tumoral. Por ejemplo, el bevacizumab se apunta al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), una proteína segregada por las células tumorales y otras células en el microentorno del tumor que promueve la formación de vasos sanguíneos del tumor. Cuando se une al bevacizumab, el VEGF no puede interactuar con su receptor celular, lo que impide la señalización que resulta en el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. (Instituto Nacional del Cáncer, 2013, párr. 8)

En forma semejante, el cetuximab y el panitumumab se apuntan al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR), y el trastuzumab se apunta al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano-2 (HER-2). Los anticuerpos monoclonales que se adhieren a los receptores del factor de crecimiento de la superficie celular impiden que los receptores envíen sus señales normales que promueven el crecimiento. Ellos pueden también desencadenar la apoptosis y activar el sistema inmunitario para que destruya las células tumorales. (Instituto Nacional del Cáncer, 2013, párr. 8)

Otro grupo de anticuerpos monoclonales terapéuticos para el cáncer son los inmunocombinados. Estos anticuerpos monoclonales, que algunas veces se llaman inmunotoxinas o combinados de fármaco y de anticuerpo, consisten de un anticuerpo adherido a una sustancia que destruye células, como una toxina de plantas o de bacterias, un fármaco de quimioterapia o una molécula radiactiva. El anticuerpo se inserta en su antígeno específico en la superficie de una célula cancerosa, y la sustancia que destruye células es absorbida por la célula. Los anticuerpos monoclonales combinados aprobados por la FDA que trabajan en esta forma son el  $^{90}\text{Y}$ -ibritumomab tiuxetán, el cual se apunta a un antígeno específico para depositar itrio-90 radiactivo en las células de linfoma no Hodgkin de linfocitos B y la ado-trastuzumab emtansina, la cual se apunta a la molécula HER-2 para depositar el fármaco, el cual inhibe la proliferación

celular, en las células cancerosas metastáticas de seno que expresan HER-2. (Instituto Nacional del Cáncer, 2013, párr. 9)

El sistema inmunitario es una red compleja de órganos, tejidos y células especializadas. Reconoce y destruye invasores foráneos, como bacterias o virus, así como algunas células dañadas, enfermas o anómalas en el cuerpo, incluso células cancerosas. Una respuesta inmunitaria se desencadena cuando el sistema inmunitario encuentra una sustancia, llamada antígeno. (Instituto Nacional del Cáncer, 2013, párr. 15)

Los glóbulos blancos de la sangre (leucocitos) son los que participan en primer lugar en las respuestas del sistema inmunitario. Algunos glóbulos blancos de la sangre, incluso los macrófagos y los linfocitos citolíticos naturales, rondan por el cuerpo en busca de invasores foráneos y de células enfermas, dañadas o muertas. Estos glóbulos blancos de la sangre proveen un grado de protección inmunitaria general, o no específica. (Calvagna, 2012, párr.6)

Otros glóbulos blancos de la sangre, incluso los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos B, actúan contra blancos específicos. Los linfocitos T citotóxicos sueltan sustancias químicas que pueden destruir directamente microbios o células anormales. Los linfocitos B producen anticuerpos que se adhieren a intrusos foráneos o a células anormales y los marcan para que los destruya otro componente del sistema inmunitario. Aún más, otros glóbulos blancos de la sangre, incluso

las células dendríticas, tienen funciones de apoyo para asegurar que los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos B hacen su trabajo con eficacia. (Instituto Nacional del Cáncer, 2013, párr. 18)

Generalmente se cree que la capacidad natural del sistema inmunitario para detectar y destruir células anormales impide la formación de muchos cánceres. Sin embargo, algunas células cancerosas son capaces de evitar ser detectadas al usar una o varias estrategias. Por ejemplo, las células cancerosas pueden tener cambios genéticos que resultan en la falta de antígenos asociados con cáncer lo que las hace menos visibles al sistema inmunitario. Ellas pueden también usar varios mecanismos diferentes para suprimir las reacciones inmunitarias o para evitar ser destruidas por los linfocitos T citotóxicos. (Instituto Nacional del Cáncer, 2013, párr. 18)

El objetivo de la inmunoterapia para el cáncer es el de superar estas barreras para una reacción inmunitaria anticancerosa efectiva. Estas terapias biológicas restauran o incrementan las actividades de componentes específicos del sistema inmunitario o contraatacan las señales inmunosupresoras producidas por las células cancerosas.

Los efectos secundarios asociados con varias terapias biológicas pueden diferir según el tipo de tratamiento. Sin embargo, el dolor, la inflamación, la irritación, lo enrojecido de la piel, la comezón y la erupción en el sitio de la infusión o de la inyección son bastante comunes con estos tratamientos. (Calvagna, 2012, párr.5)

Efectos secundarios menos comunes pero más graves tienden ser más específicos a un tipo o a unos pocos tipos de terapia biológica. Por ejemplo, las terapias diseñadas para iniciar una reacción inmunitaria contra el cáncer pueden causar un conjunto de síntomas como de gripe, incluso fiebre, escalofríos, debilidad, mareos, náuseas o vómitos, dolor de músculos o de articulaciones, fatiga, dolor de cabeza, problemas ocasionales para respirar, y presión arterial baja o alta. Las terapias biológicas que provocan una reacción del sistema inmunitario causan también un riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves. (Calvagna, 2012, párr.9)

Los efectos secundarios graves de terapias biológicas específicas son los siguientes: síntomas como de gripe, reacción alérgica grave, recuentos sanguíneos más bajos, cambios en la composición química de la sangre y daño a órganos. (Calvagna, 2012, párr.9)

Con los MOAB, la reacción alérgica a la proteína de ratón es una preocupación mayor. Esta reacción aguda puede provocar anafilaxis, la cual comienza con enrojecimiento y urticaria, pero si se deja sin tratar puede avanzar a dificultad respiratoria e incluso la muerte. Sin embargo, esto es poco común. (Calvagna, 2012, párr.10)

Efectos secundarios más comunes que pueden ocurrir en las primeras 24 horas a 1 semana después de la terapia incluyen: fiebre, escalofríos, sudoración abundante, malestar, náusea, vómito, picazón, dificultad para respirar, y presión arterial baja. (Calvagna, 2012, párr.10)

Una toxicidad retrasada que puede ocurrir de dos a cuatro semanas después de la terapia es la enfermedad del suero. Este es el resultado de la circulación de complejos inmunes (partículas grandes y pesadas de anticuerpo antígeno) que se depositan dentro de tejidos. Los síntomas incluyen urticaria, comezón, dolor articular, glándulas inflamadas, y síntomas similares al resfriado. (Calvagna, 2012, párr.12)

### **Resistencia farmacológica**

Muchos de los tejidos corporales, como la mucosa gastrointestinal y la médula ósea, aun siendo los que más sufren los efectos de las drogas antineoplásicas, nunca se vuelven resistentes, y a pesar del uso reiterado del fármaco continúan sufriendo sus efectos tóxicos. Se piensa que esto se debe a que estos tejidos intactos y en buen funcionamiento todos los componentes genéticos que controlan unos llamados puntos de control del ciclo celular y la muerte celular programada. Estos controles no permiten que células con ADN dañado entren en división, de tal manera que detienen el ciclo celular hasta que se repare el ADN. La alteración de estos sistemas de control puede ser una de las causas principales de la resistencia a los antineoplásicos. El mal funcionamiento de los mecanismos de control, del ciclo celular y de la apoptosis, provoca que una célula con daño no reparado en su ADN se reproduzca, en lugar de morir.

Cuando en un paciente oncológico se hace un previo estudio, se da un diagnóstico y se administran ciclos farmacológicos dependiendo de las características clínicas que se identifiquen,

no siempre se obtienen los resultados esperados para el o los fármacos empleados; cuando esto ocurre se puede también caer en falla terapéutica, que se define, según Vergara (2015), como “ausencia de respuesta terapéutica que podría estar relacionado causalmente bien a una dosis prescrita baja, al no cumplimiento de las condiciones de prescripción, a la reducción de la dosis del fármaco, interrupción, interacción o supervisión inadecuada de la terapéutica” (p. 9).

Las causas de una falla terapéutica son muy variadas; dentro de estas está la resistencia farmacológica, que aunque el fármaco se dé de una manera adecuada y bajo las condiciones que particularmente cada uno presenta, este no realiza su efecto; en muchas ocasiones lo puede realizar por un tiempo y después dejar de hacerlo, por lo que la persona presenta una recaída en la enfermedad que presente. Así lo describen Paredes, Blanco y Echenique (2005): “hasta el momento, no se ha identificado ningún mecanismo que por sí solo confiera resistencia a todos los fármacos conocidos, es muy probable que esta resistencia sea de causa multifactorial” (p. 28). Cuando se trata de un paciente oncológico, el tumor o las células cancerosas generan mecanismos resistentes a los antineoplásicos que se emplean, no permitiendo que estos ingresen a las células para detener su multiplicación.

La resistencia a la quimioterapia puede ser innata o adquirida. La resistencia innata sería aquella que presenta un tumor sin contacto previo a los fármacos, mientras que la adquirida sería la que aparece tras el contacto con uno o varios de ellos. Según explican Paredes, Blanco y

Echenique (2005): “existen dos características tumorales, que parecen determinar la resistencia a la quimioterapia: la cinética de crecimiento, y en estrecha relación con esta, la aparición de mutaciones espontaneas” (p. 27).

En muchas ocasiones los componentes intracelulares juegan funciones de gran importancia cuando se trata de una relación entre fármaco y efecto; por ejemplo, las proteínas. Uno de los problemas más frecuentes, a nivel celular, es una proteína de una transmembrana que tiene la destreza de detener fármacos para entrar a las células y rechazar fármacos desde las células una vez que han entrado. La combinación de estas capacidades hace a la proteína muy efectiva en reducir las concentraciones intracelulares de una gran variedad de agentes de quimioterapia. Mientras que las funciones normales de esta proteína no tienen ninguna relación con los agentes de la quimioterapia, es muy común que sea el motivo del fallo de los medicamentos.

La importancia de la resistencia a las drogas, mediada por esta Glicoproteína, es debido a que varios fármacos tienen dentro de su mecanismo de acción inhibir la actividad de esta proteína, que actualmente no tiene un mecanismo definido en cuanto a la resistencia a antineoplásicos. Además, esta proteína está siendo estudiada como una terapia que podría ser utilizada para contribuir al aumento de la tolerancia a los medicamentos en pacientes que tengan que ser expuestos a agentes antineoplásicos.

Bredel y Zentner (2012) mencionan que

El gen que codifica la Glicoproteína P está siendo insertado en las células madres de la médula ósea que induce a tener menor susceptibilidad a los efectos dañinos de los medicamentos y permite al paciente tolerar dosis más altas de drogas quimioterapéuticas. Se espera que los mayores niveles de medicamentos aumente la eficiencia en la erradicación del cáncer (p. 397).

