

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE FARMACIA**

**ANÁLISIS DEL USO DE LA  
NANOTECNOLOGÍA EN EL TRATAMIENTO DEL  
CÁNCER DE PULMÓN CON DOXORRUBICINA  
PARA LA DISMINUCIÓN DE LA TOXICIDAD  
CAUSADA EN LOS PACIENTES**

**ELENA KU LIANG**

**MAURO MARTÍNEZ BRENES**

**SAN JOSE, AGOSTO, 2020**

## CONTENIDO

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
OBJETIVOS.....	14
Objetivo general. ....	14
Objetivos específicos.....	14
JUSTIFICACIÓN.....	15
ANTECEDENTES.....	17
Antecedentes históricos. ....	17
Antecedentes internacionales. ....	17
Antecedentes nacionales.....	19
PROYECCIONES.....	21
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	22
CÁNCER.....	22
Causas del cáncer.....	23
Factores de riesgo del cáncer.....	24
Reducción en la carga de morbilidad por cáncer.....	25
<i>Modificación y prevención de los factores de riesgo. ....</i>	25
<i>Estrategias preventivas.....</i>	26
<i>Detección temprana.....</i>	27
<i>Diagnóstico temprano. ....</i>	27
<i>El cribado. ....</i>	27
Tratamiento.....	28
<i>Posibilidades de curación de determinados tipos de cáncer cuando se detectan</i> <i>tempranamente.....</i>	29
<i>Posibilidades de curación de otros tipos de cáncer. ....</i>	29
Cuidados paliativos.....	29
<i>Estrategias de cuidados paliativos. ....</i>	30

Fisiopatología.....	30
<i>Capacidades comunes de las células tumorales.....</i>	<i>35</i>
Tipos de cáncer.....	42
Cáncer en Costa Rica.....	44
ONCOLOGÍA.....	45
Diagnóstico.....	45
Paciente Oncológico.....	45
Emociones y manejo del paciente oncológico.....	46
PROTOCOLOS Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER.....	47
Manejo del cáncer en Costa Rica.....	47
Salud pública en Costa Rica.....	47
Abordaje terapéutico.....	48
CÁNCER DE PULMÓN.....	48
El pulmón.....	48
<i>Anatomía del pulmón.....</i>	<i>48</i>
<i>Músculos de la respiración y ventilación mecánica.....</i>	<i>54</i>
<i>Patologías.....</i>	<i>56</i>
<i>Rinosinusitis.....</i>	<i>56</i>
<i>Diagnóstico.....</i>	<i>56</i>
<i>Bronquiectasias.....</i>	<i>57</i>
<i>Diagnóstico.....</i>	<i>58</i>
<i>Tuberculosis.....</i>	<i>58</i>
<i>Diagnóstico.....</i>	<i>59</i>
<i>EPOC.....</i>	<i>61</i>
<i>Diagnóstico.....</i>	<i>61</i>
<i>Fibrosis quística.....</i>	<i>61</i>
<i>Diagnóstico.....</i>	<i>62</i>
<i>Cáncer de pulmón.....</i>	<i>62</i>
<i>Síntomas.....</i>	<i>63</i>
<i>Causas.....</i>	<i>64</i>
<i>Clasificación.....</i>	<i>65</i>

<i>Cáncer de pulmón de células no pequeñas.</i> .....	66
<i>Carcinoma de células espumosas.</i> .....	66
<i>Adenocarcinoma.</i> .....	66
<i>Carcinoma de células grandes.</i> .....	67
<i>Tumor neuroendocrino.</i> .....	67
<i>Carcinoma pulmonar de células pequeñas (SCLC).</i> .....	67
<i>Tumores carcinoides bronquiales.</i> .....	68
<i>Otros cánceres de pulmón.</i> .....	68
<i>Diagnóstico.</i> .....	68
<i>Prevención.</i> .....	69
<i>Tratamientos.</i> .....	71
<i>Tratamientos convencionales.</i> .....	71
<i>Cirugía.</i> .....	71
<i>Quimioterapia.</i> .....	72
<i>Radioterapia.</i> .....	75
DOXORRUBICINA.....	77
Historia de la doxorubicina. ....	78
Farmacocinética.....	81
Administración. ....	81
Mecanismo de acción. ....	82
Propiedades.....	82
Efectos secundarios. ....	84
Contraindicaciones. ....	85
Monitoreo. ....	86
Primera formulación de DOX.....	87
Resultados obtenidos con la mejora del tratamiento. ....	89
NUEVOS TRATAMIENTOS .....	90
Uso de nanotecnología.....	90
Combinación de la nanotecnología y la doxorubicina. ....	93
<i>Liposomas.</i> .....	95
<i>Doxil / Caelyx.</i> .....	97

<i>Myocet</i> .....	100
<i>Lipo-Dox</i> .....	100
<i>Nanopartículas poliméricas</i> .....	101
<i>Livatag</i> .....	101
<i>Conjugados de polímeros del fármaco</i> .....	102
<i>FCE28068 / PK1</i> .....	102
<i>Micelas poliméricas</i> .....	103
<i>SP1049C</i> .....	104
<i>NK911</i> .....	105
<i>Nanoformulaciones cargadas con Doxorrubicina basadas en ligandos</i> .....	105
<i>FCE28069 / PK2</i> .....	105
<i>Perspectivas futuras</i> .....	106
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO .....	108
ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN .....	108
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN .....	108
UNIDADES DE ANÁLISIS .....	109
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	110
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN Y RESULTADOS.....	111
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	139
CONCLUSIONES.....	139
RECOMENDACIONES .....	141
Universidad Internacional de las Américas .....	141
Estudiantes de farmacia y medicina .....	141
Colegio de médicos y cirujanos.....	141
Médicos .....	141
Área de investigación .....	142
REFERENCIAS .....	143

## FIGURAS

Figura 1. Cascada invasión-metástasis.....	40
Figura 2. Vías respiratorias superiores e inferiores.....	50
Figura 3. Anatomía de la faringe.....	52
Figura 4. Lóbulos del pulmón derecho e izquierdo.....	53
Figura 5. Bronquiolos pulmonares y los alveolos. ....	54
Figura 6. Estructura de la doxorrubicina.....	77
Figura 7. Relación estructura-actividad de DOX.....	83
Figura 8. Esquema representativo de un sistema de suministro de fármacos dirigido de forma pasiva acumulado por el efecto mejorado de permeabilidad y retención (EPR). ....	92
Figura 9. Cronología basada en la historia y la investigación farmacéutica de DOX. ....	94
Figura 10. Desarrollo de sistemas de suministro de nano drogas para la encapsulación de DOX.....	96
Figura 11. La morfología, tamaño y forma se analizaron utilizando micrografías TEM de PVP-AuNP (a y b). La naturaleza cristalina de los PVP-AuNP se analizó con el patrón SAED (c). La distribución de PVP-AuNP según su tamaño y tamaño promedio de los AuNP es de 14 nm (d).....	119
Figura 12. Análisis cuantitativo in vitro de la liberación de doxorrubicina a 37°C de la PVP-AuNP con doxorrubicina conjugada en un buffer de acetato y pH 7.4. ....	121
Figura 13. Actividad citotóxica de diferentes concentraciones (0-10 µg/ml) de PVP-AuNP, DOX libre y DOX con PVP-AuNP contra células de cáncer de pulmón de adenocarcinoma humano A549 (a), células de carcinoma de pulmón de células grandes humanas H460 (b) y células escamosas humanas H520 del carcinoma celular (c).....	124
Figura 14. Se observó una mayor expresión de los genes supresores de tumores p21 y p53 en el tratamiento con concentraciones IC <sub>50</sub> de PVP-AuNP, DOX libre y DOX con PVP-AuNP contra el cáncer de pulmón de adenocarcinoma humano A549	

- (a). La cuantificación de la expresión génica basada en la intensidad de la banda se mostró como histograma usando GAPDH como referencia (b)..... 126
- Figura 15. Características de PLGS-DOX. Imagen TEM de nanopartículas PLGA-DOX (a). Distribución de tamaño de nanopartículas PLGA-DOX (b). Perfil de liberación in vitro de DOX de nanopartículas a pH 5.0, 6.0 y 7.0, que muestra la liberación de DOX sensible al pH (c). Los datos se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar de tres experimentos independientes. .... 130
- Figura 16. Influencia de PLGA, DOX y PLGA-DOX en la viabilidad de MSC. Las MSC se incubaron con DOX libre y PLGA-DOX (a), PLGA durante 24 horas a 37°C (b) para evaluar la sensibilidad de las MSC. Los datos presentaron como media  $\pm$  desviación estándar (n = 6 repeticiones para cada grupo). .... 132
- Figura 17. Captación celular de DOX y PLGA-DOX por MSC y perfil de liberación de MSC cargadas con fármacos. Muestra la manera dependiente del tiempo de la captación de MSC (a) e informa la captación de MSC dependiente de la dosis en 1 hora detectada por citometría de flujo (b). Perfil del fármaco liberado de NP-MSC y DOX-MSC (c). Los datos se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar de tres experimentos. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ . .... 133
- Figura 18. Citotoxicidad in vitro de NP-MSC. Curvas dosis-respuesta para citotoxicidad de la solución DOX y nanopartículas PLGA-DOX con B16F10 (a). El potencial citotóxico de NP-MSC se determinó por el ensayo MTT con B16F10 sembrado en la cámara receptora (b). Los datos se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar (n = 6 repeticiones para cada grupo). .... 135
- Figura 19. Efecto antitumoral in vivo. (A) Peso pulmonar de cada grupo. Los pulmones con más colonias metastásicas suelen ser más pesadas que los pulmones con menos colonias. (B) Número de colonias metastásicas de cada grupo después del tratamiento. (C) El cambio de peso corporal después de la implantación de B16F10. (D) Fotografías de pulmones en cada grupo de tratamiento. (E) Secciones de pulmones representativas con tinción H&E después del tratamiento con (a) blanco, (b) DOX, (c) PLGA-DOX, (d) MSC-DOX, (e) MSC-PLGA-DOX, (f) normal. Los datos se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar (n = 6 animales para cada grupo). \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ . .... 137

## Agradecimientos

*Primero quiero agradecerle a Dios por darme vida y salud, por darme la oportunidad de poder recibir una educación y por todas las bendiciones y oportunidades que me ha dado en estos años, además agradecer por la salud y bienestar de mis seres queridos.*

*Quiero agradecerle a mi papá Luis Alberto Ku Jo y a mi mamá Feng Yao Liang Su por brindarme siempre su apoyo incondicional, por siempre estar a mi lado en los momentos difíciles y por enseñarme que siempre hay que dar lo mejor de uno y nunca perder la Fe. Muchas gracias por todo el amor y la felicidad de cada día. También agradecer a mi hermano Miguel por su apoyo, por siempre hacerme sonreír y compartir muchos momentos juntos.*

*A mis amigos Katia Alvarado, Kristel Gómez, Andrea Guerra, Mildred Camacho, Pamela Meneses, Endrina Segura, Silvia Hernández, María del Pilar Fernández, Eduardo Huertas, Alejandro Arias y Luis Hernández, por todos los trabajos en grupo, el estrés, el apoyo y todos los momentos que pasamos juntos.*

*A todos mis amig@s y compañer@s que conocí a lo largo de la carrera, luchando para alcanzar sus metas y ser grandes profesionales.*

*También quiero agradecer al Dr. Edgar Hernández Mora por su ayuda y disponibilidad hacia los estudiantes, el esfuerzo en mejorar la carrera de farmacia, además del conocimiento brindado en el curso de farmacología. Al profesor Adam Amey por su apoyo y guía al realizar el trabajo. También a todos los profesores que conocí a lo largo de la carrera por todo su conocimiento y crítica.*

*Por último, quiero agradecer a mi tutor, el Dr. Mauro Martínez Brenes por toda la ayuda que me ha ofrecido, por la paciencia y sabiduría, por los consejos y críticas en la elaboración de este trabajo, sin su ayuda, no lo hubiera logrado. Muchas gracias.*

## **Dedicatoria**

*Dedico este trabajo de investigación con todo mi amor y respeto a mi papá Luis Alberto Ku Jo y a mi mamá Feng Yao Liang Su, quienes me ayudaron a darle forma a mi vida y poder tener un buen futuro. Estas maravillosas personas son la base de todo lo que he podido lograr hasta ahora y en los eventos futuros que aparezcan, por lo que todo lo que he logrado se los debo a ellos con todo mi corazón. Siempre me han enseñado que nunca tengo que perder la Fe en mí misma y siempre seguir adelante sin importar lo difícil que sea. Sin ellos no hubiera podido llegar a donde estoy ahora, su esfuerzo es lo que hizo posible obtener mi título profesional y convertirme en la persona que soy hoy en día.*

## Resumen

La presente investigación tuvo como objetivo analizar el uso de la nanotecnología para la disminución de la toxicidad producida por la doxorubicina en los pacientes con tratamiento para el cáncer de pulmón.

La doxorubicina se considera uno de los agentes quimioterapéuticos más efectivos, que se usa como fármaco de primera línea en numerosos tipos de cáncer. Sin embargo, exhibe efectos adversos graves, como cardiotoxicidad letal y mielosupresión limitante de la dosis. Su cardiotoxicidad acumulativa dependiente de la dosis es la más peligrosa.

Debido a los efectos adversos que este medicamento presenta, se han diseñado varias preparaciones de DOX basadas en nanotecnología desde la década de 1990, algunas de ellas aprobadas por la FDA, como Doxil liposomal PEGilado o Myocet liposomal y otras en ensayos clínicos, como NK-911 micelar, nanopartículas de Livatag o polímero de drogas conjugadas PK1 y PK2.

Por medio de los estudios obtenidos, se muestra que las nanopartículas que encapsulan a la doxorubicina permiten que esta permanezca por periodos prolongados en el tejido canceroso y actuar como depósito de fármacos para una liberación lenta. Además, la liberación de la doxorubicina puede ser influenciado por el pH de la membrana en que este encapsulado, con una liberación rápida a pH menor a 5.8 que a un pH mayor a 7.

Otro aspecto que también favorece en el uso de la doxorubicina con nanotecnología es el método de desmontaje/reensamblado de HFt, que encapsula un gran número de moléculas de doxorubicina y permite que se administre una alta dosis del medicamento.

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del Problema

El cáncer de pulmón primario es una de las principales causas de muerte en los países desarrollados y es responsable del 23% de las muertes relacionadas con cáncer. Los pulmones son un sitio importante de metástasis de diversos tipos de cáncer incluyendo el cáncer de mama, de próstata y de colon. Además, las células cancerígenas del pulmón son difíciles de tratar y la tasa de mortalidad con la quimioterapia intravenosa convencional es alta, con un aproximado de 85% dentro de 5 años. (Kaminskas, et al., 2014)

La principal causa de mortalidad en la metástasis pulmonar, el cual es alrededor de un 39%, se debe al fallo respiratorio, debido a que ocurre un reemplazo del tejido normal del pulmón por células tumorales. El fallo respiratorio se da generalmente por la resistencia a la droga, la baja eficiencia de la focalización y la falta de selectividad objetiva entre las células tumorales y las células normales. (Havanur, et al., 2019)

El tratamiento de las células tumorales por medio de la radioterapia y la quimioterapia han demostrado ser efectivas, sin embargo, se presentan limitaciones. Los medicamentos utilizados en la quimioterapia se distribuyen de forma no específica en el cuerpo, afectando tanto las células cancerosas como a las normales. Esto causa que el fármaco se vuelva tóxico para las células, tejidos, órganos normales y esto limita la dosis terapéutica para las células cancerosas, además de causar efectos adversos como pérdida de cabello, debilidad y disfunción orgánica. (Havanur, et al., 2019)

El uso de la doxorubicina en combinación o no de otros fármacos en forma libre, puede obtenerse buenos resultados, sin embargo, esto puede traer una mayor toxicidad en la terapia clínica del cáncer. Por lo tanto, el tratamiento se ve limitado debido a la poca

acumulación del medicamento en el tejido tumoral y los efectos citotóxico, especialmente la cardiotoxicidad irreversible a los tejidos normales. (Amreddy, et al., 2015)

La terapia de primera elección para el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón son modalidades convencionales como la quimioterapia y la radioterapia, de forma individual o en combinación, sin embargo, esto podría traer toxicidad significativa e indeseables efectos adversos debido a que los agentes cancerígenos atacan tanto células tumorales como sanas. (Shi, et al., 2014) Los fármacos utilizados en el tratamiento presentan limitaciones en la eficacia la cual incluye la insolubilidad del medicamento, la toxicidad sistémica y la resistencia a los componentes de la droga por factores debilitantes como son las náuseas, la fatiga, la neuropatía, y el fallo de los órganos. (Yao, et al., 2016)

Un fármaco anticancerígeno utilizado en el tratamiento de distintos cánceres es la doxorrubicina (DOX), la cual como agente único se activa en contra de muchos tipos de tumores. Sin embargo, este medicamento no se ha usado ampliamente debido a que puede causar una toxicidad cardíaca en los pacientes que presentes factores de riesgo, que puedan desarrollar enfermedades cardiovasculares. (Otterson, et al., 2010)

La nanomedicina para el tratamiento del cáncer, ha prometido ofrecer un mejor tratamiento para diferentes tumores malignos. (Zou, Meng, Deng, & Zhong, 2016) Por medio de los avances en la nanotecnología y nanoportadores como liposomas, nanopartículas, dendrímeros, nanocápsulas, micelas y nanoemulsiones, ayudan a incrementar el tiempo de circulación en el cuerpo, extender la vida media y reducir la toxicidad sistémica en la quimioterapia. (Kesharwani, 2019)

Debido a esto, se desarrolla la siguiente pregunta:

¿Puede la nanotecnología ser útil para la disminución de la toxicidad de la doxorrubicina en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón?

## **Objetivos**

### **Objetivo general.**

Analizar el uso de la nanotecnología para la disminución de la toxicidad producida por la doxorubicina en los pacientes con tratamiento para el cáncer de pulmón.

### **Objetivos específicos.**

Comparar el comportamiento cinético de la doxorubicina con nanotecnología y sin nanotecnología frente al tratamiento del cáncer de pulmón.

Contrastar la evidencia clínica de los problemas relacionados a medicamentos causados por la doxorubicina con nanotecnología y sin nanotecnología.

Detallar las diferencias en la eficacia del tratamiento de uno contra el otro en el cáncer de pulmón.

## **Justificación**

El uso de nanopartículas para encapsular el medicamento (doxorubicina) permite no solo que ataque específicamente las células cancerígenas pulmonares al penetrar dentro de ellas, sino que también ayuda a disminuir la toxicidad que esta genera. En investigaciones modernas, la doxorubicina a menudo la unen con nanopartículas debido a que esta se puede disolver, enredar, conjugar o unir fácilmente con la matriz de nanopartículas, mejorando su eficacia y reduciendo efectos secundarios del tratamiento. (Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018)

Los medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer no tienen ninguna señal de direccionamiento específica para las células tumorales en proliferación y causan citotoxicidad fuera del objetivo. Además, muchas de las moléculas que tienen importancia terapéutica, son hidrofóbicas y/o cargadas negativamente, resultando en una biodisponibilidad escasa para las células cancerosas. Por lo tanto, se desarrollaron vehículos de administración de medicamentos como liposomas, basadas en polímeros y nanopartículas inorgánicas conjugadas para señalar moléculas y usadas para la terapia tumoral dirigida. (Srivastava, et al., 2016)

Un candidato prometedor para ser portador de droga son las nanopartículas (NPs) a base de oro, debido a que son inherentes, biocompatibles, sus superficies pueden ser fácilmente modificables, y muestran una adecuada penetración celular. Entre las NPs basadas en oro, se encuentran los nanorods de oro (GNR), los cuales fueron estudiados extensivamente, por su estabilidad prolongada, la habilidad de funcionar como agentes de contraste, y su capacidad de llevar droga, ADN, pequeño ácido ribonucleico de interferencia, y proteínas. (Amreddy, et al., 2015)

Muchos reportes recientes indican demostrar que las nanopartículas de oro (AuNPs) penetran libremente los vasos sanguíneos y el tejido en los focos de cáncer y autentican que

estos son eficaces en llevar medicamento con la aplicación de reducir la citotoxicidad de células sanas. Las AuNPs se han convertido en una aplicación prospectiva en el sistema de envío de drogas para las aplicaciones biomédicas, debido a que hay numerosos agentes quimioterapéuticos que causan como efecto secundario, cardiotoxicidad, citotoxicidad, neurotoxicidad, nefrotoxicidad y ototoxicidad. (Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018)

Las combinaciones quimioterapéuticas son un importante protocolo estándar por los efectos sinérgicos que se obtiene y reducen la toxicidad sistémica al modular simultáneamente múltiples vías de señalización celular, superando la resistencia a múltiples drogas. A diferencia del uso de las drogas por sí solas, los portadores de drogas en nanoescala tienen ciertas ventajas tales como: dirigir el medicamento en el tumor de forma pasiva debido a su efecto mejorado de permeabilidad y retención (EPR), reducidos efectos secundarios del fármaco ya que tienen la habilidad de evitar el reconocimiento del sistema reticuloendotelial (RES) y por consiguiente se puede dar dosis máximas toleradas (MTP) de nanopartículas, y los perfiles farmacocinéticos del fármaco en la NP se ve mejorada como por ejemplo: el aumento de la vida media y la acumulación de medicamento en el tumor. (Wang, et al., 2015)

En los últimos 20 años se realizaron estudios que han identificado receptores específicos expresados en las superficies de tumorales endoteliales y perivasculares, células tumorales, la matriz extracelular y las células estromales utilizando bibliotecas de péptidos combinatorios mostrados en el bacteriófago. Estos estudios corroboran la noción de proteínas receptoras únicas son sobreexpresadas diferencialmente en tumores y tienen la posibilidad de administrar fármacos terapéuticos específicos para tumores. Por medio de esto, se puede administrar fármacos antitumorales de manera precisa y sistémica para la reducción del crecimiento del tumor in vivo, sin causar daño a las células sanas. (Yao, et al., 2016)

## **Antecedentes**

### **Antecedentes históricos.**

En el estudio de Otterson, et al (2013) denominado “Estudio de fase I/II de doxorubicina inhalada combinada con terapia basada en platino para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado”, indica que la quimioterapia inhalatoria se describió por primera vez por Shevchenko y Resnik en 1968, el cual fue probado en perros y luego en 58 pacientes. Luego de varias pruebas, se escogió la doxorubicina como el primer agente en ser evaluado en la administración del medicamento a las células cancerígenas debido a su extenso nivel de actividad y eficacia preclínica.

### **Antecedentes internacionales.**

Taratula, et al (2011) en su estudio, “Estrategia innovadora para el tratamiento del cáncer de pulmón: coadministración dirigida por inhalación basada en nanotecnología de medicamentos contra el cáncer y ARNsi” desarrolló un sistema de administración de fármacos basados en nanopartículas de sílice mesoporosa (MSN) el cual se administró de forma eficaz el medicamento anticancerígeno (doxorubicina y cisplatino) dentro de las células combinados con dos tipos de ARNsi para su supresión. La administración local del MSN por inhalación, dio la acumulación de nanopartículas en los pulmones del ratón, evitando su escape a circulación sistémica y hacia otros órganos, por lo que tiene un alto potencial en el tratamiento eficaz del cáncer.

En el estudio de Thorn, et al (2012) denominado “Vías de la doxorubicina: farmacodinámica y efectos adversos”, tiene como objetivo proporcionar una breve reseña sobre la acción de la doxorubicina, el cual es un fármaco de antraciclina extraído de *Streptomyces peucetius var. caesius*. Se utiliza para el tratamiento de varios cánceres, como

el linfoma de mama, de pulmón, gástrico, de ovarios, de tiroides, no Hodgkin y Hodgkin, mieloma múltiple, sarcoma y cáncer pediátrico.

Según el estudio de Wang, et al (2013) “Co-envío de curcumina y doxorubicina por MPEG-PCL da como resultado una eficacia mejorada de la quimioterapia administrada sistémica en ratones con cáncer de pulmón”, indica que el uso de la quimioterapia provoca efectos secundarios tóxicos que limitan las dosis que se pueden usar en los tratamientos. Por lo tanto, se desarrolló micelas metoxipoly (etilenglicol)-poly(caprolactona)(PMEG-PCL) cargadas con curcumina y doxorubicina (Cur-Dox/MPEG-PCL), los cuales al administrarlos a los ratones se obtuvieron mejores efectos antitumorales y menos efectos secundarios debido a la liberación lenta in vitro demostrada.

En el estudio de Biswas, et al (2013) denominado “Doxorrubicina liposomal pegilada modificada con octa-arginina: una estrategia de tratamiento eficaz para el cáncer de pulmón de células no pequeñas”, indicó que se realizó una modificación en el péptido penetrador de células, la octa-arginina (R8) (penetrador de células), por liposomas cargadas de doxorubicina (DOX). Se le realizó un análisis in vitro donde se confirmó la eficiente acumulación celular de DOX por A549. Además, se mejoró la eficiencia en la administración de DOX en un modelo seleccionado de cáncer en la utilización de R8-doxorrubicina liposomal pegilada modificada (R8-PLD) en el tratamiento del cáncer, en particular el cáncer de pulmón.

Zhang, et al (2015) en su estudio “Copolímero en formas de estrella cargado de doxorubicina PLGA-vitamina E TPGS nano partibles para la terapia del cáncer de pulmón”, prepararon nanopartículas (NPs) cargadas de M-PLGA-b-TPGS cargadas de doxorubicina, las cuales las NPs se caracterizaron por el tamaño de partícula, la morfología de la superficie, la estabilidad de las partículas, la liberación de fármacos in vitro y la eficiencia de captación celular; las cuales mostraron ser las más eficientes. Esta podría alcanzar niveles altos de citotoxicidad en las células cancerosas y tener una mejor eficacia antitumoral, según los

resultados obtenidos en los modelos de ratones, por lo que podría usarse en la quimioterapia para el cáncer de pulmón.

En el estudio de Zhao, et al (2017) denominado “Suministro dirigido de doxorubicina por células madre mesenquimales nanocargadas para terapia de metástasis de melanoma pulmonar”, usaron células madre mesenquimales (MSC) las cuales fueron cargadas con nanopartículas poliméricas, conteniendo doxorubicina para la terapia de metástasis del melanoma pulmonar. Se midieron las características de las nanopartículas preparadas y la sensibilidad de MSCs a la DOX y PLGA-DOX, también se investigó el tropismo tumoral in vitro y la distribución in vivo de nanopartículas cargadas con MSCs. Esto ha resultado tener una potente eficacia en el tratamiento de la metástasis del melanoma pulmonar.

Según el estudio de Zhang, et al (2019), “Cetuximab y doxorubicina cargaron nanopartículas magnéticas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  recubiertas con dextrano como nuevos portadores específicos para el cáncer de pulmón de células no pequeñas”, indica que el 80% de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, presentan altos niveles de expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico. En los últimos años, la doxorubicina y/o Cetuximab en combinación con nanopartículas, han mostrado importancia por su focalización eficiente y el aumento de la citotoxicidad en las células tumorales. Se reportaron los efectos de ambos medicamentos, conjugados a nanopartículas magnéticas  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  recubiertas con dextrano (Dox-NPs-Cet) en la línea celular A549, donde suprime significativamente la proliferación celular, en comparación con ser tratadas con nanopartículas solo conjugadas con doxorubicina.

### **Antecedentes nacionales.**

Se logró encontrar un antecedente nacional de la tesis de la estudiante Alvarado, M. (2015) de la UCR llamado, “Identificación de actividades antitumorales y quimiopreventivas

en compuestos polifenólicos y sus conjugados nanoestructurales en un modelo de leucemia linfoblástica tipo T”, donde detectó la actividad antitumoral y/o quimiopreventiva de distintos extractos de *Nephelium lappaceum* junto con doxorubicina para verificar si éste mostraba acción sinérgica. Como resultado obtuvo, que la extracción polifenólica de Rongrein con doxorubicina mostró efecto sinérgico y una mayor inhibición del crecimiento de las células CCRF-CEM. El extracto fue fraccionado en cuatro por cromatografía de exclusión por tamaño molecular, donde su cuarta fracción fue la que obtuvo resultados prominentes.

## Proyecciones

- Se pretende conocer una mejor forma de eliminación de las células cancerígenas de pulmón con el uso de la doxorubicina junto con nanovehículos.
- Se espera una buena relación entre diferentes tipos de nanovehículos con la doxorubicina para el tratamiento del cáncer de pulmón.
- Se espera una forma mejor de tratamiento al usar la doxorubicina junto con la nanotecnología en el tratamiento del cáncer de pulmón.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### Cáncer

El sistema inmune es el principal mecanismo de defensa en nuestro organismo contra las enfermedades. Las células cancerígenas y los patógenos pueden propagarse rápidamente en el cuerpo, cuando el sistema inmune está debilitado. Solo un sistema inmune intacto puede combatir y eliminar las células hostiles. Fortalecer el sistema inmune es de suma importancia para la prevención del cáncer. (Kopf, 2018)

El término “cáncer” hace referencia a un grupo numeroso de enfermedades, las cuales se desarrollan de células anormales que se van a dividir, crecer y a diseminar sin control por cualquier parte del cuerpo. A diferencia de las células normales que se dividen y mueren al cumplir con su tiempo de vida correspondiente, las células cancerosas o tumorales pierden la capacidad de morir y se dividen sin límite. Esta división celular se realiza de forma tan rápida que terminan formando masas, las cuales se denominan tumores o neoplasias. (Puente & De Velasco, 2019)

Según la Asociación de Cáncer Americana (2016), el origen del cáncer se puede desarrollar en cualquier parte del cuerpo, como inicio tiene un desarrollo descontrolado de las células que sobrepasan las normales, lo cual causa dificultad en la función normal del cuerpo. Por lo tanto, para muchas personas, el tratamiento es muy eficaz, de hecho, el aumento de personas que tienen una vida plena después de haber recibido tratamiento contra el cáncer ha tenido un incremento considerable.

Asimismo, la Organización Mundial de la Salud (2018), define como característica del cáncer la multiplicación rápida de las células anormales que avanza más allá de los límites habituales e invaden partes adyacentes del cuerpo o propagación a otros órganos, proceso

llamado metástasis; siendo causa de muerte. En igual forma, dicha patología se mantiene como segundo lugar de muerte en el mundo; siendo así se registró en el 2015 un total de 8,8 millones de defunciones, cerca del 70% se mantiene en países de ingresos medios y bajos. Los cinco tipos de cánceres que causan un gran número de fallecimientos son los siguientes: (OMS, 2018)

- Pulmonar (1,69 millones de defunciones)
- Hepático (788 000 defunciones)
- Colorrectal (774 000 defunciones)
- Gástrico (754 000 defunciones)
- Mamario (571 000 defunciones)

De igual forma en el Plan Nacional para la Prevención y Control del Cáncer cita mencionando la Organización Mundial de la Salud (2010), se ha demostrado que el cáncer se puede evitar, por medio de la prevención; otros por medio de la detección temprana para su adecuado tratamiento y curación, también en etapas avanzadas, se puede enlentecer el progreso, controlando y reduciendo el dolor además de aportar ayuda a la familia para sobrellevar la carga. (Ministerio de Salud, 2012)

### **Causas del cáncer.**

El cáncer se forma por la transformación de células normales en células tumorales en un proceso de varias etapas que suele consistir en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno. Estas alteraciones son el resultado de la interacción entre los factores genéticos del paciente con las tres siguientes categorías de agentes externos: (OMS, 2018)

- Carcinógenos físicos como las radiaciones ultravioletas e ionizantes
- Carcinógenos químicos como el amianto, los componentes del humo de tabaco, las aflatoxinas (contaminantes de los alimentos) y el arsénico (contaminantes del agua de bebidas)

- Carcinógenos biológicos como determinados virus, bacterias y parásitos

El envejecimiento es otro de los factores fundamentales en la aparición del cáncer. Su incidencia aumenta muchísimo con la edad, esto es muy probable que se deba a la acumulación de factores de riesgo de determinados tipos de cáncer. La acumulación general de los factores de riesgo se combina con la pérdida de eficacia de los mecanismos de reparación celular del organismo que suele ocurrir con la edad. (OMS, 2018)

### **Factores de riesgo del cáncer.**

El consumo de tabaco y de alcohol, la mala alimentación y la inactividad física son los principales factores de riesgo que causan el desarrollo del cáncer en el mundo. Algunas infecciones crónicas que son particularmente frecuentes en los países de ingresos medios y bajos son también factores de riesgo de contraer cáncer. Cerca del 15% de los casos de cáncer diagnosticados en el 2012 se deben a infecciones, especialmente las causadas por *Helicobacter pylori*, los papilomavirus humanos, los virus de la hepatitis B y la hepatitis C y el virus de Epstein-Barr. (OMS, 2018)

Los virus de la hepatitis B y la hepatitis C, además de algunos tipos de papilomavirus humanos, van a aumentar el riesgo de contraer el cáncer de hígado y el cáncer de cuello uterino, respectivamente. Asimismo, la infección por el VIH también va a aumentar considerablemente el riesgo de contraer determinados tipos de cáncer, como el cervicouterino. (OMS, 2018)

El cáncer puede ser causado por una deficiencia en minerales y una acidificación del cuerpo. La deficiencia de minerales y la acidificación debilitan el sistema hormonal, el tejido conectivo y el sistema inmune. Además, un metabolismo deficiente favorece el desarrollo

del cáncer, la acidificación y los problemas de salud crónicos, y generalmente es el resultado de un disturbio en la toma de minerales y su distribución. (Kopf, 2018)

Aunque se pueda recibir suficientes minerales de la comida, debido a la presencia de un desorden metabólico, no todos los minerales van a poder llegar a las células. Además, el estrés, la acidificación del cuerpo y las toxinas en el ambiente impiden el transporte de minerales a través de las membranas celulares. (Kopf, 2018)

### **Reducción en la carga de morbilidad por cáncer.**

Es posible evitar entre el 30 y 50% de los cánceres, para poder lograr esto, es necesario reducir los factores de riesgo y aplicar estrategias preventivas de base científica. La prevención abarca también lo que es la detección precoz de la enfermedad y el tratamiento de los pacientes. Si se obtiene una detección a tiempo y se trata de forma adecuada, las posibilidades de recuperación para muchos tipos de cáncer son excelentes. (OMS, 2018)

### ***Modificación y prevención de los factores de riesgo.***

La modificación o la prevención de los principales factores de riesgo posibilitan la reducción de forma significativa la carga de cáncer. Estos factores de riesgo incluyen: (OMS, 2018)

- El consumo de tabaco
- El exceso de peso o la obesidad
- La mala alimentación en donde se ingieren cantidades insuficientes de frutas y hortalizas
- La inactividad física
- El consumo de bebidas alcohólicas

- Las infecciones genitales por papilomavirus humano
- Las infecciones por los virus de las hepatitis o alguna otra infección oncogénica
- Las radiaciones ionizantes y ultravioleta
- La contaminación del aire de las ciudades
- El humo generado en los hogares por la quema de combustibles sólidos

Entre estos factores de riesgo, el tabaquismo es el factor de riesgo de cáncer más importante, el cual ocasiona aproximadamente el 22% de las muertes por cáncer a nivel mundial. (OMS, 2018)

### *Estrategias preventivas.*

Para la prevención del cáncer se pueden adoptar las siguientes medidas: (OMS, 2018)

