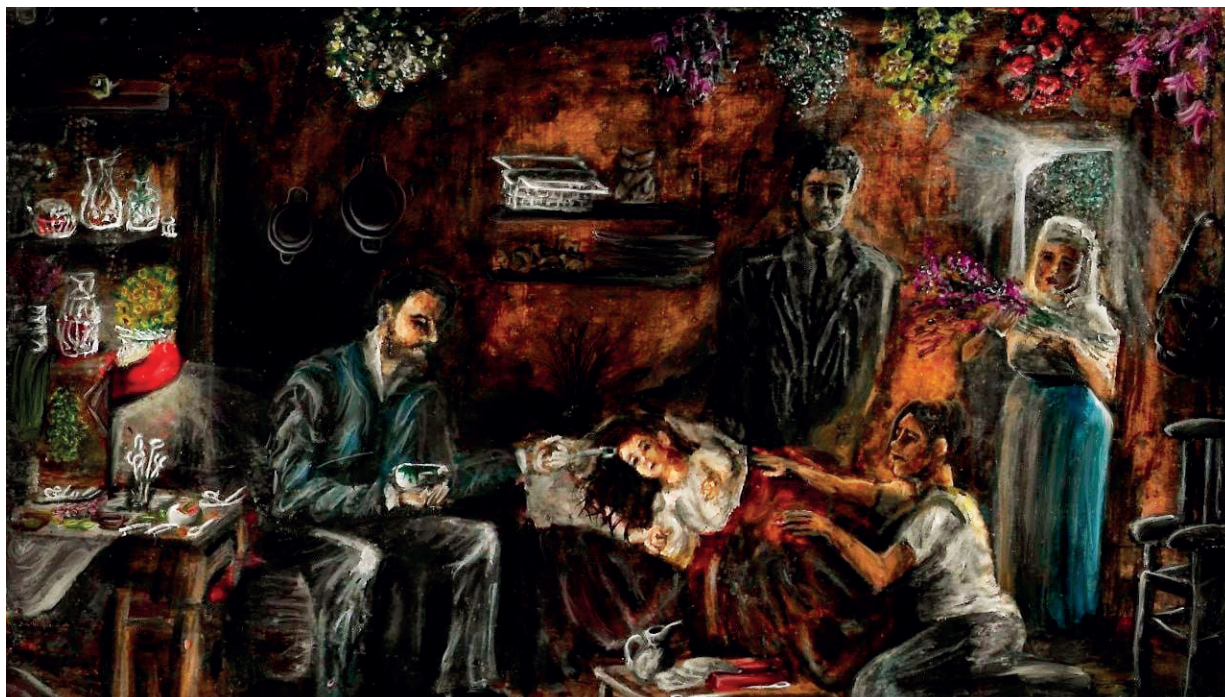


Farmacología

Volumen 3

No. 01

Enero - Junio 2024



Polimorfismos de un solo nucleótido asociados con falla secundaria a sulfonilureas en pacientes con diabetes tipo 2: revisión documental.
Mónica Ayala-Martínez,
Nidia Samara Rodríguez Rivera.

P. 04

Anfetaminas. Breve historia, mecanismo de acción y usos.
Guadalupe Esther Ángeles-López, Mariana Segovia-Mendoza, Omar F. Carrasco, Rosa Ventura-Martínez.

P. 12

Relación estructura actividad biológica en farmacología & relación estructura función en fisiología.
Dr. Gustavo López-Toledo,
Dr. Raúl Sampieri-Cabrera.

P. 20

La inhibición del promotor Egr-1 inducida por ciprofloxacino es revertida por EGF-1 en fibroblastos humanos.
Francisco Martínez-Flores, Reyna Barrera López, Elizabeth Arce de la Vega, Héctor E. Montes-Izunsá, Lucinda Aguirre-Cruz, Juan A. Madinaveitia Villanueva, Omar F. Carrasco.