Dependiendo del tamaño y de la localización del tumor, es posible que los tratamientos utilizados no puedan acceder a su objetivo, las células malignas. En los tumores de gran tamaño pueden ser difícil de alcanzarlo debido a la complejidad que este presenta. Es diferente el procedimiento que se realiza cuando el cáncer se encuentra en el cerebro, ya que este es alimentado con nutrientes mediante los vasos sanguíneos. Estos vasos están diseñados de una manera diferente a los de la mayoría del sistema circulatorio. Los cambios en estos vasos sanguíneos dificultan el paso de diferentes tipos de moléculas y su ingreso a las estructuras que rodean el cerebro. El movimiento limitado de estas moléculas a través de los vasos sanguíneos es llamado “Barrera Hematoencefálica” (BHE). Por esta razón, ciertos fármacos no son efectivos contra tumores cerebrales.

## Glicoproteína P

La Glicoproteína P pertenece a la superfamilia de las “*ATP-binding cassette*” (ABC), y es codificada por una subfamilia de genes de los que se reconocen tres isoformas: MDR 1, 2 y 3. Mientras que en humanos sólo se expresan las clases 1 y 3 (MDR1 y MDR3, respectivamente), en roedores han sido identificadas las tres clases (*MDR1 $\alpha$* , *MDR1B* y *MDR2*, respectivamente). Las clases I y II codifican a proteínas transportadoras y confieren resistencia a múltiples drogas, como lo menciona Ferreirós (2012): “La mayor parte de las proteínas ABC corresponden a transportadores activos primarios, que dependen de la hidrólisis del ATP para bombear en forma activa sus sustratos a través de la membrana” (p. 11). Se han detectado altos niveles de esta proteína en el endotelio capilar de cerebro y testículo y también en la barrera placentaria en el músculo, pulmón y páncreas. (Ballent, Lifschitz, Vikel, y Lanusse 2005, p. 37).

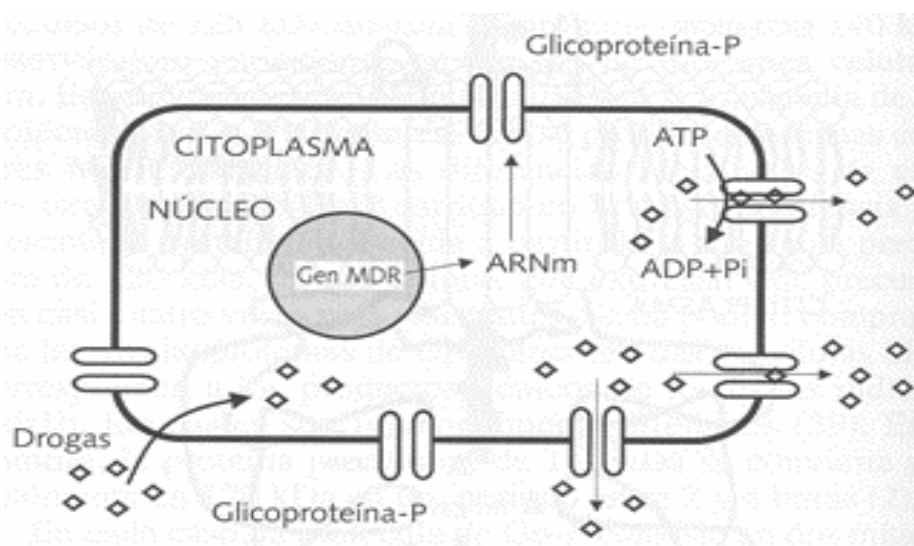
La Glicoproteína P es una proteína que se encuentra en la membrana plasmática, que según Ferreirós (2012) “actúa como una barrera semipermeable y como filtro selectivo permitiendo el ingreso y egreso de moléculas esenciales para las funciones celulares” (p. 3); está compuesta por dos mitades homólogas (dímero), 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 consenso de unión e hidrólisis del ATP. La secuencia de aminoácidos contiene un extenso segmento hidrofóbico en el extremo N-terminal. Los segmentos transmembrana en

la membrana plasmática están orientados de forma que el extremo C-terminal se sitúe en el lado citoplásmico de la membrana y se expresa normalmente en el colon, intestino delgado, suprarrenales, riñón e hígado, y se piensa que su función pueda ser la de aumentar la excreción y limitar la absorción de elementos nocivos para el organismo.

### Mecanismo de Acción

Los fármacos que ingresan a la célula son expulsados al exterior a través de un poro que forma la Glicoproteína P, que se encuentra en la membrana plasmática; junto a esta proteína se va a unir el ATP por dominio citoplásmico; una vez unidos la hidrólisis del ATP libera energía que permite realizar este mecanismo. Así se muestra en la figura 4.

**Figura 4. Mecanismo de acción de la Glicoproteína P**



La mayoría de los tumores sólidos acaban siendo resistentes a múltiples agentes quimioterapéuticos. Este fenómeno es conocido como “Resistencia a Múltiples Drogas” o MDR, que fue atribuido a una proteína transportadora de la membrana celular llamada Glicoproteína P. Bredel (2012) menciona que: “La familia MDR pertenece a la superfamilia de proteínas ABC especializadas en el transporte celular dependiente de energía, que participa en un amplio rango de eventos como la expulsión de sustancias nocivas, secreción de toxinas” (p. 399). La expulsión del fármaco fuera de la célula está relacionada con la acción de proteínas transportadoras, como son: Glicoproteína P, proteína de Resistencia a Múltiples Drogas o MDR y proteína Resistente al Cáncer de Mama o BRCP.

Ferreirós (2011) menciona, en cuanto a la distribución de los transportadores ABC que

El MDR1 (*ABCB1*), MRP2 (*ABCC2*) y BCRP (*ABCG2*) se expresan en el lado apical del epitelio intestinal, donde actúan expulsando los productos xenobióticos. El riñón y el hígado son los principales órganos encargados de eliminar los fármacos del organismo, teniendo en cuenta que este último participa en la eliminación presistémica de fármacos. Los transportadores ABC son muy importantes para la excreción vectorial de los fármacos en la orina o bilis y se expresan en los tejidos polarizados del riñón y el hígado (pp. 8-9).

La resistencia relacionada con la Glicoproteína P es codificada por el MDR1, y se localiza en el cromosoma 7. En los seres humanos existe otro gen homólogo conocido como MDR3 y se ha descubierto que el producto de este gen, que es una proteína idéntica en un 77% a la Glicoproteína P; dicha proteína no se encuentra en el tejido pulmonar y se desconoce si contribuye o no al fenómeno de la Resistencia a Múltiples Drogas.

Las proteínas-MDR producen resistencia de tres maneras (Ruiz, 2012, pp. 50-52):

1. PGP, MRP y BCRP: se localizan en la membrana celular y pertenecen a una familia de transportadores conocidos como “transportadores ABC”. Los miembros de esta familia están implicados en el transporte activo de numerosas moléculas a través de la membrana celular. PGP, MRP y BCRP actúan disminuyendo la acumulación intracelular de varias sustancias.
2. La proteína de pulmón relaciona a resistencia o LRP, se asocia con la alteración de la distribución intracelular de algunas drogas, aunque también a la MRP y la PGP.
3. La Pgp influye de forma directa sobre la apoptosis.

La expresión de la Glicoproteína P determina un fenotipo celular resistente a varios productos naturales como son: antraciclina, alcaloides de la Vinca y taxanos, entre otros; además de estos también los bloqueadores de los canales del calcio, Digoxina y opiáceos. Muchos de estos

son utilizados en el tratamiento para pacientes oncológicos y están presentes en la Lista Oficial de medicamentos de la CCSS, como se detallaron anteriormente.

### **Otros mecanismos de resistencia**

Según Sánchez y Benítez (2006), se han descubierto otros mecanismos causantes del fenotipo celular multirresistente, así como otras proteínas transportadoras, alteraciones de la diana molecular o sistemas detoxificantes conjugados a glutatión (GSH).

#### **Otras proteínas transportadoras**

- Proteína de pulmón relacionada con resistencia (LRP): Se ha demostrado la implicación de LRP en la resistencia a Vincristina y Taxol; por ejemplo, en el carcinoma de colon humano.
- Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama (BRCP): su expresión confiere elevada resistencia a las antraciclinas y a los inhibidores de la topoisomerasa. Se ha detectado la expresión de BRCP en leucemias agudas, y en algunos tumores como el cáncer de pulmón.
- Proteína Resistente a Múltiples Drogas (MRP): Las MRPs se localizan en la membrana plasmática, formando parte, como la Glicoproteína P, de los transportadores ABC, pero también en el retículo endoplasmático, de lo que se infiere que puedan actuar tanto en la expulsión de drogas fuera de la célula como en el secuestro intracelular de estas en vesículas citoplasmáticas (p. 187)

## **Alteraciones de la diana molecular**

Existen dos tipos de topoisomerasas, la I y la II. Las alteraciones de la Topoisomerasa I son un ejemplo de cómo una variación, en la diana molecular de los fármacos, puede ser causante de resistencia a múltiples drogas.

### ***Inhibidores de la Topoisomerasa I***

- El Topotecán utilizado para cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de cuello uterino.
- El Irinotecán o CPT11, se utiliza en el tratamiento de cáncer de colon, pulmón y cáncer de páncreas avanzado.

Su mecanismo de acción se basa en interferir la acción de la enzima topoisomerasa I, que desempeña un importante papel en el mantenimiento de la estructura del ADN durante la mitosis celular.

### ***Inhibidores de la Topoisomerasa II***

- Las Antraciclinas.
- El Mitoxantrone.
- La Dactinomicina.

Varios de estos fármacos se emplean en el tratamiento del cáncer de pulmón.

Según las evidencias científicas, se ha demostrado que los niveles de Topoisomerasa II en carcinomas, adenocarcinomas y carcinomas de células grandes de pulmón, son menores que en los carcinomas de células pequeñas, lo que podría contribuir a su diferente sensibilidad a la quimioterapia. Las alteraciones de esta topoisomerasa pueden jugar un papel en la resistencia a la quimioterapia del cáncer de pulmón. Sin embargo, algunos estudios han detectado una menor supervivencia en los pacientes que presentan altos niveles de Topoisomerasa II. Esto provoca alteraciones de la diana molecular (p. 189).