- Evitar en lo posible los factores de riesgo mencionados en el punto anterior
- Vacunarse contra los papilomavirus humanos y contra el virus de la hepatitis B
- Controlar los riesgos profesionales
- Reducir la exposición a la radiación ultravioleta
- Reducir la exposición a la radiación ionizante (por motivos profesionales o durante la realización de pruebas de diagnóstico por la imagen)

La acción de vacunarse contra los papilomavirus humanos y contra el virus de la hepatitis B podrían prevenir 1 millón de casos de cáncer cada año. (OMS, 2018)

### *Detección temprana.*

La mortalidad a causa del cáncer se puede reducir si los casos se detectan y se tratan a tiempo. Las actividades de detección temprana se dividen en dos componentes: (OMS, 2018)

### *Diagnóstico temprano.*

Si el cáncer es diagnosticado de forma temprana, es más probable que el tratamiento sea eficaz. La probabilidad de supervivencia va a aumentar, la morbilidad se va a reducir y el tratamiento es más barato. El diagnóstico y el tratamiento precoces comportan mejoras notables en la vida de los pacientes. Este tratamiento va a abarcar tres pasos sucesivos, que se deben integrar y llevar a cabo oportunamente: (OMS, 2018)

- Conciencia del posible problema de salud y acceso a la atención médica
- Evaluación clínica, diagnóstico y estadificación
- Acceso al tratamiento

El diagnóstico temprano es de suma utilidad en todas las situaciones para la mayoría de tipos de cáncer. Cuando la enfermedad se diagnostica en una fase avanzada, no siempre es posible administrar un tratamiento curativo. No obstante, es posible elaborar programas que permitan reducir los retrasos y los obstáculos que impiden proporcionar los servicios de diagnóstico y de un tratamiento adecuado. (OMS, 2018)

### *El cribado.*

El objetivo que tiene el cribado o detección sistemática es de encontrar anomalías indicativas de un cáncer o de una lesión precancerosa cuando no ha producido síntomas, con

el fin de diagnosticar y tratar prontamente la enfermedad. Sus programas pueden ser muy eficaces para ciertos tipos de cáncer si se seleccionan y se utilizan las pruebas apropiadas. Se aplican paralelamente otras medidas en el contexto de la detección y se garantiza la calidad de las intervenciones. En general, estos programas son intervenciones de salud pública mucho más complejas que el diagnóstico temprano. (OMS, 2018)

Algunos ejemplos de métodos de cribado son: (OMS, 2018)

- La inspección visual con ácido acético para detectar el cáncer cervicouterino en entornos con pocos recursos
- Las pruebas de detección de los papilomavirus humanos que pueden causar cáncer cervicouterino
- La citología vaginal para el cribado del cáncer cervicouterino en entornos con ingresos medios y altos
- La mamografía para el cribado del cáncer de mama en entornos con ingresos altos

### **Tratamiento.**

Un diagnóstico correcto del cáncer es esencial para poder prescribir un tratamiento adecuado y eficaz, debido a que cada tipo de cáncer va a requerir un protocolo específico que puede abarcar una o más modalidades, como la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia. El primer importante paso es el determinar los objetivos del tratamiento o los cuidados paliativos. Los servicios médicos que se ofrecen deben ser integrados y centrados en las personas. El objetivo principal es curar el cáncer o prolongar la vida del paciente lo más que se pueda. También es importante el mejorar la calidad de vida, por medio de cuidados paliativos y apoyo psicosocial. (OMS, 2018)

***Posibilidades de curación de determinados tipos de cáncer cuando se detectan tempranamente.***

Algunos de los tipos de cáncer más frecuentes, como el cáncer de mama, el cáncer cervicouterino, el cáncer bucal o el cáncer colorrectal, tienen tasas de curación elevadas cuando estos son detectados de forma temprana y son tratados de acuerdo con las prácticas correctas. (OMS, 2018)

***Posibilidades de curación de otros tipos de cáncer.***

Las tasas de curación de otros tipos de cáncer, como las leucemias y los linfomas infantiles o los seminomas, también son elevadas si se tratan adecuadamente, a pesar de que las células cancerosas se hayan diseminado a otras partes del organismo. (OMS, 2018)

**Cuidados paliativos.**

El propósito de los cuidados paliativos no es de curar el cáncer, sino de aliviar los síntomas que este causa y mejorar la calidad de vida de los pacientes y de sus familias. Pueden ayudar a los pacientes a poder vivir de forma más confortable y son una necesidad humanitaria urgente para las personas de todo el mundo aquejadas de cáncer o de otras enfermedades crónicas mortales. (OMS, 2018)

Estos cuidados son necesarios sobre todo en los lugares donde hay una gran proporción de pacientes cuya enfermedad se encuentra en la fase avanzada y que tienen pocas probabilidades de poder curarse. Además, estos cuidados paliativos pueden aliviar los problemas físicos, psicosociales y espirituales de más del 90% de los enfermos con cáncer avanzado. (OMS, 2018)

### ***Estrategias de cuidados paliativos.***

Las estrategias eficaces de salud pública van a abarcar lo que es la atención fuera de los centros de salud y en el propio hogar son esenciales para ofrecer servicios de cuidados paliativos y de alivio del dolor, los cuales pueden ser de ayuda para los enfermos y a sus familias en los entornos con pocos recursos. Además, el tratamiento del dolor moderado a intenso a causa del cáncer, el cual aqueja a más de 80% de los enfermos oncológicos en fase terminal, requiere de forma obligatoria una mejora del acceso al tratamiento con morfina por vía oral. (OMS, 2018)

### **Fisiopatología.**

La invasión cancerosa va a estar relacionada con la destrucción activa de los tejidos intersticiales y vasos normales o tumorales adyacentes, además de que ocurren hemorragias, zimógenos de la coagulación se encuentra con el factor tisular y los coágulos de fibrina se forman de forma inmediatamente in situ para poder detener el sangrado. Estos coágulos van a ser reemplazados después por colágeno, como en el proceso normal para la curación de heridas. (Matsumura & Tarin, 2019)

Aunque hay algunas similitudes entre la curación de heridas y los mecanismos que implican la estroma inducida por el cáncer, una diferencia fundamental entre ambos es que la formación de coágulos de fibrina en el cáncer tiene un tiempo de sobrevivencia igual que las células cancerígenas en el cuerpo. Por lo tanto, el “ciclo maligno de la coagulación de la sangre” es un proceso repetitivo versátil de generación de estroma de cáncer que consiste en la invasión del cáncer en los vasos, hemorragia, formación de fibrina insoluble y reemplazo con tejido colágeno. (Matsumura & Tarin, 2019)

Debido a esto, la coagulación sanguínea inducida por el cáncer genera un estroma tumoral rico en fibrina insoluble que va a causar una barrera la cual impide que el sistema de administración de fármacos llegue a las células cancerosas. Sin embargo, el efecto mejorado de permeabilidad y retención sobre la dinámica de fluidos en los tejidos tumorales se puede considerar para permitir que los agentes terapéuticos dirigidos por macromoléculas lleguen a las células malignas a través del denso estroma tumoral. (Matsumura & Tarin, 2019)

El cáncer en el año 1838, se describió como un tejido canceroso que estaba conformado por células con una morfología alterada, y se postuló que la causa de esta enfermedad yacía en lesiones celulares. En la actualidad, el cáncer es considerado como un desorden de células las cuales se dividen anormalmente, lo que lleva a la formación de agregados que crecen dañando tejidos vecinos, se nutren del organismo y alteran su fisiología. Además, estas células tienen la habilidad de migrar e invadir tejidos lejanos, donde continúan su crecimiento originando una metástasis, la cual puede ser la causa de muerte en muchas ocasiones en los individuos afectados. (Sánchez N., 2013)

Según Sánchez en el 2013, el proceso donde las células normales se convierten en cancerosas se le conoce como carcinogénesis. Por medio de este estudio se estableció que la transformación progresiva de células normales a derivados altamente malignos se originaba en alteraciones en el material genético. Estas mutaciones le dan la capacidad a una célula de dividirse a una tasa mayor que su cohorte y generar una descendencia que conserva la mutación (clones), donde luego las hijas acumulan información y diversas mutaciones que generan distintos clones.

Estos clones presentan mayores capacidades de supervivencia y crecimiento, ventajas proliferativas con respecto a su contraparte normal que va a permitir generar un clon neoplásico persistente. Por lo general, las células del sistema inmune son capaces de eliminar las células tumorales por medio de un proceso conocido como inmunovigilancia tumoral. Sin

embargo, algunos de los clones pueden obtener nuevas capacidades que les permiten evadir estos mecanismos de control y poder desarrollar una neoplasia. (Sánchez N., 2013)

En una célula normal ocurre diariamente alrededor de 20 000 eventos que dañan el ADN y cerca de 10 000 errores de replicación. Las células poseen mecanismos complejos y a veces redundantes para la reparación de alteraciones o daño en el ADN, donde se involucra los genes de reparación del ADN. Hay alrededor de 153 genes los cuales participan de forma directa en la reparación del ADN, cuyos principales mecanismos incluyen: (Sánchez N., 2013)

- La reparación del mal pareamiento
- Reparación por escisión de base o nucleótido
- Unión de extremos no homólogos
- Recombinación homóloga

Algunos ejemplos de estos genes son BRCA1 y 2 (relacionados con el cáncer de mama y cáncer de ovarios) y MSH2, MLH1 Y MSH6 (relacionados con el cáncer colorrectal hereditario no poliposo). Cuando se da mutaciones en estos genes, la disfunción de las proteínas que codifican hace a las células más sensibles a los agentes que dañan el ADN y a la adquisición y acumulación de nuevas mutaciones que van a favorecer la carcinogénesis. Algunos individuos son portadores de heterocigotas de estos genes, causando una mayor susceptibilidad de desarrollar distintos tipos de cáncer. (Sánchez N., 2013)

Para que las mutaciones iniciadoras o promotoras de tumores puedan persistir en una célula y poder dar origen a un clon tumoral, a nivel de la célula y su microambiente deben darse dos eventos fundamentales que son comunes a todos los tipos tumorales: (Sánchez N., 2013)

## 1. Inestabilidad genómica y mutaciones

La presencia y acumulación de las mutaciones las cuales son responsables de la progresión tumoral, está favorecida por un estado de inestabilidad genómica en las células tumorales. Esta es una característica común de la gran mayoría de los tumores que acelera la acumulación de los cambios genéticos. Por lo general, la inestabilidad genómica se manifiesta como grandes aberraciones cromosómicas y cambios en la ploidia, aunque también pueden notarse pequeños cambios a nivel nucleotídico, con inserciones, deleciones o sustituciones de nucleótidos. (Sánchez N., 2013)

Las aberraciones cromosómicas ocurren de manera temprana durante la transformación maligna, mientras que la inestabilidad genómica promueve la adquisición de capacidades que van a favorecer la progresión tumoral. En las células normales se encuentran varios mecanismos que controlan la acumulación de mutaciones que ocurren de manera espontánea: la detección del ciclo celular, la reparación del ADN y la eventual destrucción de una célula muy dañada por medio de apoptosis. (Sánchez N., 2013)

En el proceso de apoptosis participan las proteínas de los genes reparadores del ADN y los genes supresores de tumores, donde se puede encontrar la proteína p53, el cual cumple un papel fundamental por lo que es conocida como el guardián del genoma. En general, las células tumorales acumulan una gran cantidad de mutaciones ya que la tasa de mutaciones en ellas es mayor, producto de una mayor sensibilidad a agentes mutagénicos y/o fallas en uno o más puntos en el control de la integridad genética ocasionadas por mutaciones en genes supresores de tumor o reparadores del ADN, por lo que la célula defectuosa no puede inducir apoptosis. (Sánchez N., 2013)

Hay ciertas condiciones hereditarias que van a favorecer el desarrollo de las mutaciones. En el síndrome de Lynch, los pacientes heredan los genes reparadores del ADN

mutados. Debido a esta falla, las secuencias génicas no son preservadas correctamente durante la replicación y se generan nuevos fragmentos microsátélites, generando un estado de inestabilidad microsatelital (MSI). Estos pacientes van a presentar un status basal de mutaciones en sus células que puede llevar al desarrollo de diversos tipos de tumores (colon, endometrio, ovario, estómago, entre otros). (Sánchez N., 2013)

Concomitante con la falla en los mecanismos de control, la pérdida del ADN de los telómeros (secuencias de ADN localizadas en los extremos de los cromosomas) es otra fuente de inestabilidad genómica, por lo que se da alteraciones en el cariotipo de las células tumorales como amplificación o delección de segmentos de cromosomas. (Sánchez N., 2013)

## 2. Inflamación tumorigénica

Los tejidos normales del organismo están compuestos por distintos tipos de células. En el caso de los tumores, los que interactúan con las células cancerosas son un conjunto de células que colaboran con el crecimiento tumoral, proporcionando el soporte funcional y nutricional, esto se le conoce con el nombre de microambiente tumoral. Dentro de estas, se puede encontrar fibroblastos anormales, células endoteliales y el sistema inmune innato y adaptativo. (Sánchez N., 2013)

Las células del sistema inmune son las principales responsables de la inmunovigilancia tumoral y la eliminación de los clones tumorales. Sin embargo, durante este proceso se produce un estado de inflamación crónica mediado principalmente por macrófagos y mastocitos que infiltran el tumor y producen factores los cuales promueven el crecimiento tumoral en todas sus etapas. (Sánchez N., 2013)

Por otra parte, la inflamación promueve la iniciación tumoral al generar un estrés genotóxico, que favorecen las nuevas mutaciones; participar en la promoción al inducir la proliferación tumoral y a la progresión tumoral al incrementar la producción de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) alrededor del tumor y la invasión tisular al favorecer la extravasación celular, lo que lleva a facilitar el desarrollo de la metástasis. Los factores producidos por células inmunes como los factores proangiogénicos y de crecimiento, enzimas modificadoras de la matriz extracelular y otras señales son capaces de inducir las capacidades de las células tumorales y se han descrito como eventuales blancos terapéuticos. (Sánchez N., 2013)

### ***Capacidades comunes de las células tumorales.***

A pesar de las diversas entidades clínicas agrupadas como cáncer, es posible identificar ciertas características comunes de las células tumorales que ayudan a entender la enfermedad y el desarrollo de nuevas estrategias clínicas comunes para su manejo. En el 2000, Hanahan y Weinberg describieron 6 características que son compartidas por las células tumorales: (Sánchez N., 2013)

#### **1. Independencia de señales de crecimiento**

Una de las características más evidentes que tienen las células tumorales es su alta tasa de proliferación. A diferencia de los tejidos normales, se pierde la homeostasis el cual es el que regula cuidadosamente la entrada al ciclo de división celular por ende, el número de células y la arquitectura y la función del tejido. (Sánchez N., 2013)

Normalmente, las células son estimuladas por señales externas de proliferación (principalmente factores de crecimiento) que activan receptores en la superficie celular, los cuales contienen típicamente dominios de tirosina quinasa intracelular. Esto permite activar

consecutivamente las vías de señalización intracelular que regulan la progresión por el ciclo celular, el crecimiento celular, favoreciendo la supervivencia celular. (Sánchez N., 2013)

En las células tumorales se observan mutaciones en los genes involucrados en las vías de señalización (en general oncogenes) las cuales mantienen de forma activa la proliferación de manera anormal por uno o varios de los siguientes mecanismos: (Sánchez N., 2013)

- Sintetizan o estimulan en células vecinas la síntesis de ligandos similares a los factores de crecimiento que estimulan a la célula tumoral
- Expresan nuevos receptores de membrana que responden a las señales proliferativas presentes en el entorno y/o sintetizados por la misma célula
- Aumentan la expresión de receptores tirosina quinasa en la superficie, volviéndose hipersensibles
- Presentan mutaciones en los receptores de superficie o en las proteínas de la vía de señalización río abajo del receptor, manteniéndolas constitutivamente activas
- Presentan mutaciones en las proteínas encargadas de la retroalimentación negativa que permite la atenuación de la señal proliferativa

## 2. Insensibilidad a estímulos que inhiben el crecimiento

La tasa de proliferación aumentada de las células tumorales también está favorecida por la evasión de los mecanismos de regulación negativa de la división celular, controlados por los genes supresores de tumor. Estos actúan a distintos niveles, limitando el crecimiento tumoral y la proliferación. (Sánchez N., 2013)

Existen distintas vías de regulación que actúan de manera concertada y complementaria, los cuales puede en ciertos casos suplir la ausencia de algunas de ellas tras mutaciones que causan pérdida de función. Dentro de estas, se han estudiado ampliamente

dos genes por sus comunes mutaciones en varios tipos de tumores: RB (asociado a retinoblastoma) y TP53. (Sánchez N., 2013)

La proteína RB está integrada con señales externas e internas de proliferación, la cual decide si la célula está en condiciones de progresar en el ciclo celular. Además regula la expresión génica de proteínas que participan en la mitosis. Las mutaciones en esta proteína están en un 100% de los retinoblastomas y en una menor proporción en el cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de hígado y cáncer de esófago. (Sánchez N., 2013)

Por otro lado, el p53 censa distintas formas de estrés intracelular que activan dos vías principales de respuesta: arresto en el ciclo celular en la transición G1/S para permitir la reparación del ADN o la apoptosis cuando hay mucho daño o es irreparable. P53 se encuentra mutado en alrededor del 50% de los tumores humanos, esto se puede deber a la exposición a agentes cancerígenos como radiación, químicos y virus como el papiloma humano (HPV). Sin embargo, si se encuentra funcional, produce una buena respuesta a la terapia de pacientes que reciben tratamiento que inducen apoptosis. (Sánchez N., 2013)

Algunos heredan un alelo mutado y otro funcional del gen p53 (heterocigotos), lo que lleva al desarrollo de diversos tumores en la edad adulta, condición conocida como síndrome de Li-Fraumeni. Estos pacientes tienen el 25% más de probabilidad en desarrollar un tumor maligno que se produce cuando ocurre la mutación del alelo normal del gen. Este síndrome es relacionado con una alta incidencia de cáncer de mama, tumores cerebrales, leucemia, sarcomas y carcinoma adrenocortical. La mutación del p53 activa la tumorigénesis al perder su actividad supresora de tumor. (Sánchez N., 2013)

### 3. Invasividad y metástasis

El crecimiento de los tumores no depende sólo de la división de las células que lo componen, también está condicionado por la tasa de muerte celular. La disminución de células se da principalmente por apoptosis, el cual se da por diversos estímulos, los cuales influyen en vías moleculares comunes y que culmina con la activación de un grupo de cisteínas proteasas llamadas caspasas, las cuales llevan a cabo la degradación celular hasta formar pequeños corpúsculos (cuerpos apoptóticos), fagocitados por otras células. En las células humanas se describen 2 distintas vías apoptóticas: (Sánchez N., 2013)

1. Vía de receptores de muerte o extrínseca: activada en la membrana plasmática tras la unión de miembros de la superfamilia de receptores de factor de necrosis tumoral (TNF)
2. Vía mitocondrial o intrínseca: activada por noxas internas y regulada por proteínas de la familia Bcl-2, conformada por proteínas que inhiben la apoptosis (anti-apoptóticas) y otras que la promueven (pro-apoptótica), y su balance permite la supervivencia o la muerte celular ante estímulos apoptóticos.

Las células tumorales han desarrollado mecanismo que les permiten poder evadir la apoptosis: (Sánchez N., 2013)

- Alteración en el balance de proteínas pro- y anti-apoptóticas
- Disminución de la actividad de las caspasas
- Falla en la señalización del receptor de muerte

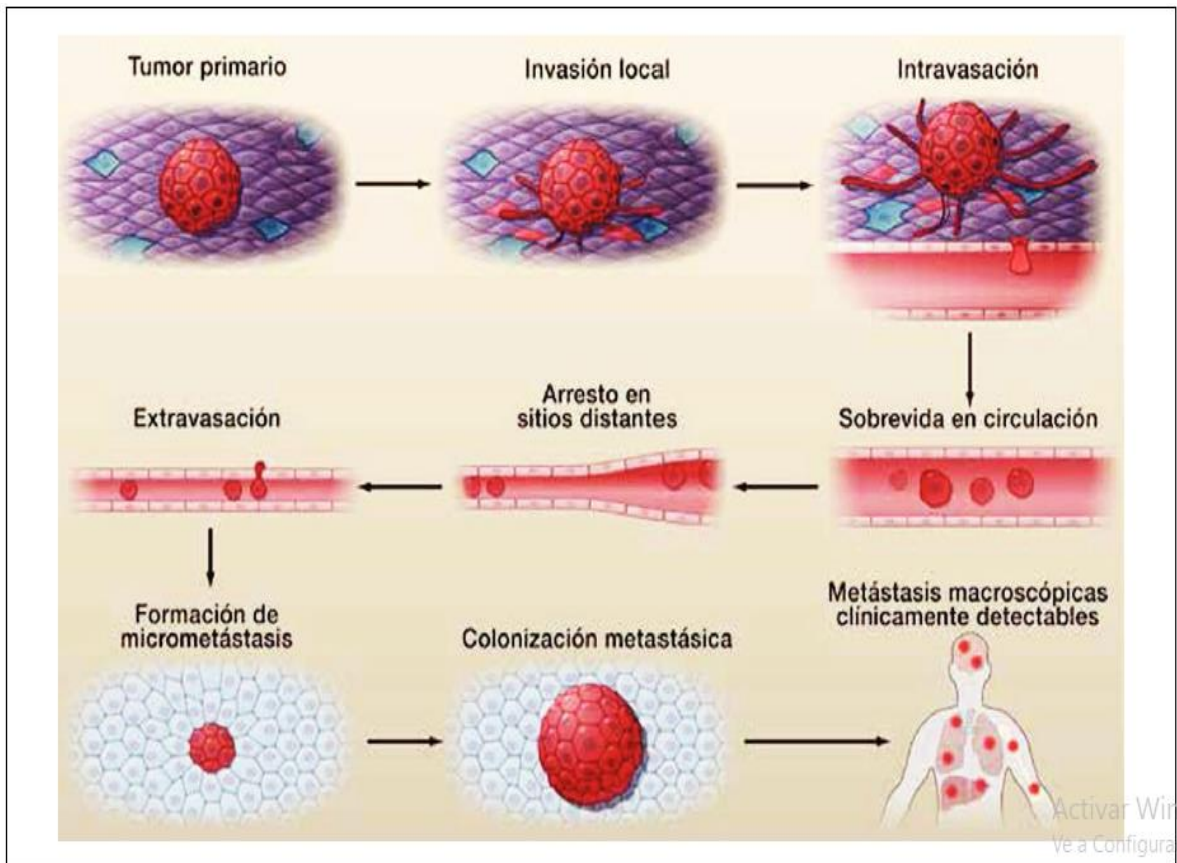
#### 4. Evasión de apoptosis

La mayor parte de las muertes asociadas a los tumores sólidos se deben a la diseminación a distancia de las células tumorales y el consecuente desarrollo de la metástasis. Del tumor primario, sólo algunas células adquieren las mutaciones que les permiten desarrollar el potencial de invadir el tejido que las rodea y posteriormente a sitios distantes. Dentro de estas, la mejor caracterizada es la que provoca la disminución de la expresión de E-cadherina en carcinomas, la cual es una proteína fundamental en la adhesividad con otras células y con la matriz extracelular (MEC) por lo que se pierde el anclaje al epitelio de las células tumorales. (Sánchez N., 2013)

Las células que tienen la capacidad invasiva, cambian su fenotipo haciéndose más parecidas a las células mesenquimáticas, en un proceso denominado transición epitelio-mesenquimático (TEM). Estas pierden las uniones adherentes, cambian su morfología epitelial pareciéndose a los fibroblastos, aumentan la expresión de enzimas que degradan la MEC y aumentan su movilidad, favoreciendo la invasión. Por otra parte, los fibroblastos que rodean las células tumorales también se modifican, favoreciendo el proceso carcinogénico y TEM, produciendo un microambiente pro-tumoral llamado estroma reactivo. (Sánchez N., 2013)

El establecimiento de una metástasis ocurre en una serie de pasos consecutivos denominados cascada invasión-metástasis (Figura 1). Empezando en el tumor primario, las células comienzan la invasión local, continuando con la intravasación en vasos sanguíneos o linfáticos y tránsito a través de estas vías, la salida de las células desde estos vasos y entrada al parénquima de tejidos distantes (extravasación), terminando con la formación de pequeños nódulos de células cancerosas (micrometástasis) que crecen hasta desarrollar tumores macroscópicos detectables (colonización). (Sánchez N., 2013)

**Figura 1. Cascada invasión-metástasis.**



Nota: Sánchez N., 2013, p. 559

## 5. Potencial ilimitado de replicación

La mayor parte de las células pueden pasar por un número limitado de divisiones celulares, conocido como límite de Hayflick. Las células al alcanzar este punto, pueden entrar en dos estados no-proliferativos: la senescencia y la muerte por apoptosis. En los extremos de los cromosomas hay secuencias múltiples denominados telómeros, los cuales se acortan progresivamente en cada división celular hasta un punto que amenaza la estabilidad celular. Solo ciertas células como las células germinales reproductivas, pueden sobrepasar este límite

y dividirse de forma indefinida, al igual que las células tumores, esto se le conoce como inmortalización. (Sánchez N., 2013)

En estas células se presenta la proteína telomerasa, una ADN polimerasa que adiciona segmentos repetitivos a los extremos del ADN telomérico, evitando su acortamiento. Esta se encuentra ausente en la mayoría de las células del organismo pero se expresa de manera funcional en cerca de un 90% de las células tumorales espontáneamente inmortalizadas. Su expresión junto a mutaciones que inactivan la función del p53, evitan la crisis celular y la muerte o senescencia de las células tumorales. (Sánchez N., 2013)

## 6. Angiogénesis sostenida

Durante el desarrollo, la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes o angiogénesis es necesario para suplir de nutrientes y oxígeno a los tejidos en formación. En el cáncer, la estimulación de la angiogénesis va a favorecer el crecimiento tumoral y la metástasis. La angiogénesis está regulada por diversas vías que participan moléculas anti- y proangiogénicos que en tejidos normales se encuentran en balance. (Sánchez N., 2013)

La pérdida del balance en el tejido tumoral va a favorecer el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de células precursoras endoteliales. El crecimiento del tumor genera hipoxia local que funciona como estímulo para la producción de citoquinas angiogénicas como VEGF, factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF-2) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-  $\alpha$ ), entre otras. (Sánchez N., 2013)

## **Tipos de cáncer.**

Muchos cánceres forman los denominados tumores sólidos, que son masas de tejido. Sin embargo, los cánceres de origen sanguíneo, como las leucemias, en general no forman tumores sólidos. (Instituto Nacional Del Cáncer, 2015) También existen dos categorías de cánceres que determinan su nivel de peligro para la salud del paciente:

- Los tumores benignos son los que crecen a un ritmo lento y no se diseminan ni infiltran los tejidos vecinos. (Puente & De Velasco, 2019) Sin embargo, hay ocasiones en donde estos tumores pueden ser bastante grandes, por lo que se extirpan y generalmente no vuelven a crecer. Por otra parte, los tumores benignos en el cerebro si pueden presentar un peligro para la vida. (Instituto Nacional Del Cáncer, 2015)
- Los tumores malignos son los que tienen un crecimiento descontrolado que puede extenderse a los tejidos cercanos o invadirlos, debido a esto, las células cancerosas pueden desprenderse e invadir otros lugares del cuerpo por medio del sistema circulatorio o del sistema linfático y formar un nuevo tumor. Estos vuelven a crecer aunque se extirpen. (Instituto Nacional Del Cáncer, 2015)

Además de estas categorías, están los tipos de cánceres que son nombrados con respecto al tejido u órgano en que se formaron originalmente. Por la gran cantidad de zonas que tiene el cuerpo humano, estos tipos de cánceres se agrupan de forma sintética según el tejido de origen: (Puente & De Velasco, 2019)

- Carcinoma: según el Instituto Nacional del Cáncer, son aquellos tipos de cáncer que se inicia por tejidos que recubren órganos internos o en la piel, es así como pueden invadir tejidos y órganos y formar metástasis. Son los que se

originan a partir de células epiteliales, las cuales tapizan la superficie de los órganos, glándulas o estructuras corporales. Estos representan más del 80% del total de los cánceres. (Puente & De Velasco, 2019)

- **Sarcoma:** se forman a partir del tejido conectivo o conjuntivo, que se derivan los músculos, los huesos, los cartílagos o el tejido graso. Los sarcomas óseos son el tipo más frecuente. (Puente & De Velasco, 2019) El sarcoma se caracteriza por tener escaso estroma de tejido conectivo, es decir, es un cáncer del tejido mesenquimatoso (tejido de sostén). Por lo que son carnosos y pueden desarrollarse tanto en niños como en adultos en cualquier parte del cuerpo, como tejido óseo o blando. (Albín, 2020, p.117)
- **Leucemia:** su origen está en la médula ósea, el cual se encarga de mantener la producción de glóbulos rojos, blancos y plaquetas. Su alteración desencadena lo que sería anemia, infecciones y alteraciones de la coagulación (sangrados o trombosis), respectivamente. (Puente & De Velasco, 2019)
- **Linfoma y mieloma:** ambos se originan en las células del sistema inmunitario. El mieloma o mieloma múltiple, es un cáncer de células plasmáticas. Por lo que las células crecen fuera de control y se vuelven cancerosas. (American Cancer Society, 2018) El linfoma se origina en las células sanas del sistema linfático, es decir, el cáncer ocurre cuando cambian y crecen sin control, así es como puede formar un tumor y comprender diferentes partes del sistema linfático. (Cancer.net, 2019)
- **Cánceres cerebrales y de la médula espinal:** según la Sociedad Americana Contra El Cáncer (2020), este tipo de cáncer surge a partir de masas anormales en la médula espinal o en el encéfalo, donde crecen sin control. Algunos son benignos, pero otros pueden crecer y diseminarse.

A diferencia de las células cancerígenas, las células normales aparte de tener un control en su división, tienen un proceso llamado apoptosis en donde la célula, al desarrollar mutación o alguna otra alteración que no pueden ser reparadas, activan el programa de muerte celular para poder controlar su desarrollo y crecimiento; función que las células cancerosas no realizan y esto resulta en su reproducción descontrolada. (Puente & De Velasco, 2019) Además, las células cancerosas son menos especializadas, es decir, no tienen una función específica a diferencia de las células normales maduras. (Instituto Nacional Del Cáncer, 2015)

Las células cancerosas aparte de tener una división celular descontrolada y poder invadir diferentes zonas del cuerpo humano, también tiene la capacidad de influir en las células normales, sus moléculas, el cual se le conoce como el microambiente. Por ejemplo, las células cancerosas pueden inducir a células normales cercanas a crear vasos sanguíneos que les suministren oxígeno y nutrientes para su crecimiento y el retiro de productos de desecho de los tumores. (Instituto Nacional Del Cáncer, 2015)

Las células cancerosas no solo se aprovecha de las células normales para alimentarse y crecer, también evade el sistema inmunitario, el cual es una red de órganos, tejidos y células especializadas en proteger al cuerpo de infecciones y otras enfermedades eliminando las células dañadas o anormales. Las células cancerosas son capaces de evadir el sistema inmune al “escondarse”, en otras palabras, se hacen pasar por una célula normal y el sistema inmune no es capaz de detectarlo. (Instituto Nacional Del Cáncer, 2015)

### **Cáncer en Costa Rica.**

Un artículo de la Nación (2018), el cual está basado en un estudio del Registro Nacional de Tumores del Ministerio de Salud y del Instituto Nacional de Estadística y Censos, resaltan que cada año; cerca de 11 500 costarricenses recibirán la noticia de que

tienen cáncer, otros 5 000 morirán por culpa de esta enfermedad. Asimismo, el 21.5% de los fallecimientos reportados es por causa de cáncer. Los tumores malignos según el artículo que más vidas cobra en Costa Rica están relacionados con los órganos digestivos, especialmente con el estómago. (párr. 1, 2, 3)

## **Oncología**

La oncología es la rama especialista en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer. La oncología incluye la radio-oncología que trata sobre el uso de radioterapia para tratar el cáncer, además de la oncología médica basada en la quimioterapia, terapia con hormonas y otros medicamentos, asimismo también la oncología quirúrgica forma parte de esta rama de la medicina utilizando los medios de cirugía y otros procedimientos para tratar el cáncer. Es importante que también es responsable de la identificación de los factores de riesgo que aumentan las tasas de cáncer en la población para prevenirlo oportunamente. (National Cancer Institute, 2019, párr. 1)

### **Diagnóstico.**

Según Gale (2018), nos menciona en su manual MSD que se puede empezar a realizar un diagnóstico a partir de la anamnesis y la exploración física, pero la forma para confirmarlo es por medio de la biopsia y examen histopatológico del tumor. Es así que la primera indicación es un resultado de la prueba de laboratorio que se obtiene anormal, un ejemplo es la anemia por cáncer de colon. (párr. 1)

### **Paciente Oncológico.**

El impacto que produce la enfermedad oncológica en la población no es solo para los pacientes que sufren la enfermedad sino a todo el entorno. La afectación de la salud tanto

para los pacientes como a los familiares es primordial para el correcto cuidado del personal sanitario. (Folch, et al., 2016, p. 2)

El paciente oncológico debe recibir ayuda por parte de un equipo que incluya los médicos oncológicos, cirujanos, radioterapeutas y especialistas en cuidados paliativos además de enfermeras, psicólogos, nutricionistas, trabajadores sociales, farmacéuticos y nutricionistas que dan asistencia en la atención de la salud. Para generar una atención integral en la coordinación de servicios asistenciales durante el proceso. (Molina, 2016, p. 6)

### **Emociones y manejo del paciente oncológico.**

Según Piqueras (2009), nos menciona que los pacientes no solo presentan problemas físicos, además existe una elevada presencia de trastornos psicopatológicos, síntomas de ansiedad, depresión y malestar emocional. Sin embargo, las necesidades emocionales, se centran en: poder expresar los temores y las preocupaciones, no sentirse desamparado y recibir apoyo para afrontar la situación de la mejor manera posible (párr. 16, 17).

Por lo tanto, es de importancia el cuidado del paciente y de su familia, con énfasis en el cuidado humanizado, cálido, seguro y en base a los más estrictos estándares de atención y cobertura. (Díaz F., Gattas N., López C., & Tapia M., 2013) El profesional de salud va a convertirse en un pilar fundamental en el día a día de los pacientes en su lucha contra la enfermedad, donde se establece una relación especial entre las personas involucradas, además de una atención de calidad desde el punto de vista técnico para evitar sufrimientos innecesarios y mejorar la calidad de vida del paciente, un trato humanizado y personalizado, incluso delicado en la parte emocional. (González, et al., 2011)

## **Protocolos y tratamiento del cáncer**

El objetivo de los programas de diagnóstico y tratamiento sobre el cáncer es curar o prolongar considerablemente la vida de cada paciente, así de garantizar la mejor calidad de vida posible a quienes llegan a sobrevivir la enfermedad. Además de un adecuado tratamiento para cada tipo de cáncer, dichos tratamientos son eficientes porque: funcionan de forma continua y equitativa, se vinculan a sistemas de detección precoz, respetan normas de atención basadas en datos probatorios y aplicar un enfoque multidisciplinario. (OMS, 2019)

### **Manejo del cáncer en Costa Rica.**

Según la Caja Costarricense de Seguro Social (2013), en la población costarricense hay cinco tipos de cáncer basados en la incidencia y mortalidad: piel, gástrico, próstata, mama y cérvix. Se realizó este estudio con el fin de garantizar el uso de recursos del país y aumentar las tasas de supervivencia. Para cada caso la institución establece reglas que se deben seguir para la evaluación de las lesiones cancerosas, además existen algoritmos para los diferentes tipos de cáncer, para el correcto abordaje.