P. 26

Platicodin D como potencial coadyuvante de la terapia contra el cáncer de mama.
Edgar Milo Rocha, Rocío García-Becerra, Mariana Segovia Mendoza, Guadalupe E. Ángeles López, Janice García Quiroz.

P. 38

Uso de bosutinib en leucemia mieloide crónica intolerante a imatinib. Presentación de un caso.
Yesenia Cruz Figueroa, Mariana Escobar Pacheco, Omar F. Carrasco, Oscar Salazar Ramírez, Adrián Omar Hernández Díaz.

P. 51

Potencial terapéutico de la artemisinina y sus derivados en el tratamiento de cáncer de colon asociado a colitis.
Cuahtémoc del Ángel Sánchez-Barrera, Luis I. Terrazas, Guadalupe Esther Ángeles-López, Janice García-Quiroz, Mariana Segovia-Mendoza.

P. 57

Derivados sintéticos de curcumina y su efecto citotóxico en células de cáncer de próstata
Noemí Silva-Jiménez, Mariano Martínez-Vázquez, Leticia Rocha-Zavaleta, Janice García-Quiroz, Mariana Segovia-Mendoza, Guadalupe Esther Ángeles-López.

P. 70

Tratamiento Farmacológico y Cambios en el Estilo de Vida en el Síndrome de Ovario Poliquístico
Cynthia Irene Aldama-Salinas, Luis M. Montaña, Verónica Díaz-Hernández.

P. 81

Biodisponibilidad comparativa de dos formulaciones de omeprazol en voluntarios sanos mexicanos de ambos sexos.
Tera-Ponce S., Alonso C.

P. 96

Director

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Editor

Omar F. Carrasco

Consejo Editorial

Dr. Germán E. Fajardo Dolci. Director de la Facultad de Medicina, UNAM.

• Dr. Omar F. Carrasco. Editor en Jefe. • Dra. Irene Durante Montiel. Secretaría General. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Guadalupe Sánchez Bringas. Coordinadora de Ciencias Básicas. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Margarita Cabrera Bravo. Jefa del Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Guadalupe S. García de la Torre. Jefa del Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Laura Silvia Hernández Gutiérrez. Jefa del Departamento de Integración de Ciencias Médicas. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Julieta Garduño Torres. Jefa del Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. José Benjamín Guerrero López. Jefe del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Martha Luz Ustarroz Cano. Jefa del Departamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina, UNAM. • M. en C. Adrián García Cruz. Jefe del Departamento de Embriología y Genética. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Alejandro Alayola Sansores. Jefe del Departamento de Informática Biomédica. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Andrés Navarrete Castro. Desarrollo de nuevas moléculas. Facultad de Química, UNAM. • Dr. Federico Martínez Montes. Jefe del Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Gustavo A. Olaiz Fernández. Coordinador General del Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Enrique Hong Chong. Farmacología Cardiovascular. CINVESTAV. • Dra. Virginia Inclán Rubio. Profesora del Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Rubén Argüero Sánchez. Profesor del Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. María Isabel García Peláez. Profesora del Departamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Alberto M. Ángeles Castellanos. Profesor del Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. E. Mahuina Campos Castolo. Profesora del Departamento de Informática Biomédica. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Jesús Benítez Granados. Profesor del Departamento de Embriología y Genética. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Diana Barrera Oviedo. Farmacología y Bioquímica Clínica. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dra. Karla Duarte Pérez. Anestesia y Dolor. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dra. Claudia Gómez Acevedo. Farmacología Conductual. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dra. Ruth Jaimez Melgoza. Estrógenos y Hemostasia. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dra. Cristina Lemini Guzmán. Farmacología Endocrina. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dra. Aurora de la Peña Díaz. Trombosis y Fibrinólisis. Instituto Nacional de Cardiología. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dra. Susana Tera Ponce. Farmacocinética. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dra. Rosa Ventura Martínez. Dolor y Plantas Medicinales. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Domingo F. Aguilar Medina. Coordinador de Enseñanza. Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Alfonso Efraín Campos Sepúlveda. Farmacocinética y Toxicología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Enrique Gómez Morales. Hematología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. Dr. Alejandro Jiménez Orozco. Farmacología Celular. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Arturo Juárez Flores. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Gil A. Magos Guerrero. Fitofarmacología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Juan A. Molina Guarneros. Farmacoepidemiología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Luis M. Montaña Ramírez. Farmacología del Asma. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Jesús E. Morales Ríos. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Víctor Torres Flores. Reproducción Humana. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Marco A. Velasco Velázquez. Farmacología Molecular. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Félix Vicuña de Anda. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.