### **Sistemas detoxificantes conjugados al estado reducido del Glutati6n: GSH**

Una vez en el interior de la c6lula las drogas pueden ser inactivadas por oxidaci6n y/o conjugaci6n con Glutati6n. Esta forma parte de una familia de isoenzimas que conjugan el Glutati6n con varios xenobi6ticos o f6rmacos, desempeñando un importante papel en la detoxificaci6n. La sobreexpresi6n y el aumento del contenido celular de GSH se han asociado con la resistencia a un agente muy importante en el tratamiento del c6ncer de pulm6n, el cisplatino, y tambi6n con antraciclinas y alquilantes. La conjugaci6n no es suficiente para que la c6lula expulse los f6rmacos; para ello el GS-X necesita las llamadas bombas de Glutati6n, por lo que se van a unir a este para actuar. Algunas prote6nas transportadoras como la MRP pueden actuar como bombas. Otra de estas prote6nas parece tener elementos reguladores comunes con esta familia, habi6ndose

descrito un aumento de la expresión de ambas en tumores resistentes y en tumores con baja actividad proliferativa. Esto provoca alteraciones en el metabolismo intracelular del fármaco. (p. 190).

Fort (2012) menciona y explica que existen dos grandes grupos de factores extracelulares e intracelulares que podrían contribuir a la disminución de la concentración intracelular de los fármacos:

### **Factores Extracelulares**

La gran mayoría de los agentes quimioterapéuticos entran en la célula por difusión pasiva. Por ello, cuanto mayor sea la concentración extracelular del fármaco, mayor será la cantidad que pasa al interior. Entre los factores que pueden alterar la concentración extracelular de un fármaco se encuentran la administración de una dosis insuficiente, la inactivación metabólica, la dificultad en acceder al tumor por una vascularización tumoral alterada, o las barreras fisiológicas, como las existentes en el sistema nervioso central, la presencia en el tejido intersticial tumoral que dificultarán la difusión del fármaco y el aclaramiento plasmático (p. 2).

#### ***Aclaramiento plasmático***

Por “aclaramiento plasmático” se conoce al conjunto de todos aquellos procesos que contribuyen a la eliminación, en este caso, de los fármacos. El aclaramiento plasmático se produce

mayoritariamente después de la biotransformación del fármaco a través del metabolismo hepático y renal. Muchos de los agentes antineoplásicos son metabolizados, previa a su eliminación, a través del metabolismo hepático. Existen dos tipos fundamentales de reacciones metabólicas: reacciones de fase I y reacciones de fase II.

El citocromo p-450 corresponde a un grupo de isoenzimas responsables del metabolismo de muchos fármacos. Dentro de este complejo enzimático, las isoenzimas más conocidas y con mayor implicación a nivel del metabolismo de fármacos corresponden a las familias CYP1, CYP2 y CYP3. Ciertos fármacos son capaces de estimular o inhibir la actividad de estas enzimas, de forma que todos aquellos medicamentos con capacidad de estimular la actividad de las isoenzimas implicadas en el metabolismo hepático de un fármaco, aumentarán su aclaramiento plasmático, disminuyendo su concentración plasmática, y en consecuencia su actividad (pp. 3-4).

### ***Barreras fisiológicas.***

Los tumores de localización en zonas poco vascularizadas, o que se encuentran en zonas delimitadas por barreras fisiológicas como sería la barrera hematoencefálica, así como la presencia de tejido intersticial tumoral, pueden dificultar la difusión del fármaco hacia el camino tumoral y en consecuencia impedir que se alcancen los niveles terapéuticos del fármaco en el lugar de acción (p. 4).

## **Factores intracelulares**

La célula maligna desarrolla una serie de mecanismos de defensa ante la quimioterapia. Estos mecanismos de resistencia intracelular son, posiblemente, la causa fundamental del fracaso al tratamiento. Son múltiples y variados y, en general, no se trata de hechos aislados e independientes entre sí, sino que han de ser contemplados como parte integrante de procesos mucho más complejos, como puede ser el fenómeno de la muerte celular programada o apoptosis. Podríamos dividir estos mecanismos en tres grupos: los que disminuyen la concentración del fármaco a nivel de su diana molecular, las propias alteraciones de la diana molecular y aquellos que una vez conseguido el efecto del fármaco sobre su diana, evitan la muerte celular.

Por otro lado, uno de los elementos más importantes dentro de los supresores de tumores es la proteína p53, que según Raven, Johnson, Mason, Losos y Singer 2014: “los supresores tumorales evitan la formación de tumores cancerosos cuando trabajan correctamente, y cuando estos mutan y por lo tanto no funcionan, se pueden formar tumores” (párr. 23).

La p53 es una proteína activadora de la transcripción, actúa deteniendo el ciclo celular en la fase G1 o G2, controlando la transmisión a la fase S, donde bloquea la progresión del ciclo celular en respuesta al ADN dañado; también es una potente inductora de la apoptosis.

Cuando el ADN de una célula está dañado, una proteína activa a p53, que detiene el ciclo celular al activar la producción de un inhibidor del ciclo celular. Esta pausa gana tiempo para la reparación del ADN, que también depende de p53, cuyo segundo trabajo es activar las enzimas de reparación del ADN. Si el daño es reparado, p53 liberará a la célula, lo que le permite continuar a través del ciclo celular. Si el daño no es reparable, p53 desempeñará su tercer y último papel: activar la apoptosis (muerte celular programada) para que el ADN dañado no sea heredado.

Según explica Ruiz (2012)

Las mutaciones en el gen que codifica la p53 son frecuentes en los tumores humanos. Las alteraciones en la regulación de la apoptosis y en los puntos de control del ciclo celular, por mutaciones de la p53, pueden ser causa de resistencia a la quimioterapia. La p53 alterada se ha relacionado con resistencia a una gran variedad de quimioterápicos, pero, por el contrario, también con una mayor sensibilidad a otros (p. 483).

Cuando p53 es defectuoso, una célula con el ADN dañado puede continuar con la división celular. Las células hijas de tal división probablemente heredarán las mutaciones debido al ADN no reparado de la célula madre. A lo largo de las generaciones, las células con p53 defectuoso tienden a acumular mutaciones, algunas de las cuales pueden convertir protooncogénos en oncogenes o inactivar a otros supresores tumorales. La p53, en su estado normal, parece ejercer un

efecto supresor sobre los genes que codifican para dos proteínas relacionadas con la resistencia a la quimioterapia, Proteína Resistente a Multidrogas (MRP) y Glicoproteína P.

Las proteínas de resistencia a múltiples drogas producen resistencia actuando como un sistema de expulsión ATP dependiente que disminuye la acumulación intracelular de varias sustancias, alterando la distribución intracelular de algunos fármacos y también alterando la apoptosis. La célula maligna puede defenderse de los efectos de la quimioterapia, incluso después de que el medicamento haya alcanzado su objetivo y causado un daño importante por medio de un aumento en la capacidad de reparación del ADN y, finalmente, inhibiendo la muerte celular programada (González, 2013, p. 13). Esto hace que la concentración de fármaco dentro de la célula sea menor a la que debería haber y que las dosis que se les administren a los pacientes no sean suficientes para realizar el efecto que se espera.

Todos los mecanismos mencionados anteriormente hacen que el paciente oncológico no responda de forma correcta al tratamiento asignado por el médico, por lo que su calidad de vida mientras enfrenta la enfermedad se ve disminuida conforme pasa el tiempo. Muchas causas pueden ser las culpables de que estos no funcionen; sin embargo, descubrir cuál es la que afecta a cada persona puede tomar tiempo realizando exámenes clínicos, probando diferentes terapias farmacológicas y muchas de las personas con cáncer lo que necesitan es rapidez para administrar un medicamento para que este pueda realizar su efecto lo más pronto y específicamente posible;

por lo que es de gran importancia tomar en cuenta aspectos que contribuyan a mejorar su calidad de vida.

### **CAPÍTULO III. MARCO METODODOLÓGICO**

En la siguiente sección se analizará el tipo de investigación a realizar, las fuentes de información, criterios de inclusión y de exclusión, categorías de análisis, el procedimiento para la obtención y análisis de datos.

#### **Enfoque y diseño**

La presente investigación es de carácter bibliográfico; posee un enfoque cualitativo, el cual de acuerdo con Hernández, Fernández y Baptista (2014) posee ciertas características, de las cuales las que se adaptan a nuestra investigación son las siguientes: se plantea un problema, pero no se sigue un proceso definido. Es basado en una lógica y proceso inductivo; se utilizan distintas técnicas para recolectar datos (p. 8).

#### **Fuentes de información**

En el desarrollo de la presente investigación se utilizaron bases de datos electrónicas, entre ellas BINASS, EBSCO, PUBMED, el Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica, plataformas virtuales de la Organización Mundial de la Salud, Instituto Nacional del Cáncer en España; en las cuales se encontraron diez artículos científicos internacionales y uno nacional, además de investigaciones clínicas, tesinas, tesis, datos estadísticos de validez para el estudio.

## **Criterios de Inclusión y Exclusión**

Dentro de los criterios de inclusión se contemplarán artículos científicos, estudios clínicos, tesis, tesinas que abarquen los siguientes temas:

- Pacientes oncológicos.
- Metástasis.
- Tipos de cáncer.
- Fármacos antineoplásicos.
- Resistencia farmacológica.
- Glicoproteína P.
- Período comprendido entre los años 2012 y 2017.

Los criterios de exclusión abarcan todas las fuentes de información que no contemplan los temas mencionados anteriormente o que se encuentran entre un período mayor a quince años.

## Categorías de análisis

**Tabla 1 Categorías de análisis**

<b>Categorías de Análisis</b>	<b>Definición Conceptual</b>
Paciente Oncológico.	La población que padece de cualquiera de estos tipos de cáncer se denomina paciente o enfermo oncológico.
Células tumorales y células normales.	Las células tumorales presentan muchas diferencias funcionales y estructurales con respecto de las células normales, estas diferencias les permite a las primeras crecen sin ningún control y de forma desordenada; sin embargo las células normales son más especializadas que las tumorales.
Tipos de cáncer.	Existen 5 tipos principales de cáncer: carcinomas, sarcomas, linfomas, leucemias y mielomas”.
Tratamiento antineoplásico.	Los fármacos antineoplásicos son aquellas sustancias capaces de impedir el desarrollo o crecimiento de células

	<p>tumorales malignas, estas sustancias pueden tener origen natural, sintético o semisintético.</p>
<p>Resistencia farmacológica.</p>	<p>La resistencia a la quimioterapia, puede ser innata o adquirida. La resistencia innata sería aquella que presenta un tumor sin contacto previo a los fármacos, mientras que la adquirida sería la que aparece tras el contacto con uno o varios de ellos. Existen dos características tumorales, que parecen determinar la resistencia a la quimioterapia: la cinética de crecimiento, y en estrecha relación con esta, la aparición de mutaciones espontaneas.</p>
<p>Glicoproteína P.</p>	<p>La Glicoproteína P es una proteína que se encuentra en la membrana plasmática, se expresa normalmente en el colon, intestino delgado, suprarrenales, riñón e hígado, y se piensa que su función pueda ser la de aumentar la excreción y limitar la absorción de elementos nocivos para el</p>

	organismo, pertenece a una superfamilia de transportadores llamada ABC.
--	---

Fuente:

Fundación para la Excelencia y Calidad de la Oncología, 2014.