### **Salud pública en Costa Rica.**

En Costa Rica, la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), se encarga de fortalecer el desarrollo de la atención de los cánceres primordiales del país. Por medio de estrategias de tratamiento, promoción, prevención, detección temprana, entre otros. Algunas de ellas se basan a través de proyectos como: el fortalecimiento de la atención integral del cáncer, declaración del cáncer como prioridad e interés institucional, asimismo también existen fuentes de información sobre la vigilancia en materia de cáncer como el Registro Nacional de Tumores y Sistemas de Información, que manejan un control de egresos, ingresos, procedimientos, incapacidades y medicamentos. (Ministerio de Salud, 2012)

## **Abordaje terapéutico.**

Cuando se tiene la sospecha que un paciente tiene cáncer y se confirma por medio de exámenes de laboratorio, se desarrolla la necesidad de un equipo multidisciplinario para crear un plan de tratamiento. Este grupo lo conforman profesionales de la salud, auxiliares médicos, enfermeros, oncólogos, farmacéuticos y nutricionistas. El tipo de tratamiento va a depender del cáncer que padece y así se puede hacer una combinación de los tratamientos para obtener mejores resultados. Entre los tratamientos más utilizados son: cirugías, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida y terapia con hormonas. (Instituto Nacional del Cáncer, 2020)

## **Cáncer de pulmón**

### **El pulmón.**

#### ***Anatomía del pulmón.***

El aparato respiratorio es el sistema en donde están ubicados los pulmones y se realizan funciones importantes como el intercambio de gases entre el aire y la sangre circulante, lleva el aire hasta las superficies de intercambio pulmonar y lo expulsa después, protege las superficies respiratorias contra la deshidratación, los cambios de temperatura y otras variaciones ambientales, protege el aparato respiratorio y otros tejidos contra microorganismos patógenos que se encuentran en el ambiente, es donde se produce el sonido del habla, el canto y la comunicación no verbal, y ayuda a regular la volemia y la presión arterial y a controlar el pH de los líquidos del organismo. (Martini, Timmons, & Tallitsch, 2009)

Las células obtienen energía por medio del metabolismo aerobio, el cual consume oxígeno y genera anhídrido carbónico, que es eliminado por el aparato respiratorio. El aparato respiratorio está compuesto por la nariz, la cavidad y los senos nasales, la faringe, la laringe, la tráquea y los conductos de menor calibre que conducen a las superficies pulmonares de intercambio gaseoso. Las vías respiratorias están compuestas por los conductos los cuales son los que transportan el aire de entrada y salida de la superficie. (Martini, Timmons, & Tallitsch, 2009)

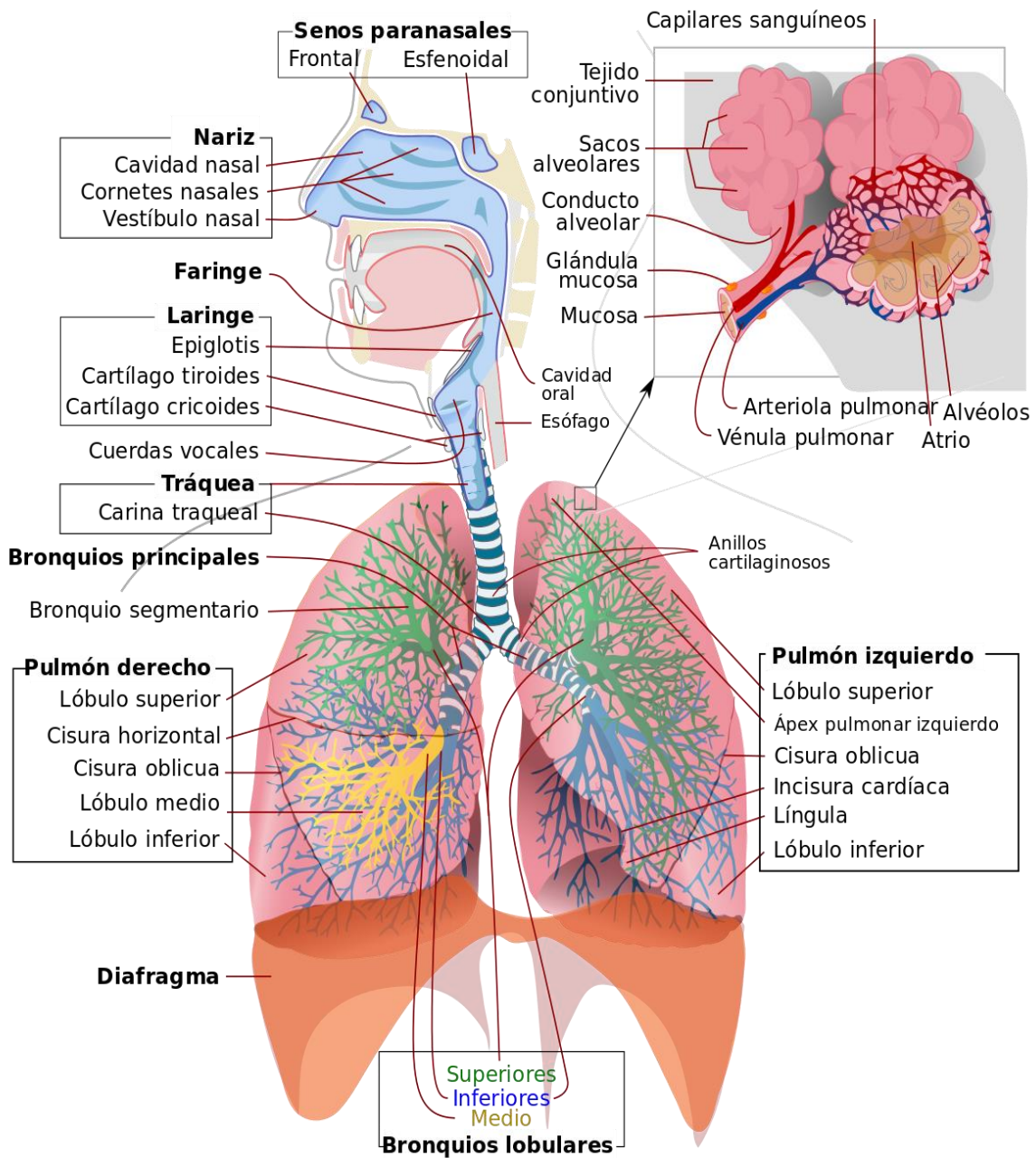
Las vías respiratorias están divididas en vías respiratorias superiores e inferiores (Figura 2). Las vías respiratorias superiores están compuestas por la nariz, la cavidad nasal, los senos paranasales y la faringe. Su función consiste en filtrar, calentar y humidificar el aire, protegiendo las superficies de conducción e intercambio de las vías respiratorias inferiores contra los microorganismos patógenos y las condiciones ambientales extremas. Las vías respiratorias inferiores son la laringe, la tráquea, los bronquios y los pulmones; donde los bronquiolos pulmonares y los alvéolos es en donde se da el intercambio de gases. (Martini, Timmons, & Tallitsch, 2009)

El aparato respiratorio tiene un epitelio cilíndrico, pseudoestratificado, ciliado, con numerosas células mucosas, el cual cubre las vías respiratorias con excepción de la parte inferior de la faringe, los conductos de menor calibre y los alvéolos. La parte inferior de la faringe tiene un epitelio escamoso estratificado, el cual la protege contra la abrasión y los ataques químicos. Esta parte conduce el aire a la laringe y también dirige los alimentos al esófago. (Martini, Timmons, & Tallitsch, 2009)

El aire que entra en las vías respiratorias es filtrado para eliminar los contaminantes que este podría tener. El mecanismo de filtración respiratorio se le conoce como sistema de defensa respiratorio, donde la cavidad nasal elimina prácticamente todas las partículas de un tamaño de 10  $\mu\text{m}$  del aire inspirado y las partículas que tienen un mayor tamaño son

eliminadas por unos pelos rígidos conocidos como vibrisas que se encuentran dentro de la nariz. (Martini, Timmons, & Tallitsch, 2009)

**Figura 2. Vías respiratorias superiores e inferiores.**

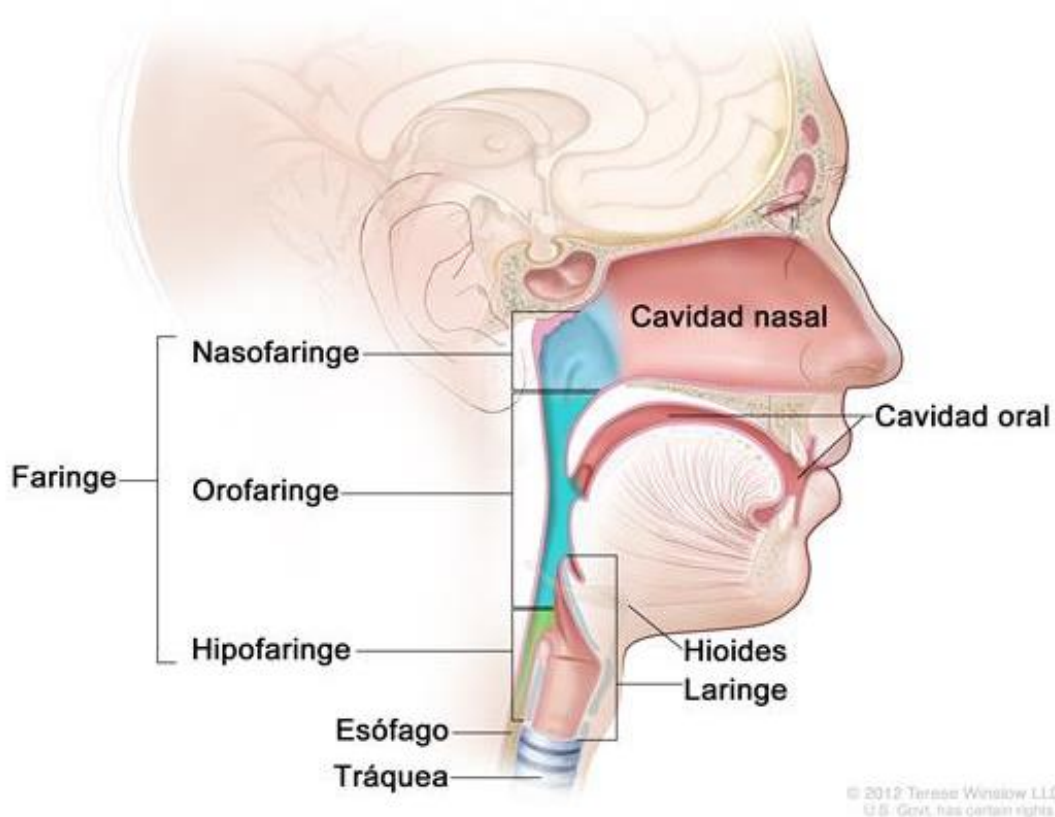


Nota: Palacios, 2017, p. 36

La nariz es la principal vía de entrada de aire al aparato respiratorio, en donde el aire es filtrado, calentado y humidificado en la cavidad nasal para que pase a la faringe. La faringe es el conducto que comunica la nariz, la boca y la garganta, por lo que esta forma parte tanto del aparato respiratorio como del digestivo. La faringe se divide en (Figura 3): (Martini, Timmons, & Tallitsch, 2009)

- Nasofaringe: es la parte superior de la faringe y se encuentran la amígdala faríngea y las aberturas de los conductos auditivos.
- Orofaringe: es la parte central de la faringe, se extiende entre el paladar blando y la base de la lengua.
- Laringofaringe: es la parte inferior de la faringe, en donde su epitelio al igual que el de la orofaringe, puede resistir la abrasión mecánica, los ataques químicos y la invasión de microorganismos patógenos.

**Figura 3. Anatomía de la faringe.**



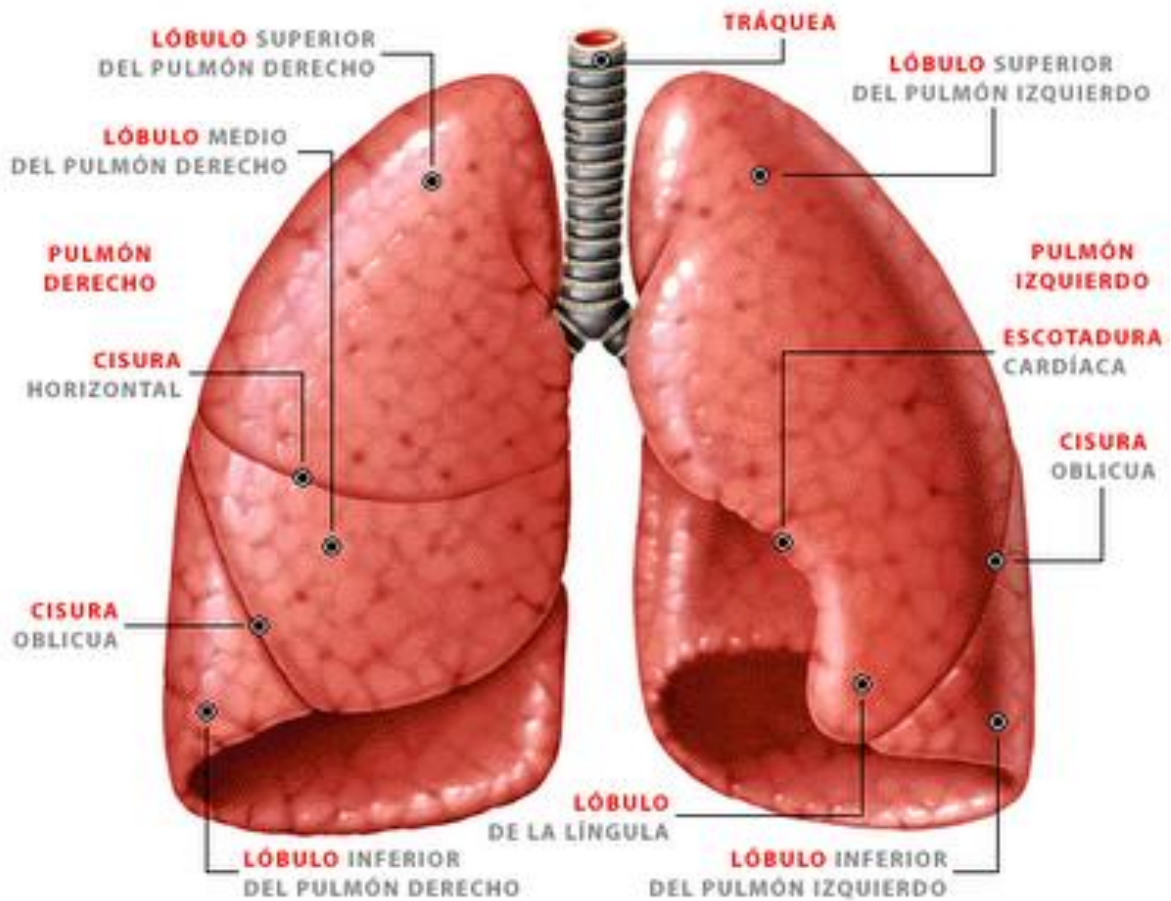
Nota: Cao, 2016, p. 9

Después de la faringe, el aire pasa por la laringe, el cual es la zona en donde se encuentran las cuerdas vocales. Posterior a la laringe, se encuentra la tráquea que se contrae cuando se da el reflejo de deglución y luego vuelve a su posición normal para que el aire llegue a los bronquios principales, derecho e izquierdo, que están conectados con el pulmón derecho y el pulmón izquierdo, respectivamente. (Martini, Timmons, & Tallitsch, 2009)

El pulmón derecho está compuesto por tres lóbulos: lóbulo superior, lóbulo medio y lóbulo inferior (Figura 4). A diferencia del pulmón derecho, el pulmón izquierdo está compuesto por dos lóbulos, que son: lóbulo superior y lóbulo inferior (Figura 4). Dentro de los lóbulos se encuentran los bronquiolos secundarios y luego los bronquiolos terciarios, los

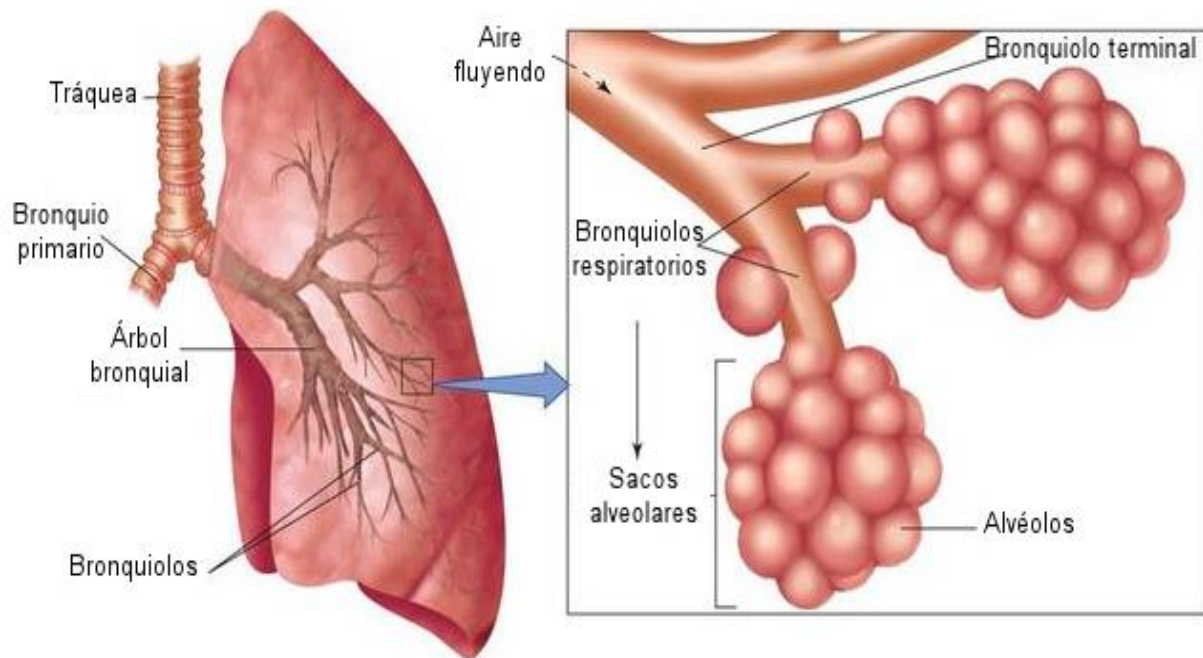
cuales están conectados a alvéolos individuales y a alvéolos múltiples en la región conocida como conducto alveolar (Figura 5). (Martini, Timmons, & Tallitsch, 2009)

**Figura 4. Lóbulos del pulmón derecho e izquierdo.**



Nota: Belmonte, 2020

**Figura 5. Bronquiolos pulmonares y los alveolos.**



Nota: Minipasteurs - Ciencias Naturales para octavo de básico, 2018

El epitelio de las células alveolares son denominadas neumocitos de tipo I y los neumocitos de tipo II, donde este último produce una secreción oleosa de una mezcla de fosfolípidos. La secreción se le conoce como surfactante, el cual es una sustancia que reduce la superficie interna de los alvéolos y reduce la tensión superficial del líquido que cubre la superficie alveolar. (Martini, Timmons, & Tallitsch, 2009)

*Músculos de la respiración y ventilación mecánica.*

Los músculos relacionados en la inspiración son el diafragma, los intercostales y los músculos escalenos. Cuando se contraen para expandir la cavidad torácica, se da una disminución en la presión intrapleurales y la alveolar, lo cual crea un gradiente de presión entre los alveolos y la boca, como resultado se da la entrada de aire a los pulmones. El

retroceso elástico de los pulmones y de la pared torácica resulta en la expiración, el cual es un proceso pasivo que no requiere ninguna actividad muscular. (Paramothayan, 2018)

La inspiración es un proceso activo. El diafragma es el principal músculo de la inspiración, cuando se da respiraciones tranquilas, el diafragma se contrae y se mueve unos 1.5 cm hacia abajo, empujando el contenido abdominal hacia abajo. Esto va a incrementar la presión intraabdominal y empuja la pared abdominal y las costillas inferiores hacia afuera y hacia abajo. Durante las respiraciones profundas, el diafragma hace una fuerte contracción y se mueve unos 6-7 cm. (Paramothayan, 2018)

Cuando se da una parálisis diafragmática, resulta en movimientos paradójicos, donde los músculos intercostales se contraen y las costillas se mueven, el diafragma es absorbido por el tórax debido a una caída en la presión torácica. En una transección alta del cordón cervical, todos los músculos respiratorios están paralizados, pero cuando el daño está por debajo de las raíces del nervio frénico, la respiración continúa solo a través del diafragma. (Paramothayan, 2018)

Cuando se aumenta la frecuencia de la ventilación o la resistencia a la respiración, los músculos escalenos, esternocleidomastoideo y el serrato anterior, denominado músculos inspiratorios accesorios, son los que ayudan en el proceso de inspiración. La ventilación al exceder  $40 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ , se activan los músculos espiratorios, especialmente los músculos abdominales, el recto abdominal, el oblicuo externo e interno, causando que se acelere el retroceso del diafragma al aumentar la presión intraabdominal. (Paramothayan, 2018)

### *Patologías.*

Cuando el mecanismo de defensa del organismo falla, los microorganismos aprovechan para alterar las condiciones normales del organismo del ser humano, produciendo:

#### *Rinosinusitis.*

La rinitis es la inflamación de la mucosa nasal y la sinusitis es la inflamación de los senos paranasales. Una causa importante de las infecciones sinusales es la inflamación nasal, la cual obstruye los orificios de los senos paranasales y altera la función mucociliar. El menor contenido de oxígeno en los senos, va a facilitar que se dé el crecimiento de microorganismos, que se deteriore las defensas locales y afecte las funciones de las células inmunes. (Browder Lazenby, 2012)

#### *Diagnóstico.*

Se debe de sospechar la presencia de la rinosinusitis aguda en todo aquel niño que este cursando con un cuadro de IVAS el cual empeora a partir del tercer al quinto día o que persiste por más de 7 a 10 días, o que presente un inicio severo, que presente síntomas de rinorrea anterior o posterior purulenta y obstrucción nasal, además de plenitud o dolor facial e hiposmia o anosmia. Se debe de tener especial cuidado en los niños que tienen rinitis alérgica severa, asma, fibrosis quística o con deficiencias inmunológicas. (Peñaloza González, 2017)

En las etapas iniciales, se pueden confundir los síntomas y signos con los de un cuadro de infección viral de las vías respiratorias altas, pero el tratamiento utilizado para esta detendrá su progreso a convertirse en una rinosinusitis complicada. Las complicaciones serán

muy graves cuando se sospecha de encontrar los síntomas y signos más claros y específicos de la rinosinusitis. (Peñaloza González, 2017)

El diagnóstico de una rinosinusitis aguda es clínico; sin embargo, también se puede tomar en cuenta el apoyo microbiológico. Se debe de tener dos o más de los criterios mayores para realizar un cultivo por aspiración directa de los senos paranasales o a través de una trampa en el ostium del meato medio. Debido a que son incómodos, rara vez se realizan, en especial en niños. Sólo en casos muy específicos donde se necesite una radiografía de senos paranasales (rinosinusitis aguda) o la tomografía (rinosinusitis crónica) para sospechas de una complicación orbitaria o intracraneal. (Peñaloza González, 2017)

Al diagnosticar la rinosinusitis crónica en niños se debe realizar por medio de una endoscopia nasal, la cual permite observar el meato medio, el colchón adenoideo, las características de la mucosa y la presencia de la descarga purulenta. El tratamiento de primera línea de esta enfermedad es el uso de esteroides intranasales. Aunque no esté sustentado en la literatura el uso de antibióticos en la rinosinusitis crónica en niños, en la práctica se usan los mismos antibióticos para la rinosinusitis aguda en periodos más prolongados. (Peñaloza González, 2017)

### *Bronquiectasias.*

La bronquiectasia (BQ) es la descripción de la dilatación de algunas vías respiratorias. Las vías respiratorias normalmente producen una pequeña cantidad de mucosidad que atrapa los gérmenes que entran por los pulmones, esto para evitar que se dé lugar a infecciones, es llevada a la garganta por medio de las vellosidades de las células que recubren las vías respiratorias, conocidas como cilios. (Gibson, Loddenkemper, Sinille, & Lundbäck, 2013a)

La dilatación se da de forma intermitente debido a los daños que se causa por la infección. Se evita la eliminación efectiva de la mucosidad y aumentan las posibilidades de posteriores infecciones e inflamaciones. Las vías respiratorias más pequeñas se van a hacer más gruesas y se obstruyen debido a la inflamación, las cuales van a producir dificultades respiratorias. (Gibson, Loddenkemper, Sinille, & Lundbäck, 2013a)

#### *Diagnóstico.*

Los pacientes con BQ suelen presentar tos crónica, expectoración crónica o intermitente, así como con infecciones respiratorias de repetición, pudiendo permanecer asintomáticos entre estos episodios. Otros síntomas que presentan con frecuencia son disnea, hemoptisis de intensidad variable, dolor torácico intermitente y cansancio, por otro lado, las acropaquías son infrecuentes y pueden aparecer en fases avanzadas. (Martínez-García, et al., 2017) La detección de la BQ suele confirmarse con un TAC, donde se muestra las vías respiratorias afectadas con mayor claridad que una sencilla radiografía de tórax. (Gibson, Loddenkemper, Sinille, & Lundbäck, 2013a)

#### *Tuberculosis.*

La tuberculosis es una enfermedad bacteriana causada por la *Mycobacterium tuberculosis*. Es importante distinguir la microbacteria *M. tuberculosis* de la microbacteria no tuberculosas (NTM), los cuales están distribuidos ampliamente en el medio ambiente y a veces provocan enfermedades las cuales no son transmitidas de humano a humano. Se han identificado por medio de la tecnología molecular moderna, más de 150 diferentes especies de NTM. (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013b)

Los datos epidemiológicos de algunos países industrializados sugieren que casos de enfermedades por NTM están incrementando y podría exceder la incidencia de tuberculosis

en países donde esta es baja. La NTM más importante es la *M. avium*, el cual puede causar enfermedades en los pacientes con VIH/SIDA; sin embargo, más de 40 especies de NTM se han reportado de causar enfermedades pulmonares, principalmente en los pacientes con un sistema inmune deteriorado o una enfermedad pulmonar subyacente como EPOC, bronquiectasia o fibrosis quística. (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013b)

Por lo general estos organismos son menos susceptibles hacia los antibióticos que la *M. tuberculosis*, donde el tratamiento de una combinación a largo plazo de antibióticos va a depender del cuadro clínico y de la NTM causante. La tuberculosis es un importante problema clínico y de salud pública a nivel mundial, aunque su incidencia y prevalencia han bajado en países de alto, medio y bajo ingreso. (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013b)

Como toda otra bacteria, las microbacterias también pueden sufrir cambios genéticos o mutaciones, las cuales las hacen naturalmente resistentes a los fármacos para tratar la tuberculosis. Las nuevas formas avanzadas de la enfermedad se les conocen como tuberculosis multirresistente (MDR-TB) por las cepas *M. tuberculosis* resistentes al menos a isoniazida y la rifampicina o la tuberculosis extremadamente resistente (XDR-TB) por las cepas MDR-TB resistentes a cualquier fluoroquinolona y al menos los inyectables de segunda línea (kanamicina, capreomicina, amikacina). (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013b)

### *Diagnóstico.*

Uno de los principales problemas de la tuberculosis es la poca especificidad de los síntomas y signos, similares a los de muchas enfermedades. El inicio es insidioso en la mayoría de casos. Los síntomas pueden ser locales (dependen del órgano afectado) o generales (febrícula, sudoración nocturna, disnea, fatiga, pérdida de apetito y peso). La más

frecuente es la tuberculosis pulmonar, siendo sus síntomas más comunes la tos y/o expectoración prolongada, también la disnea, el dolor torácico y la hemoptisis. (Caminero, 2015)

Un diagnóstico bacteriológico preciso antes de comenzar con los medicamentos antituberculosos es el mejor enfoque clínico y de salud pública para la tuberculosis, el cual se basa en un examen microscópico, un cultivo sólido o líquido y una prueba de susceptibilidad a medicamentos (DST) rápida o convencional. Este último es importante para poder optimizar la combinación de antibióticos, teniendo en cuenta el patrón de resistencia de la microbacteria aislada (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013b)

El tiempo medio para poder detectar la presencia del complejo *Mycobacterium* es de 3 semanas. Los nuevos métodos de diagnóstico como el GeneXpert (Cepheid), el cual es una técnica molecular basada en una prueba de amplificación de ácido nucleico, puede detectar si la tuberculosis y la resistencia a la rifampicina están presentes en el paciente en menos de 2 horas. Este método está respaldado por la OMS por su alta sensibilidad y especificidad. (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013b)

La radiografía de tórax y la tomografía computarizada son herramientas útiles para el diagnóstico de la tuberculosis, donde la radiografía evalúa personas con un riesgo significativamente alto de tuberculosis y personas con síntomas sugestivos a esta enfermedad. Las pruebas inmunológicas como la prueba cutánea de tuberculina y ensayos de liberación de interferón gamma, son útiles para el diagnóstico de tuberculosis latente pero esta no puede reemplazar el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis activa. (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013b)

### *EPOC.*

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica o EPOC, se caracteriza por tener un limitado flujo de aire persistente, el cual usualmente es progresivo y está asociado con una respuesta inflamatoria crónica en las vías respiratorias y los pulmones a partículas nocivas y gases. Este flujo de aire pulmonar se debe a la combinación de la enfermedad difusa de las vías aéreas pequeñas y la destrucción del parénquima pulmonar. (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013c)

### *Diagnóstico.*

Se debe de considerar una persona con EPOC al presentar síntomas de disnea, tos crónica o expectoración y/o antecedentes de exposición a factores de riesgo de la enfermedad. (Volgelmeier, et al., 2017) EL EPOC se diagnostica por medio de una prueba de espirometría. Durante esta prueba, se requiere que se respire en un aparato llamado espirómetro, el cual es el que mide la cantidad de aire de los pulmones y la velocidad con la que puede ser expulsada por la persona. Si la prueba muestra que la cantidad de aire expulsada por la persona es baja, esto puede indicar una obstrucción de las vías respiratorias y una fase temprana del EPOC. (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013c)

### *Fibrosis quística.*

La fibrosis quística es la enfermedad hereditaria letal más común de las personas de razas blancas, pero se debe de tener en cuenta que en Europa multirracial, ningún grupo étnico está exento de esta enfermedad. Esta enfermedad es causa frecuente por la ausencia, disfunción o reducciones de los números de la proteína reguladora transmembrana de la fibrosis cística multifuncional. (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013d)

La transmembrana de la fibrosis quística madura se produce después de procesos complejos de postranscripción y de postraducción, los cuales van a tener implicaciones tanto para pronóstico y terapia moderna, específica del genotipo. La proteína tiene una función importante en la regulación de la cantidad de agua en el líquido de la superficie de las vías respiratorias. (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013d)

En caso de que las proteínas de la transmembrana de la fibrosis quística no estén funcionando normalmente, la eliminación de las bacterias y las partículas que se encuentran en los pulmones se va a ver afectado. Al corregir la disfunción de la proteína o hacerse cargo de las consecuencias posteriores es el punto clave para el desarrollo de terapias que modifiquen el desarrollo de la fibrosis quística. (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013d)

#### *Diagnóstico.*

El diagnóstico de la fibrosis quística puede hacerse a través del reconocimiento de los recién nacidos, donde se toma una pequeña muestra de sangre del talón del recién nacido. Esto se le conoce como prueba del talón. Posteriormente, se permite analizar los genes por medio de la muestra de sangre tomada. También se le debe realizar una prueba de sudor para la confirmación de la fibrosis quística, donde se envía la muestra al laboratorio, el cual va a comprobar si hay concentraciones altas de sal en el sudor. (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013d)

#### *Cáncer de pulmón.*

El cáncer de pulmón es en la actualidad la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo, tanto de hombres como de mujeres. Las tasas de supervivencia van a variar en dependencia del tipo de célula cancerígena y la fase en que se diagnostica la enfermedad.