Revista Farmacología, Vol 1, No.1. Enero - Junio 2024, es una publicación bianual editada por la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, a través del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, Circuito Interior s/n, Avenida Universidad 3000, C.P. 04510, Ciudad de México, Tel. 555623-2167, correo electrónico revistafarmacologia@facmed.unam.mx, http://farma.facmed.unam.mx/wp/?page_id=3007, Editor responsable: Omar F. Carrasco, Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2021-092322411700-102, ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, Certificado de Licitud de Título y contenido No. <<En trámite>> otorgado por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Impresa por PONG DISEÑO Y COMUNICACIÓN SC, Dr. Barragán 746, interior 7, Colonia Narvarte oriente, C.P. 03023, alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, este número se terminó de imprimir el 2 de enero de 2023 con un tiraje de 1,000 ejemplares, impresión tipo offset, con papel couche de 150g, para los interiores y papel couche brillante de 130g, para los forros. El contenido de los artículos es responsabilidad de los autores y no refleja el punto de vista del Editor, de la revista ni de la UNAM. Se autoriza cualquier reproducción parcial o total de los contenidos de la publicación, siempre y cuando sea sin fines de lucro o para usos estrictamente académicos, citando invariablemente la fuente sin alteraciones del contenido y dando los créditos autorales. Para otro tipo de reproducción comunicarse con Omar F. Carrasco, omar.f.carrasco@facmed.unam.mx Revista Farmacología no cobrará aportaciones a sus autores para publicarse

Editorial

Pág. 03

01

Pág. 04

Polimorfismos de un solo nucleótido asociados con falla secundaria a sulfonilureas en pacientes con diabetes tipo 2: revisión documental.
Mónica Ayala-Martínez, Nidia Samara Rodríguez Rivera.

02

Pág. 12

Anfetaminas. Breve historia, mecanismo de acción y usos.
Guadalupe Esther Ángeles-López, Mariana Segovia-Mendoza, Omar F. Carrasco, Rosa Ventura-Martínez

03

Pág. 20

Relación estructura actividad biológica en farmacología & relación estructura función en fisiología
Dr. Gustavo López-Toledo, Dr. Raúl Sampieri-Cabrera.

04

Pág. 26

La inhibición del promotor Egr-1 inducida por ciprofloxacino es revertida por EGF-1 en fibroblastos humanos.
Francisco Martínez-Flores; Reyna Barrera López; Elizabeth Arce de la Vega; Héctor E. Montes-Izunsá; Lucinda Aguirre-Cruz; Juan A. Madinaveitia Villanueva; Omar F. Carrasco.

05

Pág. 38

Platicodin D como potencial coadyuvante de la terapia contra el cáncer de mama.
Edgar Milo Rocha, Rocío García-Becerra, Mariana Segovia Mendoza, Guadalupe E. Ángeles López, Janice García Quiroz

06

Pág. 51

Uso de bosutinib en leucemia mieloide crónica intolerante a imatinib. Presentación de un caso.
Yesenia Cruz Figueroa, Mariana Escobar Pacheco, Omar F. Carrasco, Oscar Salazar Ramírez, Adrián Omar Hernández Díaz.

07

Pág. 57

Potencial terapéutico de la artemisinina y sus derivados en el tratamiento de cáncer de colon asociado a colitis.
Cuauhtémoc del Ángel Sánchez-Barrera, Luis I. Terrazas, Guadalupe Esther Ángeles-López, Janice García-Quiroz, Mariana Segovia-Mendoza.