Paredes, Blanco y Echenique, 2005.

Ferreirós, 2012.

### **Procedimiento de recolección y Análisis de Datos**

En cuanto al procedimiento utilizado para la recolección de datos y el análisis de los mismos, se realiza mediante un sistema de fases, las cuales inician con la búsqueda de la información disponible acerca del tema a investigar, los conceptos más importantes a destacar, así como la propuesta de objetivos que permitan plantear metas a cumplir durante todo el análisis bibliográfico, estudiando los resultados obtenidos en las evidencias científicas.

#### **Fase I**

La búsqueda de información se realiza en bibliotecas, bases de datos electrónicas, libros y artículos científicos; se procede con el análisis de la bibliografía consultada para la interpretación de esta. Los conceptos e ideas más importantes se plantean en el marco referencial, utilizando citas

textuales de los autores o parafraseo de estos mismos; también se establece el criterio personal en el abordaje del tema.

## **Fase II**

Se procede a organizar la información y se clasifica de acuerdo con los criterios de inclusión y de exclusión propuestos previamente; para esto es necesario que coincidan con los objetivos propuestos y que sirva como argumento en el proceso de investigación.

## **Fase III**

Se clasifican los estudios por medio de categorías de análisis más importantes de acuerdo con los temas establecidos en la investigación durante la realización del marco referencial.

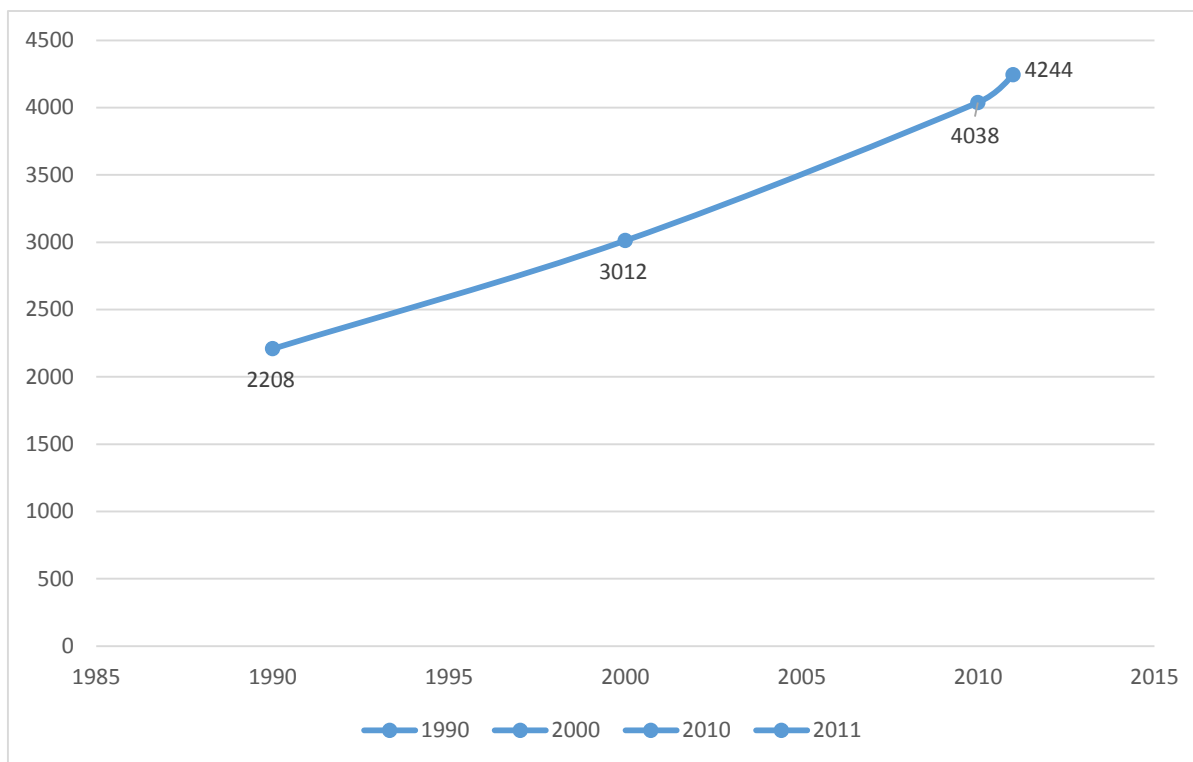
## **Fase IV**

Por consiguiente, se procede a la valoración y al análisis profundo de la información recopilada, con el fin de determinar su validez para realizar los capítulos IV y V de la presente investigación.

## CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

La Caja Costarricense del Seguro Social, durante el año 2012 afirma, mediante un estudio dirigido por una médico especialista en Hematología y Oncología médica, como parte de un proyecto de fortalecimiento de la atención integral del cáncer, analizando la situación que presenta esta enfermedad y la atención que se brinda en los hospitales de la seguridad social del país, mediante resultados estadísticos, que el cáncer es uno de los principales problemas de salud que enfrenta la humanidad, ya que presenta un considerable impacto en la morbilidad, mortalidad y economía en las poblaciones en todo el mundo, exponiendo que la tasa de mortalidad por cáncer se incrementó entre los años 1990 y el 2011 de 72.2 a 93.9 por cada cien mil habitantes; es decir, aumentó en un 30%. Se observa que para el año 1990 la cantidad de muertes fue de 2208, para el año 2000 aumentaron a 3012, para el 2010 fueron de 4038 y para el año 2011 llegaron a 4244 decesos por cáncer, incluyéndose hombres y mujeres.

**Figura 5. Mortalidad por cáncer entre los años 1990 y 2011 en la población costarricense**



Fuente: Caja Costarricense del Seguro Social, 2012.

Asimismo, en este proyecto realizaron una lista de las cinco causas principales de mortalidad en Costa Rica, incluyendo hombres y mujeres. En el 2011, por cada 10 mil habitantes los tumores malignos ocupan el segundo lugar de esa lista; la estadística fue tomada del Ministerio de Salud de Costa Rica. Esto conlleva a afirmar que aunque el sistema de salud del país tenga disponibilidad de medicamentos para esta enfermedad, una cantidad importante de pacientes no resuelve la enfermedad al exponerse a ciclos farmacológicos; esto puede deberse a múltiples factores; por esto se estudia de forma amplia la resistencia a antineoplásicos que causa la

Glicoproteína P, ya que es parte de esos diversos factores que contribuyen a fallas terapéuticas en los pacientes.

El proyecto mencionado anteriormente, coincide según las cifras publicadas por el Instituto Nacional de estadística y censo durante el primer semestre el 2017, en una lista del total de defunciones por sexo, según grandes grupos de causa de muerte, en donde de las 17 causas de muerte, los tumores ocupan el segundo lugar con un total de 2522 muertes incluyendo hombres y mujeres.

**Tabla 2. Total de defunciones por sexo, según grandes grupos de causa de muerte durante el I semestre del 2017 en Costa Rica**

<b>Causa de muerte</b>	<b>Total</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>
<b>Enfermedades del sistema circulatorio</b>	2727	1501	1226
<b>Tumores</b>	2522	1298	1224
<b>Enfermedades del sistema respiratorio</b>	936	500	436

Fuente: Instituto Nacional de estadística y censos, 2017.

Estudios diversos han trabajado en describir el fenotipo celular resistente a múltiples drogas, que consiste en que hay células seleccionadas para resistencia mediante la exposición a un único agente antineoplásico y que desarrollan resistencia a una amplia variedad de compuestos estructuralmente diferentes. De los diferentes transportadores celulares que se encuentran en la membrana plasmática, la Glicoproteína P ha sido una de las más estudiadas; fue descrita por su sobreexpresión en células tumorales resistentes a múltiples drogas anticancerígenas. La localización, que presenta en las células, sugiere que esta proteína cumple un importante rol en la regulación del transporte de fármacos, modificando de este modo el comportamiento cinético y la biodisponibilidad de los mismos. (Ballent, Lifschitz, Vikel, y Lanusse 2005, p. 37).

Mediante la utilización de anticuerpos monoclonales y moléculas específicas, para la Glicoproteína P en roedores y humanos se demostró que esta proteína también se expresa en tejidos normales del organismo humano y en los tumores que de ellos se derivan. El hecho de que muchos de estos tejidos tengan funciones secretoras y excretoras, dirige a que esta proteína desempeña funciones fisiológicas de protección ante toxinas exógenas. (Sánchez y Benítez, 2006, p. 192).

La Glicoproteína P se localiza también en tejidos involucrados en los procesos de absorción, como las células epiteliales de intestino; de distribución, como la barrera hematoencefálica con función de barrera a sustancias tóxicas; su inactivación causa náuseas y vómitos y neurotoxicidad y la eliminación de fármacos, como los hepatocitos que tienen como función la excreción de

sustancias tóxicas en la bilis; su ausencia o inactivación reducen la eliminación de tóxicos vía biliar y las células epiteliales del túbulo renal; estas últimas presentan función en la excreción de sustancias tóxicas en la orina. Así, su ausencia o inactivación reducen la eliminación de tóxicos vía renal. Asimismo, se encuentra en la superficie luminal de las células endoteliales del cerebro, en las células del sistema hematopoyético, en la corteza y médula adrenal; con función de transporte de esteroides, por lo que la ausencia de la gp-P causa una reducción en el transporte hormonal; de esta manera, la distribución anatómica de los transportadores de tipo ABC sugiere que estos podrían llevar a cabo diversas funciones, entre ellas, limitar la absorción intestinal de fármacos, excretar diversos compuestos hacia el exterior celular, regulando los niveles celulares y tisulares de los mismos, e impidiendo su ingreso al sistema nervioso central (Ballent, Lifschitz, Vikel, y Lanusse 2005, p. 38).

Estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que la Glicoproteína P funciona como una bomba de flujo que secreta en forma activa una gran cantidad de compuestos no relacionados, desde el interior de la célula hacia el espacio extracelular. A nivel intestinal, esta proteína limita la absorción y difusión epitelial provocando modificaciones en la cantidad de fármaco que se va a encontrar disponible en sangre para realizar su efecto terapéutico; por ejemplo, en fármacos que son administrados por vía oral. Debido a que esta presenta una amplia especificidad de sustratos, es posible que ocurran interacciones entre fármacos reconocidos como sustratos (inhibidores o

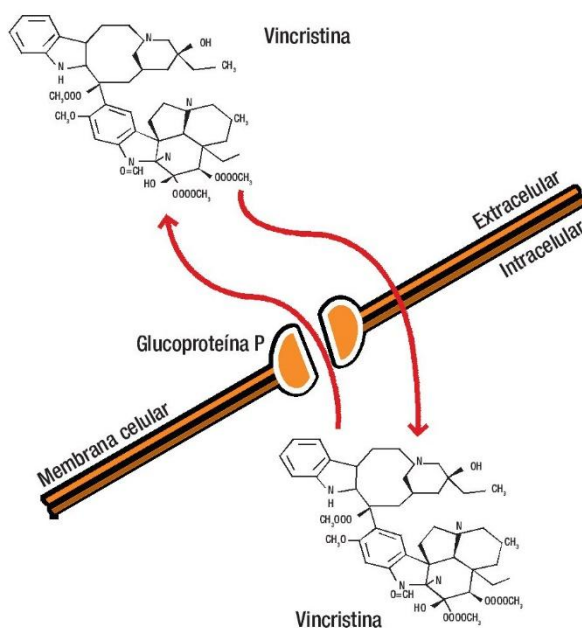
inductores) de la misma cuando estos son administrados conjuntamente. (Ballent, Lifschitz, Vikel, y Lanusse 2005, p. 37).

La Glicoproteína P asociada a multirresistencia es el mejor aspecto farmacológico, bioquímico y genético caracterizado, y representa una de las mayores barreras para el éxito de la quimioterapia del cáncer. Se han encontrado niveles relativamente elevados de esta proteína en muestras de diversas biopsias de una gran variedad de tipos tumorales. Las células tumorales son más eficientes que las normales al cambiar su respuesta a la quimioterapia y convertirse en resistentes. Asimismo, son más mutagénicas que las normales; esta proteína ha sido caracterizada bioquímicamente como una glicoproteína de membrana plasmática que se extiende en la bicapa lipídica (Ruiz, 2002, pp. 479-480).

Para explicar la forma en que la Glicoproteína P actúa, se han estudiado varios modelos. Al pasar los años, el más acertado fue el que se caracteriza por el reconocimiento de sustratos localizados en la superficie interna y externa de la membrana plasmática y su transporte a través de canales proteicos. La falta de sensibilidad de las células tumorales a determinados fármacos, por la expulsión del mismo hacia la matriz extracelular, es uno de los mecanismos más estudiados en la actualidad. Según la conformación estructural de la proteína, se ha determinado que ambos sitios de unión al ATP que presenta, son necesarios para que su actividad se produzca eficientemente. La interacción entre los sitios de unión al ATP y los dominios de unión a drogas son esenciales para

que se produzca la hidrólisis del ATP, que es estimulada por el sustrato y el transporte del mismo. Mediante este mecanismo de transporte activo los sustratos son secretados sin modificar fuera de la célula contra un gradiente de concentración, lo que provoca una disminución de su concentración intracelular; es decir, la Glicoproteína P forma un canal en la membrana plasmática y transporta drogas fuera de la célula usando la energía derivada de la hidrólisis del ATP (Ballent, Lifschitz, Vikel, y Lanusse 2005, p. 37).

**Figura 6. Ingreso y expulsión de un fármaco antineoplásico al interior de la célula**



Fuente: De la Vega, Ruiz, Martínez y Ochoa, 2010.

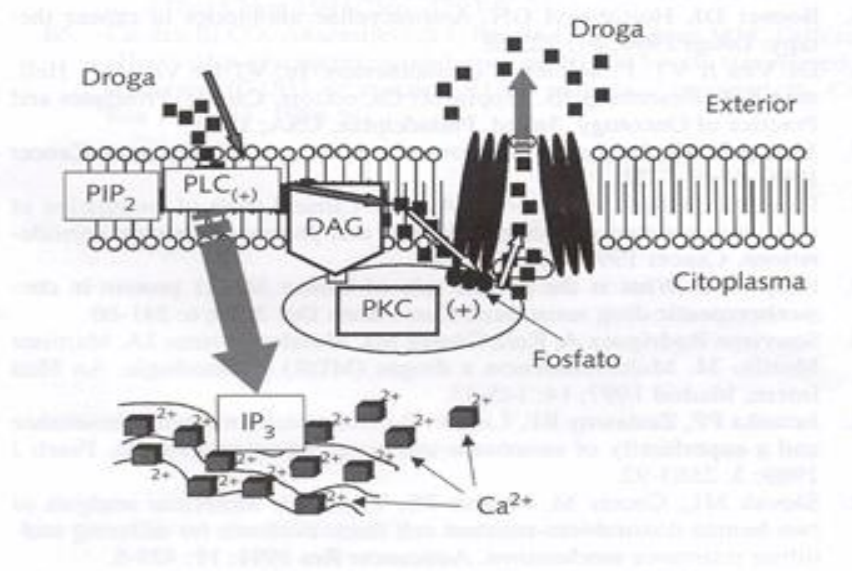
En la figura anterior (figura 6) se muestra el ingreso de un medicamento antineoplásico llamado Vincristina hacía el interior de la célula, el mismo que atraviesa la membrana plasmática

a través del canal que forma la Glicoproteína P, expulsándose seguidamente hacia el exterior de la célula, proceso que se realiza también mediante el uso de energía ATP.

En cuanto a la regulación de la actividad de la Glicoproteína P, la proteína Quinasa C (PKC) juega un papel importante en la resistencia a múltiples drogas. Varias modificaciones post translacionales de la molécula de Gp-P, tales como glucosilación y fosforilación, podrían ser consideradas como posibles mecanismos de modulación de su función; ya que contiene un gran componente de carbohidratos que supone aproximadamente el 20 % de su masa molecular relativa y, además, la Gp-P puede ser fosforilada *in vivo* e *in vitro*. En consecuencia, se ha visto en células resistentes una alteración en las actividades enzimáticas de varias quinasas y/o fosfatasas. La Gp-P es fosforilada en la porción basal por la PKC, lo que afecta al transporte de drogas. La Fosfolipasa C (PLC) es una familia de enzimas intracelulares y de membrana que participa en los procesos de transducción de señales, es activada por las drogas antitumorales para catalizar la conversión de fosfatidil-inositol 4,5-bifosfato (PIP<sub>2</sub>) en inositol 1,4,5-trifosfato (IP<sub>3</sub>) y 1,2-diacil-glicerol (DAG). La producción de DAG conduce a la translocación de la PKC a la membrana celular, donde la fosforila (mecanismo básico de transporte de energía desde los lugares donde se produce hasta los lugares donde se necesita, donde se agrega un grupo fosfato a otra molécula) llega a la Glicoproteína P aumentando su actividad. La expulsión de droga de la célula inactiva la PLC y el DAG es metabolizada. Posteriormente, la gp-P es defosforilada (mecanismo opuesto a la

fosforilación) por la acción de fosfatasa serina/treonina, las cuales fueron activadas por el calcio liberado del retículo endoplásmico por el IP<sub>3</sub> (Ruiz, 2002, p. 483).

**Figura 7. Regulación de la actividad de la Glicoproteína P por la proteína Quinasa C**



Fuente: Ruiz, 2002.

La cantidad de compuestos que tienen la capacidad de interactuar con la gp-P es muy amplia, ya sea como sustratos inhibidores o inductores, e incluye antiarrítmicos como la Lidocaína, antibióticos como la Eritromicina, antifúngicos como el Itraconazol, bloqueadores de los canales de calcio como el Verapamilo, antineoplásicos como la Vinblastina y hormonas como la progesterona. De igual manera, cuando dos fármacos son administrados y reconocidos por el transportador de esta proteína, se da un tipo de competencia entre ellos, por lo que la droga de mayor afinidad y/o de mayor concentración será transportada por la Glicoproteína P; esta

interacción aumentaría la biodisponibilidad de fármaco menos afín, ya que su concentración intracelular se ve aumentada (Ballent, Lifschitz, Vikel, y Lanusse 2005, p. 38).

Esta proteína se puede expresar de forma innata o bien en determinados procesos neoplásicos; su expresión puede inducirse por el tratamiento con quimioterapia, hormonoterapia o radioterapia, por lo que su expresión se ha relacionado con una peor respuesta al tratamiento y un peor pronóstico en una gran variedad de tumores, como sarcomas, cáncer de mama, colon, ovarios, osteosarcomas, entre otros, llevando a una alta mortalidad en los pacientes con enfermedades oncológicas (Fort, 2012, p. 7).

La Glicoproteína P posee varios puntos de unión para diferentes sustancias, por lo que puede provocar su resistencia de forma simultánea. El número de puntos es limitado y los diferentes fármacos deben competir por su unión con esta proteína; este hecho ha estimulado la investigación de sustancias que se unan a esta proteína con gran afinidad, la bloqueen y de esta forma, mediante un mecanismo de inhibición competitiva, impidan la expulsión de los fármacos al espacio extracelular (De la Vega, Ruiz, Martínez y Ochoa, 2010, p. 119).

La unión de la droga con la Glicoproteína P debe ser reversible, ya que las moléculas de droga tienen que ser eliminadas de la superficie celular; las drogas se unen irreversiblemente a esta proteína y el complejo droga-proteína es eliminado de la célula. La gran cantidad presente de Glicoproteína P en la membrana plasmática de células MDR produce múltiples efectos sobre la

estructura y función de la misma, incluyendo permeabilidad y respuesta a agentes activos de membrana (Ferreirós, 2011).

La resistencia a múltiples drogas, al estar asociada con una reducción en la acumulación intracelular de drogas, afirma que las consecuencias de este fenómeno pueden ser variadas; entre ellas se describe una menor permeabilidad celular a la droga o que esta sea expulsada al exterior. Además, se ha visto que la acumulación de droga está inversamente relacionada con el incremento de resistencia que se produce en una selección secuencial. Para explicar este fenómeno, Ruiz (2002) propuso dos mecanismos diferentes en que se podría generar esta resistencia:

1. Las drogas entran en la célula de forma normal, pero son eliminadas por la acción de una bomba extrusora, en este caso la Glicoproteína P, la cual es dependiente de energía ATP, que opera con gran capacidad en células multirresistentes.
2. Una barrera de permeabilidad dependiente de energía que controla la cantidad de droga que entra en las células, la cual actúa con gran eficacia en células resistentes.

Cuando se administra un fármaco y este ha alcanzado el citoplasma, se expone a diferentes mecanismos de detoxificación; algunos de ellos siempre están presentes, mientras que otros son inducidos por la presencia de la droga. Incluso cuando el antineoplásico ha alcanzado su último objetivo y ha provocado daño en el ADN, algunas células son resistentes a causa de la gran capacidad de reparación de ese daño. También se han encontrado niveles elevados de enzimas

metabolizadoras de radicales libres, tales como superóxido dismutasa y catalasa, asociadas a la resistencia a drogas.