Las investigaciones realizadas han demostrado que solo el 12.6% de las personas que presentan cáncer de pulmón sobreviven cinco años después del diagnóstico. (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013e)

El cáncer de pulmón es multifactorial y está relacionado con el huésped y con el ambiente; donde el 95% de los cánceres pulmonares primarios son del epitelio bronquial, por lo que son carcinomas broncogénos y los pulmones son el sitio más frecuente de metástasis de neoplasias malignas de los demás órganos. El cáncer puede desarrollarse en cualquier parte del pulmón y esta es la principal causa de muerte por cáncer en adultos. (Browder Lazenby, 2012)

Los carcinomas broncogénos son tumores muy agresivos, localmente invasivos y muy metastásicos, los cuales comienzan con lesiones pequeñas que pueden presentar varios patrones de crecimiento, desde invadir la mucosa bronquial hasta la formación de masas voluminosas, algunas de las cuales pueden necrosarse en su parte central y adquirir áreas de hemorragias, otros pueden invadir la cavidad pleural o estructuras intratorácicas adyuvantes. (Browder Lazenby, 2012)

#### *Síntomas.*

Puede ser muy variable, el cual depende de la localización del tumor, la existencia de metástasis o de síndromes paraneoplásicos. En el caso de que su localización sea central, en tráquea, bronquios principales o segmentarios, los síntomas son producidos por el crecimiento local del tumor y los más frecuentes son: (Browder Lazenby, 2012)

- Tos
- Expectoración
- Hemoptisis
- Disnea

- Estertores sibilantes

Cuando es periférico, los síntomas son generalmente por invasión de estructuras adyacentes: (Browder Lazenby, 2012)

- Dolor torácico inspiratorio por afectación de la pleura
- Derrame pleural o pleuresía
- Dolor costal por invasión de la pared torácica afectando los nervios costales
- Disfonía y broncoaspiración
- Adenopatías
- El estadio de la enfermedad en el paciente

#### *Causas.*

El tabaquismo representa el principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de pulmón y se estima que hasta el 90% de los casos de este cáncer son debidos al consumo de tabaco. Existe mucha evidencia entre el tabaco con el cáncer de pulmón, el cual tienen una relación directa con la cantidad de cigarrillos fumados. El tabaquismo de segunda mano o más bien conocido como fumador pasivo, es reconocido como un factor de riesgo bien establecido debido a que el humo exhalado por los fumadores y el generado por la combustión de productos de tabaco contiene más carcinógenos. (Granados García, Arrieta Rodríguez, & Hinojoza Gómez, 2016)

Otros factores de riesgo conocidos son los factores ambientales que son reconocidos como cancerígenos, los cuales son: (Browder Lazenby, 2012)

- Arsénico
- Asbesto o amianto
- Cromo

- Resinas de alquitrán de hulla, hollín y aceites derivados del petróleo
- Gas mostaza
- Níquel
- Radón
- Berilio (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013e)
- Contaminación del aire (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013e)

### *Clasificación.*

La gran mayoría de los cánceres primarios de pulmón surgen de las células que recubren los bronquios y por lo tanto se le denomina carcinomas broncogénicos. Los cánceres pulmonares están clasificados por el tipo de célula y el perfil molecular. Aunque existen muchos tipos de cánceres pulmonares, estos se dividen en dos categorías principales: carcinoma pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) y tumores neuroendocrinos de pulmón. (Huether, McCance, & Brashers, 2019)

La categoría de las NSCLC son consideradas el 85% del total de todos los cánceres de pulmón y se obtiene 3 subdivisiones: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma indiferenciado de células grandes. Los tumores neuroendocrinos de pulmón también crecen de la mucosa bronquial y estos incluyen carcinoma de células pequeñas, carcinoma neuroendocrino de células grandes, y tumor carcinoide típico y atípico. El carcinoma de células pequeñas es el más común de estos, representando el 15% al 20% de todos los cánceres de pulmón. (Huether, McCance, & Brashers, 2019)

*Cáncer de pulmón de células no pequeñas.*

*Carcinoma de células espumosas.*

Estas representan el 30% de los carcinomas broncogénicos. Estos esta típicamente localizados cerca del hilio pulmonar y proyectados en los bronquios, por lo que se da síntomas comunes de tos no productiva o hemoptisis. La neumonía y la atelectasia son asociados con frecuencia a este carcinoma. Un síntoma tardío asociado a tumores grandes es el dolor de pecho. Estos tumores por lo general están bien localizados y tienden a no hacer metástasis hasta que se dé un mayor desarrollo de la enfermedad. (Huether, McCance, & Brashers, 2019)

*Adenocarcinoma.*

Este constituye el 35% al 40% del total de los carcinomas broncogénicos. Se desarrolla de forma gradual a través de la hiperplasia adenomatosa atípica, el adenocarcinoma in situ y el adenocarcinoma mínimamente invasiva al carcinoma invasivo. Estos tumores que usualmente son más pequeños que 4 cm, surgen comúnmente en la región periférica del parénquima pulmonar. Estos pueden ser asintomáticos y ser descubiertos por imágenes de tórax rutinarias en las etapas tempranas o que se presente dolor torácico pleurítico y dificultad respiratoria. (Huether, McCance, & Brashers, 2019)

Dentro de esta categoría se encuentra el carcinoma de células bronquioloalveolar, los cuales aparecen en los bronquiolos terminales y los alveolos, estos se les hace referencia a adenocarcinoma in situ o adenocarcinoma mínimamente invasiva. Estos son tumores con un crecimiento lento y con un patrón impredecible de metástasis a través del sistema arterial pulmonar y los ganglios linfáticos mediastínicos. (Huether, McCance, & Brashers, 2019)

*Carcinoma de células grandes.*

Constituye aproximadamente el 10% de los carcinomas broncogénicos. Estas células epiteliales transformadas han perdido su función de madurar y se consideran un carcinoma de células no pequeñas no diferenciadas. Estos tumores surgen de células precursoras escamosas, glandulares o neuroendocrinas; generalmente surgen centralmente y al crecer pueden distorsionar la tráquea y ensanchar la carina. (Huether, McCance, & Brashers, 2019)

*Tumor neuroendocrino.*

*Carcinoma pulmonar de células pequeñas (SCLC).*

Es el más común de los tipos de tumores neuroendocrinos de pulmón y es la causa de alrededor del 25% de todas las muertes por cáncer de pulmón. El carcinoma de células pequeñas surge de las células neuroendocrinas que contienen glándulas neurosecretoras. La mayoría de estos tumores son de origen centrales, los cuales tienen una tasa rápida de crecimiento y tienden a hacer metástasis de forma temprana y generalizada. Debido a que estas células surgen de las células neuroendocrinas, a menudo están asociadas con la producción de hormonas ectópicas. (Huether, McCance, & Brashers, 2019)

La producción de hormonas ectópicas es importante para el médico, ya que los signos y síntomas resultantes llamados síndromes paraneoplásicos, pueden ser la primera manifestación del cáncer subyacente. Los ejemplos incluyen la hiponatremia (hormona antidiurética), síndrome de Cushing (hormona adrenocorticotrópica), hipocalcemia (calcitonina), ginecomastia (gonadotropinas), síndrome carcinoide (serotonina) y síndrome miasténico de Lambert-Eaton (degeneración cerebelosa para neoplásica). (Huether, McCance, & Brashers, 2019)

### *Tumores carcinoides bronquiales.*

Estos representan alrededor de un 1% de todos los cánceres de pulmón. Estos tumores son poco comunes ya que no están relacionado con el tabaquismo. Pueden comenzar en la infancia y tener un crecimiento muy lento, por lo que generalmente se descubren por medio de imágenes de tórax realizados para una afección que no está relacionada al tumor. Estos tumores se pueden curar por medio de una cirugía local o una resección broncoscópica. (Huether, McCance, & Brashers, 2019)

### *Otros cánceres de pulmón.*

Los mesoteliomas surgen de las células mesoteliales los cuales recubren la pleura. Cerca de un 80% se relaciona con la exposición al asbesto, aunque puede tomar hasta 40 años de exposición para que se diagnostique el tumor. Las manifestaciones clínicas que presenta incluyen disnea y dolor torácico. Las imágenes de tórax muestran un derrame pleural, con el diagnóstico confirmado por un escaneo por tomografía computarizada, toracocentesis, toracoscopia y citología. El manejo de esta incluye la cirugía, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia. (Huether, McCance, & Brashers, 2019)

### *Diagnóstico.*

Se realiza el TAC para el diagnóstico del cáncer de pulmón. En el año 2011, el ensayo nacional de detección pulmonar (NLST, por sus siglas en inglés) en los Estados Unidos demostró que el control en el uso del TAC en bajas dosis, redujo las muertes de personas con cáncer de pulmón en un 20%. Sin embargo, el tratamiento para poder curar el cáncer de pulmón no es posible en hasta un 90% de los casos debido a que se detectan demasiado tarde. (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013e)

El análisis de la respiración es un subtema del concepto de nariz electrónica. Además de las ventajas que se tiene de realizar un análisis del aliento, como la seguridad, la no invasividad y la accesibilidad, es potencialmente aplicable a un sistema de monitoreo directo y en tiempo real, y una muestra de aliento tiene una matriz de muestra menos complicada que el suero o la orina. Algunos ejemplos de aplicaciones de diagnóstico incluyen colorimétrico, nanotubos de carbono, nanopartículas a base de oro y sensores de ondas acústicas de superficie. (Adiguzel & Kulah, 2015)

El análisis de los componentes orgánicos volátiles (VOCs) de la respiración pueden reflejar el estado bioquímico del cuerpo no solo para enfermedades pulmonares, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el asma, sino también para el cáncer de pulmón. En particular, las variaciones de los datos que se obtienen de los componentes de los VOCs está relacionado con el estrés oxidativo, el efecto Warburg y las mutaciones genéticas asociadas con el desarrollo y la progresión de la enfermedad. (Gasparri, et al., 2018)

Wang en el 2015 descubrió un nuevo conjunto de biomarcadores para el diagnóstico del cáncer de pulmón. Encontraron que el aumento de los niveles séricos de cinco micro ARN en un cohorte chino de pacientes con cáncer de pulmón y personas sanas que era diagnóstico de cáncer de pulmón. En otro análisis donde Bianchi y sus colegas analizaron miARNs circulantes en individuos fumadores, en donde utilizaron un conjunto de calibración, lograron identificar los individuos con cáncer de pulmón asintomático y en etapa temprana con un 80% de exactitud. (Gasparri, et al., 2018)

### *Prevención.*

Para prevenir la manifestación del cáncer de pulmón, el dejar de fumar es el método más efectivo para su prevención. Además de evitar ambientes en donde hay presencia de humo de tabaco debido a que este también está asociado al riesgo de producir cáncer de

pulmón. Cuando se da la combinación del amianto, con el humo de tabaco, el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón es de 40 veces mayor. (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, *Cáncer de pulmón*, 2013e)

Es importante prevenir la exposición de la población a la contaminación de la combustión incompleta del combustible fósil, el cual aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. También evitar el uso de cigarrillos electrónicos, evitar cocinar con madera en espacios cerrados, y usar protección apropiada y limitando la exposición innecesaria a la radiación. Además, es importante establecer un método de tamizaje efectivo que permita un diagnóstico temprano. (Arrieta, López-Mejías, Macedo-Pérez, & Corona-Cruz, 2016)

La quimioprevención para tumores sólidos ha tenido éxito, especialmente en el cáncer colorrectal, pero hay poca evidencia clínica favorable para el cáncer de pulmón. Para poder considerar un componente a usar como un agente en la quimioprevención, este debe tener un perfil de toxicidad favorable, conocer la farmacocinética, saber los mecanismos de acción, demostrar la eficacia en los modelos preclínicos, y tener un largo tiempo de duración aceptable para el consumo humano. El que cumple estos criterios, el cual aún no se ha evaluado clínicamente para determinar su eficacia quimiopreventiva, es el agente dietético curcumina. (Howells, et al., 2014)

La curcumina tiene entre sus mecanismos de acción la actividad captadora de radicales y antiinflamatoria, antiproliferativa, antiangiogénica, proapoptótica, y propiedades inmunomoduladoras. Además, esta se ha usado de manera segura en una serie de ensayos clínicos de la fase temprana para el cáncer colorrectal, cáncer pancreático, enfermedad de Alzheimer, cáncer de mama, mieloma múltiple, colitis ulcerosa, artritis reumatoide y EPOC. (Howells, et al., 2014)

### *Tratamientos.*

Hoy en día se conocen muchos tipos de aproximaciones para tratar el cáncer de pulmón, algunos más efectivos que otros, por lo cual, día a día los investigadores se enfocan más en lograr desarrollar mejores y más adecuados procedimientos para disminuir efectos secundarios y maximizar los resultados positivos ante esta difícil enfermedad. (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013e)

### *Tratamientos convencionales.*

El tipo de tratamiento en que el paciente va a someterse va a depender del tipo de célula histológica, la etapa del cáncer en el momento del diagnóstico, el estado de rendimiento del paciente y los deseos del paciente. Además de la privación socioeconómica, depresión, comorbilidad y un diagnóstico tardío, van a llevar a aumentar la dificultad en poder tratar el cáncer de pulmón. (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013e)

### *Cirugía.*

En los últimos 10 años, las técnicas quirúrgicas han tendido a una mínima invasión. Debido a esto se puede ofrecer comparable o a veces mejores resultados que los procedimientos clásicos más invasivos. La cirugía de cerradura, conocida como cirugía torácica asistida por video (VATS), se estabilizó en el manejo de pacientes que se encuentran en un estadio inicial del cáncer de pulmón. (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013e)

### *Quimioterapia.*

Se conoce como quimioterapia el uso de fármacos para tratar el cáncer, para evitar que las células comiencen o completen el ciclo celular al interferir con este proceso reproductivo (agentes citostáticos, dirigidos o biológicos) o provocar la muerte celular (agentes citotóxicos). Los fármacos quimioterapéuticos afectan algunas células normales en mayor grado que otros, además el médico va a sugerir un plan de tratamiento de los días en que se va administrar los fármacos, el programa va hacer específicos para el tipo de fármaco recomendado para tumor. (American Brain Tumor Association, 2014, pp. 3, 8)

Se ha reconocido ahora, que pacientes con diferentes subtipos de cáncer pulmonar van a responder a diferentes tratamientos y se es posible adaptar el tratamiento de acuerdo con el subtipo de tumor. Al entender mejor la biología del cáncer de pulmón, se han obtenido nuevas formas de terapia como los inhibidores de la tirosina cinasa que se conoce por ser beneficioso para las personas con un estadio avanzado. (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013e)

La quimioterapia es una de las modalidades terapéuticas más empleadas en el tratamiento del cáncer. Tiene como objetivo destruir las células que componen el tumor con el fin de lograr la reducción del mismo. Los fármacos que son usados en este tipo de tratamiento se les conocen como fármacos antineoplásicos o quimioterápicos. Su uso va a depender: (De los Ríos, 2018)

- Estado general del paciente
- Enfermedades previas
- Tipo de tumor
- Fase de la enfermedad
- Localización del tumor

La quimioterapia rara vez logra que el cáncer de pulmón diseminado desaparezca por completo, por lo tanto, a los pacientes no se les considera curados, independientemente del éxito del tratamiento. Por lo tanto, lo más importante para estos pacientes es minimizar los síntomas y evitar la progresión de la enfermedad siempre que sea posible. Los esquemas que son basados en cisplatino continúan siendo los de mayor elección por el aumento de la supervivencia y la reducción de la mortalidad que se obtiene entre los tres y seis meses. (Díaz, Cayón, Crespo, Fernández, & Valladares, 2014)

La administración de fármacos en la quimioterapia puede administrarse por dos vías, las cuales depende del tipo de cáncer y de los fármacos que se vayan a usar: (De los Ríos, 2018)

- Vía intravenosa: esta es la vía más frecuentemente usada. La quimioterapia se administra en forma de ciclos, alternando periodos de tratamiento con los periodos de descanso. Un ciclo se considera el periodo de administración del tratamiento y el descanso hasta la siguiente administración.
- Vía oral: la forma de los fármacos son en comprimidos o en sobre. Esta vía es sólo para fármacos que se pueden absorber por el estómago o el intestino.

El uso de la quimioterapia trae efectos secundarios, los cuales suelen aparecer desde unas horas hasta varias semanas después de la administración de los fármacos. Los efectos secundarios más frecuentes en la quimioterapia son las náuseas y vómitos. Estas pueden aparecer de forma temprana (1 o 2 horas después de la administración) o tarde (24 horas o más después del ciclo) y generalmente desaparecen en unos pocos días. (De los Ríos, 2018)

La poliquimioterapia ha sustituido y superado a la monoquimioterapia. Asimismo la quimioterapia complementaria o posquirúrgica puede completarse por medio de la quimioterapia neoadyuvante o prequirúrgica. Otros tipos de quimioterapia son: (AA.VV, 2017)

- Quimioterapia neoadyuvante: inicia antes de la cirugía, cuando hay una muy baja probabilidad de existir células indetectables a distancia. La presencia del tumor local no extirpado permite la experiencia de la valoración in vivo de la efectividad de la quimioterapia. Se tiene la estrategia que después de unos ciclos de quimioterapia se procede a la extirpación quirúrgica del tumor. Posterior, se acompaña o no de la quimioterapia complementaria diseñado con base a las respuestas de la quimioterapia neoadyuvante. (AA.VV, 2017)
- Quimioterapia coadyuvante: se denomina al tratamiento instaurado después de la resección quirúrgica de un tumor primario, con el fin de prevenir la aparición de metástasis en lugares distantes. La preferencia actual es la administración o no en función del modelo de respuesta observada durante la quimioterapia neoadyuvante. (AA.VV, 2017) La quimioterapia coadyuvante es un tratamiento adicional para el cáncer que se administra después del tratamiento primario para disminuir el riesgo de que el cáncer vuelva. Resulta importante determinar los riesgos del tratamiento respecto a los beneficios, existen factores que pueden ayudar a determinar si el tratamiento adyuvante es adecuado para el paciente dependiendo del tipo de cáncer, etapa en la que se encuentra, cantidad de ganglios comprometidos y receptividad hormonal (Instituto Nacional del Cáncer, 2019, párr. 1)
- Quimioterapia alternante: en un mismo cáncer se puede encontrar diferentes células las cuales tienen distintas sensibilidades a la quimioterapia, a esto se le denomina heterogeneidad celular, que llevo a una nueva estrategia. Esta estrategia es la quimioterapia alternante, el cual consiste en alternar dos pautas con citostáticos distintos y sin resistencia cruzada, administrada lo más rápidamente posible, obteniendo ser efectiva en la enfermedad de Hodgkin y mieloma. (AA.VV, 2017)

La quimioterapia es uno de los pilares fundamentales que tiene comprobada la eficacia de mejorar aunque sea mínima la supervivencia y la calidad de vida. Se ha demostrado que la quimioterapia de inducción y la radioterapia concurrente pueden prolongar el tiempo de sobrevida media en los pacientes con enfermedad no resecable en el estadio III cuando se compara con la radioterapia sola, con una reducción del 10% en el riesgo de muerte en los que emplean el tratamiento combinado. (Romero, Romero, Moratalla, & Hidalgo, 2016)

La quimioterapia intraperitoneal puede ser apropiada para paciente con una resección tumoral con intención curativa, pero con una probabilidad alta de enfermedad residual microscópica, ya que la quimioterapia sistémica es inefectiva para las metástasis peritoneales. En un estudio aleatorio de 248 pacientes con cáncer gástrico, se obtuvo notables efectos beneficiosos del tratamiento en los pacientes con estadio III y IV, invasión serosa y metástasis ganglionares linfáticos. (Feldman, Friedman, & Brandt, 2016)

### *Radioterapia.*

La radioterapia es un tratamiento para el cáncer donde se lleva a cabo la radiación para la eliminación de células cancerosas del cuerpo o en la zona donde se aplica para evitar la diseminación de dichas células. Asimismo, la radiación va dirigida en la zona específica afectada por el cáncer, los encargados de aplicar este tratamiento son especialistas en oncología radioterápica, puede estar indicado en disminución del tamaño del tumor, alivia el dolor provocado por el tumor, disminuir síntomas y en combinación con otros tratamientos puede aumentar las posibilidades de curación. (Piera, 2009, párr. 1, 2, 3)

La radioterapia es un tratamiento exclusivamente local o loco-regional (incluye ganglios cercanos al tumor), es decir, sólo actúa en el lugar donde se encuentra el tumor. Los avances científicos y tecnológicos de las últimas décadas han permitido que el tratamiento se realice con gran precisión, preservando y minimizando los efectos secundarios en los tejidos

sanos. Aproximadamente, seis de cada diez pacientes reciben este tratamiento en algún momento de la evolución del cáncer, como terapia exclusiva o asociada a otras modalidades como la cirugía o quimioterapia. (De los Ríos, 2018)

La radioterapia también ha evolucionado continuamente, donde la radioterapia moderna emplea técnicas para evitar el daño a los tejidos vecinos por la alta dosis de radiación que se le aplica al cáncer. El advenimiento de la radioterapia estereotáctica ha permitido a los pacientes que tienen una mala función pulmonar, que probablemente no hayan recibido tratamiento, a recibirlo. (Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013e)

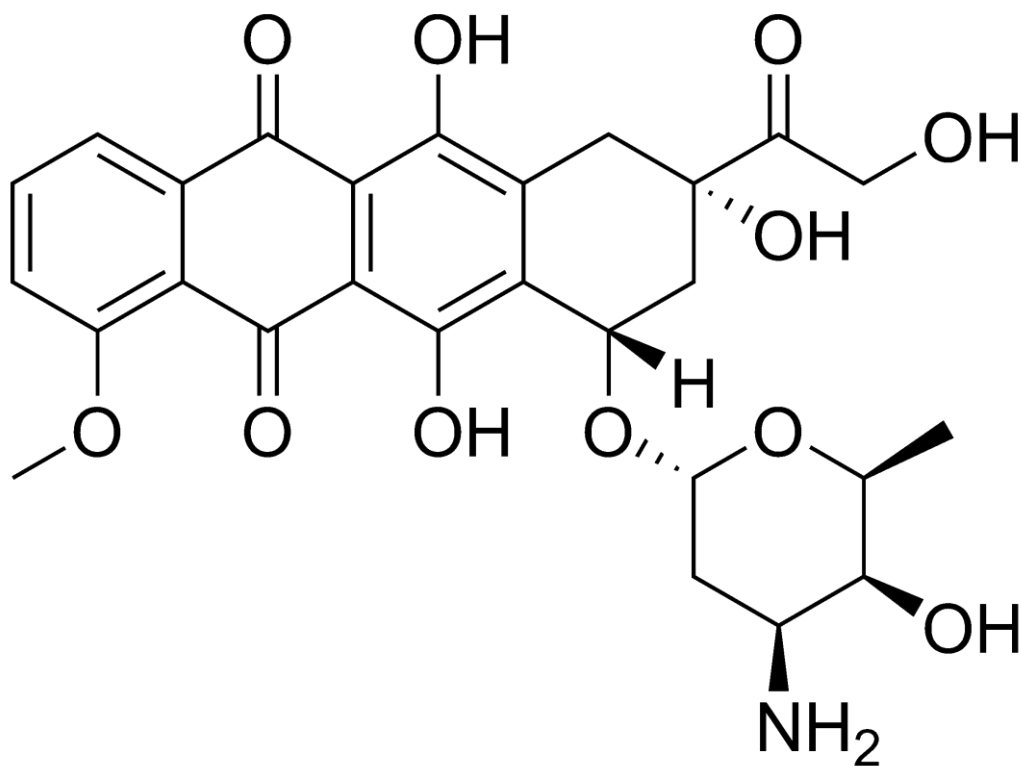
La radioterapia puede causar ciertos efectos secundarios como el cansancio y las reacciones en la piel las cuales se producen independientemente de la zona del cuerpo que recibe el tratamiento. El cansancio se puede dar como consecuencia del propio tratamiento, de otros tratamientos asociados y del desplazamiento diario al hospital. Las reacciones en la piel se deben al tratamiento a largo plazo en la zona a tratar causando eritema o casos severos como dermatitis. Sin embargo, también se produce efectos secundarios que son específicos en función de la zona del cuerpo en donde se esté realizando el tratamiento. (De los Ríos, 2018)

Se realiza una radioterapia postoperatoria cuando los márgenes o los ganglios son positivos o si la resección ha sido incompleta. En caso de no haber cirugía (tumor no resecable o paciente con morbilidades), está la radioterapia (estadio inicial) con dosis muy altas (hasta 70 Gy) en zonas mediastino pulmonar. También se puede realizar la radioquimioterapia, el cual sería el tratamiento de elección ya que el 50% de los pacientes desarrollan metástasis a distancia. (Rizo Potau, Nájera López, & Arenas Prat, 2016)

## Doxorrubicina

La doxorrubicina (DOX) (Figura 6) es un agente antineoplásico de antraciclina que es efectivo contra una amplia gama de tumores sólidos, linfomas y leucemias agudas. A pesar del desarrollo y estudio de nuevos agentes de antraciclina, DOX sigue siendo ampliamente utilizada como un componente importante de muchos regímenes de quimioterapia contra el cáncer. (Piscitelli, Rodvold, Rodvold, & Tewksbury, 2013)

Figura 6. Estructura de la doxorrubicina.



Nota: Allen, 2018, p. 2

DOX tiene un amplio uso como agente quimioterapéutico desde la década de 1960. La doxorubicina es parte del grupo de antraciclinas de agentes quimioterapéuticos; otras antraciclinas incluyen daunorubicina, idarubicina y epirubicina. Comúnmente, DOX es un agente utilizado en el tratamiento de tumores sólidos en pacientes adultos y pediátricos. (ASHP, 2019)

DOX se puede usar para tratar los sarcomas de tejidos blandos y huesos, así como los cánceres de mama, ovario, vejiga y tiroides. También se usa en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia mieloblástica aguda, el linfoma de Hodgkin y el cáncer de pulmón de células pequeñas. La formulación liposomal de doxorubicina cuenta con la aprobación de la FDA para el tratamiento del cáncer de ovario en pacientes que han fallado en la quimioterapia basada en platino, el sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA y el mieloma múltiple. (ASHP, 2019)

### **Historia de la doxorubicina.**

La doxorubicina (DOX) es uno de los agentes quimioterapéuticos más potentes y comúnmente utilizados para el tratamiento de varios tipos de cáncer. Este medicamento pertenece a la familia de antibióticos de antraciclina, junto con daunorubicina, epirubicina, idarubicina, entre otros. Se aisló por primera vez en 1969 de *Streptomyces peucetius var. caesius* por tratamiento mutagénico de *S. peucetius*, el microorganismo productor de daunorubicina. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Anteriormente, en 1940, Waksman y Woodruff descubrieron el primer antibiótico con actividad antitumoral: la actinomicina A, un compuesto antibacteriano producido por *Actinomyces antibioticus*. Poco después, en 1952, otra sustancia de origen microbiano, la actinomicina C, exhibió actividad antitumoral en especies animales, llamando especialmente

la atención sobre este tipo de metabolitos microbianos. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Cinco años más tarde, los Laboratorios Farmitalia comenzaron una investigación en busca de nuevos antibióticos biosintéticos con actividad antitumoral obtenidos de cultivos de *Streptomyces* recientemente aislados o aislados y fracciones crudas, probando contra el carcinoma de Ehrlich y el sarcoma 180 (S180) en las formas sólidas y ascíticas en ratones. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

En 1959, los investigadores encontraron que una especie de *Streptomyces* no identificada producía un complejo de antraciclina similar a la rodomicina con propiedades antitumorales notables a dosis muy bajas (0.05-0.5 mg / kg), lo que indica el potencial de las antraciclinas en el tratamiento del cáncer. El microorganismo se aisló más tarde de una muestra de suelo obtenida en Apulia, Italia, y se denominó *S. peucetius*. Después de varios estudios de fraccionamiento, se aisló el compuesto activo principal: daunorubicina, observando que se encontraba principalmente en el micelio. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Casi al mismo tiempo, otro grupo de investigación en Francia en los Laboratorios Rhône-Poulenc aislaron independientemente la misma sustancia de *Streptomyces coeruleorubidus*, nombrándola rubidomicina, pero el nombre dado por los italianos fue elegido porque reflejaba el origen dual. Unos años más tarde, comenzaron los ensayos clínicos y se demostró que la daunorubicina se aplicó con éxito en el tratamiento de la leucemia aguda y el linfoma, aunque la toxicidad cardíaca mortal se identificó como uno de los principales efectos adversos. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Se continuaron estudiando compuestos estructuralmente relacionados con la daunorubicina con el objetivo de descubrir nuevos agentes antineoplásicos exitosos y se

descubrió que, después de un tratamiento mutagénico del cultivo original de *S. peucetius* con N-nitroso-N-metiluretano, las colonias sobrevivientes de *S. peucetius var. caesius* acumuló un nuevo compuesto relacionado con la daunorrubicina: adriamicina (este nombre se cambió luego a DOX), y de ese modo se realizó la caracterización fisicoquímica. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Hoy en día, en un esfuerzo por obtener cantidades comercialmente significativas de DOX, la ingeniería genética se aplica para mejorar la cepa y este fármaco citostático se aísla principalmente de *S. peucetius* ATCC 27952. Para garantizar una producción rentable, se han llevado a cabo varios estudios, empleando diferentes técnicas genéticas de ingeniería: expresión de un gen regulador global llamado *afsR*; sobreexpresión de azúcar estructural y genes de glicosiltransferasa; introducción de multicopia de genes resistentes; otorgando resistencia adicional contra daunorubicina y DOX; inactivación de enzimas modificadoras de DOX; y de un gen global de regulación negativa de antibióticos conocido como *wblA*. Mediante todas estas modificaciones en las vías biosintéticas de *S. peucetius* ATCC 27952, la producción de DOX se ha incrementado exitosamente a través de los años. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

DOX está actualmente indicado por la FDA para las siguientes afecciones neoplásicas: leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, tumor de Wilms, neuroblastoma, sarcomas óseos y de tejidos blandos, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de vejiga de células transicionales, carcinoma de tiroides, carcinoma gástrico, enfermedad de Hodgkin, linfoma maligno y carcinoma broncogénico en el que el tipo histológico de células pequeñas es el más sensible en comparación con otros tipos de células. DOX también está indicado como un componente de la terapia adyuvante en mujeres con evidencia de compromiso de los ganglios linfáticos axilares secundario a la resección del cáncer de mama primario. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

### **Farmacocinética.**

La farmacocinética de doxorubicina se caracteriza por un gran volumen de distribución, metabolismo extenso y excreción biliar. DOX se metaboliza rápidamente en el hígado a su metabolito 13-hidroxilado, el doxorubicinol. Luego se somete a un metabolismo adicional a dos agliconas, doxorubicinona y 7-deoxydoxorubicinona. (Piscitelli, Rodvold, Rodvold, & Tewksbury, 2013)

Cuando se administra como un bolo intravenoso a dosis de 50 a 90 mg / m<sup>2</sup>, las principales toxicidades observadas incluyen supresión de la médula ósea, alopecia, náuseas, vómitos y mucositis. La cardiotoxicidad ha sido bien establecida y está relacionada con la dosis acumulativa. La gravedad de los efectos adversos puede disminuir por alteraciones en la dosis y la vía de administración. (Piscitelli, Rodvold, Rodvold, & Tewksbury, 2013)

### **Administración.**

DOX se administra por vía intravenosa y comúnmente se administra en intervalos de 21 días. El medicamento es fácilmente reconocible en su forma líquida debido a su aspecto altamente pigmentado y rojizo. DOX es incompatible con la heparina y el fluorouracilo y puede causar precipitación si se mezcla con estos medicamentos. Si bien la doxorubicina se puede administrar rápidamente (durante 15 a 20 minutos), se recomienda la administración lenta de la formulación liposomal para reducir el riesgo de reacciones a la perfusión. (Johnson-Arbor & Dubey, 2019)

DOX debe almacenarse en un área refrigerada y protegerse de la luz antes de la administración. La doxorubicina exhibe una distribución rápida en los tejidos y tiene una vida media de eliminación de hasta 48 horas. La doxorubicina sufre una reducción

enzimática y requiere protección mediante la eliminación por excreción biliar. (Johnson-Arbor & Dubey, 2019)

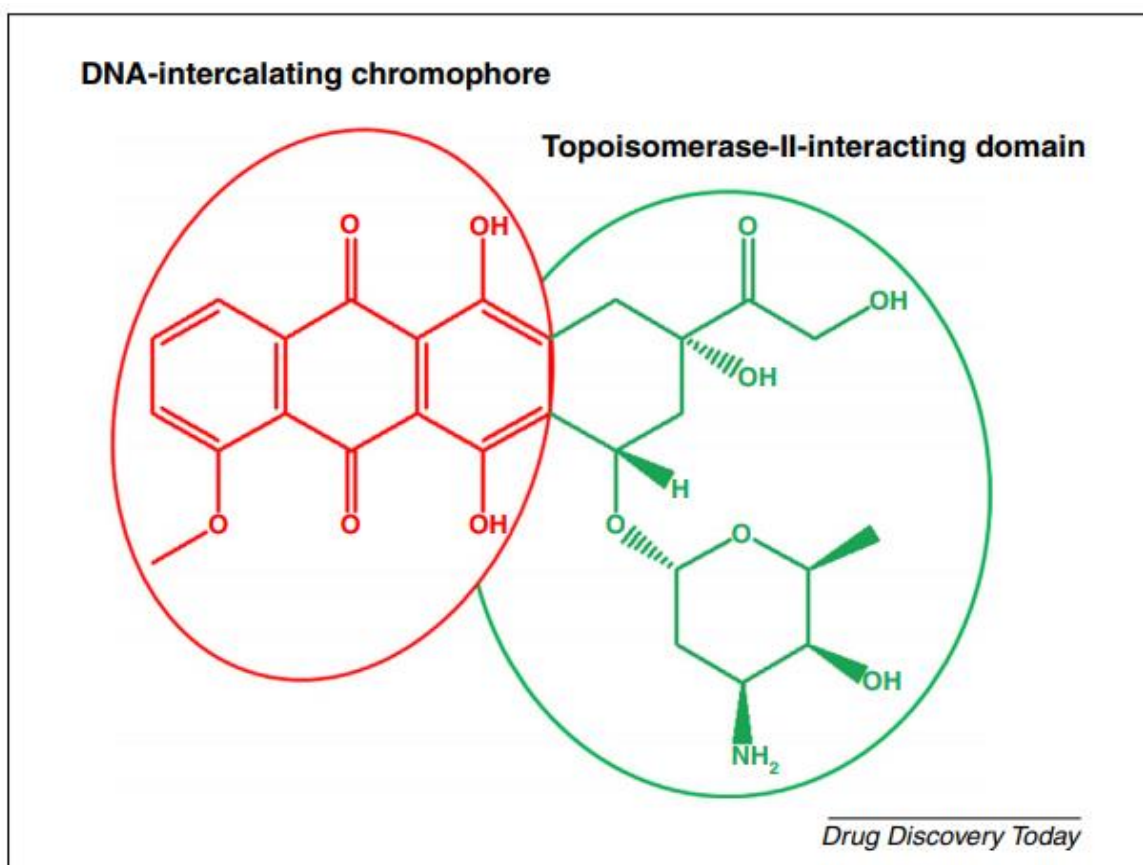
### **Mecanismo de acción.**

El principal mecanismo de acción de la doxorubicina implica la capacidad del fármaco de intercalarse dentro de los pares de bases de ADN, lo que provoca la ruptura de las cadenas de ADN y la inhibición de la síntesis de ADN y ARN. DOX inhibe la enzima topoisomerasa II, causando daño en el ADN e inducción de apoptosis. Cuando se combina con hierro, la doxorubicina también causa daño oxidativo mediado por radicales libres al ADN, lo que limita aún más la síntesis de ADN. Los quelantes de hierro, como el dexrazoxano, pueden prevenir la formación de radicales libres al limitar la unión de doxorubicina con hierro. (Johnson-Arbor & Dubey, 2019)

### **Propiedades.**

DOX es un antibiótico de antraciclina con actividad antitumoral, originalmente aislado de *S. peucetius*, es una molécula anfifílica que comprende una aglicona insoluble en agua (adriamicina:  $C_{21}H_{18}O_9$ ) y un grupo funcional amino reductor, básico, soluble en agua y amino azúcar (daunosamina:  $C_6H_{13}NO_3$ ). Las antraciclinas son policétidos que contienen una estructura de anillo de tetracenoquinona unida a un azúcar por enlace glucosídico (Figura 7). (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

**Figura 7. Relación estructura-actividad de DOX.**



Nota: Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016, p. 3

En la figura 7 vemos que el efecto citotóxico de DOX se basa en la intercalación de ADN, en la cual el cromóforo del fármaco (rojo) se inserta entre pares de bases vecinas. Este resto también podría estar involucrado en la formación de radicales libres, porque el radical semiquinona puede intercalarse en el ADN, causando daño en el ADN y peroxidación lipídica. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Sin embargo, el principal evento biológico responsable del efecto citotóxico de DOX es la interferencia del ciclo catalítico de la enzima topoisomerasa II (TOP II) por el dominio

de interacción TOP-II (verde). Esta interferencia conduce a roturas en la cadena de ADN y a la formación de un complejo ternario DOX-ADN-TOP II, en el que la enzima se une covalentemente a la cadena de ADN rota. Este evento crucial finalmente causa apoptosis y muerte celular. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Debido a la presencia de tres grupos ionizables principales, DOX exhibe tres valores diferentes de pKa: pK1 = 8.15, asociado con el grupo amino en el resto de azúcar; pK2 = 10.16, relacionado con el grupo fenólico en C11; y pK3 = 13.2, como resultado del grupo fenólico en C6. La forma soluble de DOX es la sal de hidrocloreto (DOX HCl), que es un polvo rojo anaranjado, higroscópico, cristalino, delgado, en forma de aguja, cuyas soluciones acuosas son amarillo-naranja a pH ácido, naranja-rojo a pH neutro y azul violeta a pH > 9.0. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Este cambio de color se debe a la presencia de un cromóforo de dihidroxiantraquinona en la molécula. Cualquier variación en los grupos del cromóforo puede conducir finalmente a un cambio en el espectro de absorción, por lo tanto, depende de varios factores: pH, iones de unión y su concentración, fuerza iónica, tipo de solvente y concentración del fármaco. La desprotonación del cromóforo afecta directamente los espectros de difracción (CD) UV, visible y circular. Sus máximos de absorción en metanol se informan como 233, 252, 288, 479, 496 y 529 nm. DOX HCl presenta un punto de fusión de 229-231°C y log P = 1.27. Es soluble en agua (~2%) y en alcoholes acuosos, moderadamente soluble en metanol anhidro e insoluble en solventes orgánicos no polares. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