08

Pág. 70

Derivados sintéticos de curcumina y su efecto citotóxico en células de cáncer de próstata.
Noemí Silva-Jiménez, Mariano Martínez-Vázquez, Leticia Rocha-Zavaleta, Janice García-Quiroz, Mariana Segovia-Mendoza, Guadalupe Esther Ángeles-López.

09

Pág. 81

Tratamiento Farmacológico y Cambios en el Estilo de Vida en el Síndrome de Ovario Poliquístico.
Cynthia Irene Aldama-Salinas, Luis M. Montaña, Verónica Díaz-Hernández.

10

Pág. 96

Biodisponibilidad comparativa de dos formulaciones de omeprazol en voluntarios sanos mexicanos de ambos sexos.
Tera-Ponce S., Alonso C.

Editorial

Botánica, biología molecular y genética aplicada a la farmacología y la terapéutica.

Los avances recientes en las dianas farmacológicas para el tratamiento contra el cáncer nos ofrecen perspectivas interesantes a los profesionales de la salud, al mismo tiempo que la exploración de remedios ancestrales con plantas medicinales ofrece un campo de investigación interminable.

La medicina también explora la terapia génica para resolver los problemas más importantes de la salud pública, dilucidando la asociación entre variaciones genéticas y enfermedades. Actualmente se encuentran en marcha más de 200 ensayos de terapia génica de fase 2 y 3, lo que podría traducirse en hasta 40 nuevos productos aprobados para uso clínico en la próxima década.

En este número, se ofrece una interesante visión histórica sobre las anfetaminas, los enormes vínculos entre fisiología y farmacología, la farmacocinética del omeprazol, el fracaso terapéutico relacionado con los polimorfismos, el papel clave de los cambios en el estilo de vida en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico y diferentes enfoques terapéuticos contra el cáncer.

Botanic, molecular biology and genetics applied to pharmacology and therapeutics.

Recent advances in pharmacological targets for the treatment of cancer offer exciting prospects to health care professionals, at the same time the exploration of ancient medicinal plants offers an endless field of investigation.

Medicine is also exploring gene therapy to resolve the most important troubles in public health, elucidating the association between genetic variations and disease. Nowadays More than 200 phase 2 and 3 gene therapy trials are currently underway, which could translate into up to 40 new products being approved for clinical use in the next decade.

In this issue, an interesting historic insight about amphetamines, the huge bonds between physiology and pharmacology, pharmacokinetics of omeprazole, therapeutic failure related to polymorphisms, the key role of lifestyle changes in the treatment of polycystic ovary syndrome, and different therapeutics approaches against cancer.

Omar F. Carrasco
Editor

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277

<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v3i1.0> Ciudad de México

revistafarmacologia@facmed.unam.mx

Polimorfismos de un solo nucleótido asociados con falla secundaria a sulfonilureas en pacientes con diabetes tipo 2: revisión documental

Mónica Vianney Ayala-Martínez², Nidia Samara Rodríguez-Rivera¹

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v3i1.1> Ciudad de México

Resumen

La diabetes tipo 2 es una patología caracterizada por una deficiencia en la secreción de insulina y una baja sensibilidad de los tejidos periféricos a su acción. El tratamiento en segunda línea consta de hipoglucemiantes orales llamados sulfonilureas (SU), que promueven la liberación de insulina al bloquear los canales de potasio dependientes de ATP. Con el transcurso del tratamiento se presenta una desensibilización gradual a las SU, conocida como falla secundaria a sulfonilureas (FS-SU), que puede estar relacionada a factores genéticos.