Actualmente se piensa que la disminución intracelular de drogas es el resultado del aumento de actividad de la bomba extrusora dependiente de energía conocida como Glicoproteína P, ya que utilizando inhibidores de la fosforilación oxidativa, que sería el proceso metabólico que produciría ATP y al inhibirse este, la proteína se desactivaría, por lo que se produce un incremento en los niveles de droga intracelulares, similar a los observados en células sensibles.

La capacidad de la Glicoproteína P para interactuar con un amplio rango de compuestos con actividad química, tanto natural como sintético, sugiere que la capacidad para limitar la absorción oral de fármacos es parte de su rol como regulador de la permeabilidad intestinal. Para establecer la función fisiológica y farmacológica de esta proteína, especialmente en aquellos aspectos directamente relacionados con el transporte de fármacos, se requiere una mayor comprensión de la forma en la cual estos compuestos interactúan con esta proteína, así como también de la localización de la Glicoproteína P a lo largo del tracto gastrointestinal; esto dependerá de cómo varíe la actividad de esta proteína a lo largo del intestino y si otros transportadores contribuyen con los procesos de excreción intestinal (Ballent, Lifschitz, Vikel, y Lanusse 2005, p. 39).

La distribución de la Glicoproteína P en el tracto gastrointestinal se incrementaría desde el duodeno hacia el colon, con picos de expresión en el íleon y colon distal. Estos resultados concuerdan con estudios *in vitro* realizados en el intestino de rata, donde la mayor actividad de la proteína se observó en el íleon, con menores niveles de actividad en el resto de los segmentos intestinales. Estudios más recientes, en los que se utilizó intestino de ratones para el gen MDR1, han demostrado variaciones en la región dependiente de la actividad de los transportadores celulares tanto en el intestino delgado como grueso, con picos de actividad en el intestino delgado distal y colon distal. La actividad de los transportadores celulares en el proceso de absorción de fármacos influye sobre la biodisponibilidad sistémica de los mismos y, por lo tanto, es determinante en la resultante eficacia clínica tras la administración oral de drogas. (Ballent, Lifschitz, Vikel, y Lanusse 2005, p. 39).

La actividad de la Glicoproteína P en la distribución de diferentes principios activos juega un papel muy importante en el comportamiento farmacológico y toxicológico de los mismos. La presencia de esta en las células endoteliales de la barrera hematoencefálica limita la entrada al sistema nervioso central de numerosos fármacos.

En los tratamientos antineoplásicos utilizados frente a leucemias y linfomas, la causa más habitual del fallo de la quimioterapia es la adquisición del fenotipo MDR de resistencia a múltiples fármacos por parte de las células tumorales del paciente. El incremento en el número de nuevos

fármacos quimioterapéuticos no ha sido capaz de reducir de forma eficiente la aparición de dichas resistencias. Con el propósito de ofrecer una alternativa a esta problemática, el equipo investigador de la Universidad de Murcia (2015, párr. 1) ha investigado acerca del desarrollo de una nueva línea celular linfoblástica humana (IM-9R) quimio-resistente a fármacos, derivada de la línea celular IM-9, mediante exposición continuada a un fármaco empleado en la lucha contra este tipo de cáncer, llamado Daunomicina (DNM). Esta nueva línea celular presenta una mayor resistencia al tratamiento con DNM que la línea parental de la que procede, presentando características propias de una línea celular con fenotipo MDR.

La resistencia a fármacos de la línea celular IM-9R presenta altos niveles de expresión de la Glicoproteína P, así como la expresión de otros fenotipos de proteínas que también están relacionadas en la quimio-resistencia. Esta nueva línea celular permite su utilización en análisis que predigan de forma *in vitro* o *in vivo*, la respuesta de las células tumorales con fenotipo MDR a fármacos, tanto ya existentes como nuevos, capaces de inducir efectos citotóxicos en estas células (Universidad de Murcia, 2015).

Esta línea celular facilita el análisis de nuevas moléculas y sus combinaciones, para el tratamiento personalizado de los pacientes afectados por leucemia o por linfomas, contribuyendo a la obtención de nuevos fármacos que se puedan aplicar a pacientes resistentes a quimioterapia, ya que permite determinar el efecto de estos posibles agentes antineoplásicos sobre las células

tumorales con fenotipo MDR. Ello sienta las bases para el desarrollo de una terapia que permita establecer la combinación óptima de fármacos, que contribuyan al diseño de tratamientos más efectivos y menos tóxicos frente a los procesos cancerígenos. Además, la nueva línea celular desarrollada permite la búsqueda e identificación de inhibidores de la bomba de extrusión de fármacos ya mencionada: Glicoproteína P, y demás proteínas. También servirá para la investigación básica de cualquier característica a nivel celular de los tumores con fenotipo MDR (Universidad de Murcia, 2015).

Dentro de los beneficios que presenta la utilización de estas líneas celulares se encuentran el diseño de terapias menos tóxicas frente a los procesos tumorales, al disminuir la cantidad de fármacos que deben ser administrados a los pacientes mediante la búsqueda del que sea más efectivo para cada caso; se consigue la expresión de la bomba de expulsión de fármacos Glicoproteína P, la línea celular IM-9R expresa esta bomba de expulsión de fármacos, propia de líneas celulares con fenotipo MDR, al contrario de lo que sucede con la línea IM-9, en la que dicha proteína no se expresa. Además de esto, presenta una capacidad extrusora de compuestos que sean sustratos o afines al fenotipo MDR1, demostrando una completa funcionalidad de esta proteína (Universidad de Murcia, 2015).

Como aspectos innovadores, dichas líneas celulares quimio-resistentes complementan a otras que ya hay en el mercado médico y farmacéutico utilizado para la selección de nuevos

fármacos o combinaciones terapéuticas para la leucemia; por ejemplo, se quiere la utilización de muchas líneas celulares sensibles y resistentes, que reflejen los distintos estadios de diferenciación en que se pueden encontrar las células linfoblásticas, y también muestren la variabilidad existente entre los distintos pacientes afectados por la enfermedad.

Adicionalmente, la importancia de esta nueva línea celular radica en que la línea parental de la que procede (IM-9) ha sido ampliamente utilizada como modelo celular para estudios sobre las rutas de señalización y moléculas expresadas en células B transformadas con el virus de Epstein-Barr, así como en la identificación de nuevos agentes terapéuticos y el estudio de sus mecanismos de actuación. Se trata, por lo tanto, de una línea celular ampliamente reconocida como modelo de estudio de linfomas y, por lo tanto, la obtención de la sublínea resistente, IM-9R, abre un amplio abanico de posibilidades para profundizar en los mecanismos de adquisición de resistencia y, por lo tanto, para la identificación de nuevos fármacos capaces de eliminar células linfoblásticas con fenotipo MDR (Universidad de Murcia, 2015).

Se ha podido comprobar que existen otras causas que están implicadas en la resistencia a fármacos; una de ellas son las Topoisomerasas, ya que están relacionadas con el fenómeno de resistencia a múltiples drogas (MDR). La muerte celular inducida por la droga antineoplásica es proporcional al nivel de Topoisomerasa II; mientras más enzima hay mayor es la toxicidad. No es sorprendente que la resistencia en algunos modelos experimentales se deba a unos niveles muy

reducidos de Topoisomerasa II y/o I. La mayor actividad de topoisomerasa II en tejidos normales se ha encontrado en el timo y el bazo. En tumores los valores más altos se han detectado en cáncer de mama. Las roturas en el ADN tienen un absoluto requerimiento de ATP; en las células resistentes se ha encontrado un nuevo polimorfismo de Topoisomerasas. Una mutación en el punto de unión al ATP parece ser la responsable de la inducción de resistencia topoisomerasa de ADN. Varios estudios han demostrado la existencia de formas de Topoisomerasa II funcionalmente anormales en células resistentes a drogas (Ruiz, 2003, párr. 9 y 10).

La mayor parte de los pacientes con tumores que responden inicialmente a la quimioterapia presentan recaídas en su evolución, insensibles al tratamiento por la adquisición de la llamada resistencia adquirida a múltiples fármacos antineoplásicos. La investigación sobre genética bacteriana y sobre los mecanismos de resistencia bacteriana, así como el desarrollo de técnicas con ADN, han desempeñado un papel importante en el conocimiento de los mecanismos de resistencia implicados en las células tumorales. Los fenómenos de mutación y amplificación genética responsables de la resistencia a bacteriófagos, por ejemplo, en la *Escherichia Coli*, fueron el punto de partida de la investigación sobre quimioresistencia en las células tumorales. Goldie y Coldman relacionaron la capacidad de mutación genética propia de estas células con la aparición de resistencia, y definieron los conceptos de “resistencia intrínseca y adquirida”. En las primeras experiencias con cultivos de células tumorales, se observó la aparición de quimio-resistencia a

medida que se incrementaba la concentración de la sustancia empleada: la Actinomicina D. Esta resistencia también afectaba a otro grupo de fármacos como los antineoplásicos. En el estudio farmacocinético de estos fármacos se observó un bombeo activo al exterior de la célula cuando se unían a una proteína de membrana plasmática, presente solo en las células resistentes. Varios trabajos, que intentaron aclarar los mecanismos implicados en estos fenómenos de resistencia, obtuvieron resultados similares. Se demostró también una correlación entre el grado de resistencia a la Colchicina en las células tumorales, la presencia de la Glicoproteína P en la membrana plasmática y la amplificación del gen codificador de dicha proteína, el gen MDR1. La gran similitud de esta proteína con las proteínas transportadoras bacterianas sugirió su mecanismo de acción como transportador de membrana (De la Vega, Ruiz, Martínez y Ochoa, 2010, pp.118-119).

Se han descrito dos tipos de formas por las cuales se desarrolla la resistencia a fármacos como se mencionó anteriormente, las cuales son: resistencia intrínseca o innata y resistencia adquirida; cada una de estas va a provocar efectos sobre el organismo humano y su actividad frente a la administración y efecto de los mismos.

La resistencia intrínseca es aquella en la cual el tumor es insensible o poco sensible al tratamiento inicial, debido a factores inherentes al fármaco o a la célula tumoral en sí. Esta resistencia va a provocar la disminución de la captación del antineoplásico, disminución de la actividad de profármacos, alteraciones en las enzimas diana, alteraciones en el metabolismo celular,

un aumento en la expulsión del fármaco fuera de la célula diana y finalmente una alteración en los mecanismos de reparación del metabolismo celular. Mientras que la resistencia adquirida se observa en personas con recaídas de la enfermedad después de que el tratamiento estuviera funcionando con éxito en un inicio (De la Vega, Ruiz, Martínez y Ochoa, 2010, p. 121).