### **Efectos secundarios.**

Los efectos secundarios comunes de DOX incluyen náuseas, vómitos, alopecia, supresión de la médula ósea, toxicidad cardiovascular, supresión inmune, nefrotoxicidad, cansancio inusual, debilidad y coloración roja de la orina. El uso prolongado de

doxorubicina puede causar daño cardíaco grave, incluso años después de que el paciente haya dejado de tomar doxorubicina. El riesgo de daño cardíaco después de suspender la doxorubicina se encuentra en los niños. Algunos efectos poco frecuentes son heces negras alquitranadas, manchas rojas puntiformes en la piel y sangrado inusual. (Piscitelli, Rodvold, Rodvold, & Tewksbury, 2013)

### **Contraindicaciones.**

Con frecuencia se relaciona como una contraindicación para la oxigenoterapia hiperbárica (HBO). Los estudios en animales de la administración combinada de HBO y doxorubicina han mostrado resultados diferentes, lo que genera controversia sobre si HBO está realmente contraindicado en pacientes que reciben el medicamento. (Johnson-Arbor & Dubey, 2019)

HBO se estudió en 1985 junto con el uso de antioxidantes, como un posible remedio no quirúrgico para la necrosis de la piel debido a la extravasación de doxorubicina. En este estudio, los investigadores alimentaron a grupos de ratas con antioxidantes (beta-caroteno y/o hidroxitolueno butilado (BHT), un conservante de alimentos común y un conocido eliminador de radicales libres). (Johnson-Arbor & Dubey, 2019)

Posteriormente, las ratas fueron anestesiadas e inyectadas por vía intradérmica con doxorubicina. Algunas ratas fueron expuestas a HBO a 2.5 ATA después de las inyecciones de DOX. Las ratas que fueron alimentadas con BHT antes de la inyección de doxorubicina mostraron una mejor cicatrización de la herida. (Johnson-Arbor & Dubey, 2019)

El grupo de ratas que recibió HBO después de la inyección de doxorubicina experimentó una tasa de mortalidad del 87%, lo que los autores atribuyeron a la formación de radicales libres tanto por HBO como por doxorubicina. Si bien los resultados de este

estudio único sugieren que la administración concurrente de HBO y doxorubicina puede estar asociada con una mayor mortalidad, los estudios posteriores no han demostrado un aumento en la mortalidad o toxicidad cardíaca después de la administración de HBO y doxorubicina. (Johnson-Arbor & Dubey, 2019)

Se desconocen los efectos de HBO después de la administración remota de doxorubicina. Puede ser seguro administrar HBO después de que la doxorubicina haya sido eliminada del cuerpo, en otras palabras, después de cinco a seis semividas de eliminación, o 12 días. Aun así, se necesitan estudios adicionales para una mayor exploración de este tema. (Johnson-Arbor & Dubey, 2019)

### **Monitoreo.**

La línea de base (pretratamiento) y la monitorización regular de la función cardíaca, mediante el uso de ecocardiografía o angiografía con radionúclidos de múltiples puertas (escáner MUGA), se recomienda para pacientes que se someten a tratamiento con doxorubicina. Los pacientes que muestran una disminución en la fracción de eyección ventricular izquierda durante el tratamiento con doxorubicina deben suspender el medicamento. (ASHP, 2019)

La biopsia endomiocárdica también se puede utilizar para diagnosticar la miocardiopatía inducida por doxorubicina; los hallazgos incluyen pérdida de miofibrillas y vacuolización por citoplasma. Desafortunadamente, no existe un tratamiento específico disponible para pacientes diagnosticados con miocardiopatía inducida por doxorubicina. Los diuréticos y los bloqueadores beta-adrenérgicos son una opción potencial, pero estos tratamientos no mejoran el pronóstico general del paciente. (ASHP, 2019)

El trasplante cardíaco ha tenido éxito en algunos pacientes con miocardiopatía inducida por doxorubicina. Dado que las dosis acumuladas más altas de doxorubicina son un factor de riesgo para el desarrollo de miocardiopatía, se recomienda limitar la dosis para reducir la cardiotoxicidad. Los fármacos antioxidantes (incluidos el amlodipino y el carvedilol) se han estudiado como posibles agentes preventivos para reducir la incidencia de cardiotoxicidad inducida por doxorubicina. (ASHP, 2019)

El dexrazoxano, un quelante de hierro, puede administrarse conjuntamente con doxorubicina para reducir la cardiotoxicidad del medicamento. Sin embargo, la administración de dexrazoxano puede inducir mielosupresión, que puede ser potenciada por la doxorubicina, por lo que su eficacia clínica sigue siendo cuestionada. (ASHP, 2019)

### **Primera formulación de DOX.**

La primera formulación comercialmente disponible de DOX fue Adriamicina, aprobada por la FDA en 1974. Se presentó como una solución de DOX HCl o como polvo liofilizado para inyección de DOX HCl, comercializado por Bedford Laboratories<sup>TM</sup>. Cuando se usa en la terapia adyuvante contra el cáncer de seno, la dosis recomendada de DOX es de 60 mg / m<sup>2</sup>, administrada como un bolo intravenoso el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 21 días en combinación con ciclofosfamida (CPP) por un total de cuatro ciclos. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Cuando se utiliza en una enfermedad metastásica, como leucemia o linfoma, la dosis recomendada de DOX como agente único es de 60 a 75 mg / m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 21 días, mientras que cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterapéuticos es de 40 a 75 mg / m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 21-28 días. En el caso de pacientes muy pretratados, ancianos u obesos, se recomienda usar la dosis más baja. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

En cuanto a la farmacocinética, la vida media de distribución es aproximadamente 5 minutos y la vida media terminal es de 24 a 48 horas ( $36.6 \pm 15.5$  horas); el volumen de distribución en el estado estacionario varía de 391 a 1281 l / m<sup>2</sup> y entre el 50% y el 85% de DOX y su metabolito principal, el doxorubicinol, están unidos a las proteínas plasmáticas. El metabolismo hepático y el aclaramiento biliar son las principales vías de excreción, porque mayor del 40% de la dosis aparece en la bilis en 5 días, mientras que solo 5-12% del fármaco y sus metabolitos aparecen en la orina. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Al igual que con cualquier otro agente quimioterapéutico, DOX presenta varios efectos adversos, que incluyen cardiotoxicidad, alopecia reversible, hiperpigmentación de las uñas y pliegues dérmicos, onicólisis, erupción cutánea, picazón, fotosensibilidad, náuseas, vómitos, mucositis (estomatitis y esofagitis), ulceración y necrosis del colon, anorexia, dolor abdominal, deshidratación, diarrea, reacciones de hipersensibilidad (fiebre, escalofríos, urticaria y anafilaxia), mielosupresión, neurotoxicidad periférica y efectos adversos oculares (raros) como conjuntivitis, queratitis y lagrimeo. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Cabe destacar que las toxicidades limitantes de la dosis de la terapia son mielosupresión y cardiotoxicidad. La evidencia reciente sugiere que el DOX cargado positivamente se acumula preferentemente en las mitocondrias de los miocitos, aparentemente debido a su alta afinidad por un lípido cargado negativamente conocido como cardiolipina, ubicado predominantemente en las membranas mitocondriales abundantes en el tejido cardíaco. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Aunque el mecanismo exacto de la cardiotoxicidad no se aclara claramente, se supone que está relacionado con la producción de radicales libres y complejos de hierro DOX en las membranas mitocondriales, lo que induce un aumento en la permeabilidad de la membrana interna de las mitocondrias del corazón, disipándose así el potencial de membrana y la

liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  preacumulado, lo que finalmente conduce a la disfunción mitocondrial, pérdida de miocitos e insuficiencia cardíaca. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

En los últimos años, han surgido nuevas explicaciones sobre los mecanismos de la cardiotoxicidad relacionada con el DOX, incluida la regulación de las principales vías de señalización dependientes de la antraciclina que controlan la respuesta al daño del ADN, la supervivencia de los miocitos, la modulación de la expresión génica, el estrés energético y la inflamación cardíaca. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

### **Resultados obtenidos con la mejora del tratamiento.**

DOX es un agente quimioterapéutico de uso frecuente para el tratamiento de muchos tumores sólidos y requiere los esfuerzos de un equipo de atención médica interprofesional para ser eficaz. Si bien el medicamento es efectivo y tiene un efecto adverso grave. Los trabajadores de la salud, incluido el proveedor de atención primaria y la enfermera practicante que derivan a los pacientes al oncólogo, deben realizar una prueba de detección cardíaca en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardíaca. (Johnson-Arbor & Dubey, 2019)

La razón es que DOX puede causar miocardiopatía irreversible, lo que puede ocurrir en cualquier momento después del tratamiento. La línea de base (pretratamiento) y la monitorización regular de la función cardíaca, mediante el uso de ecocardiografía o angiografía con radionúclidos de múltiples puertas (escáner MUGA), se recomienda para pacientes que se someten a tratamiento con doxorubicina. (Johnson-Arbor & Dubey, 2019)

Los pacientes que exhiben una disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el tratamiento con doxorubicina deben suspender el medicamento. Dado que las dosis acumuladas más altas de doxorubicina son un factor de riesgo para el desarrollo

de miocardiopatía, se recomienda limitar la dosis para reducir la cardiotoxicidad. (Johnson-Arbor & Dubey, 2019)

## **Nuevos tratamientos**

A pesar del progreso reciente en oncología de radiación, la erradicación efectiva del cáncer localmente avanzado sigue siendo un problema difícil. Las tasas de supervivencia para el cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado, los resultados de la radioterapia son mucho peores del 20%. Las técnicas aceleradas y/o de hiperfraccionamiento pueden aumentar la tasa de control local en un 10% a 20%. Aunque algunos estudios aleatorizados proporcionaron evidencia de una mejor supervivencia después de la quimioterapia de inducción en NSCLC, otros no. Por lo cual se volvió imperativo el desarrollo de nuevas técnicas o combinaciones no probadas anteriormente. (Koukourakis, et al., 2009)

### **Uso de nanotecnología.**

Según la Comisión Europea, un nanomaterial es un material natural, incidental o manufacturado que contiene partículas, en estado no unido o como agregado o como aglomerado y donde, para el 50% o más de las partículas en la distribución de tamaño numérico, una o más dimensiones externas están en el rango de tamaño 1-100 nm. Sin embargo, entre los científicos, los límites de esta definición siguen siendo difusos, porque las reglas fisicoquímicas convencionales podrían no ser completamente aplicables a la nanoescala. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Primero, hay una gran cantidad de nanomateriales que tienden a formar aglomerados con tamaños  $> 100$  nm, debido a las enormes energías superficiales. Además, la amplia distribución de tamaño de estos materiales desafía cualquier definición basada en parámetros, ya que podría no proporcionar un criterio claro sobre si un material puede o no definirse

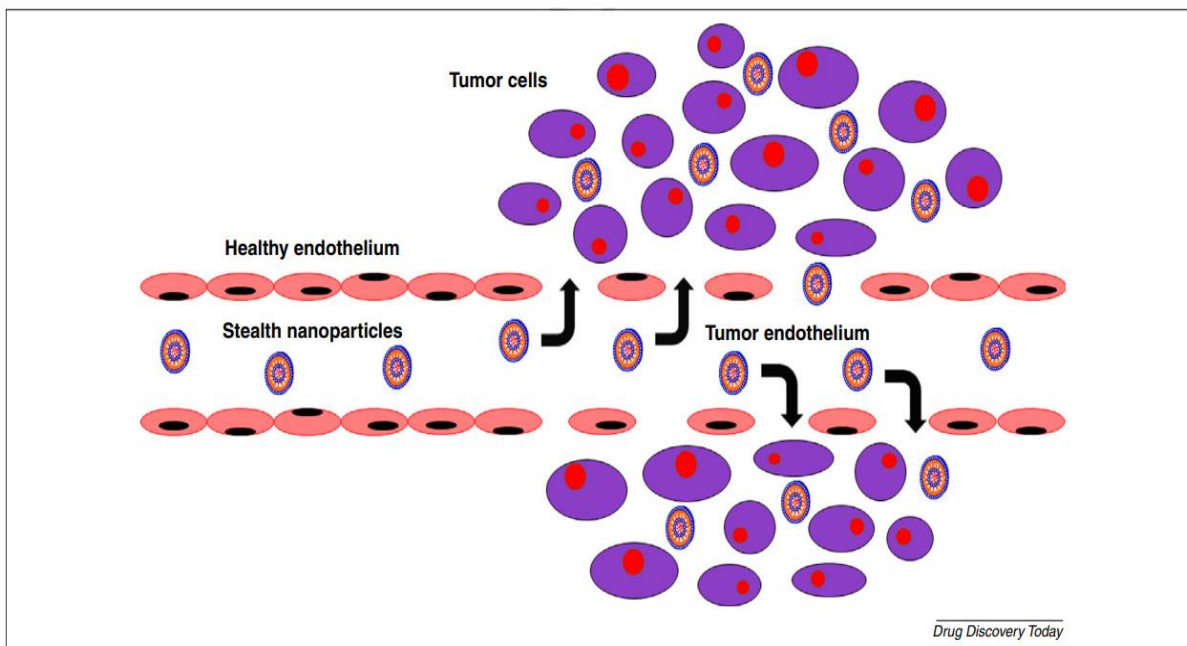
como "nano". Por lo tanto, dependiendo del campo en el que se aplica la nanotecnología, el límite de tamaño utilizado para determinar si una partícula se acepta como una nanopartícula o no puede variar. Particularmente en el campo de la nanomedicina, los materiales con dimensiones de hasta 1000 nm se consideran nanomateriales. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Los primeros nanosistemas se desarrollaron para mejorar los métodos de diagnóstico y la eficacia y seguridad de ciertos medicamentos que presentaban baja biodisponibilidad y efectos adversos limitantes de la dosis, respectivamente. Estas nuevas terapias contra el cáncer se diseñaron basándose en el conocido efecto de retención y permeabilidad mejorada (EPR), un fenómeno único presentado por los tumores sólidos, debido a sus características anatómicas y fisiopatológicas que los diferencian de los tejidos normales (Figura 8). (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Este fenómeno único exhibido por los tumores sólidos los diferencia de los tejidos normales (Figura 8), debido a sus características anatómicas y fisiopatológicas. Las células endoteliales en los vasos sanguíneos malignos presentan grandes espacios entre ellas que pueden variar de 100 nm a varios cientos de nanómetros, en comparación con las uniones normales de los vasos sanguíneos (5-10 nm). (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Esta diferencia de tamaño permite que los nanoportadores cargados de fármacos penetren a través del endotelio tumoral. Además, en los tejidos normales, los nanovehículos cargados de drogas son eliminados por los linfáticos. Sin embargo, en los tumores sólidos, la mayoría de los vasos linfáticos se colapsan y comprimen, reteniendo selectivamente estos nanosistemas cargados de fármacos. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

**Figura 8. Esquema representativo de un sistema de suministro de fármacos dirigido de forma pasiva acumulado por el efecto mejorado de permeabilidad y retención (EPR).**



Nota: Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016, p. 4

Estos tumores muestran extravasación selectiva y retención de los nanomateriales portadores de fármacos, porque las células endoteliales en los vasos sanguíneos malignos exhiben grandes brechas que van desde 100 nm hasta varios cientos de nanómetros entre ellos, en comparación con las uniones normales de los vasos sanguíneos (5-10 nm). (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Además, en los tejidos normales, los nanosistemas cargados de fármacos son eliminados por los linfáticos, pero en los tumores sólidos, la mayoría de los vasos linfáticos se comprimen y colapsan, por lo que los nanovehículos se retienen selectivamente, lo que produce el efecto EPR. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

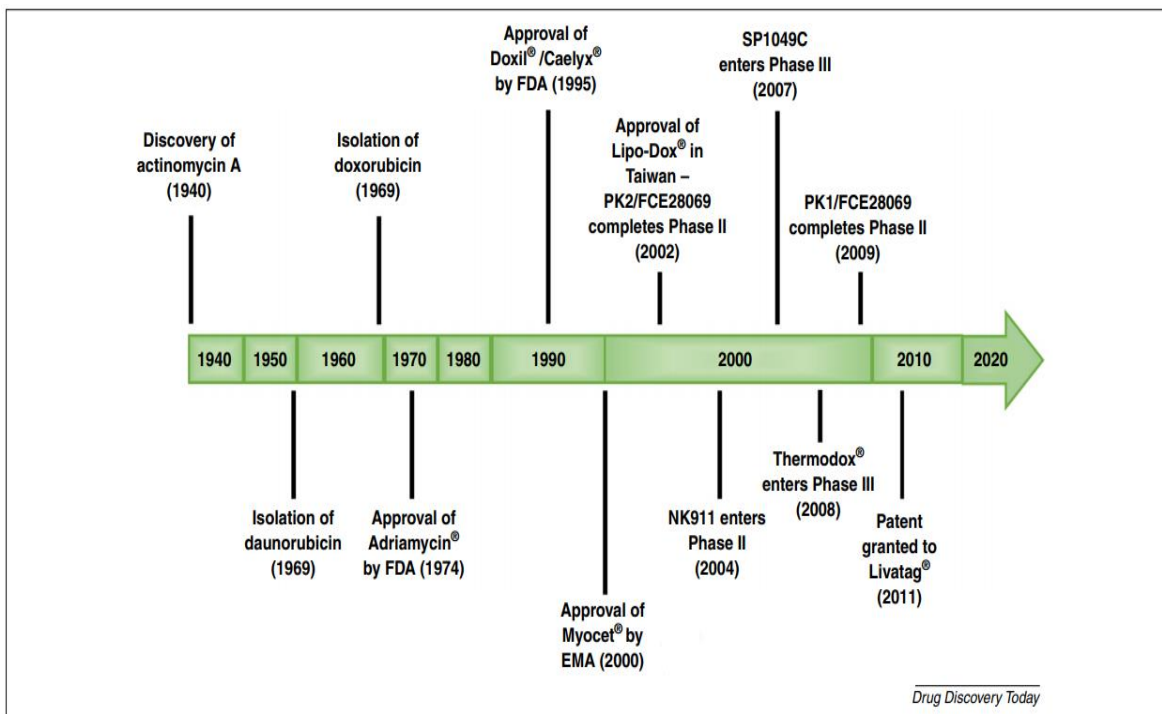
### **Combinación de la nanotecnología y la doxorubicina.**

DOX se considera uno de los agentes quimioterapéuticos más efectivos, que se usa como fármaco de primera línea en numerosos tipos de cáncer. Sin embargo, exhibe efectos adversos graves, como cardiotoxicidad letal y mielosupresión limitante de la dosis. (Koukourakis, et al., 2009)

Desde el punto de vista clínico, DOX es considerado como uno de los agentes quimioterapéuticos más efectivos jamás desarrollados contra una amplia gama de cánceres. Sin embargo, como se describió anteriormente, este fármaco de primera línea en la terapia contra el cáncer presenta varios efectos adversos: su cardiotoxicidad acumulativa dependiente de la dosis es la más peligrosa, junto con otros efectos secundarios mencionados anteriormente. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Todos estos factores hacen que DOX sea una alternativa atractiva para trabajar cuando se piensa en desarrollar un producto nanotecnológico cargado de drogas. Se han diseñado varias preparaciones de DOX basadas en nanotecnología desde la década de 1990 (Figura 9), algunas de ellas aprobadas por la FDA, como Doxil liposomal PEGilado o Myocet liposomal y otras en ensayos clínicos, como NK-911 micelar, nanopartículas de Livatag o polímero de drogas conjugadas PK1 y PK2. Todas estas formulaciones se describirán completamente a continuación. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

**Figura 9. Cronología basada en la historia y la investigación farmacéutica de DOX.**



Nota: Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016, p. 5

Según vemos en la cronología presentada en la figura 9, en 1940, Waksman y Woodruff descubrieron el primer antibiótico con actividad antitumoral. Casi 20 años después, el primer compuesto de antraciclina con actividad anticancerígena, la daunorrubicina, se aisló de *Streptomyces peucetius*. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

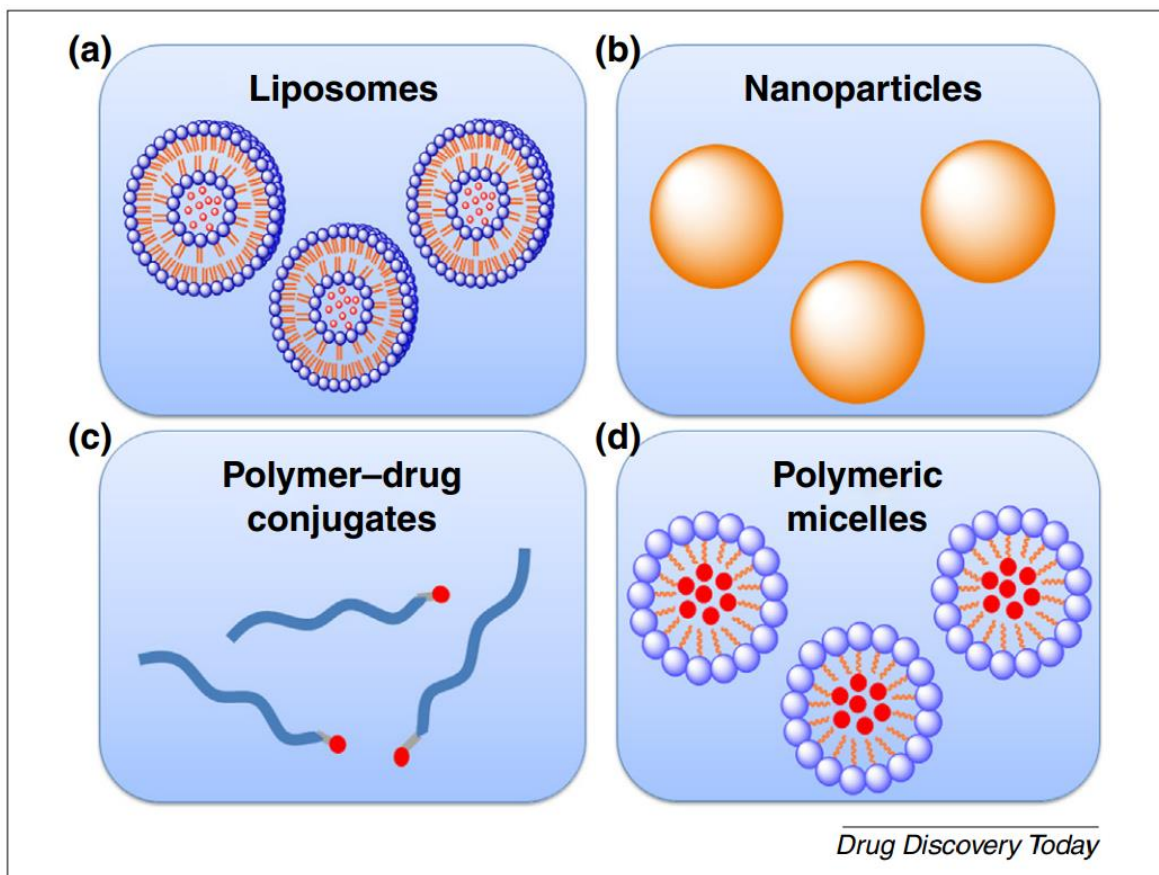
Después de diez años investigando compuestos estructuralmente relacionados con la daunorrubicina, Arcamone y sus colaboradores lograron aislar DOX de *S. peucetius var. caesius*. En 1974, la FDA aprobó la primera formulación de DOX disponible comercialmente, Adryamicin. Sin embargo, no fue sino hasta 1995 que la primera plataforma nanotecnológica basada en DOX, el liposomal Doxil / Caelyx PEGilado, llegó al mercado.

Desde entonces, varios nanosistemas cargados de DOX han sido estudiados clínicamente y, algunos de ellos, como Myocet y Lipo-Dox, aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (2000) y por el Departamento de Salud de Taiwán (2002), respectivamente. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

### *Liposomas.*

Los primeros sistemas de administración de nanodrogas descritos en la historia fueron los liposomas (Figura 10a), originalmente definido como "esférulas de fosfolípidos" por Bangham en 1965. Estas vesículas están formadas por una bicapa lipídica concéntrica que atrapa un núcleo acuoso. La membrana lipídica puede formarse con fosfolípidos, lecitina y/o colesterol y pueden incorporarse fármacos hidrófobos en esta bicapa, mientras que los fármacos hidrófilos pueden cargarse en el núcleo acuoso. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

**Figura 10. Desarrollo de sistemas de suministro de nano drogas para la encapsulación de DOX.**



Nota: Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016, p. 5

Entre todas las plataformas nanotecnológicas disponibles (Figura 10), solo (a) liposomas, (b) nanopartículas, (c) conjugados polímero-fármaco y (d) micelas poliméricas se han empleado con éxito para cargar DOX y alcanzar etapas clínicas. En particular, las formulaciones liposomales, como Doxil / Caelyx, Myocet y Lipo-Dox, son la única estrategia basada en la nanotecnología que ha llegado al mercado. Por el contrario, las nanopartículas liposomales Thermodox, Livatag y SP1049C micelar están actualmente en ensayos clínicos de fase III, mientras que los conjugados polímero-fármaco PK1, PK2 y micelar NK911 todavía están en estudios clínicos de fase II. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Los liposomas generalmente se caracterizan en términos de tamaño, morfología y carga superficial y se pueden clasificar de la siguiente manera: vesículas grandes multilamelares (MLV; 1-2  $\mu\text{m}$ ), vesículas unilamelares grandes (LUV; 100-200 nm) y vesículas unilamelares pequeñas (SUV; 25-50 nm). La carga de fármacos en los liposomas se puede lograr de forma pasiva o activa. (Koukourakis, et al., 2009)

El primero incluye tres métodos diferentes en los que el fármaco se carga durante la formación del nanoportador: (i) método de dispersión mecánica; (ii) método de dispersión de solvente; y (iii) método de eliminación de detergente. Los fármacos hidrófobos, como la anfotericina B o el paclitaxel, se pueden cargar directamente en estas vesículas durante su formación, logrando una alta efectividad de atrapamiento ( $\sim 100\%$ ), dependiendo de la solubilidad del fármaco en la membrana del liposoma. (Koukourakis, et al., 2009)

Sin embargo, el empleo de carga pasiva para fármacos solubles en agua a menudo está limitado por el volumen atrapado delimitado en el liposoma y por la solubilidad del fármaco, que exhibe una menor eficacia de atrapamiento ( $< 30\%$ ). Por esta razón, los medicamentos solubles en agua con grupos ionizables, como DOX, generalmente se cargan empleando técnicas de carga activa, como gradientes de pH, donde el medicamento queda atrapado después de la formación del nanoportador, obteniendo una alta efectividad de atrapamiento ( $\sim 100\%$ ). (Koukourakis, et al., 2009)

#### *Doxil / Caelyx.*

En noviembre de 1995, el Comité Asesor de Drogas Oncológicas (ODAC) recomendó la aprobación de la FDA de Doxil y 1 año después, se comercializó en los Estados Unidos como Doxil y en la Unión Europea (UE) como Caelyx. Hasta la fecha, este producto está comercializado por Johnson & Johnson e indicado para el tratamiento del sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA (1995), el cáncer de ovario recurrente (1998), el cáncer de mama

metastásico (MBC) (2003) y como monoterapia en pacientes con riesgo cardíaco elevado y mieloma múltiple (2007). (El-Awady, et al., 2016)

Consiste en una bicapa liposomal PEGilada cargada con DOX con un tamaño de 80-90 nm, que comprende sal de sodio hidrogenada de fosfatidilcolina (HSPC), colesterol (CHOL) y metil-diestearoil fosfo-etanolamina PEG 2000 (DSPE-PEG) en una relación en peso de 3: 1: 1 (relación molar de 56.51: 38.18: 5.31). Los investigadores que diseñaron Doxil habían fallado previamente con una formulación liposómica no PEGilada (OLV-DOX) en un ensayo clínico realizado en 1987, porque la farmacocinética del fármaco mostró que se liberaba rápidamente de los liposomas en el plasma, dando como resultado una cardiotoxicidad no deseada y, además, estos liposomas fueron eliminados rápidamente por el sistema reticuloendotelial (RES) del hígado y el bazo y, en menor medida, por la médula ósea. (El-Awady, et al., 2016)

Para superar estos inconvenientes, pensaron en un nanosistema lipídico PEGilado para evitar que los liposomas sean capturados por el RES, extendiendo así el tiempo de circulación en el plasma humano. Sin embargo, como resultado de la circulación duradera de los liposomas PEGilados a los capilares de la piel, un grado 2/3 de dermatitis descamativa conocida como eritrodisestesia plantar palmar (EPP) o síndrome de pies y manos aparece como un efecto adverso dependiente de la dosis-efecto, inherente a esta formulación. (El-Awady, et al., 2016)

Se caracteriza por un enrojecimiento, sensibilidad y descamación de la piel que es más probable que ocurra en intervalos de 3 semanas que en esquemas de 4 semanas. En particular, los componentes de Doxil han exhibido un efecto adverso conocido como pseudoalergia relacionada con la activación del complemento (CARPA) que implica enrojecimiento y falta de aliento. (O'Brien, et al., 2014)

Además, se ha sugerido que DOX puede inducir indirectamente CARPA. Esta reacción a la infusión se puede disminuir mediante premedicación y disminuyendo la velocidad de infusión. Los investigadores también propusieron un enfoque de carga remota (activa), basado en un gradiente transmembrana de sulfato de amonio (con una concentración más alta de  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  dentro del liposoma que en el medio externo) que funciona como la fuerza primaria para un sistema eficiente y estable de carga remota de bases débiles anfipáticas en liposomas ya formados, lo que garantiza una carga más estable y niveles suficientes de liposomas cargados para alcanzar el tumor a dosis terapéuticas de fármaco. (O'Brien, et al., 2014)

Recientemente, desde febrero del 2013, ha habido una escasez de Doxil, un hecho que llevó a la aprobación de la FDA de un genérico de esta formulación, llamado Lipodox, fabricado por Sun Pharma. La aprobación regulatoria de formulaciones liposomales genéricas sigue siendo un desafío. Hasta la fecha, la FDA publicó el único documento existente que establece claramente cómo demostrar la bioequivalencia entre las formulaciones inyectables DOX liposomales PEGiladas (PLD) en el 2010. (Refkin, Gregory, Mohrbacher, & Hussein, 2016)

En estos casos, la guía específica del producto define estándares detallados para la evaluación de genéricos PLD, como el mismo proceso de carga de drogas, composición y características equivalentes de liposomas. De acuerdo con esto, los ensayos de disolución in vitro y los estudios farmacocinéticos en humanos deben emplearse para demostrar la bioequivalencia. (Gaspani & Milani, 2013)

Por el contrario, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) publicó una directriz para la autorización de comercialización de productos liposomales intravenosos genéricos desarrollados de acuerdo con un producto innovador. Sin embargo, este documento general no define una estrategia analítica, clínica o no clínica específica, ya que proporciona solo principios generales para evaluar productos liposomales, caso por caso. Por lo tanto, se

necesitan pautas más claras para la caracterización y el control de calidad de nanosimilares (es decir, derivados genéricos de productos de nanomedicina). (Gaspani & Milani, 2013)

### *Myocet.*

Cinco años después de la aprobación de Doxil / Caelyx, la EMA aprobó Myocet (anteriormente denominado Cephalon) en la UE y en Canadá, una alternativa no PEGilada que, al igual que Doxil, mostró mejoras en su perfil farmacocinético y de toxicidad en comparación con DOX convencional, y disminuyó la aparición del síntoma mano-pie producido por las preparaciones PEGiladas. Consiste en una membrana liposomal de fosfatidilcolina (PC) y colesterol (CHO), en la cual el medicamento está físicamente atrapado, con un tamaño de 190 nm. (Alphandery, 2015)

Actualmente es comercializado por Teva Pharma y fue aprobado en el año 2000 como el tratamiento de primera línea de MBC. Tres ensayos clínicos cruciales de Fase III evaluaron si esta formulación liposomal era superior al DOX convencional u otras antraciclinas en términos de cardiotoxicidad y eficacia. (Alphandery, 2015)

### *Lipo-Dox.*

En el 2002, el Departamento de Salud (DoH) de Taiwán aprobó la tercera formulación liposomal DOX que llegó al mercado para el tratamiento de MBC, cáncer de ovario y sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA. Actualmente es fabricado por TTY Biopharm y su composición lipídica incluye 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC) y también está recubierto por PEG. DSPC consiste en ácidos grasos saturados que presentan una temperatura de transición de fase ( $T_m$ ) relativamente alta, lo que hace que la preparación sea menos propensa a la fuga del fármaco, mejorando su estabilidad. (Marchal, El Hor, Millard, Gillon, & Bezdetnaya, 2015)

En un ensayo clínico de fase II, a 32 pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente pretratado con PTX sensible al platino se les administró Lipo-Dox1 40 mg / m<sup>2</sup> por vía intravenosa y, después de la infusión de DOX, carboplatino (PCR) equivalente a un AUC de 5-6 mg / min / ml durante 30 min todos los días 28 de cada ciclo para evaluar la efectividad y la toxicidad de esta formulación. (Marchal, El Hor, Millard, Gillon, & Bezdetnaya, 2015)

### *Nanopartículas poliméricas.*

Las nanopartículas son partículas poliméricas coloidales con tamaños que varían de 100 nm a 1000 nm (Figura 10b). Estos nanoportadores pueden estar hechos de polímeros naturales o sintéticos, algunos de ellos están aprobados por la FDA y son biocompatibles, como poli (ácido láctico) (PLA), poli (ácido glicólico) (PGA), PLGA, poli-e-caprolactona y poli (- metacrilato de metilo). (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Sus métodos de preparación se pueden clasificar en dos clases principales: polimerización de los monómeros (por ejemplo, método de emulsión-polimerización o técnicas de dispersión-polimerización) y dispersión de polímeros preformados (por ejemplo, métodos de nanoprecipitación y emulsificación-difusión). Las drogas pueden incorporarse físicamente, unirse químicamente, adsorberse o absorberse. En comparación con otros sistemas coloidales, las nanopartículas presentan la ventaja de ser más estables, particularmente en fluidos corporales, después de su administración. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

### *Livatag.*

En julio del 2011, Bioalliance Pharma SA (París, Francia) anunció que sus nanopartículas cargadas con DOX de tamaño 100-300 formadas con poliisohexilcianilato de

ácido (PIHCA), conocido como Livatag, habían recibido una patente hasta el 2023. Actualmente, esta preparación está en desarrollo por Onxeo y está en fase III de estudios clínicos. (Allen, 2018)

### *Conjugados de polímeros del fármaco.*

Entre los nanoportadores hay dos estrategias principales que se aplican generalmente para administrar el agente quimioterapéutico al sitio del tumor: atrapamiento físico del fármaco en el núcleo hidrofóbico por interacciones electrostáticas o hidrofóbicas, o conjugación del fármaco antineoplásico a un polímero hidrofílico o anfifílico por enlace covalente. Los conjugados polímero-fármaco (Figura 10c) generalmente presentan una estabilidad in vivo adecuada y evitan la liberación rápida del fármaco tras la dilución de la circulación sanguínea, en comparación con las formulaciones cargadas de fármaco. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