El objetivo del presente trabajo es encontrar asociaciones entre variaciones genéticas específicas: polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), con la falla secundaria a sulfonilureas, a partir de una revisión documental. Encontramos 4 polimorfismos asociados a la FS-SU: E23K (rs5219), Arg972 (rs1801278), A1369S (rs757110), rs7903146, en diferentes poblaciones. Mientras que rs7756992 del gen *CDKL1* no presentó una asociación significativa con la FS-SU pero sí una mejor respuesta a sulfonilureas. Se sustenta el uso de SNPs como marcadores que nos brinden información y sean auxiliares en la toma de decisiones en tratamientos para la DT2 y, a su vez, para implementar estrategias de medicina personalizada.

Palabras clave

Diabetes Mellitus Tipo 2, Hipoglucemiantes, Sulfonilureas, Farmacogenética.

Abstract

Type 2 diabetes is a pathology characterized by insulin secretion deficiency and low sensitivity of peripheral tissues to its action. Second-line treatment consists of oral hypoglycemic agents called sulfonylureas (SU), which promote insulin release by blocking ATP-dependent potassium channels. Gradual desensitization to SU occurs over the course of treatment, known as secondary sulfonylurea failure, which may be related to genetic factors.

The purpose of the present study is to find associations between specific genetic variations: single nucleotide polymorphisms (SNPs) with secondary sulfonylurea failure, based on literature review. We found 4 polymorphisms associated with secondary sulfonylurea failure: E23K (rs5219), Arg972 (rs1801278), A1369S (rs757110), and rs7903146, in different populations. While rs7756992 of the *CDKL1* gene did not show a significant association, it did show a better response to sulfonylureas. The use of SNPs as markers that provide us with information and are auxiliary in decision-making in treatments for type 2 diabetes and, in turn, to implement personalized medicine strategies is supported.

Keywords:

Type 2 Diabetes Mellitus, Hypoglycemic Agents, Sulfonylureas, Pharmacogenetics.

¹ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM

² Facultad de Ciencias, UNAM

Autor de correspondencia. Facultad de Medicina. Departamento de Farmacología, UNAM

Email: nidia.rodriguez@comunidad.unam.mx

ORCID 0000-0002-1760-181X

Introducción.

La diabetes es una patología con una prevalencia en aumento a nivel mundial y en México. Se caracteriza por una deficiencia en la secreción de insulina y una baja sensibilidad de los tejidos periféricos a su acción. La asociación americana de diabetes (ADA por sus siglas en inglés) la define como un desorden metabólico crónico que se caracteriza por hiperglucemia, resistencia a los efectos de la insulina y una deficiencia relativa de la misma ^[1]; estos factores coexisten de manera diferencial en cada paciente, por lo que se cataloga como una enfermedad heterogénea ^[2,3].

Su prevalencia aumenta de forma acelerada. La Federación Internacional de Diabetes estima que para 2045 habrá 629 millones de personas con esta patología, en comparación con los 425 millones de personas en 2017 ^[4]. En México, es la segunda causa de muerte en nuestro país y su tendencia estandarizada por edades no ha hecho más que aumentar ^[5]. ENSANUT 2018 reportó que la prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo aumento del 7.6 % en 2006 a 14.4 % ^[6-8].

De todos los tipos de diabetes, aproximadamente el 90% son pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) ^[9].

La terapia para la DT2 incluye modificaciones en el estilo de vida y cuando el control glucémico se vuelve deficiente se utilizan diversos agentes hipoglucemiantes. Se han reportado asociaciones de éxito de diversos tratamientos prescritos en México para pacientes diabéticos ambulatorios: metformina-glibenclamida (OR 6.76), glibenclamida (OR 5.82), metformina (OR 3.86) y acarbosa (OR 3.5) ^[10].

Las sulfonilureas (SU) son uno de los más utilizados debido a su bajo costo y buena capacidad para reducir los niveles de HbA1c ^[2,4]. En México, en el primer nivel de atención las guías de práctica clínica recomiendan el uso de metformina como fármaco de primera línea cuando los valores de HbA1c es $\leq 7.9\%$ y la terapia dual de metformina + la sulfonilurea glibenclamida cuando no se logra control con la monoterapia o cuando la HbA1c se encuentra entre 8 a 8.5% ^[11,12].