Según las evidencias científicas, existe una hipótesis diseñada por el médico especialista en oncología James Hugh Goldie y Jim Coldman, también médico investigador del cáncer, para explicar la resistencia al tratamiento en cánceres y para desarrollar esquemas que permitan optimizar la efectividad de los agentes quimioterapéuticos, llamada “Hipótesis de Goldie-Coldman”, en la cual explican un modelo matemático que predice que las células tumorales mutan a un fenotipo resistente a una tasa dependiente de su inestabilidad genética intrínseca. La probabilidad de que un cáncer contenga clones resistentes a fármacos depende de la tasa de mutación y del tamaño del tumor. De acuerdo con esta hipótesis, incluso los cánceres detectables más pequeños contendrían al menos un clon resistente a fármacos; por lo tanto, la mejor oportunidad de curación sería usar todos los fármacos eficaces de quimioterapia; en la práctica, esto ha significado usar dos regímenes de quimioterapia no resistentes en ciclos alternos. Así, la principal ventaja de usar poliquimioterapia es la disminución de las dosis totales de cada antineoplásico y poder disminuir también los efectos tóxicos acumulativos graves en aquellos pacientes que necesiten ciclos de quimioterapia durante mucho tiempo; lo ideal en un paciente sería

inicial la quimioterapia cuando el tamaño del tumor sea lo más pequeño posible (Sartor, 2017, p. 275).

Los principios de esta hipótesis es aplicada en las guías internacionales de Oncología, las cuales se basan en la combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción que permitan atacar el tumor, algunas de estas son la Red Integral Nacional del Cáncer (NCCN) de los Estados Unidos, Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), todas estas presentan las guías de prácticas clínicas en oncología, en donde describen para cada tipo de cáncer y estadio el protocolo de tratamiento al paciente, en los cuales incluyen la cirugía, la neoadyuvancia que se refiere a cuando el paciente necesita recibir tratamiento de quimioterapia antes de la cirugía para reducir el tamaño del tumor, protocolos de radioterapia, líneas específicas de quimioterapia a seguir según la respuesta del paciente así como los fármacos antieméticos disponibles para tratar los efectos secundarios más comunes en los pacientes como los vómitos y las náuseas.

Actualmente se dan nuevos descubrimientos en cuanto a información genética humana, para combatir los problemas multifactoriales que pueden llevar a una falla terapéutica, por esto, se desarrollan fármacos más específicos y dirigidos a cada enfermedad, como lo son los anticuerpos monoclonales, también conocidos como terapias biológicas, que el Instituto Nacional del Cáncer en los Estados Unidos (2013) los definen como “Un anticuerpo es una molécula que se destina

específicamente contra otra molécula, llamada antígeno y un anticuerpo monoclonal es aquel que se produce de forma industrial por una sola línea de células que se unen a antígenos específicos expresados por células” así como pruebas que permitan generar información útil para determinar el pronóstico del paciente y mejorar el enfoque del tratamiento que se le dé, que permitan alcanzar mejores respuestas y menos efectos secundarios.

Según la Sociedad Americana del Cáncer (2016), La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el venetoclax (Venclexta®) para pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) cuyos tumores tienen una alteración genética específica.

La aprobación acelerada es para pacientes con LLC a cuyas células tumorales falta una parte del cromosoma 17, lo que se hace referencia como eliminación 17p, y quienes han recibido previamente al menos una terapia para su cáncer.

La eliminación 17p que causa la falta del gen supresor de tumores P53 está presente en cerca de 10% de los pacientes que no han recibido tratamiento y en 20% de los pacientes cuyos cánceres regresan después de tratamiento. Los pacientes cuyos tumores presentan la eliminación 17p se consideran con un riesgo alto de que avance la enfermedad y tienen una esperanza de vida de solo unos pocos años.

Venetoclax es el primer fármaco aprobado por la FDA que se dirige a la proteína BCL2 en células cancerosas. BCL2, la cual es parte de la vía de señalización del p53 y regula una forma de muerte celular llamada apoptosis, es sobreexpresada en muchos pacientes con LLC. La sobreexpresión de BCL2 está asociada con una resistencia mayor a fármacos y con supervivencia de células del tumor. (Instituto Nacional del Cáncer, 2016, párr. 1)

Los pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica, se les puede analizar las células de la médula ósea en un microscopio, ya que en algunos casos los pacientes con esta enfermedad presentan faltas en la sección del cromosoma 17, denominada delección. Una delección en el cromosoma 17 es asociada con un pronóstico menos favorable ya que generalmente no responden tan bien al tratamiento inicial estándar, por lo que se debe de cambiar el enfoque del tratamiento al paciente. Por ejemplo utilizar un anticuerpo monoclonal denominado venetoclax el cual está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para los pacientes que presenten alteraciones cromosómicas en Leucemia Linfocítica Crónica. (Instituto Nacional del Cáncer, 2013, párr. 3)

## **CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

Este capítulo se inicia con el desarrollo de las conclusiones, las cuales se obtuvieron después de realizar la investigación. Posteriormente se hará referencia a recomendaciones que se piensa generarán beneficios en un futuro a los profesionales en ciencias de la salud y población en general, principalmente la oncológica.

### **Conclusiones**

El cáncer es uno de los principales problemas de salud que enfrenta la humanidad, ya que presenta un considerable impacto en la morbilidad, mortalidad y economía en las poblaciones en todo el mundo, aumentando la tasa de mortalidad en un 30% entre los años 1990 y 2011 en Costa Rica, ocupando los tumores malignos el segundo lugar en las principales causas de mortalidad.

Existen dos formas en que se crea resistencia a fármacos: una es la adquirida, en la cual los pacientes con tumores responden inicialmente a la quimioterapia y presentan recaídas en su evolución, mientras que otra es la intrínseca o innata, donde el tumor es insensible al tratamiento inicial, creando falla terapéutica, asociándose con una reducción en la acumulación intracelular de drogas.

La disminución intracelular de drogas es el resultado del aumento de actividad de una bomba extrusora desde el interior de la célula hacia el espacio extracelular, dependiente de energía

conocida como Glicoproteína P, la cual presenta sobreexpresión en células tumorales resistentes a múltiples drogas anticancerígenas y una alteración en sus funciones fisiológicas; así se vuelve de gran importancia en la regulación del transporte de fármacos, modificando el comportamiento cinético y la biodisponibilidad de los mismos.

Se demostró que la Glicoproteína P se expresa en tejidos normales del organismo humano. Muchos de estos tejidos tienen funciones secretoras y excretoras, lo que dirige a que esta proteína desempeña funciones fisiológicas de protección ante toxinas exógenas, localizándose la barrera hematoencefálica con función de barrera a sustancias tóxicas; su inactivación causa náuseas, vómitos y neurotoxicidad; en los hepatocitos, su ausencia reduce la eliminación de tóxicos vía biliar y en las células epiteliales del túbulo renal, su inactivación reduce la eliminación de tóxicos vía renal.

La distribución anatómica de los transportadores de tipo ABC sugiere que estos podrían llevar a cabo diversas funciones; entre ellas, limitar la absorción intestinal de fármacos, excretar diversos compuestos hacia el exterior celular, regulando los niveles celulares y tisulares de los mismos, e impidiendo su ingreso al sistema nervioso central.

La Glicoproteína P presenta una amplia especificidad de sustratos; es posible que ocurran interacciones entre fármacos reconocidos como sustratos (inhibidores o inductores) de la misma cuando estos son administrados conjuntamente, ya que esta proteína representa una de las mayores

barreras para el éxito de la quimioterapia del cáncer. Se han encontrado niveles relativamente elevados de esta proteína en muestras de diversas biopsias de una gran variedad de tipos tumorales.

El mecanismo por el cual actúa la Glicoproteína P se caracteriza por el reconocimiento de sustratos localizados en la superficie interna y externa de la membrana plasmática, su transporte a través de canales proteicos, siendo esta dependiente de ATP y regulada su actividad por la proteína Quinasa C, afectando así el transporte de fármacos al interior de la célula.

La actividad de los transportadores celulares en el proceso de absorción de fármacos influye sobre la biodisponibilidad sistémica de los mismos; por lo tanto, resulta de gran importancia administrar una terapia combinada o poliquimioterapia en pacientes oncológicos para evitar que los tumores creen resistencia, poder disminuir los efectos tóxicos acumulativos graves en aquellos pacientes que necesiten ciclos de quimioterapia durante mucho tiempo y así, finalmente, obtener gran eficacia clínica tras la administración de drogas.

Se desarrolló una nueva línea celular linfoblástica humana (IM-9R) la cual presenta altos niveles de Glicoproteína P, generando una mayor resistencia al tratamiento con Daunomicina, al contrario de lo que sucede con la línea IM-9, en la que dicha proteína no se expresa. Esta nueva línea celular (IM-9R) permite su utilización en análisis que predigan la respuesta de las células tumorales con fenotipo MDR a fármacos y permite la identificación de inhibidores de la Glicoproteína P.

Se ha podido comprobar que existen otras causas que están implicadas en la resistencia a fármacos, una de ellas son las topoisomerasas, ya que están relacionadas con el fenómeno de resistencia a múltiples drogas (MDR), pues se ha demostrado la existencia de formas de Topoisomerasa II funcionalmente anormales en células resistentes a drogas, principalmente en el cáncer de mama.

### **Recomendaciones**

Estudiar la posibilidad de usar los fármacos más eficaces de quimioterapia y en combinación. Así, utilizando poliquimioterapia se puede mejorar la eficacia clínica, disminuir la posibilidad de que se cree resistencia y también los efectos tóxicos acumulativos graves en aquellos pacientes que necesiten ciclos de quimioterapia durante mucho tiempo.

Procurar administrar los ciclos de fármacos antineoplásicos en las personas, cuando el tumor se encuentre lo más pequeño posible; esto lograría una mejor eficacia clínica y menor posibilidad de que se cree resistencia a estos.

A los profesionales en la salud, tomar en cuenta cuando un paciente presenta recaídas en su enfermedad, pues existe la posibilidad de que el tumor haya creado resistencia frente a los fármacos administrados, para así poder tomar medidas preventivas a fin de evitar falla terapéutica y desperdicio en el uso de los fármacos antineoplásicos.

A la Universidad, realizar charlas y simposios para dar a conocer a los estudiantes acerca de la resistencia a fármacos, principalmente en esta patología, que la padecen muchas personas a nivel mundial y nacional.

## Referencias

Arvelo, F. Sojo, F. y Cotte, C. (2015). Progresión tumoral y metástasis. Laboratorio de Cultivo de Tejidos y Biología de Tumores, Instituto de Biología Experimental, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Asociación Española contra el Cáncer. (2011). ¿Qué es la quimioterapia? Recuperado de [https://www.aecc.es/Comunicacion/publicaciones/Documents/Guia\\_Quimioterapia\\_2011.Pdf](https://www.aecc.es/Comunicacion/publicaciones/Documents/Guia_Quimioterapia_2011.Pdf).