En la última década, varios conjugados solubles acuosos de polímero y fármaco han entrado en ensayos clínicos de Fase I / II como agentes quimioterapéuticos y, en particular, tres de ellos transportan DOX: PK1 (Fase II), DOX-OXD (Fase I) y PK2 (Fase II). Este último se describirá a continuación porque implica una nanoformulación basada en ligando. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

### *FCE28068 / PK1.*

Pfizer desarrolló el primer conjugado DOX-polímero no dirigido que alcanzó los ensayos clínicos de fase II y se conoce como PK1 o FCE28068. Esta formulación comprende un copolímero de N-(2-hidroxipropil) metacrilamida (HPMA) unido covalentemente a DOX por un conector peptídico que es escindido por enzimas lisosomales cuando es absorbido por células malignas a través de pinocitosis, lo que favorece la liberación del fármaco activo

en el sitio del tumor. En un estudio clínico de fase I realizado en 36 pacientes con diferentes tipos de cánceres refractarios o resistentes, se evaluó PK1 para definir la dosis máxima tolerada (DMT), el perfil de toxicidad y su farmacocinética. (Seymour, et al., 2019)

Los parámetros después de 100 ciclos (20-320 mg / m<sup>2</sup> de DOX equivalente) de infusión intravenosa cada 3 semanas. La MTD resultó en 320 mg / m<sup>2</sup> y se observó una vida media plasmática prolongada, debido a que se encontró una disminución de la magnitud de tres órdenes en el aclaramiento, en comparación con DOX libre. Además, no se observó insuficiencia cardíaca congestiva con dosis acumulativas tan altas como 1680 mg / m<sup>2</sup>. Las toxicidades limitantes de la dosis fueron mucositis y neutropenia febril. (Seymour, et al., 2019)

En un ensayo clínico de fase II realizado en 62 pacientes con cáncer de mama (n = 17), colorrectal (n = 16) y de pulmón no microcítico (CPNM) (n = 29); se observó respuesta parcial (RP) en ~10% de los casos: tres pacientes con cáncer de mama y tres con NSCLC. Por el contrario, ningún paciente con cáncer colorrectal respondió. Hasta donde sabemos, no se ha publicado ninguna otra evolución clínica de esta formulación. (Seymour, et al., 2019)

### ***Micelas poliméricas.***

Las micelas poliméricas (PM) son uno de los nanovehículos más estudiados en diagnóstico y terapia de varias enfermedades. Estos nanoportadores comprenden copolímeros de bloques anfífilicos que se autoensamblan en estructuras esféricas (Figura 10d), con tamaños en el rango de 20-200 nm. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Están constituidos por un núcleo hidrófobo interno, en el que se cargan fármacos poco solubles en agua y por una corona hidrófila externa que ayuda a proteger y estabilizar el

fármaco encapsulado y que también podría funcionalizarse con diferentes restos, con el objetivo de lograr la focalización activa, respuesta de pH o temperatura o una combinación de ellos. Entre las preparaciones micelares DOX, hay dos formulaciones bien conocidas que han alcanzado los ensayos clínicos de Fase II (NK911) y Fase III (SP1049C) y que vale la pena describir. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

### *SP1049C.*

Hay una gran cantidad de copolímeros que se han utilizado para la formación de micelas. Sin embargo, no todos son biocompatibles ni están aprobados por agencias reguladoras, como la FDA, lo que reduce los posibles materiales que se aplicarán en el campo clínico. Pluronic<sup>®</sup> son copolímeros ternarios de poli (óxido de etileno) (PEO) y poli (óxido de propileno) (PPO) que reúnen estos requisitos. (Zhang, et al., 2014)

El núcleo hidrofóbico está formado por segmentos de PPO, mientras que la corona hidrofílica está formada por bloques de PEO. En particular, Pluronic<sup>®</sup> L61 y F127 se han utilizado para desarrollar una formulación micelar cargada con DOX de 22-27 nm conocida como SP1049C, que ha alcanzado ensayos clínicos de fase III. (Zhang, et al., 2014)

Esta preparación es fabricada por Supratek Pharma (Canadá) y ha demostrado ser efectiva contra el adenocarcinoma en el esófago y la unión gastroesofágica (GEJ). Los investigadores observaron que la neutropenia era la principal toxicidad de la formulación micelar y que ninguno de los pacientes exhibía una disminución de grado 3/4 en su fracción de expulsión ventricular izquierda. (Zhang, et al., 2014)

*NK911.*

Continuando con las PM, la otra formulación micelar conocida que ha alcanzado los ensayos clínicos de Fase II es NK911. De hecho, fue la primera preparación micelar que se llevó a cabo en evaluaciones clínicas en el 2001. Consiste en un nanoportador de ácido poli-aspartico (ASP) / PEG conjugado con DOX con un tamaño de partícula de ~40 nm. (Koukourakis, et al., 2009)

*Nanoformulaciones cargadas con Doxorrubicina basadas en ligandos**FCE28069 / PK2.*

Los diferentes enfoques nanotecnológicos basados en DOX descritos anteriormente se basaron en una estrategia de focalización pasiva de drogas. Sin embargo, en los últimos años, se han realizado muchos esfuerzos para dirigir activamente los fármacos antineoplásicos a un determinado tejido o célula cancerosa debido a las interacciones específicas de ligando-receptor. (Matsumura, et al., 2014)

Hasta ahora, la única formulación basada en objetivos activos DOX que ha llegado a ensayos clínicos se conoce como FCE28069 o PK2. A diferencia de PK1, PK2 es un conjugado de DOX-polímero dirigido unido a residuos de galactosamina (GAL). Estos median el objetivo activo del hígado a través del receptor asialoglicoproteína (ASGPR) de los hepatocitos. (Matsumura, et al., 2014)

Como preparación no dirigida, PK2 es una formulación basada en HPMA, en la que el fármaco se une covalentemente al copolímero mediante un conector peptídico, también fabricado por Pfizer y actualmente se encuentra en ensayos clínicos de fase II. En un estudio clínico de Fase I realizado por Seymour et al., se evaluaron 31 pacientes con cáncer hepático

primario o metastásico para determinar la toxicidad, el perfil farmacocinético y la capacidad de focalización de PK2. (Seymour, et al., 2019)

El esquema consistió en una infusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas, con un aumento de dosis de 20 mg / m<sup>2</sup> a 160 mg / m<sup>2</sup> equivalentes de DOX. Los resultados mostraron que la neutropenia de grado 4, la mucositis de grado 3 y la fatiga severa se asociaron con una dosis de 160 mg / m<sup>2</sup>; definiendo así el MTD. La dosis recomendada para ensayos clínicos posteriores se estableció como 120 mg / m<sup>2</sup> de equivalentes de DOX, administrados por vía intravenosa cada 3 semanas. Además, 24 horas después de la administración, se detectó el 16.9% del fármaco en el hígado, mientras que la formulación no dirigida no logró el objetivo hepático. (Seymour, et al., 2019)

### *Perspectivas futuras.*

Según un estudio reciente, se estima que los sistemas de suministro de medicamentos basados en nanotecnología representarán ~\$136 mil millones para el 2021. Entre los nanoportadores estudiados, es importante señalar que se espera que los liposomas alcancen el mercado direccionable total líder en el 2021, lo que representa ~\$15.3 mil millones. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Teniendo en cuenta el enfoque de esta revisión, como describimos anteriormente, existe un número considerable de formulaciones DOX basadas en nanotecnología en ensayos clínicos de fase II / III y aprobadas por agencias reguladoras de la salud, como la FDA o EMA. Algunos de los que alcanzaron estudios clínicos han mostrado resultados prometedores, incluso en comparación con la terapia convencional. Sin embargo, hay ciertos problemas que no deben ignorarse. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

No es una coincidencia que solo los liposomas entre las formulaciones de DOX basadas en nanotecnología sean los únicos nanoportadores con aprobación de la agencia reguladora. No hay otro tipo de nanovehículo cargado con DOX que haya sido aprobado por ninguna de estas agencias reguladoras. Esto probablemente se deba a que los liposomas son los primeros nanosistemas desarrollados y comercializados y, por lo tanto, presentan la historia más larga de investigación y estudios. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

Vale la pena mencionar que, en la actualidad, solo hay un producto DOX nanotecnológico dirigido en estudios clínicos y no se ha procedido a ensayos clínicos de fase III. Sin embargo, el mercado de la salud ha cambiado. Está claro que se ha producido un cambio de paradigma, de las terapias convencionales y generalizadas a una medicina más personalizada, en la que el genoma y la respuesta inmunitaria del paciente son la médula espinal de la terapéutica mejorada, basada en plataformas de nanotecnología específicas y más eficaces. Probablemente, los beneficios clínicos de estos nuevos productos nanotecnológicos basados en ligandos no tardarán en aparecer. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

## CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

### **Enfoque de investigación**

El enfoque de la investigación es de tipo cualitativo debido a que se utiliza estudios realizados por distintos autores para recopilar información relevante según el tema de interés, unificando la información obtenida y dando forma al trabajo de investigación. (Hernández Sampieri, Fernández Collado, & Baptista Lucio, 2014) Se realiza una búsqueda de información relacionada con el uso de la doxorubicina con nanotecnología en el tratamiento del cáncer de pulmón, donde se obtiene diferentes estudios los cuales se utiliza su información para comparar los diferentes métodos utilizados en ellos.

### **Diseño de la Investigación**

El diseño de la investigación es de tipo descriptivo y explicativo.

El diseño descriptivo, busca dar información específica acerca de los diferentes tipos de fenómenos involucrados en la investigación como las propiedades, características y cualquier otro detalle de las variables investigativas. (Hernández Sampieri, Fernández Collado, & Baptista Lucio, 2014) Indica la descripción de todo aspecto específico y a detalle relacionado al tema del cancer de pulmón y su tratamiento de la doxorubicina junto a la nanotecnología.

El diseño explicativo responde a las causas de los eventos y fenómenos de una investigación, explica el por qué este ocurre y las condiciones en las que ocurre o la relación entre dos o más variables. (Hernández Sampieri, Fernández Collado, & Baptista Lucio, 2014) Da una explicación de los conceptos importantes del tema de investigación, dando una mayor

perspectiva sobre los puntos de interés como los efectos adversos que causa el uso de medicamentos anticancerígenos en el paciente.

### Unidades de análisis

Objetivos específicos	Categoría de análisis	Definición conceptual	Instrumento
Comparar el comportamiento cinético de la doxorubicina con nanotecnología y sin nanotecnología frente al tratamiento del cáncer de pulmón.	Comportamiento cinético	Hace referencia a la energía que posee un cuerpo causado por el movimiento del mismo. (viu, 2018)	Libros, noticias y artículos científicos
Contrastar la evidencia clínica de los problemas relacionados a medicamentos causados por la doxorubicina con nanotecnología y sin nanotecnología.	Evidencia clínica	Es el proceso de revisión sistemática, evaluación y uso de los hallazgos obtenidos en investigaciones clínicas que permite una mejor administración de un tratamiento óptimo. (EUPATI, 2015)	Libros, noticias y artículos científicos
Detallar las diferencias en la eficacia del tratamiento de uno contra el otro en el cáncer de pulmón.	Eficacia	Hace referencia a la capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera. (Bolívar, 2015)	Libros, noticias y artículos científicos

### **Criterios de inclusión y exclusión**

La búsqueda de información se realizó por medio de fuentes de información primaria, secundaria y terciaria, donde se utilizaron artículos científicos, libros, páginas confiables de internet y noticias relacionadas al tratamiento de doxorubicina con nanotecnología en el cáncer de pulmón, con un total de 53 fuentes, en un rango de tiempo de 11 años de publicación (2009 - 2020), tanto en español como en inglés. Por otra parte, se excluyeron aquellos artículos fuera del rango de tiempo establecido y los que son relacionados a otros tipos de cáncer utilizando la doxorubicina.

## CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN Y RESULTADOS

En estos días, los avances en los campos de biomateriales y física han permitido la aparición de nuevas aplicaciones, como la terapia fototérmica con nanopartículas de oro o la hipertermia con nanopartículas superparamagnéticas. Sin embargo, los objetivos principales de los nanomateriales son: la orientación activa a un tipo específico de tejido o celular, el desarrollo de nuevos sistemas controlados de administración de fármacos, evaluar la posibilidad de co-encapsular más de un principio activo y mejorar no solo los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

También en el perfil de seguridad de las drogas, así como en el alivio de algunos de sus efectos secundarios. En este sentido, teniendo en cuenta sus características fisiopatológicas y el hecho de que es una de las enfermedades más devastadoras en todo el mundo, el cáncer ha sido uno de los campos más estudiados en los que se ha aplicado la nanotecnología. (Cagel, Grotz, Bernabeu, Moretton, & Chiappetta, 2016)

En más de diez ensayos clínicos de Fase I / II que incluyeron pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA, se observaron tasas de respuesta más altas con toxicidades significativamente más bajas en el grupo de Doxil en comparación con la terapia convencional (DOX, bleomicina y vincristina) y un fármaco relativamente subtóxico. (O'Brien, et al., 2014)

Doxil, que es doxorubicina liposomal, se usa para tratar el sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA, el cáncer de mama, el cáncer de ovario y otros tumores sólidos. Por lo tanto, se ve su importancia al analizar los efectos de drogas como esta para el tratamiento de cáncer de pulmón para lograr una comparación efectiva de terapias simples y terapias en conjunción con nanotecnologías. (Chemocare, 2020)

Se encontró que la dosis de Doxil (20 mg / m<sup>2</sup>) era segura y efectiva. Además, en dos ensayos clínicos aleatorizados de Fase III con más de 100 pacientes cada uno, la formulación liposomal exhibió las mejores tasas de respuesta, en comparación con la terapia convencional, porque solo el 23% y el 25% de los pacientes respondieron parcialmente al tratamiento convencional. (O'Brien, et al., 2014)

Mientras que el 53% y el 45% exhibieron una respuesta parcial (PR) al administrar la formulación liposomal. Además, en uno de estos ensayos de Fase III, seis pacientes respondieron completamente al tratamiento con Doxil, mientras que solo uno logró una respuesta completa (RC) con la terapia convencional. (O'Brien, et al., 2014)

En cuanto a los pacientes con MBC, los resultados de un ensayo clínico multicéntrico de fase III con esquemas de Doxil 50 mg / m<sup>2</sup> cada 4 semanas en un brazo y DOX libre 60 mg / m<sup>2</sup> cada 3 semanas en el otro brazo mostraron un mejor perfil de toxicidad con menor riesgo de eventos cardíacos e insuficiencia cardíaca congestiva con Doxil que con DOX libre (P = 0,0006) y con la formulación liposomal se detectaron menos casos de mielosupresión, alopecia y náuseas. (O'Brien, et al., 2014)

Esto se debe a que Doxil presenta su doxorubicina de forma encapsulada y al estar encapsulado, no afecta a los tejidos sanos debido a que son eliminados por los vasos linfáticos a diferencia de los tejidos tumorales que tienen los vasos linfáticos colapsados, reteniendo las nanopartículas y permitiendo que el medicamento sólo actúe en ellas. (O'Brien, et al., 2014)

La eficacia de Doxil y DOX libre fueron comparables, ya que las tasas de respuesta (tasas de respuesta completa más parcial; 33% frente a 38%), mediana de la duración de la respuesta (7.3 frente a 7.1 meses) y mediana de supervivencia general (21 frente a 22 meses) fueron similares. (O'Brien, et al., 2014)

En un estudio realizado por Batist et al., los pacientes (n = 297) recibieron Myocet intravenoso o DOX convencional a una dosis de 60 mg / m<sup>2</sup> combinada con CPP a una dosis de 600 mg / m<sup>2</sup> repetidamente cada 3 semanas hasta la progresión. Se observaron enfermedades o síntomas de toxicidad inaceptable. (Batist, et al., 2011)

Ambos grupos mostraron una respuesta similar ( $\approx$  43%) y tasas de supervivencia promedio (19 vs. 16 meses; P = 0.79), tiempo promedio de progresión (5.1 vs. 5.5 meses; P = 0.82) y tiempo hasta el fracaso del tratamiento (4.6 vs. 4.4 meses; P = 0.30) pero el grupo Myocet mostró una cardiotoxicidad significativamente menor (6% vs. 21%; P = 0.0002) y neutropenia de grado 4 menor (neutrófilos <500 mm<sup>3</sup>) (61% vs. 75%; P = 0,017), en comparación con DOX no liposomal. (Batist, et al., 2011)

Para analizar un poco lo hablado anteriormente tomamos en cuenta el medicamento Myocet, que consiste en doxorubicina encapsulada en liposoma no pegilada, que se ha desarrollado para aumentar el índice terapéutico de doxorubicina libre. La encapsulación de doxorubicina dentro de un vector macromolecular, como un liposoma ("sistema de suministro de fármacos basado en nanopartículas") reduce su volumen de distribución, disminuyendo su toxicidad para los tejidos sanos al tiempo que aumenta la concentración dentro del tejido neoplásico. (Nagykálnai, 2010)

Además, la mediana de la dosis acumulada de DOX en la primera aparición de cardiotoxicidad fue mayor de 2220 mg / m<sup>2</sup> en el grupo Myocet, mientras que la de DOX convencional fue notablemente inferior (480 mg / m<sup>2</sup>; P = 0,0001). En otro estudio clínico de fase III (n = 224) llevado a cabo por Harris et al., a los pacientes con MBC se les administraron por vía intravenosa 75 mg / m<sup>2</sup> de Myocet o DOX convencional cada 3 semanas como monoterapia hasta que se produjo la progresión de la enfermedad o se produjeron toxicidades inaceptables. (Batist, et al., 2011)

Los resultados mostraron que la cardiotoxicidad producida por el grupo Myocet fue significativamente menor que la producida por DOX no liposomal (13% vs. 29%;  $P = 0.0001$ ), mientras que los parámetros de eficacia (tasa de respuesta global, tiempo hasta progresión de la enfermedad y tasa de supervivencia media) fueron comparables. (Batist, et al., 2011)

Además, se produjeron menos casos de infecciones de grado 3 o 4 y náuseas y vómitos de grado 3 o 4 con la formulación liposomal en comparación con los producidos por DOX convencional. Nuevamente, la mediana de la dosis acumulativa de DOX al inicio de la cardiotoxicidad fue mayor con Myocet que con la preparación no liposomal ( $785 \text{ mg} / \text{m}^2$  vs.  $570 \text{ mg} / \text{m}^2$ ;  $P = 0.0001$ ). (Batist, et al., 2011)

La reducción de la cardiotoxicidad debido a las concentraciones de doxorubicina en el tejido miocárdico después de Myocet es de un 30% a 40% en comparación con la DOX convencional debido a que el Myocet solo se acumula de forma persistente y penetrante en el tejido tumoral. (Batist, et al., 2011)

Solo se notificó un caso de EPP de grado 2 con la formulación liposomal. Dos años más tarde, Chan y sus colaboradores diseñaron un ensayo clínico de fase III, en el que asignaron al azar a 160 pacientes con MBC para recibir  $75 \text{ mg} / \text{m}^2$  de Myocet o  $75 \text{ mg} / \text{m}^2$  de EPI, ambos combinados con  $600 \text{ mg} / \text{m}^2$  de CPP. (Harris, et al., 2012)

A diferencia de los estudios anteriores, la formulación liposomal exhibió una eficacia superior en comparación con el EPI: tiempo hasta el fracaso del tratamiento (5.7 meses frente a 4.4 meses;  $P = 0.01$ ) y tiempo hasta la progresión de la enfermedad (7.7 meses frente a 5.6 meses;  $P = 0.02$ ) fueron más largos, sin diferencias significativas en la tasa de supervivencia global y ambos grupos presentaron baja cardiotoxicidad (11.8% vs. 10.2%). Sin embargo, el

grupo Myocet mostró una toxicidad hematológica peor y un nivel significativamente más alto de neutropenia de grado 4 (87% frente a 67%;  $P = 0.004$ ). (Harris, et al., 2012)

Las formulaciones liposomales se pueden hacer de muchas formas, entre ellas tenemos la preparación de los liposomas por el método de hidratación de gradiente de pH, lo cual da como resultado la doxorubicina encapsulada en liposomas de la cual se ha estado hablando, resultando en una menor toxicidad y mayor tolerancia por parte de los sujetos dentro de los estudios. (Haghiralsadat, et al., 2017)

Los pacientes recibieron otro ciclo solo si no presentaban ninguna toxicidad inaceptable o si exhibían una enfermedad o respuesta estable después del ciclo II. Los resultados mostraron que el 62% de los pacientes (intervalo de confianza (IC) = 95%) lograron una respuesta objetiva general tasa, una supervivencia media libre de progresión de 9.1 meses (IC = 95%) y una supervivencia global de 27.9 meses (IC = 95%). Observaron que las toxicidades de grado 3/4 más comunes fueron anemia ( $n = 3$ ) y náuseas / vómitos ( $n = 3$ ), seguidas de leucopenia ( $n = 2$ ) y trombocitopenia ( $n = 2$ ). (Marchal, El Hor, Millard, Gillon, & Bezdetnaya, 2015)

Además, un reciente estudio clínico de Fase II realizado en 45 pacientes con MBC que no respondieron a los tratamientos basados en taxanos, tratados con Lipo-Dox<sup>®</sup> 40 mg / m<sup>2</sup>, CPP 500 mg / m<sup>2</sup> y el 5-florouracilo (5-FU) 500 mg / m<sup>2</sup> cada 3 semanas, mostró que la tasa de respuesta global, la mediana de supervivencia libre de progresión y la mediana de supervivencia global fueron del 41.9%, 8.2 meses y 36.6 meses, respectivamente. (Marchal, El Hor, Millard, Gillon, & Bezdetnaya, 2015)

En los resultados que se obtuvieron, los investigadores no observaron casos con disminución en la función de expulsión del ventrículo izquierdo, pero notaron que en el 14%,

9% y 1% de los ciclos, respectivamente, ocurrieron neutropenia de grado 3/4, leucopenia y fiebre neutropénica. (Marchal, El Hor, Millard, Gillon, & Bezdetnaya, 2015)

Los inhibidores de punto de control mejoran efectivamente la respuesta inmune natural contra el cáncer, pero también se sabe que inducen un espectro único de eventos adversos relacionados con el sistema inmune. Por ejemplo, en el caso de neutropenia posterior a la terapia. Se encontraron células T activadas prominentes en el suero y la médula ósea del paciente junto con evidencia de defectos de maduración en precursores de neutrófilos. (Turgeman, Wollner, Hassoun, Bonstein, & Bar-Sela, 2017)

No se detectan los anticuerpos antineutrófilos a pesar de las técnicas de prueba confiables. Es probable una respuesta mediada por células T, consistente con el mecanismo establecido para el desarrollo de otras toxicidades relacionadas con el sistema inmune. La conciencia de este efecto secundario raro y severo refuerza la importancia del diagnóstico precoz y el inicio rápido del tratamiento adecuado. (Turgeman, Wollner, Hassoun, Bonstein, & Bar-Sela, 2017)

Leucopenia es un conteo bajo de células blancas, donde hay una disminución de las células que batallan contra las enfermedades por daño a la médula ósea del hueso causada por el medicamento. Para la fiebre neutropénica los médicos se enfrentan a una combinación única de dos problemas: alta incidencia de infecciones bacterianas en el torrente sanguíneo y alta mortalidad en caso de infecciones debidas a bacterias Gram negativas.

Además, en ausencia de neutrófilos que son responsables de la mayoría de los signos o síntomas clínicos durante una infección bacteriana localizada (formación de abscesos, infiltrados pulmonares prominentes, piuria, etc.). Por otro lado, la fiebre es un signo altamente inespecífico, y existen numerosas causas de fiebre durante la neutropenia que no sean infecciones bacterianas, que incluyen infecciones virales, infecciones fúngicas,

reacciones a medicamentos (por ejemplo, ATG), reacciones a la transfusión, mucositis, enfermedad subyacente, síndrome de injerto, síndrome de liberación de citocinas, hemofagocitosis. Por lo tanto, se debe tener cuidado especial en los casos de cáncer de pulmón al ser expuestos a los diversos medicamentos para evitar complicaciones en el tratamiento, dichas complicaciones podrían llevar a la muerte. (Carreras, Dufour, Mohty, & Kröger, 2019)

Vale la pena mencionar que todos estos estudios clínicos no fueron comparativos y que hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos de fase III. Excepto por la vida media más alta (~65 horas) y, por lo tanto, el tiempo de circulación in vivo significativamente más largo, no hay otra mejora terapéutica lograda por Lipo-Dox hasta ahora, en comparación con Doxil. (Marchal, El Hor, Millard, Gillon, & Bezdetsnaya, 2015)

En un estudio clínico de fase I, NK911 se administró por vía intravenosa a 23 pacientes con tumores sólidos metastásicos o recurrentes resistentes a la quimioterapia convencional, a una dosis inicial de  $6 \text{ mg} / \text{m}^2$  (equivalente a DOX) cada 3 semanas, con el objetivo de definir la MTD, toxicidades limitantes de la dosis y evaluación de su perfil farmacocinético en humanos. (Koukourakis, et al., 2009)

Los resultados mostraron que se observó neutropenia de grado 3 o 4 a dosis de 50 y  $67 \text{ mg} / \text{m}^2$ , considerando esto como una toxicidad hematológica limitante de la dosis. Las toxicidades no hematológicas fueron anorexia leve, estomatitis y alopecia a dosis de  $67 \text{ mg} / \text{m}^2$ , definiendo así la MTD como  $67 \text{ mg} / \text{m}^2$  y la dosis recomendada de Fase II como  $50 \text{ mg} / \text{m}^2$  cada 3 semanas. (Koukourakis, et al., 2009)

El AUC en plasma de NK911 ( $3.2 \text{ mg} / \text{h} / \text{ml}$ ) fue mayor que el DOX libre ( $1.6 \text{ mg} / \text{h} / \text{ml}$ ), pero significativamente menor que el de los liposomas PEGilados ( $902 \text{ mg} / \text{h} / \text{ml}$ ). Sin embargo, la formulación micelar ha pasado a los estudios clínicos de fase II contra el

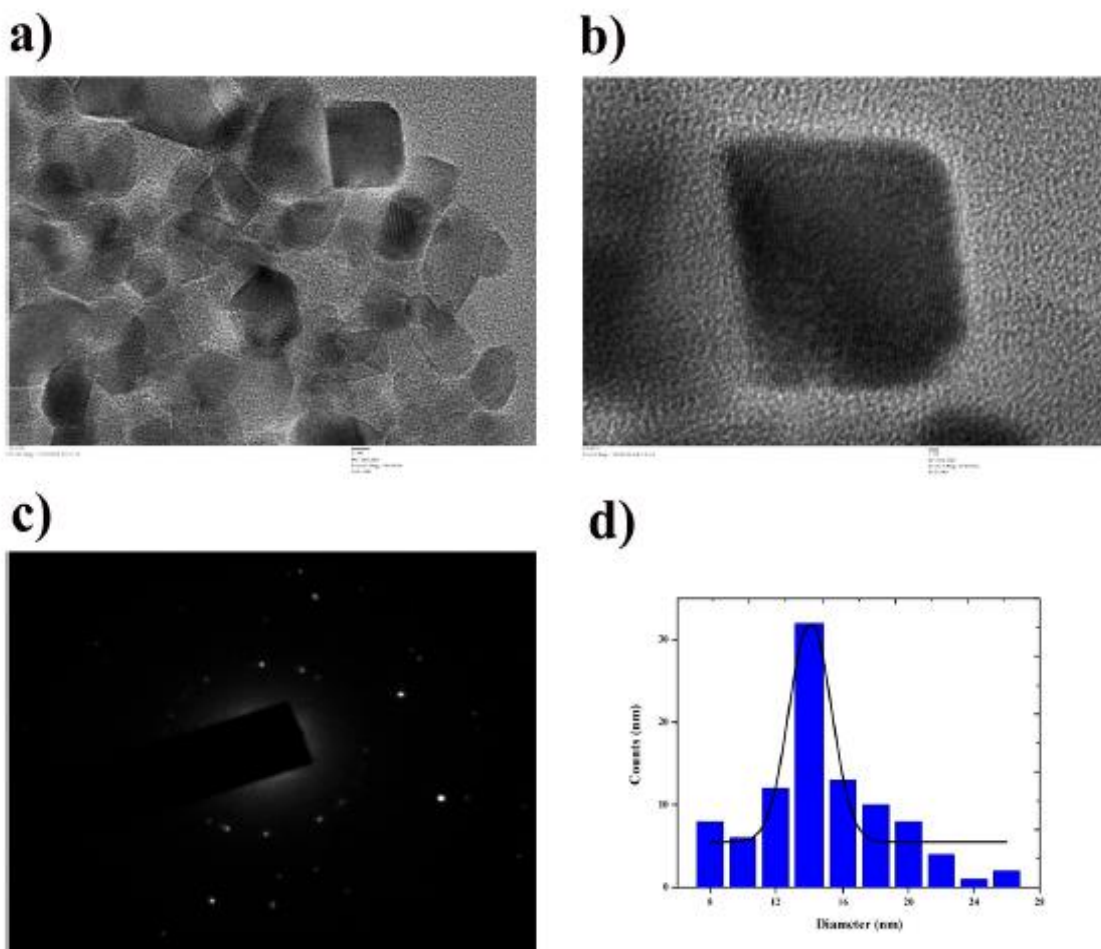
cáncer de páncreas metastásico, pero los resultados aún no se han informado. (Koukourakis, et al., 2009)

Ramalingam et al (2018), preparó y caracterizó las nanopartículas de oro con polivinilpirrolidona (PVP-AuNPs) al realizar una incubación de 10 minutos a una temperatura de 70°C en el agitador magnético, donde se observó un cambio visual de la coloración amarilla a incolora al añadir CTAB a la solución de H<sub>AuCl</sub><sub>4</sub>.

Al mezclar la solución incolora con NaBH<sub>4</sub>, cambio de color a violeta oscuro, indicando la formación de nanopartículas de oro (AuNP). Se confirmó con la espectroscopía UV-vis y una longitud de onda de 525 nm, indicando su presencia y la absorbancia debida a la resonancia de plasmón superficial (SPR) de AuNP después de una reacción de 1 hora. (Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018)

Las AuNP que son preparadas químicamente se caracterizan mediante análisis HRTEM, mostraron que la mayoría de forma esférica es 13.6 nm (Figura 11 a y b) y su tamaño también se confirmó por la medición del diámetro de un mayor número de AuNP. Se obtuvo el histograma de distribución de tamaño (Figura 11c) y se encontró un diámetro promedio de 12 nm. El patrón SAED de AuNP (Figura 11d) confirmó la presencia del elemento Au y AuNP, que tienen una estructura de cristal cúbico. (Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018)

**Figura 11. La morfología, tamaño y forma se analizaron utilizando micrografías TEM de PVP-AuNP (a y b). La naturaleza cristalina de los PVP-AuNP se analizó con el patrón SAED (c). La distribución de PVP-AuNP según su tamaño y tamaño promedio de los AuNP es de 14 nm (d).**



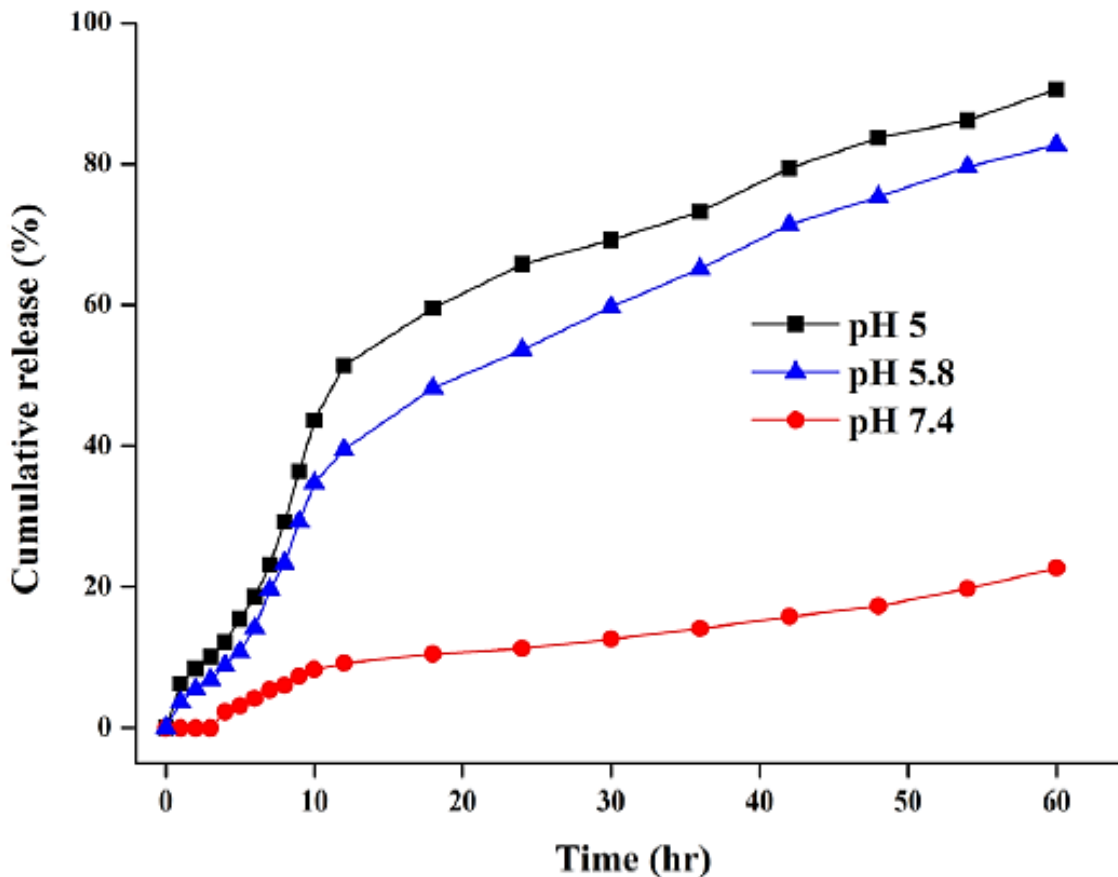
Nota: Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018, p. 2

Los AuNP se estabilizaron usando PVP con el método de agitación dinámica y se caracterizó adicionalmente usando HRTEM, potencial zeta, SAED y RMN. El HRTEM (Figura 11a) muestra el recubrimiento de PVP en la superficie de AuNP y la partícula única de AuNP (Figura 11b) ilustra claramente la estabilización de PVP en toda la superficie de AuNP. (Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018)

El potencial zeta de AuNP se midió para poder confirmar el recubrimiento exitoso con PVP y los resultados indicaron que la estabilidad de AuNP después de ser estabilizado con PVP se incrementó de -34.4 mV a -18.7 mV por la capa orgánica sobre la superficie de AuNP. La adición de PVP a las AuNP reduce la estabilidad y el tamaño de las AuNP, el análisis HRTEM mostró que el tamaño de las AuNP después del recubrimiento con PVP fue de 14.5 nm (Figura 11c). (Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018)

La interacción de moléculas de DOX con PVP-AuNP se determinó por medio de la extinción predominante de la fluorescencia de DOX en presencia de PVP-AuNP. En la figura 12, la intensidad de la fluorescencia de DOX disminuyó al aumentar la concentración de PVP-AuNP por el aumento de la carga de PVP-AuNP en DOX. Además, el espectro de emisión de AuNP disminuyó al aumentar la concentración de DOX debido al aumento de la carga de DOX en PVP-AuNP. (Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018)