A pesar de ser un fármaco de segunda línea, las SU siguen siendo muy utilizadas, son recomendadas por la Asociación Americana de la Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) cuando fracasa la monoterapia con metformina ^[13]; sobre todo, en regiones donde el costo del tratamiento es un factor determinante ^[14]. En México glibenclamida es la SU más utilizada ^[11].

Las sulfonilureas promueven la secreción de insulina actuando sobre el canal de potasio sensible a ATP (KATP). Los KATP se expresan en muchos tipos celulares desencadenando potenciales de acción que tienen diferentes respuestas biológicas dependiendo el tipo celular ^[15,16]. Este canal es un hetero octámero formado por subunidades Kir6.x y SUR.x ^[9].

Las sulfonilureas se unen al receptor SUR bloqueando la entrada de potasio (K⁺), provocando el descenso en el flujo de K⁺ intracelular, la membrana se despolariza y hay una apertura de canales de calcio (Ca⁺) dependientes de voltaje. El aumento del Ca⁺ intracelular provoca la contracción de los filamentos de acto-miosina responsables de la exocitosis de la insulina, y de esta forma la insulina se secreta rápidamente en grandes cantidades ^[17].

Eventualmente, se presenta una desensibilización gradual en la secreción de insulina por sulfonilureas y el control glucémico en los pacientes se vuelve deficiente. Este fenómeno es conocido como falla secundaria a sulfonilureas y se presenta de forma diferencial entre los pacientes ^[2,18].

Además de los factores clínicos, los factores genéticos son de interés en la aparición de la falla secundaria debido a que se han asociado diversos polimorfismos con variaciones en la respuesta a sulfonilureas ^[4].

Los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) representan más del 80% de todos los polimorfismos conocidos y se proponen como los principales responsables de las diferencias fenotípicas entre individuos de la misma especie

[19]. Los SNPs son cambios puntuales que ocurren en el genoma con una frecuencia de 1 en 1000 pb, para ser considerados como tales deben estar presentes por lo menos en 2% de una población [20].

El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión documental de estudios relacionados con las causas de la falla secundaria a sulfonilureas y su relación con la presencia de variaciones genéticas específicas, en este caso polimorfismos de un solo nucleótido o SNPs.

Materiales y métodos

Utilizamos la base de datos de PUBMED (NCBI) introduciendo los términos “secondary failure” y “sulfonilurea” unidos mediante el operador booleano “AND”, con un resultado de búsqueda de 348 artículos que posteriormente fueron acotados por publicaciones entre los años 1994 y 2023, 216 artículos resultaron de ese filtro; de los cuales se seleccionaron cinco, por ser los que contenían los polimorfismos de interés y ser previamente trabajados por nuestro grupo: E23K (rs5219), Arg972 (rs1801278), A1369S (rs757110), rs7903146, rs7756992 y rs2237892 (Figura 1).