Ballent, M. Lifschitz, A. Vikel, G. y Lanusse, C. (2005). Implicancias fisio-farmacológicas de la Glicoproteína -P en animales domésticos. Laboratorio de Farmacología, Departamento de Fisiopatología. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Beltrán, E. Vázquez, D. y Peña, A. (2014). El cáncer, una epidemia silenciosa. Revista Infociencia, 18 (1). Recuperado de <http://web.b.ebscohost.com/ehost/search/selectdb?vid=0&sid=e831c906-0fad-4c19-a512f1a5bec2a34c%40sessionmgr104>.

Breastcancer.org. (2012). Inhibidores de la aromataasa. Recuperado de

[http://www.breastcancer.org/es/tratamiento/hormonoterapia/inhibidores\\_aromatasa](http://www.breastcancer.org/es/tratamiento/hormonoterapia/inhibidores_aromatasa).

Bredel, M. y Zentner J. (2012). Resistencia a los medicamentos del cáncer. *Lancet Oncol.* 3(7):

397-406.

Burgues, J. Pontones, J. Vera, C. Jiménez, J. y Ozonas, M. Mecanismos del ciclo celular y la

apoptosis implicados en las resistencias a los fármacos de uso intravesical en el cáncer

superficial de vejiga. (Vol. 9) (846-859). España: Elsevier S.L.

Castañeda, C. Narváez, M. Lozano, J. Castañeda, G. y Castañeda, J. (2015). Calidad de vida y

control de síntomas en el paciente oncológico. *Gaceta mexicana de oncología.* 14 (3).

México.

Calvagna, M. (2012). *Terapias Biológicas para el Tratamiento del Cáncer.* Nueva York, U.S.A.

Recuperado de <https://www.cancercarewny.com/content.aspx?chunkiid=125980#work>

Cedillo, L. López, M. y Gutiérrez, B. (2015). ¿Qué es y cómo funciona el sistema inmune?

Departamento de Biomedicina Molecular del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Editorial Panamericana. México.

Creus, N. Massó, J. Codina, C. Ribas, J. (2012). Anticuerpos Monoclonales en Oncología. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Clínica de Barcelona. Arán Ediciones, S.L. 26 (1) pp. 28-43. España.

Curutchet, M. Kusminsky, G. Labanca, V. Orlando, S. Quiroga, L. y Sánchez, J. (2012). Mieloma Múltiple. Sociedad Argentina de Hematología.

DeGennaro, L. (2014). Linfoma de Hodgkin. Sociedad de Leucemia y Linfoma. Universidad de Rochester Rochester, N.Y., USA.

De la Vega, H. Ruiz, E. Martínez, J. y Ochoa, J. (2010). El papel de la quimioresistencia en los tumores sólidos. 9 (3). Gaceta Mexicana de Oncología. México, DF.

De Negri, M. (2015). Desarrollo y evaluación biológica de profármacos sensibilizadores para células tumorales. (Tesina de licenciatura). Universidad de la República, Santiago, Chile.

Feijoó, L. (2011). Psicofarmacología clínica y Glicoproteína-P. Universidad Peruana Cayetano,  
Lima, Perú. Recuperado de  
<http://repebis.upch.edu.pe/articulos/rev.peru.psiquiatr/v2n1/a3.pdf>.

Ferreirós, M. (2011). Modulación de la actividad de la Glicoproteína P por los cannabinoides.  
Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Fort, E. (2012). Fármacos oncológicos: principios básicos de la farmacología oncológica.  
Farmacéutica del Servicio de Farmacia del Institut Catalàd'Oncologia. L'Hospitalet de  
Llobregat. Barcelona, España.

Fundación para la Excelencia y Calidad de la Oncología. (2014). Generalidades en Oncología.  
Madrid, España. Recuperado de <https://www.fundacioneco.es/wp-content/uploads/2014/04/1.Generalidades.pdf>.

González, V. (2013). Biosíntesis de DNA. Universidad de Salamanca, España.

Hernández, R. Fernández, C. y Baptista, P. (2014). Metodología de la Investigación. Sexta Edición.  
Editorial Mc-Graw-Hill. México.

Hernández, R. (2016). Proyecto de investigación: Calidad de vida en pacientes oncológicos en fase terminal. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de la Laguna. España.

Instituto Nacional del Cáncer. ¿Qué es el cáncer? Estados Unidos. Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es#>.

Instituto Nacional del Cáncer. (2013). Terapias Biológicas para el Cáncer. Estados Unidos. Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/hoja-informativa-terapias-biologicas-respuestas>

Instituto Nacional de Estadística y Censos de Costa Rica (INEC). (2017). Recuperado de <http://www.inec.go.cr/buscador?buscar=total+de+defunciones+por+sexo+>

Mora, V. Mosquera, L. y Reigosa, A. (2007). Estudio de la expresión de la Glicoproteína P y del P53 en Osteosarcomas humanos. Universidad de Carabobo en Valencia, Venezuela. Recuperado de [http://www.oncologia.org.ve/site/upload/revista/pdf/02.%20Mora%20E%20\(96-104\).pdf](http://www.oncologia.org.ve/site/upload/revista/pdf/02.%20Mora%20E%20(96-104).pdf).

Obando, M. (2012). Análisis de la situación actual del cáncer en Costa Rica y su atención en la Caja Costarricense del Seguro Social. San José, Costa Rica.

Ojeda, M. (2006). Glicoproteína P como factor pronóstico y objetivo terapéutico en pacientes con leucemia mieloide aguda. Revista MedWave. Santiago, Chile. Recuperado de <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3388>.

Organización Mundial de la Salud, (2017). Cáncer, datos y cifras. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>.

Paredes, A. Blanco, C. y Echenique, M. (2005). Expresión de proteínas relacionadas con resistencia a múltiples drogas (MDR-Proteínas) en el cáncer de pulmón. Universidad de Vasco, España.

Pérez, O. Dominguez, L. y Zumbado, M. (2015). Andrógenos y cáncer de mama. Departamento de Ciencias Clínicas. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Instituto Canario de Investigación del Cáncer (ICIC). España.

Puente, J. y Velasco G. (2017). ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? Sociedad Española de Oncología Médica. Recuperado de <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>.

Ramos, A. y Flores A. (2012). La era de la farmacogenómica: el ejemplo del Clopidogrel.

Recuperado de <http://196.40.24.245/cgi-bin/wxis.exe/iah/>.

Raven, P. Johnson, G. Mason, K. Losos, J. y Singer, S. (2014). El cáncer es una falla del control

del ciclo celular. Décima edición, pp. 202-204. McGraw-Hill. Nueva York, U.S.A.

Red Nacional Integral del Cáncer. (2017). Guías prácticas de Oncología Clínica. Washington,

U.S.A. Recuperado de <https://www.nccn.org/professionals/default.aspx>

Robertson, S. (2014). ¿Cuáles son Protooncogenes? News Medical Life Sciences. USA.

Rocha, J. (2013). Estudio del transportador de resistencia múltiple a drogas MRP 1 en células

iniciadoras de glioblastoma multiforma humano. (Tesis de Licenciatura). Universidad

Austral de Chile, Chile.

Ruiz, M. (2002). La Glicoproteína P una bomba de membrana que representa una barrera a la

Quimioterapia de los pacientes con cáncer. Vol. 19 (9). Universidad de Málaga, Madrid,

España.

Ruiz, M. (2003). Resistencia a citostáticos mediada por Topoisomerasas. Departamento de

Radiología y Medicina Física de la Universidad de Málaga. España.

Salvador, A. (2014). Sistema de liberación de fármacos antineoplásicos basados en nanopartículas sitio-dirigidas con campos magnéticos. (Tesis de maestría). Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

Sánchez, P. y Benítez, L. (2006). Procesos Biomoleculares a la resistencia a drogas. México, D.F.

Recuperado de <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1172289440.pdf>.

Sartor, J. (2017). Dr. James Hugh Goldie, 1937-2017. British Columbia Medical Journal. 59 (5). Vancouver, Canadá.

Sociedad Americana del Cáncer. (2016). Detección temprana, diagnóstico y clasificación por etapas. U.S.A. Recuperado de <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-cronica/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>

Tume-Fartán, L. (2014). Implicaciones del estudio de inestabilidad del ciclo celular en la biología del cáncer. Revista CENIC. Universidad Nacional de Piura, Perú. Vol.45. (3).

Universidad de Murcia. (2015). Nueva línea celular tumoral resistente a fármacos para su uso en la búsqueda de moléculas efectivas contra la leucemia y/o linfomas. Recuperado [http://www.um.es/web/empresas/-/nueva-linea-celular-tumoral-resistente-a-farmacos-para-su-uso-en-la-busqueda-de-moleculas-efectivas-contr-la-leucemia-y-o-linfomas?inheritRedirect=true&redirect=%2Fweb%2Fempresas%2Fofertas-tecnologicas%3Fp\\_p\\_id%3D101\\_INSTANCE\\_yA8OJAaGKYdM%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dnormal%26p\\_p\\_mode%3Dview%26p\\_p\\_col\\_id%3Dcolumn-1%26p\\_p\\_col\\_count%3D1%26\\_101\\_INSTANCE\\_yA8OJAaGKYdM\\_delta%3D20%26\\_101\\_INSTANCE\\_yA8OJAaGKYdM\\_keywords%3D%26\\_101\\_INSTANCE\\_yA8OJAaGKYdM\\_advancedSearch%3Dfalse%26\\_101\\_INSTANCE\\_yA8OJAaGKYdM\\_andOperator%3Dtrue%26p\\_r\\_p\\_564233524\\_resetCur%3Dfalse%26\\_101\\_INSTANCE\\_yA8OJAaGKYdM\\_cur%3D3](http://www.um.es/web/empresas/-/nueva-linea-celular-tumoral-resistente-a-farmacos-para-su-uso-en-la-busqueda-de-moleculas-efectivas-contr-la-leucemia-y-o-linfomas?inheritRedirect=true&redirect=%2Fweb%2Fempresas%2Fofertas-tecnologicas%3Fp_p_id%3D101_INSTANCE_yA8OJAaGKYdM%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_101_INSTANCE_yA8OJAaGKYdM_delta%3D20%26_101_INSTANCE_yA8OJAaGKYdM_keywords%3D%26_101_INSTANCE_yA8OJAaGKYdM_advancedSearch%3Dfalse%26_101_INSTANCE_yA8OJAaGKYdM_andOperator%3Dtrue%26p_r_p_564233524_resetCur%3Dfalse%26_101_INSTANCE_yA8OJAaGKYdM_cur%3D3). Murcia, España.

Vergara, V. (2015). Falta de eficacia como reacción adversa a medicamentos. Instituto de Salud Pública. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile.

Villela, L. (2009). Descubren nuevas causas de la quimioresistencia al tratamiento del cáncer. Recuperado de <http://www.itesm.mx/wps/wcm/connect/snc/portal+informativo/por+tema/investigacion/not%2818dic09%29villela>.