**Figura 12. Análisis cuantitativo in vitro de la liberación de doxorrubicina a 37°C de la PVP-AuNP con doxorrubicina conjugada en un buffer de acetato y pH 7.4.**



Nota: Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018, p. 4

Después de la conjugación de la DOX con PVP-AuNP, se estudió el efecto del pH sobre la intensidad de fluorescencia variando el pH. A pH 5 y 5.8 (buffer de acetato), la intensidad fluorescente a una longitud de onda de 585 nm aumentó significativamente al aumentar el intervalo de tiempo y la intensidad de fluorescencia a 585 nm disminuyó significativamente a pH 7.4 con el aumento del intervalo de tiempo, obteniendo la máxima emisión de fluorescencia después de 10 horas de incubación. (Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018)

En la figura 12, la intensidad de fluorescencia del DOX con PVP-AuNP fue muy baja ya que la DOX todavía se encontraba conjugada con la superficie del PVP-AuNP. Por lo que al aumentar el tiempo de liberación del fármaco in vitro realizado en la membrana de diálisis, se observó un aumento significativo de la intensidad de fluorescencia por la liberación de DOX de la conjugación de DOX con PVP-AuNP. (Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018)

En contraste con el tiempo, variar el pH de la solución en la membrana va a influir de manera significativa la liberación de DOX de la DOX con PVP-AuNP. Como se muestra en la figura 12, el reducir el pH (buffer de acetato con pH 5 y buffer PBC con pH 5.8) fue útil para el desprendimiento de DOX pero al aumentar el pH de 5 a 7.4, la liberación de DOX fue mucho más lenta durante la variación del tiempo. Después de 60 horas de incubación, se obtuvo una liberación de 91% y 83% del DOX-PVP-AuNP a pH 5 y pH 5.8 respectivamente mientras que el de pH 7.4 fue de sólo 23%. (Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018)

La conjugación de DOX con PVP-AuNP se debe a la formación de enlaces de hidrazona entre las fracciones de hidrazona de PVP-AuNP y los grupos cetónicos del DOX. La formación de DOX conjugado con PVP-AuNP se confirmó por medio de estudios de enfriamiento de fluorescencia, que mostraron como resultado, las bandas características de la molécula de DOX libre, desaparecieron después de ser conjugado con PVP-AuNP. (Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018)

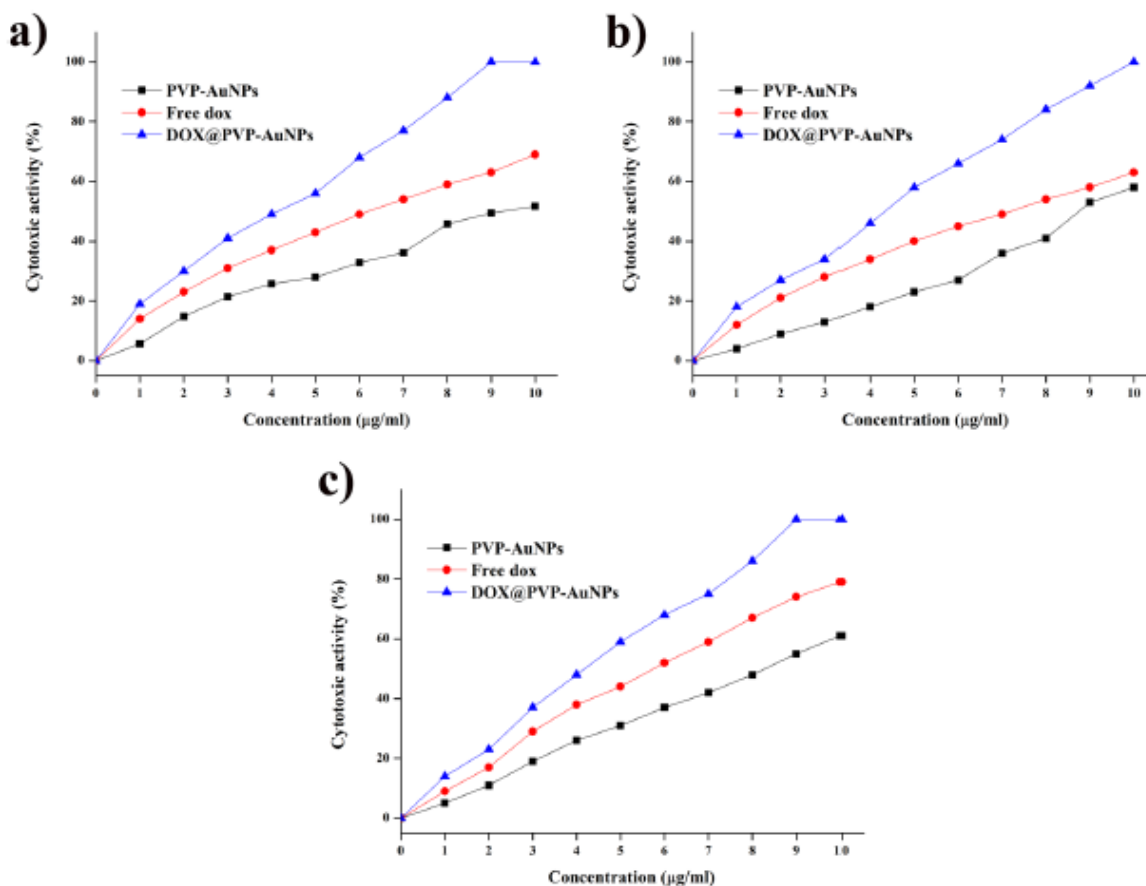
La degradación de los enlaces de hidrazona de DOX con PVP-AuNP causara la liberación de DOX de las nanopartículas en las diferentes condiciones de pH. Se informa que al reducir el pH de 7.4 a 5 va a causar la liberación de DOX del complejo DOX-AuNP y aumentar la intensidad de fluorescencia, por lo que sugiere que a un pH bajo es útil para elevar la hidrólisis de hidrazona que lleva al desprendimiento de DOX. (Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018)

La actividad citotóxica se evaluó a diferentes concentraciones (0-10  $\mu\text{g} / \text{ml}$ ) de PVP-AuNP, DOX libre y DOX con PVP-AuNP por medio de un ensayo MTT contra células de cáncer de pulmón y los resultados indicaron que al aumentar la concentración aumenta la muerte de células de cáncer de pulmón. Aproximadamente 9, 10 y 9  $\mu\text{g} / \text{ml}$  de DOX con AuNP han inhibido el crecimiento completo de las células cancerosas A549, H460 y H540, respectivamente. (Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018)

El grupo de células A549, H460 y H540 son parte del adenocarcinoma de pulmón humano, estas células se utilizaron para observar la reacción que tienen al ser tratadas con DOX y AuNP, ya que su crecimiento anormal está asociado con el adenocarcinoma de pulmón. Más específicamente A549 se asocia al adenocarcinoma de pulmón, H460 está relacionado con células grandes del cáncer de pulmón y H520 son células de carcinoma de células escamosas. (Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018)

Se encontró que la concentración de  $\text{IC}_{50}$  para PVP-AuNP, DOX libre y DOX con PVP-AuNP era de 9  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , 6  $\mu\text{g} / \text{ml}$  y 4  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , respectivamente, para inhibir las células cancerosas del cáncer de pulmón A549 (Figura 13a). Se encontró para las células H460, el 9  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , 7  $\mu\text{g} / \text{ml}$  y 5  $\mu\text{g} / \text{ml}$  del fármaco eran una concentración de  $\text{IC}_{50}$  (Figura 13b). Mientras tanto, se encontró que la concentración de  $\text{IC}_{50}$  para PVP-AuNP, DOX libre y DOX con PVP-AuNP era de 8  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , 6  $\mu\text{g} / \text{ml}$  y 4  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , respectivamente para inhibir las células H520 (Figura 13c). (Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018)

**Figura 13. Actividad citotóxica de diferentes concentraciones (0-10  $\mu\text{g/ml}$ ) de PVP-AuNP, DOX libre y DOX con PVP-AuNP contra células de cáncer de pulmón de adenocarcinoma humano A549 (a), células de carcinoma de pulmón de células grandes humanas H460 (b) y células escamosas humanas H520 del carcinoma celular (c).**



Nota: Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018, p. 4

La actividad citotóxica de PVP-AuNP, DOX libre y DOX con PVP-AuNP ante el cáncer de pulmón se evaluó por medio del ensayo MTT, que muestra la diferencia significativa en la visibilidad de las células cancerosas cuando se cultivan ante la presencia de PVP-AuNP, DOX libre y DOX con PVP-AuNP. La DOX-PVP-AuNP mostró grandes resultados en comparación con los resultados de PVP-AuNP y DOX libre, lo cual confirma

que la conjugación de drogas y AuNP tiene un efecto significativo sobre la inhibición de la viabilidad de las células. (Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018)

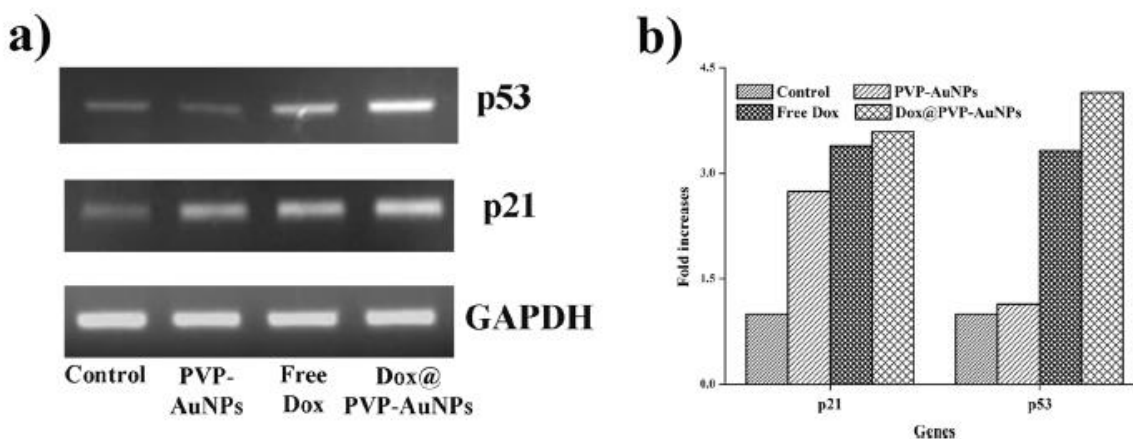
La citotoxicidad de la DOX conjugada con AuNP recubiertas con polímero fue mayor que la DOX libre, lo cual indica que las micelas conjugadas con polímero tiene la capacidad de dirigirse selectivamente a las células cancerosas. La sensibilidad del DOX con AuNP con el pH mejoró la liberación del fármaco en las células cancerosas y rápidamente liberó el fármaco atado a las células. (Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018)

Como resultado de eso, la administración del DOX con PVP-AuNP puede aumentar rápidamente la concentración de fármaco libre en las células A549, mejorando de esta forma la citotoxicidad. (Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018)

La apoptosis de las células de cáncer de pulmón inducida por la concentración apropiada de PVP-AuNP, DOX libre y DOX con PVP-AuNP se estudió usando el ensayo de doble tinción AO/EB. Después de 24 horas de tratamiento, las células A549, H460 y H520 se tiñeron y se examinaron con un microscopio fluorescente. No se observó una muerte celular significativa en las muestras de control que mostraron una fluorescencia de color verde. (Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018)

Las células con un color amarillo durante el tratamiento de PVP-AuNP representan las células necróticas. Las células de color naranjado y rojo durante el tratamiento de DOX libre y DOX con PVP-AuNP indican apoptosis temprana y tardía de las células cancerosas, respectivamente (Figura 14). (Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018)

**Figura 14.** Se observó una mayor expresión de los genes supresores de tumores p21 y p53 en el tratamiento con concentraciones IC<sub>50</sub> de PVP-AuNP, DOX libre y DOX con PVP-AuNP contra el cáncer de pulmón de adenocarcinoma humano A549 (a). La cuantificación de la expresión génica basada en la intensidad de la banda se mostró como histograma usando GAPDH como referencia (b).



Nota: Ramalingam, Varunkumar, Ravikumar, & Rajaram, 2018, p. 6

En el estudio de Fracasso et al. (2016), se encapsuló la DOX utilizando el proceso de desmontaje/reensamblado de la cadena pesada de ferritina (HFt). Con este método empleado se encapsulo alrededor de 90 moléculas de DOX dentro de la cavidad de HFt-PAS40 (HFt-PAS40-DOX), HFt-MP-PAS40 (HFt-MP-PAS40-DOX), que contiene o no el sitio de escisión de las metaloproteinasas de la matriz (MMP), respectivamente.

La capacidad de estas nanopartículas para unirse al sarcoma HT1080 o las células de cáncer de páncreas PaCa44 se evaluó en paralelo mediante citometría de flujo (FACS), aprovechando la emisión fluorescente DOX. Los experimentos se realizaron a temperatura 37°C (absorción) o 4°C (unión), a los que se espera que las MMP sean enzimáticamente activos e inactivos, respectivamente. (Fracasso, et al., 2016)

Para poder evaluar la escisión enzimática de los conjugados sensibles a la MMP, se evaluó la escisión de HFt-MP-PAS40 y HFt-MP-PAS75 en presencia de MMP2/9. Las soluciones de HFt-MP-PAS se mezclaron con colagenasa IV (contiene MMP 2 y 9) se incubaron a 37°C durante 2 horas. Posteriormente, las muestras se analizaron mediante experimentos SEC utilizando una columna de filtración en gel Superose 6 equilibrada con PBS a pH 7.4 y mediante cromatografía en gel SDS-PAGE. (Fracasso, et al., 2016)

Su unión celular de nanopartículas basados en HFt se realizó por la clasificación celular activada por fluorescencia (FACS) y los experimentos de microscopía confocal se realizaron después de la incubación del fibrosarcoma humano HT1080 y las células pancreáticas humanas PaCa-44 con 0.15 mg / ml de nanopartículas basados en HFt que contienen DOX. Para evaluar la contribución de la eliminación de PAS a la unión celular, las nanopartículas que carecen (HFt-PAS-DOX) o que contienen (HFt-MP-PAS-DOX) el sitio de escisión de MMP se incubaron a 4°C y 37°C durante 1 hora. (Fracasso, et al., 2016)

Las células se cultivaron en una placa de 6 pocillos, incubados a una temperatura de 37°C con 2 ml de medio de cultivo (medio esencial mínimo de Eagle + suero bovino fetal al 10%) y compuestos fluorescentes. Al final de la incubación después de un paso de lavado, las células se separaron con solución de tripsina-EDTA y finalmente se recogieron los eventos para cada muestra con citómetro de flujo utilizando el software Summit 4.3 para la adquisición y análisis de datos. (Fracasso, et al., 2016)

Las células tumorales pancreáticas humanas HT1080 y PaCa44 de fibrosarcoma humano se cultivaron en medio esencial mínimo de Eagle o medio RPMI 1640 respectivamente y se añadió con glutamina 2 mM, 10% de FBS y antibióticos. Las células cancerosas se sembraron un día antes del ensayo en 90 µl de medio completo en microplacas de cultivo de 96 pocillos. Al día siguiente, las células se incubaron por triplicado con 10 µl de diluciones en serie de DOX libre o HFt-MP-PAS-DOX. (Fracasso, et al., 2016)

Se inyectaron subcutáneamente nanopartículas basadas en HFt en ratones desnudo hembras CD1 de cinco semanas con células PaCa44 resuspendidas en 200  $\mu$ l de medio RPMI 1640 más BSA al 1%. Cuando los tumores alcanzaron un volumen de aproximadamente 100  $\text{mm}^3$ , los ratones se aleatorizaron en grupos de seis animales y se les inyectaron intravenoso con 200  $\mu$ l de solución salina fisiológica, DOX, INNO-206, HFt-MP-PAS40-DOX o HFt-MP-PAS75-DOX. (Fracasso, et al., 2016)

Las dosis de todos los compuestos inyectados se normalizaron a 5 mg / kg de DOX. Los ratones fueron inyectados dos veces por semana durante un periodo de dos semanas. El volumen del tumor se midió dos veces por semana con un calibrador digital y se controló el peso del ratón. Después de 24 días de inyectar células tumorales, se sacrificaron los animales y se extrajeron los tumores al alcanzar un volumen  $\geq 900 \text{ mm}^3$ , los cuales fueron medidos y pesados. (Fracasso, et al., 2016)

De acuerdo con la SRP y los ensayos de escisión in vitro, los resultados obtenidos indican que la unión de HFt-NP a las células cancerosas se reduce significativamente por la presencia de la cola PAS y se restaura después de la escisión del sitio MMP. Por lo tanto, las nanopartículas de HFt-MP-PAS40/75-DOX, están dotados tanto de propiedades de semivida de circulación prolongada como de unión de alta afinidad dependiente de estímulos tumorales. (Fracasso, et al., 2016)

Esto se debe al medio en que se encapsuló el medicamento que le permite estar más tiempo en el organismo y tener una mayor interacción entre el medicamento y el tumor.

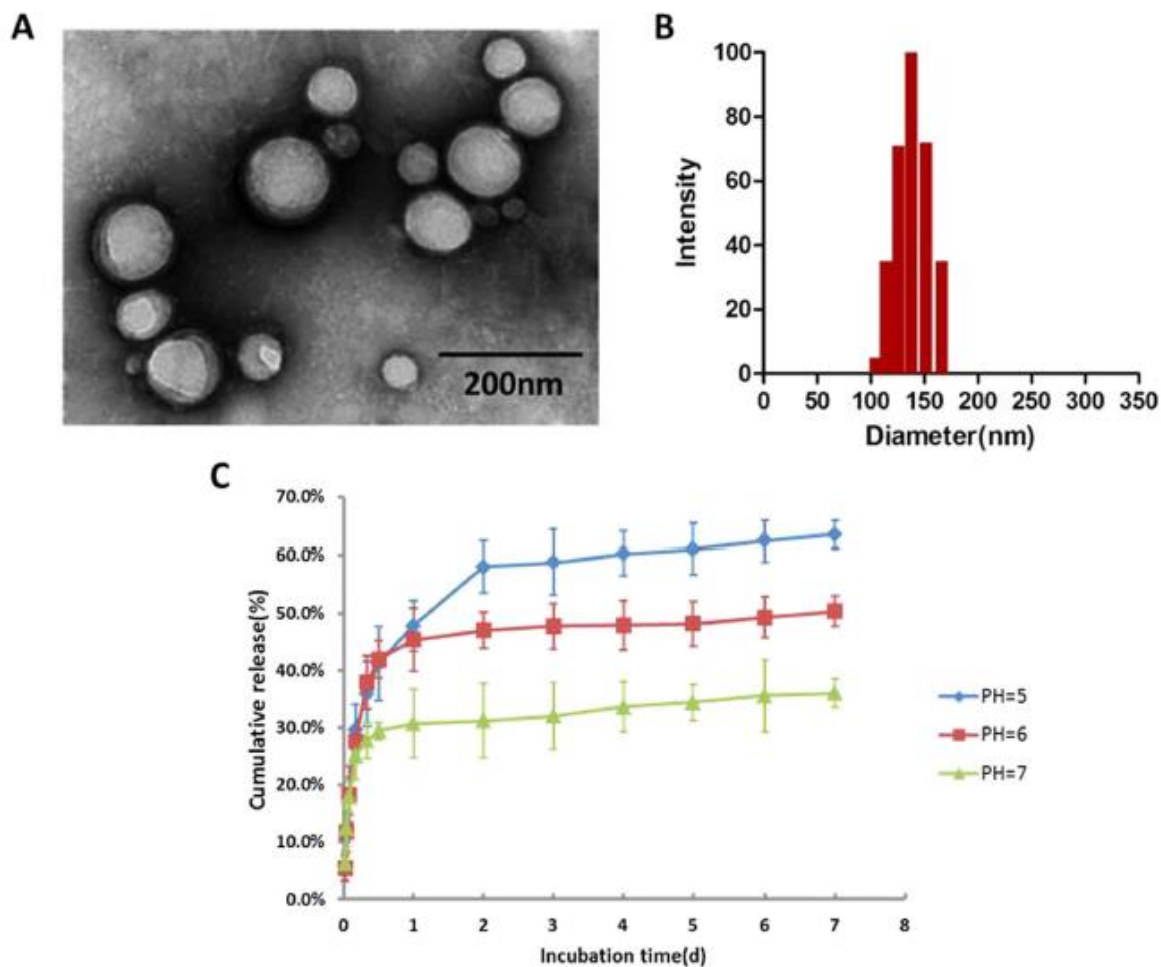
Para poder determinar si las nanopartículas de HFt-MP-PAS-DOX sufren unión a la superficie celular versus la absorción e internalización, se investigó la localización intracelular de los compuestos incubando luego en las células HT-1088 a 37°C durante 20 minutos o 3 horas y se visualizó DOX-fluorescencia asociada por microscopía confocal. Los

resultados que se obtuvieron con HFt-MP-PAS40-DOX y HFt-MP-PAS75-DOX fueron similares. (Fracasso, et al., 2016)

Zhao et al. (2017), formularon las nanopartículas de PLGA-DOX utilizando carboximetilcelulosa como tensoactivo. La carboximetilcelulosa también puede aumentar el número de grupos carboxilo en las nanopartículas, haciendo posible combinar PLGA y DOX más estrechamente. Como resultado, DOX se encapsuló de manera eficiente en nanopartículas. La carboximetilcelulosa de sodio podría absorberse en la superficie de PLGA que facilita la carga de fármacos que contiene amida, resultando en una alta eficiencia de encapsulación.

La imagen de microscopía electrónica de transmisión (TEM) y la distribución de tamaños de PLGA-DOX se muestran en las figuras 15 a y b, respectivamente. Como muestran las figuras, las nanopartículas tienen una morfología esférica con un tamaño uniforme. La liberación in vitro de DOX a partir de nanopartículas se muestra en la figura 15c, que ilustra una liberación inicial en ráfaga en las primeras 4 horas seguidas de una fase de liberación estable. (Zhao, et al., 2017)

**Figura 15. Características de PLGS-DOX. Imagen TEM de nanopartículas PLGA-DOX (a). Distribución de tamaño de nanopartículas PLGA-DOX (b). Perfil de liberación in vitro de DOX de nanopartículas a pH 5.0, 6.0 y 7.0, que muestra la liberación de DOX sensible al pH (c). Los datos se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar de tres experimentos independientes.**



Nota: Zhao, y otros, 2017, p. 3

Se cuantificó la sensibilidad de las células madre mesenquimales (MSC) a DOX, PLGA-DOX y PLGA. Se descubrió que las nanopartículas de PLGA libres de fármaco eran bastante benignas hacia las MSC incluso a una alta concentración de 1000  $\mu\text{g}/\text{ml}$  por medio del ensayo MTT (Figura 16b). En la figura 16a, la supervivencia de las MSC a las 24 horas

tampoco se vio afectada después de la incubación con diferentes niveles de concentraciones de DOX y PLGA-DOX, las cuales varían de 0.78 a 25.00  $\mu\text{g} / \text{ml}$ . (Zhao, et al., 2017)

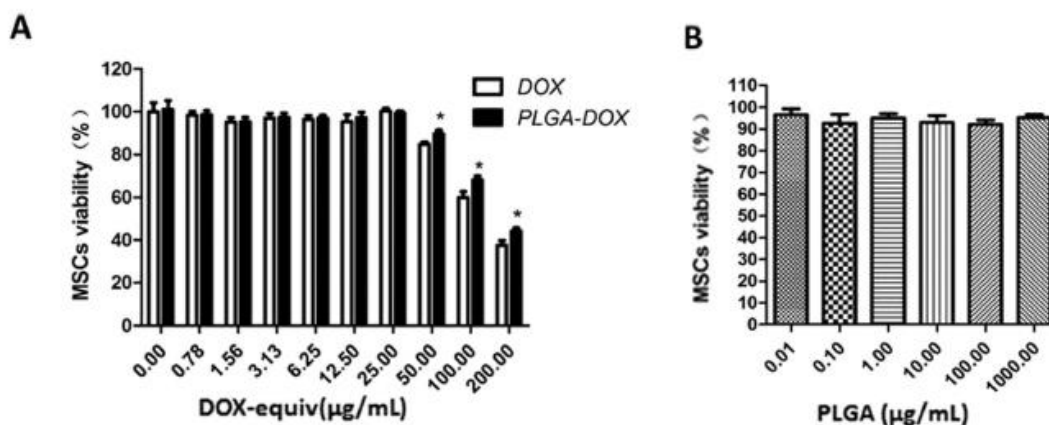
La viabilidad de MSC en el grupo de PLGA-DOX permaneció con un  $90.38 \pm 2.52\%$  incluso a una alta concentración de 50  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , lo que sugiere que PLGA-DOX no era tóxico para MSC en cierta media. Sin embargo, se encontró una disminución rápida de la viabilidad celular bajo la concentración de 200  $\mu\text{g} / \text{ml}$ . (Zhao, et al., 2017)

Se evalúa la sensibilidad de las MSC a DOX y PLGA-DOX, por la sobreexpresión del transportador de eflujo de drogas de glicoproteína P (gp-P), las MSC fueron notablemente resistentes a algunos agentes quimioterapéuticos. Los resultados muestran que la DOX y la PLGA-DOX no eran tóxicos para las MSC a 25  $\mu\text{g} / \text{ml}$ . A 50  $\mu\text{g} / \text{ml}$  de agentes quimioterapéuticos, la viabilidad de las MSC se reveló superior al 90% para el grupo PLGA-DOX después de 24 horas de incubación del fármaco, lo que sugiere que la mayoría de las MSC permanecieron viables después de cargar y mantener los rasgos inherentes. (Zhao, et al., 2017)

Los rangos de dosis que se deben considerar en un medicamento para su uso como tratamiento es importante ya que dependiendo de la dosis es que se puede conseguir la respuesta deseada, por lo que al tener una dosis baja, esta puede no mostrar mucho efecto ante la enfermedad. (Zhao, et al., 2017)

Las MSC tienen propiedades importantes como portadores de drogas como su potencial migratorio y de permeabilidad. Las MSC son atraídas por  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{TNF-}\beta$  y otras citosina secretadas en el microambiente tumoral y luego en el hogar del tejido tumoral. Se utilizaron células cancerosas B16F10 como quimioatrayentes. La distribución in vivo sugiere que las NP-MSD podrían localizarse en los pulmones y más del 95.99% del fármaco fue liberado en el sitio correcto. (Zhao, et al., 2017)

**Figura 16. Influencia de PLGA, DOX y PLGA-DOX en la viabilidad de MSC.** Las MSC se incubaron con DOX libre y PLGA-DOX (a), PLGA durante 24 horas a 37°C (b) para evaluar la sensibilidad de las MSC. Los datos presentaron como media  $\pm$  desviación estándar (n = 6 repeticiones para cada grupo).

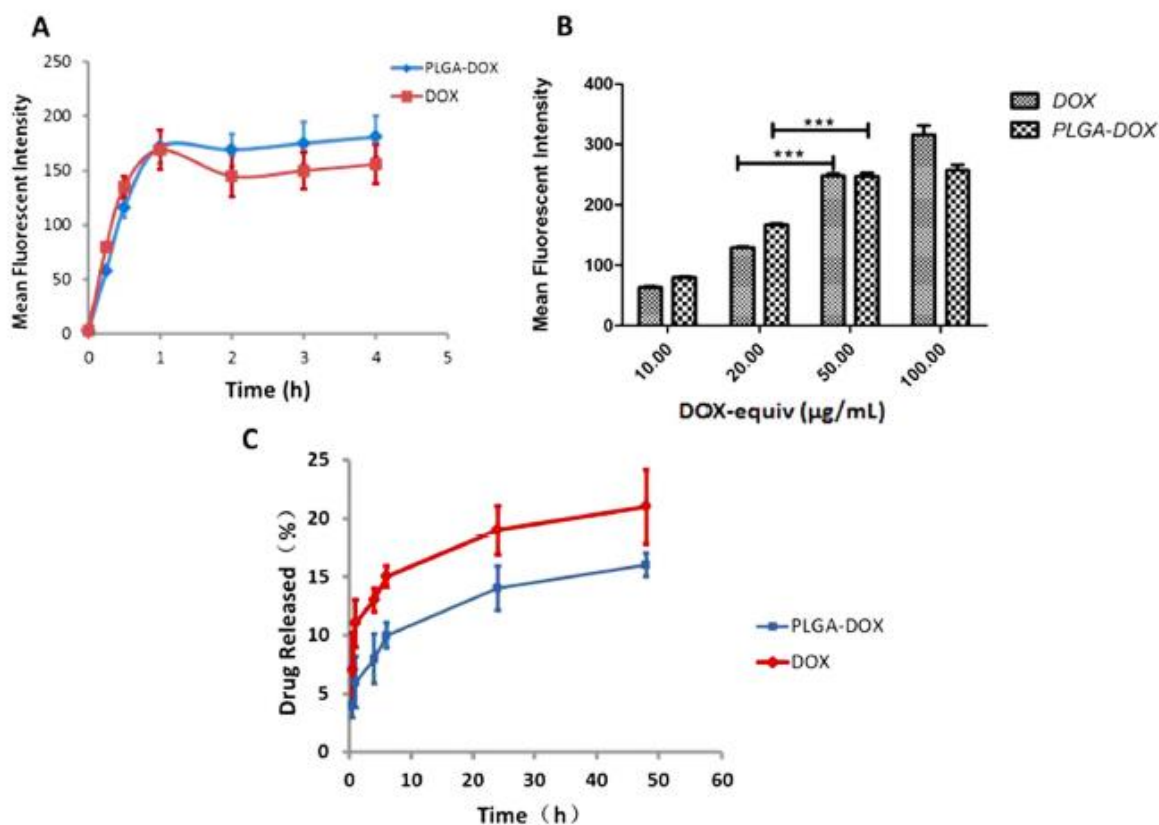


Nota: Zhao, y otros, 2017, p. 3

Para poder explorar la condición óptima de absorción celular, se realizó un ensayo cualitativo para el efecto del tiempo de incubación y la concentración usando citometría de flujo. Como se muestra en la figura 17a, a la misma concentración de 20 µg / ml, se encontró que la captación intracelular dependía del tiempo. La absorción de DOX y PLGA-DOX mostró una ingesta rápida en la primera 1 hora, seguida de un cambio insignificante posteriormente, lo que sugiere la saturación de la incorporación (Figura 17a). (Zhao, et al., 2017)

En otro experimento realizado, la absorción de DOX aumentó gradualmente de manera dependiente de la concentración en 1 hora de incubación (Figura 17b). Se detectó un aumento significativo en la absorción en el grupo PLGA-DOX, el cual paso de 20 µg / ml a 50 µg / ml. Sin embargo, a 100 µg / ml, la incorporación de PLGA-DOX no mostró un aumento obvio en comparación con 50 µg / ml. Tomando en cuenta la concentración y la viabilidad de MSC, la condición más favorable sería la co-incubación de MSC con nanopartículas por 1 hora a una concentración de 50 µg / ml. (Zhao, et al., 2017)

**Figura 17. Captación celular de DOX y PLGA-DOX por MSC y perfil de liberación de MSC cargadas con fármacos. Muestra la manera dependiente del tiempo de la captación de MSC (a) e informa la captación de MSC dependiente de la dosis en 1 hora detectada por citometría de flujo (b). Perfil del fármaco liberado de NP-MSK y DOX-MSK (c). Los datos se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar de tres experimentos. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .**



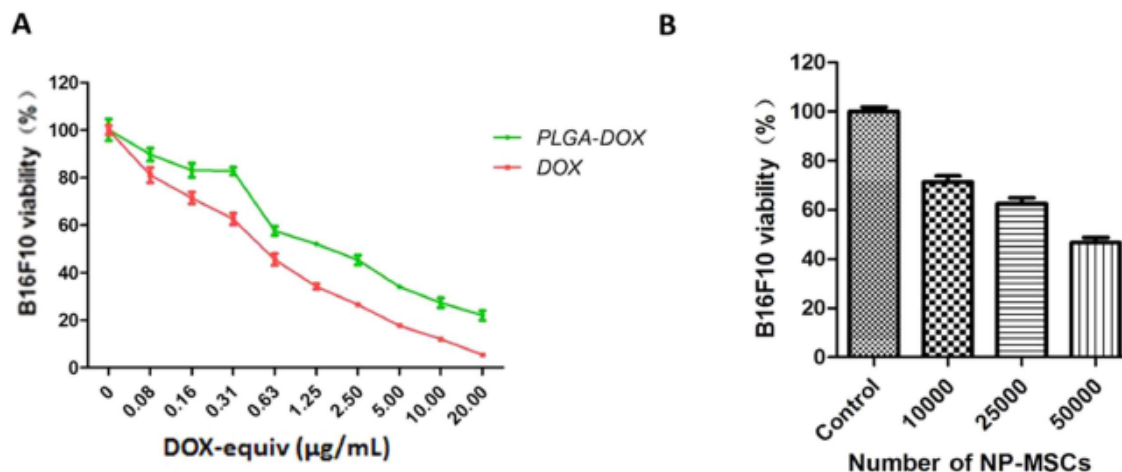
Nota: Zhao, y otros, 2017, p. 4

El contenido de fármaco cargado en MSC se determinó por medio de HPLC. Después de 1 hora de incubación con  $50 \mu\text{g}/\text{mL}$  de DOX o PLGA-DOX, se le extrae  $5 \times 10^5$  MSC cargadas con fármaco para su análisis. El contenido medio de DOX se midió  $24.67 \pm 5.33$  pg/celda y  $20.98 \pm 4.02$  pg/celda para los grupos DOX y PLGA-DOX, respectivamente. (Zhao, et al., 2017)

Las MSC que fueron tratadas con DOX y PLGA-DOX (50  $\mu\text{g}$  / ml) por 1 hora, se usaron para el análisis de liberación de fármacos. El fármaco liberado de las NP-MSD durante los primeros 30 minutos fue de solo  $4.01 \pm 1.05\%$  seguido de una liberación sostenida con aproximadamente  $16.28 \pm 1.26\%$  de liberación de fármaco en 48 horas. El DOX liberado de las MSC en los primeros 30 minutos fue significativamente mayor que en el grupo de NP-MSD. (Zhao, et al., 2017)

En la determinación del potencial citotóxico in vitro de NP-MSD con células B16F10, se le agregaron diferentes números de NP-MSD en la cámara superior de una placa Transwell, con células B16F10 en la cámara inferior. Luego se realizó el análisis MTT de viabilidad de B16F10 después de 24 horas de tratamiento. En la figura 18b se ilustra la inhibición dependiente de la dosis en la supervivencia celular de NP-MSD. La  $\text{IC}_{50}$  de DOX y DOX en nanopartículas fue de  $0.47 \pm 0.10 \mu\text{g}$  / ml,  $1.01 \pm 0.12 \mu\text{g}$  / ml, respectivamente en las células B16F10 (Figura 18a). (Zhao, et al., 2017)

**Figura 18. Citotoxicidad in vitro de NP-MS. Curvas dosis-respuesta para citotoxicidad de la solución DOX y nanopartículas PLGA-DOX con B16F10 (a). El potencial citotóxico de NP-MS se determinó por el ensayo MTT con B16F10 sembrado en la cámara receptora (b). Los datos se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar (n = 6 repeticiones para cada grupo).**