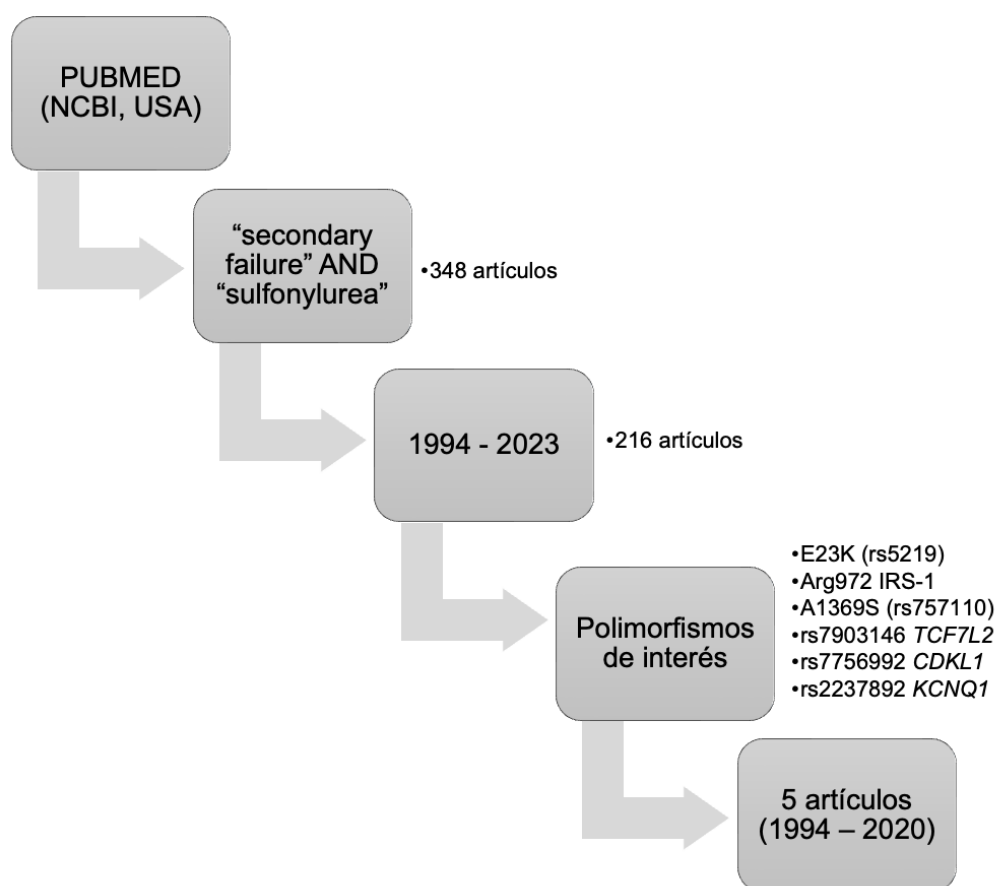


Figura 1. Metodología utilizada para búsqueda y selección de la información.

Resultados

Los principales resultados de la revisión se resumen en la Tabla 1. Respecto a los polimorfismos E23K y Arg972 de los genes *KCNJ11* y *IRS-1* respectivamente, los autores coinciden en que ambos marcadores se encuentran asociados con la presencia de falla secundaria a sulfonilureas ^[4,18] y también se encuentran asociados con la baja sensibilidad del canal de potasio sensible a ATP a SU, esto coincide con la presencia de alteraciones en la secreción de insulina. Estos resultados para E23K fueron obtenidos de poblaciones japonesa, egipcia, europea-caucásica, china y malaya ^[3,9,21]; para Arg972 los resultados se obtuvieron de población egipcia ^[3]. La presencia del polimorfismo A1369S de *ABCC8* en población china, caucásica, egipcia y malaya, disminuye la sensibilidad del canal de potasio sensible a ATP ^[4], altera la respuesta a SU ^[9] y también se encontró una asociación con FS-SU. A1369S aumenta la respuesta glucémica en una fase temprana en el tratamiento con SU y se propone su uso como predictor independiente de FS-SU en población malaya ^[4].

La variante del gen *TCF7L2*, IVS3C/T (rs7903146) mostró tener asociación con un fallo en la terapia combinada entre metformina y sulfonilureas ^[9]; mientras que en los polimorfismos rs7756992 de *CDKL1* y rs2237892 de *KCNQ1* se encontraron asociaciones con el aumento de riesgo en DT2, pero ninguna relación con la falla secundaria a sulfonilureas o indicios de una respuesta diferencial en terapia con SU ^[4].