Nota: Zhao, y otros, 2017, p. 5

Con respecto al efecto antitumoral de las MSC cargadas se evaluó en ratones C57BL6 con metástasis pulmonar agresiva de melanoma murino. Los pesos corporales se monitorearon durante el experimento como una indicación de seguridad. Como se muestra en la figura 19C, los pesos corporales mostraron ligeras fluctuaciones durante el periodo del tratamiento, pero no mostraron diferencia significativa entre sí. (Zhao, et al., 2017)

C57BL6 es la cepa endogámica más utilizada de ratones y la primera en secuenciar su genoma. Aunque esta cepa es refractaria a muchos tumores, es un fondo permisivo para la expresión máxima de la mayoría de las mutaciones. Estos ratones son resistentes a las crisis audiológicas, tienen una densidad ósea relativamente baja y desarrollan pérdida auditiva relacionada con la edad. (TJL, 2020)

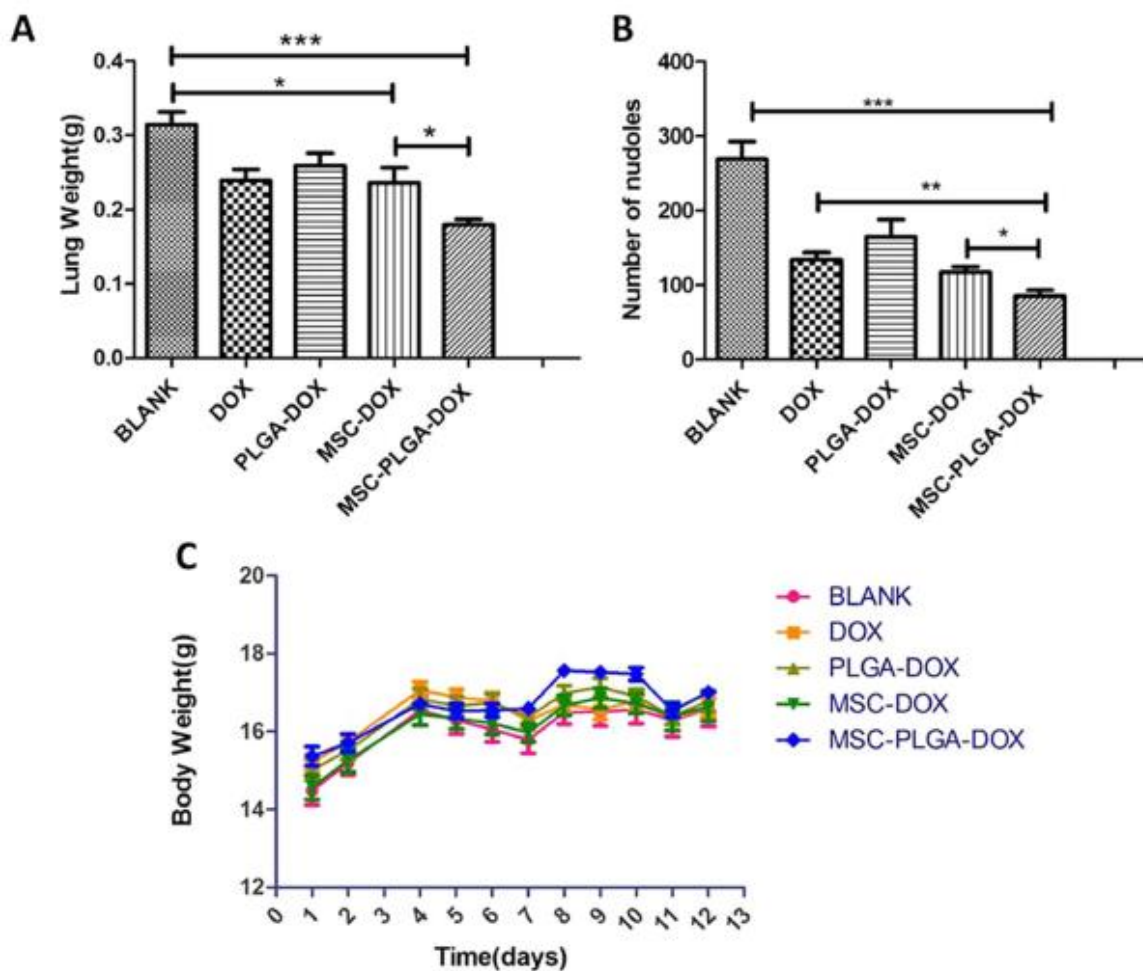
También son susceptibles a la obesidad inducida por la dieta, diabetes tipo 2 y aterosclerosis. Los macrófagos de esta cepa son resistentes a los efectos de la toxina letal del ántrax, por eso son los que más se usan en las investigaciones las cuales uno de los puntos de investigación es la biología cardiovascular. (TJL, 2020)

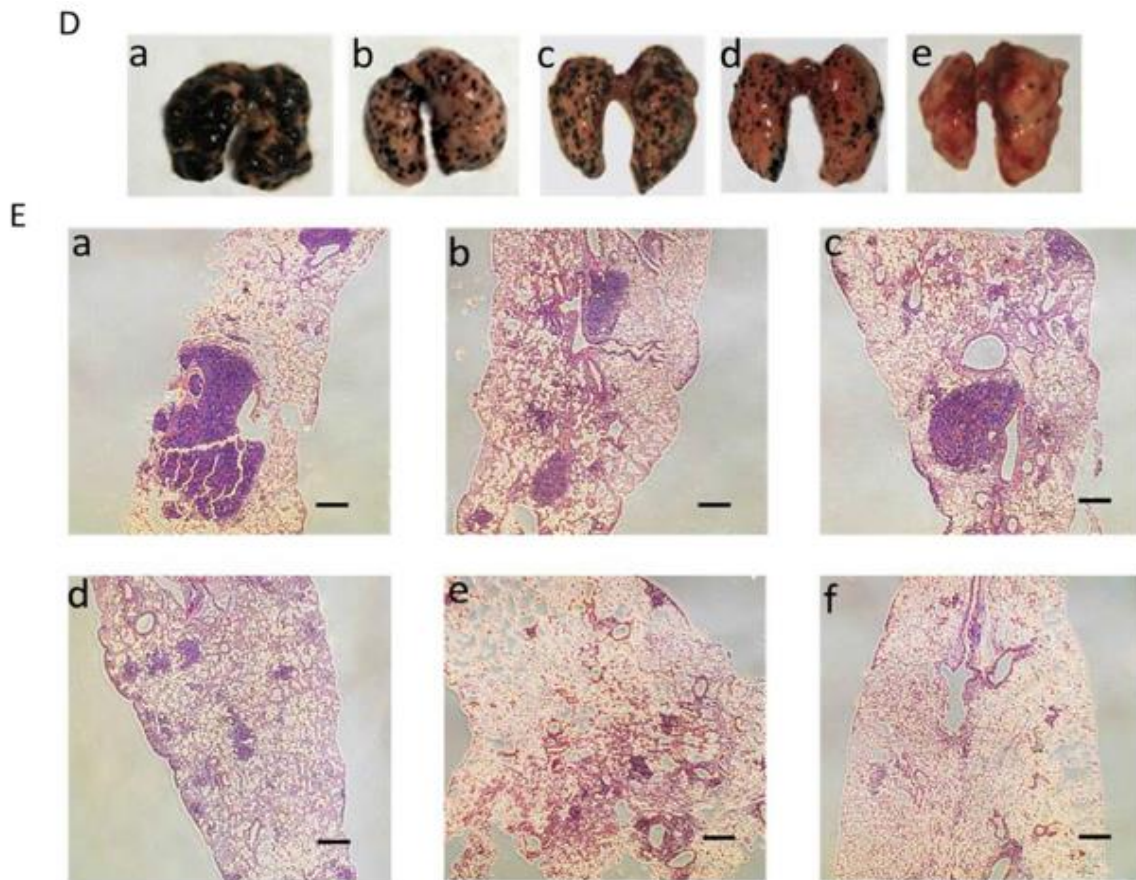
En la figura 19D, se muestra en el día 13 de inoculación del tumor, las colonias con metástasis que se diseminaron por toda la superficie de los pulmones extirpados en ratones tratados con solución salina, lo que implica el fuerte potencial de metástasis pulmonar de las células de melanoma B16F10. Se descubrió que la supresión de la metástasis tumoral inducida por DOX era más robusta que PLGA-DOX. (Zhao, et al., 2017)

Por la migración activa y el potencial de penetración de las MSC, las NP-MSK podría mejorar la concentración del fármaco en los pulmones y en los sitios de la metástasis, aumentando de esta forma la eficacia antitumoral de forma secuencial. Los datos de la figura 19B demuestran que los ratones tratados con NP-MSK tuvieron una reducción significativa de las metástasis pulmonares. Además el peso pulmonar en la figura 19D respaldó aún más la eficacia antitumoral de las NP-MSK. (Zhao, et al., 2017)

Los pulmones en cada grupo también fueron investigados por tinción con H&E como se muestra en la figura 19E, aparecieron muchos melanomas en las secreciones pulmonares de ratones portadores de melanoma, especialmente en el grupo de solución salina. En contraste, los pulmones de los ratones que fueron tratados con NP-MSK mostraron una reducción considerable en el número de melanomas. (Zhao, et al., 2017)

**Figura 19. Efecto antitumoral in vivo. (A) Peso pulmonar de cada grupo. Los pulmones con más colonias metastásicas suelen ser más pesadas que los pulmones con menos colonias. (B) Número de colonias metastásicas de cada grupo después del tratamiento. (C) El cambio de peso corporal después de la implantación de B16F10. (D) Fotografías de pulmones en cada grupo de tratamiento. (E) Secciones de pulmones representativas con tinción H&E después del tratamiento con (a) blanco, (b) DOX, (c) PLGA-DOX, (d) MSC-DOX, (e) MSC-PLGA-DOX, (f) normal. Los datos se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar ( $n = 6$  animales para cada grupo). \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .**





Nota: Zhao, y otros, 2017, p. 8

La eficacia antitumoral in vivo de NP-MSK se llevó a cabo en ratones C57BL6 con melanoma B16F10 que metastatizaron en los pulmones. Las MSK cargadas con fármaco retuvieron el rasgo tumoral de tropismo y permeabilidad, lo que logro facilitar una focalización precisa de las metástasis y la permeación del nido tumoral. Además, el sistema P-gp expulsó principalmente el DOX cargado en las MSK de las células y luego se eliminó fácilmente de la masa tumoral, mientras que se encontró que las nanopartículas se retenían en las MSK durante periodos prolongados y actuaban como depósitos de fármacos que podían liberar el fármaco lentamente. (Zhao, et al., 2017)

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

Según el comportamiento cinético, es posible saber la velocidad de liberación del medicamento por medio del pH de la membrana en donde se encapsuló la DOX, donde se va a obtener una liberación rápida con un pH menor a 5.8 y una liberación lenta a un pH mayor a 7. Esta velocidad de liberación en dependencia del pH va a afectar también la velocidad de absorción donde al tener una liberación más rápida, el tejido puede absorber una mayor cantidad de medicamento que en una liberación lenta de este, afectando también la velocidad en eliminar el tumor.

El uso de nanotecnología para la administración de la DOX en el tratamiento mejora la absorción del medicamento debido a que este no va a ser eliminado por los vasos linfáticos ya que se encuentran colapsados a diferencia del tejido sano, por lo tanto la DOX va a estar retenido en el tumor y ejercer su acción en él, además puede aumentar la cinética del medicamento en el tumor al administrarse altas dosis de este.

Se demostró que las nanopartículas tienen la capacidad de retenerse en los tejidos cancerosos por periodos prolongados de tiempo y actúan como depósito de fármacos que se libera lentamente, permitiendo un mejor efecto y eficacia del medicamento en comparación con los tratamientos que no usan nanotecnología.

También el uso de la nanotecnología como tratamiento logra una disminución en la cardiotoxicidad del medicamento evitando su acumulación en el tejido cardíaco por su atracción hacia la diferencia en polaridad entre la cardiolipina y la DOX.

Ciertos componentes como el carboximetilcelulosa permiten que se dé una mejor encapsulación de moléculas de DOX, el cual muestra una gran afinidad que tiene hacia el medicamento, facilitando la producción de este y haciéndolo más eficaz.

Su eficacia también se demuestra por la encapsulación de la DOX para el tratamiento por medio del método de desmontaje/reensamblado de HfT, que permite encapsular un gran número de moléculas de DOX y poder administrar una alta dosis apropiada para la apoptosis de las células cancerosas y además aumentar la eficacia del medicamento en la eliminación del tumor.

En respuesta a la pregunta generada en la investigación, el uso de la nanotecnología para poder encapsular la DOX para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón demostró ser una gran utilidad en la disminución de la toxicidad cardíaca que se caracteriza de la DOX, siendo una de las grandes limitantes para su uso en diferentes enfermedades.

## **Recomendaciones**

### **Universidad Internacional de las Américas**

Se recomienda incitar a los estudiantes de la Universidad Internacional de las Américas a darle seguimiento a la presente investigación, realizando investigaciones junto a los médicos sobre el tema y su efecto en otras enfermedades.

### **Estudiantes de farmacia y medicina**

Realizar más estudios en Costa Rica relacionados al encapsulamiento de medicamentos utilizados en enfermedades graves como el cáncer, con el propósito de obtener un mejor rendimiento del medicamento sin afectar de forma agresiva la salud del paciente y su estilo de vida.

### **Colegio de médicos y cirujanos**

Abordar información sobre los avances de los medicamentos junto con diferentes métodos que mejoran la eficacia del medicamento como la nanotecnología.

### **Médicos**

Mantenerse siempre informados de toda actualización a tratamientos hacia los pacientes con enfermedades que puedan afectar gravemente su estilo de vida y su salud debido a la alta toxicidad que el medicamento pueda causar y poder informar a la población.

Estar siempre informado de los avances del desempeño de los medicamentos junto con avances en la tecnología como el uso de la nanotecnología para el tratamiento de enfermedades severas.

### **Área de investigación**

Promover el desarrollo de nuevas formas de obtener un mejor rendimiento de los medicamentos en los pacientes con enfermedades graves, mejorando el estilo de vida del paciente y su salud, además poder usar el mejor medicamento para el tratamiento de la enfermedad sin tener restricciones de la toxicidad y la resistencia a cierto medicamento.

Continuar con estudios sobre este aspecto ampliándolo hacia otros tipos de cáncer y/o enfermedades que afecten de forma grave hacia la salud del paciente.

## REFERENCIAS

- AA.VV. (2017). *Enfermeros/as. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. SESCAM. Temario específico Vol. IV*. España: CEP.
- Adiguzel, Y., & Kulah, H. (2015). Breath sensors for lung cancer diagnosis. *ELSEVIER*, 121-138.
- Albín, R. (2020). Sarcomas: etiología y síntomas. *Revista Finlay*, 116-129.
- Allen, I. (2018). Synergistic Activation of Doxorubicin against Cancer : A Review. *Allen Institute*, 1-5.
- Alphandery, E. (2015). Cancer therapy using nanoformulated substances: Scientific, regulatory and financial aspects. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 1233-1255.
- Alvarado, M. (2015). Identificación de actividades anti-tumorales y quimiopreventivas en compuestos polifenólicos y sus conjugados nanoestructurales en un modelo de leucemia linfoblástica tipo T. *Universidad de Costa Rica*, 1-68.
- American Brain Tumor Association. (2014). Quimioterapia. *American Brain Tumor Association*, 1-27.
- American Cancer Society. (29 de enero de 2016). *American Cancer Society*. Obtenido de <https://www.cancer.org/es/cancer/aspectos-basicos-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer.html>
- American Cancer Society. (28 de febrero de 2018). *American Cancer Society*. Obtenido de <https://www.cancer.org/es/cancer/mieloma-multiple/acerca/que-es-mieloma-multiple.html>
- American Cancer Society. (5 de mayo de 2020). *American Cancer Society*. Obtenido de <https://www.cancer.org/es/cancer/tumores-de-encefalo-o-de-medula-espinal/acerca/que-es-tumor-de-encefalo-o-de-medula-espinal.html>
- Amreddy, N., Muralidharan, R., Babu, A., Mehta, M., Johson, E. V., Zhao, Y. D., . . . Ramesh, R. (2015). Tumor-targeted and pH-controlled delivery of doxorubicin using

- gold nanorods for lung cancer therapy. *International Journal of Nanomedicine*, 6773-6788.
- Arrieta, O., López-Mejías, M., Macedo-Pérez, E. O., & Corona-Cruz, J. F. (2016). Proposals for the prevention of lung cancer in the health system of Mexico. *Salud pública de México*, 274-278.
- ASHP. (2019). Doxorubicin. *MedlinePlus*, 1-5.
- Batist, G., Ramakrishnan, G., Rao, C., Chandrasekharan, A., Gutheil, J., Guthrie, T., . . . Tkaczuk, K. (2011). Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 1444-1454.
- Belmonte, Á. (14 de abril de 2020). *unprofesor*. Obtenido de <https://www.unprofesor.com/ciencias-naturales/anatomia-de-los-pulmones-4094.html>
- Biswas, S., Deshpande, P. P., Perche, F., Dodwadkar, N. S., Sane, S. D., & Torchilin, V. P. (2013). Octa-arginine-modified pegylated liposomal doxorubicin: An effective treatment strategy for non-small cell lung cancer. *ELSERVIER*, 191-200.
- Bolívar, J. (20 de septiembre de 2015). *Óptima Infinito*. Obtenido de <https://optimainfinito.com/2015/09/diferencias-entre-eficiencia-eficacia-y-efectividad.html>
- Browder Lazenby, R. (2012). Aparato respiratorio. En *Fisiopatología* (pp. 571-627). México: Manual Moderno.
- Cagel, M., Grotz, E., Bernabeu, E., Moretton, M., & Chiappetta, D. (2016). Doxorubicin: nanotechnological overviews from bench to bedside. *Drug Discovery Today*, 1-12.
- Caminero, J. (2015). Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *ELSEVIER*, 1-9.

- Cancer.net. (agosto de 2019). *Cancer.net*. Obtenido de <https://www.cancer.net/cancer-types/lymphoma-non-hodgkin/introduction>
- Cao, M. (2016). Update on the Science, Clinical Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea in Adults and Children. *Stanford University School of Medicine*, 1-56.
- Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M., & Kröger, N. (2019). *The EBMT Handbook*. Suiza: Springer Nature Switzerland AG.
- Chemocare. (2020). *Doxil*. Obtenido de Chemocare: <https://chemocare.com/chemotherapy/drug-info/doxil.aspx>
- De los Ríos, A. (2018). *¿Qué es la quimioterapia?* España: Asociación Española Contra el Cáncer.
- De los Ríos, A. (2018). *¿Qué es la radioterapia?* Madrid: Asociación Española Contra el Cáncer.
- Díaz F., M., Gattas N., S., López C., J., & Tapia M., A. (2013). Enfermería oncológica: estándares de seguridad en el manejo del paciente oncológico. *Revista Médica Clínica*, 694-704.
- Díaz, M., Cayón, I., Crespo, T., Fernández, N. L., & Valladares, C. R. (2014). Quimioterapia en cáncer de pulmón avanzado en pacientes mayores de 60 años de edad del Hospital Benéfico-Jurídico (2008-2011). *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 227-237.
- El-Awady, R., Semreen, M., Saber-Ayad, M., Cyprian, F., Menon, V., & Al-Tel, T. (2016). Modulation of DNA damage response and induction of apoptosis mediates synergism between doxorubicin and a new imidazopyridine derivative in breast and lung cancer cells. *DNA repair*, 1-11.
- EUPATI. (19 de noviembre de 2015). *EUPATI*. Obtenido de <https://www.eupati.eu/es/farmacoepidemiologia-es/medicina-basada-en-la-evidencia/>

- Feldman, M., Friedman, L. S., & Brandt, L. J. (2016). *Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento* (10 ed., Vol. 1). España: ELSEVIER.
- Folch, A., Gil, V., Pazos, E., Bou, J., Salas, P., & Peris, A. (2016). El afrontamiento del diagnóstico en pacientes y familias con problemas oncológicos. *Revista Científica de Enfermería*, 1-18.
- Fracasso, G., Elisabetta, F., Colotti, G., Frazi, F., Ingegnere, T., Amalfitano, A., . . . Ceci, P. (2016). Selective delivery of doxorubicin by novel stimuli-sensitive nano-ferritins overcomes tumor refractivity. *Journal of Controlled Release*, 1-27.
- Gale, R. (julio de 2018). *Manual MSD*. Obtenido de <https://www.msdmanuals.com/es-cr/professional/hematología-y-oncología/generalidades-sobre-el-cáncer/diagnóstico-de-cáncer>
- Ganesh, S., Iney, A. K., Weiler, J., Morrissey, D. V., & Amiji, M. M. (2013). Combination of siRNA-directed Gene Silencing With Cisplatin Reverses Drug Resistace in Human Non-small Cell Lung Cancer. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 1-11.
- Gaspani, S., & Milani, B. (2013). Access to liposomal generic formulations: beyond AmBisome and Doxil/Caelyx. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, 60-62.
- Gasparri, R., Romano, R., Sedda, G., Borri, A., Petrella, F., Galetta, D., . . . Spaggiari, L. (2018). Diagnostic biomarkers for lung cancer prevention. *Journal of Breath Research*, 1-9.
- Gibson, J., Loddenkemper, R., Sibille, Y., & Lundbäck, B. (2013b). Tuberculosis. En *The European Lung White Book: Respiratory Health and Disease in Europe* (pp. 196-209). Europa: European Respiratory Society.
- Gibson, J., Loddenkemper, R., Sibille, Y., & Lundbäck, B. (2013c). EPOC. En *The European Lung White Book: Respiratory Health and Disease in Europe* (pp. 148-159). Europa: European Respiratory Society.

- Gibson, J., Loddenkemper, R., Sibille, Y., & Lundbäck, B. (2013d). Fibrosis quística. En *The European Lung White Book: Respiratory Health and Disease in Europe* (pp. 160-175). Europa: European Respiratory Society.
- Gibson, J., Loddenkemper, R., Sibille, Y., & Lundbäck, B. (2013e). Cáncer de pulmón. En *The European Lung White Book: Respiratory Health and Disease in Europe* (pp. 224-237). Europa: European Respiratory Society.
- Gibson, J., Loddenkemper, R., Sinille, Y., & Lundbäck, B. (2013a). Bronquiectasias. En *The European Lung White Book: Respiratory Health and Disease in Europe* (pp. 176-183). Europa: European Respiratory Society.
- González, R., Sánchez, J., Canchig, F., Gómez, G., Ríos, P., & López de Castro, F. (2011). Necesidades Formativas en la Atención a Pacientes Oncológicos en Castilla-La Mancha. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 186-192.
- Granados García, M., Arrieta Rodríguez, O. G., & Hinojoza Gómez, J. (2016). Cáncer de pulmón de células no pequeñas. En *Tratamiento del cáncer: Oncología médica, quirúrgica y radioterapia*. México: Manual Moderno.
- Haghiralsadat, F., Amoabediny, G., Sheikhha, M., Forouzanfar, T., Helder, M., & Zandieh-doulabi, B. (2017). A Novel Approach on Drug Delivery: Investigation of A New Nano-Formulation of Liposomal Doxorubicin and Biological Evaluation of Entrapped Doxorubicin on Various Osteosarcoma Cell Lines. *Cell Journal*, 55-65.
- Harris, L., Batist, G., Belt, R., Rovira, D., Navarri, R., Azarnia, N., . . . Winer, E. (2012). Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer*, 25-36.
- Havanur, S., Batish, I., Cheruku, S., Gourishetti, K., P.E., J., & Kumar, N. (2019). Poly(N,N-diethyl acrylamide)/functionalized graphene quantum dots hydrogels loaded with doxorubicin as a nano-drug carrier for metastatic lung cancer in mice. *ELSEVIER*.
- Hernández Sampieri, R., Fernández Collado, C., & Baptista Lucio, M. P. (2014). *Metodología de la investigación*. México: McGraw Hill.

- Howells, L. M., Mahale, J., Sale, S., McVeigh, L., Steward, W. P., Thomas, A., & Brown, K. (2014). Translating Curcumin of the Clinic for Lung Cancer Prevention: Evaluation of the Preclinical Evidence for Its Utility in Primary, Secondary, and Tertiary Prevention Strategies. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 483-494.
- Huether, S., McCance, K., & Brashers, V. (2019). *Understanding Pathophysiology* (7 ed.). Canadá: ELSEVIER.
- Instituto Nacional Del Cáncer. (2015). ¿Qué es el cáncer? *Instituto Nacional Del Cáncer*, 1.
- Instituto Nacional del Cáncer. (2020). *Instituto Nacional del Cáncer*. Obtenido de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento>
- Johnson-Arbor, K., & Dubey, R. (2019). Doxorubicin. *StatPearls Publishing LLC*, 1-10.
- Kaminskas, L. M., McLeod, V. M., Ryan, G. M., Kelly, B. D., Haynes, J. M., Williamson, M., . . . Porter, C. J. (2014). Pulmonary administration of a doxorubicin-conjugated dendrimer enhances drug exposure to lung metastases and improves cancer therapy. *ELSEVIER*, 18-26.
- Kesharwani, P. (2019). *Nanotechnology-Based Targeted Drug Delivery Systems for Lung Cancer*. India: ELSEVIER.
- Kopf, R. (2018). *Cancer-Prevention with Homeopathy and Schuesslersalts (homeopathi cell salts)*. Munich: BookRix.
- Koukourakis, M., Koukouraki, S., Giatromanolaki, A., Archimandritis, S., Skarlatos, J., Beroukas, K., . . . Helidonis, E. (2009). Liposomal Doxorubicin and Conventionally Fractionated Radiotherapy in the Treatment of Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and Head and Neck Cancer. *Journal of clinical oncology*, 3512-3521.
- Marchal, S., El Hor, A., Millard, M., Gillon, V., & Bezdetnaya, L. (2015). Anticancer Drug Delivery: An Update on Clinically Applied Nanotherapeutics. *Drugs*, 1601-1611.

- Martínez-García, M., Máiz, L., Oliveira, C., Girón, R., De la Rosa, D., Blanco, M., . . . Prados, C. (2017). Normativa sobre la valoración y el diagnóstico de las bronquiectasias en el adulto. *ELSEVIER*, 1-9.
- Martini, F. H., Timmons, M. J., & Tallitsch, R. B. (2009). Aparato Respiratorio. En *ANATOMÍA HUMANA* (pp. 629-654). Madrid: Pearson.
- Matsumura, Y., & Tarin, D. (2019). *Cancer Drug Delivery Systems Based on the Tumor Microenvironment*. Japón: Springer.
- Matsumura, Y., Hamaguchi, T., Ura, T., Muro, K., Yamada, Y., Shimada, Y., . . . Watanabe, N. (2014). Phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of NK911, a micelle-encapsulated doxorubicin. *Br J Cancer*, 1775-1781.
- Minipasteurs - Ciencias Naturales para octavo de básico. (21 de mayo de 2018). *Minipasteurs - Ciencias Naturales para octavo de básico*. Obtenido de <https://cienciasoctavos.blogspot.com/2018/05/clase-11-aparato-cardiovascular.html>
- Ministerio de Salud. (2012). Plan Nacional para la Prevención y Control del Cáncer. *El Ministerio*, 1-140.
- Molina, R. (2016). El paciente oncológico del siglo XXI. Maridaje terapéutico Nutrición-Oncología. *Nutrición Hospitalaria*, 3-10.
- Nagykálnai, T. (2010). [Non-pegylated doxorubicin (Myocet®) as the less cardiotoxic alternative of free doxorubicin]. *Magy Onkol*, 359-367.
- National Cancer Institute. (2019). *National Cancer Institute*. Obtenido de <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/oncology>
- O'Brien, M., Wigler, N., Inbar, M., Rosso, R., Grischke, E., Santoro, A., . . . Tendler, C. (2014). Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.*, 440-449.
- OMS. (12 de septiembre de 2018). *OMS*. Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

- OMS. (2019). OMS. Obtenido de <https://www.who.int/cancer/treatment/es/>
- Otterson, G. A., Villalona-Calero, M. A., Hicks, W., Pan, X., Ellerton, J. A., Gettinger, S. N., & Murren, J. R. (2010). Phase I/II Study of Inhaled Doxorubicin Combined with Platinum-Based Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*, 2466-2474.
- Palacios, D. (30 de junio de 2017). CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO DE SELECCIÓN DE PARÁMETROS PARA IDENTIFICACIÓN DE ESTRÉS EN LA VOZ. *Universidad Politécnica de Madrid*, 1-260.
- Paramothayan, S. (2018). *Essential Respiratory Medicine*. Reino Unido: Wiley Blackwell.
- Peñaloza González, J. M. (2017). Rinosinusitis. En R. Martínez, *Salud y enfermedad del niño y del adolescente*. México: EL Manual Moderno.
- Piera, M. (12 de enero de 2009). *medicina21*. Obtenido de <https://www.medicina21.com/Articulos/V2730/Objetivos-de-la-radioterapia-en-el-tratamiento-del-cancer.html>
- Piqueras Rodríguez, J. A., Ramos Linares, V., Martínez González, A. E., & Oblitas Guadalupe, L. A. (2009). Emociones negativas y su impacto en la salud mental y física. *Suma Psicológica*, 85-112.
- Piscitelli, S., Rodvold, K., Rodvold, D., & Tewksbury, D. (2013). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with small cell lung cancer. *College of pharmacy and the college of medicine of the university of Illinois*, 555-559.
- Puente, J., & De Velasco, G. (2019). ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? *SEOM*, 3.
- Ramalingam, V., Varunkumar, K., Ravikumar, V., & Rajaram, R. (2018). Target delivery of doxorubicin tethered with PVP stabilized gold nanoparticles for effective treatment of lung cancer. *SCIENTIFIC REPORTS*, 1-12.
- Refkin, R., Gregory, S., Mohrbacher, A., & Hussein, M. (2016). Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly

- diagnosed multiple myeloma: a Phase III multicenter randomized trial. *Cancer*, 848-858.
- Rizo Potau, D., Nájera López, A., & Arenas Prat, M. (2016). *Conocimientos básicos de oncología radioterápica para la enseñanza Pre-grado*. España: Universidad de Castilla-La Mancha.
- Rodríguez, I. (2 de febrero de 2018). Cáncer le arrebató la vida a 5.000 costarricenses cada año. *La Nación*. Obtenido de <https://www.nacion.com/ciencia/salud/cancer-le-arrebata-la-vida-a-5000-costarricenses/RSYDT6XFR5DYHGQRTFH2U662LM/story/>
- Romero, G. N., Romero, A., Moratalla, M. E., & Hidalgo, Y. (2016). Supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón tratados con quimioterapia. *Revista Médica Granma*, 797-809.
- Sánchez N., C. (2013). Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: fisiopatología del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 553-563.
- Seymour, L., Ferry, D., Kerr, D., Rea, D., Whitlock, M., Poyner, R., . . . Schatzlein, A. (2019). Phase II studies of polymer-doxorubicin (PK1, FCE28068) in the treatment of breast, lung and colorectal cancer. *Int J Oncol*, 1629-1636.
- Shi, X., Li, C., Gao, S., Zhang, L., Han, H., Zhang, J., . . . Li, Q. (2014). Combination of doxorubicin-based chemotherapy and polyethylenimine/p53 gene therapy for the treatment of lung cancer using porous PLGA microparticles. *ELSEVIER*, 1-7.
- Shin, D. H., Choi, Y.-J., & Park, J.-W. (2013). SIRT1 and AMPK Mediate Hypoxia-Induced Resistance of Non-Small Cell Lung Cancers to Cisplatin and Doxorubicin. *Cancer Research*, 298-309.
- Srivastava, A., Amreddy, N., Babu, A., Panneerselvam, J., Mehta, M., Muralidharan, R., . . . Ramesh, R. (2016). Nanosomes carrying doxorubicin exhibit potent anticancer activity against human lung cancer cells. *SCIENTIFIC REPORTS*, 1-15.

- Taratula, O., Garbuzenko, O. B., Chen, A. M., & Minko, T. (2011). Innovative strategy for treatment of lung cancer: targeted nanotechnology-based inhalation co-delivery of anticancer drugs and siRNA. *Journal of Drug Targeting*, 900-914.
- Thorn, C. F., Oshiro, C., Marsh, S., Hernandez-Boussard, T., McLeod, H., Klein, T. E., & Altman, R. B. (2012). Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *National Institutes of Health*, 1-12.
- TJL. (2020). *Inbred strain*. Obtenido de The Jackson Laboratory: <https://www.jax.org/strain/000664>
- Turgeman, I., Wollner, M., Hassoun, G., Bonstein, L., & Bar-Sela, G. (2017). Severe complicated neutropenia in two patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *Anti-Cancer Drugs*, 811-814.
- viu. (06 de julio de 2018). *viu*. Obtenido de <https://www.universidadviu.com/que-es-la-energia-cinetica-definicion/>
- Volgelmeier, C., Criner, G., Martínez, F., Anzueto, A., Barnes, P., Bourbeau, J., . . . Agustí, A. (2017). Informe 2017 de la Iniciativa Global para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Resumen Ejecutivo de GOLD. *ELSEVIER*, 128-149.
- Wang, B.-L., Shen, Y.-m., Zhang, Q.-w., Li, Y.-l., Luo, M., Liu, Z., . . . Shi, H.-s. (2013). Codelivery of curcumin and doxorubicin by MPEG-PCL results in improved efficacy of systemically administered chemotherapy in mice with lung cancer. *International Journal of Nanomedicine*, 3521-3531.
- Wang, Y., Zhang, H., Hao, J., Li, B., Li, M., & Xiuwen, W. (2015). Lung cancer combination therapy: co-delivery of paclitaxel and doxorubicin by nanostructured lipid carriers for synergistic effect. *informa healthcare*, 1-6.
- Yao, V. J., D'Angelo, S., Butler, K. S., Theron, C., Smith, T. L., Marchiò, S., . . . Pasqualini, R. (2016). Ligand-targeted theranostic nanomedicines against cancer. *ELSEVIER*, 267-286.

- Zhang, J., Tao, W., Chen, Y., Chang, D., Wang, T., Zhang, X., . . . Huang, L. (2015). Doxorubicin-loaded star-shaped copolymer PLGA-vitamin E TPGS nanoparticles for lung cancer therapy. *Delivery Systems*, 1-12.
- Zhang, Q., Liu, Q., Du, M., Vermorken, A., Cui, Y., Zhang, L., . . . Chen, M. (2019). Cetuximab and Doxorubiin loaded dextran-coated Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles as novel targeted nanocarriers for non-small cell lung cancer. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 122-128.
- Zhang, Z., Sun, Q., Zhong, J., Yang, Q., Du, C., Liang, B., & Shuai, X. (2014). Magnetic resonance imaging-visible and pH-sensitive polymeric micelles for tumor targeted drug delivery. *J Biomed Nanotechnol*, 216-226.
- Zhao, Y., Tang, S., Guo, J., Alahdal, M., Cao, S., Yang, Z., . . . Jin, L. (2017). Targeted delivery of doxorubicin by nano-loaded mesenchymal stem cells for lung melanoma metastases therapy. *SCIENTIFIC REPORTS*, 1-12.
- Zou, Y., Meng, F., Deng, C., & Zhong, Z. (2016). Robust, Tumor-Homing and Redox-Sensitive Polymersomal Doxorubicin: A Superior Alternative to Doxil and Caelyx? *Journal of Controlled Release*, 1-29.