SNP	Gen (Proteína)	Población	Efecto	Refs.
E23K (rs5219)	<i>KCNJ11</i> (Kir6.2)	Japonesa Egipcia Europea China Malaya	Altera secreción de insulina estimulada por SU. Asociado a FS-SU. ↓ Sensibilidad metabólica de KATP.	[3,4,9,18,21]
Arg972 (rs1801278)	<i>IRS-1</i> (IRS-1)	Egipcia	Altera secreción de insulina estimulada por SU. Asociado a FS-SU. ↓ Secreción de insulina.	[3]
A1369S (rs757110)	<i>ABCC8</i> (SUR1)	China Caucásica Egipcia Malaya	Altera secreción de insulina estimulada por SU. Asociado a FS-SU. ↓ Sensibilidad metabólica de KATP. ↑ Respuesta glucémica en la fase temprana de SU.	[4,9]

SNP	Gen (Proteína)	Población	Efecto	Refs.
IVS3C/T (rs7903146)	<i>TCF7L2</i> (TCF)	China Caucásica Egiptia	Asociado a FS-SU en terapia combinada con metformina.	[9]
rs7756992	<i>CDKL1</i> (CDKL1)	Malaya	No se encontró asociación con FS-SU. Mejora respuesta a SU.	[4,22]
rs2237892	<i>KCNQ1</i> (KCNQ1)	Malaya	No se encontró asociación con FS-SU.	[4,22]

SU: sulfonilureas; FS-SU: falla secundaria a sulfonilureas; KATP: canal de potasio dependiente de ATP; Met: metformina.

Discusión

Una de las razones por las cuales hay una reducción a la respuesta a sulfonilureas es el proceso de apoptosis que experimentan las células β pancreáticas debido a la glucotoxicidad y lipotoxicidad propias de la DT2 por su carácter crónico.

La función reducida de las células β y el aumento de la resistencia a la insulina dificultan aún más el logro de los objetivos glucémicos ^[4], pero al haber variabilidad dentro de los pacientes con estilos de vida y un control farmacológico similar, esto sugiere que hay más factores implicados en la respuesta diferencial a estos fármacos. Los componentes moleculares, aún no están claros, pero se ha sugerido que los factores genéticos pueden predisponer a la respuesta inadecuada a los agentes antidiabéticos orales ^[3,21].

Basándonos en los distintos trabajos consultados para esta revisión, los polimorfismos E23K (rs5219) de *KCNJ11*, Arg972 (rs1801278) de *IRS-1*, A1369S (rs757110) de *ABCC8* y IVS3C/T (rs7903146) de *TCF7L2* están asociados a falla secundaria a sulfonilureas, ya sea en monoterapia o terapia combinada con metformina (Tabla 1) y en el caso de rs7756992 de *CDKL1* este brinda una mejoría en la respuesta al tratamiento. No hay discordancia entre los autores consultados sobre

los resultados presentados en la Tabla 1, aunque se citan algunos trabajos en donde no se encontró asociación alguna entre los polimorfismos de interés y la falla secundaria, de ahí la idea de estudiarlos con distintas herramientas, pues cada estudio tiene limitaciones que requieren consideración ^[21].

Las SU son fármacos accesibles y con una efectividad alta al inicio del tratamiento, los SNPs relacionadas con falla secundaria pueden ser utilizados como marcadores que nos brinden información y sean auxiliares en la toma de decisiones en tratamientos para la DT2 ^[18].

El objetivo final de la farmacogenética es el desarrollo de la medicina personalizada a través de perfiles genéticos individuales que puedan predecir qué individuos con una condición médica específica responderán a una terapia médica específica durante un tiempo determinado ^[9].

Conclusiones:

En pacientes con tratamiento de sulfonilureas, la presencia de alguno de estos polimorfismos puede incrementar la probabilidad de presentar falla secundaria a sulfonilureas, que conlleva complicaciones a largo plazo tanto en monoterapia como en terapia combinada con metformina. Es posible que genotipos específicos puedan predisponer a un menor tiempo útil del tratamiento con SU.

El estudio de estos polimorfismos como biomarcadores en población mexicana es de interés por el contexto de la DT2 en el país y podría ser útil en la implementación de estrategias de medicina personalizada.

Agradecimientos

El presente trabajo fue realizado gracias al financiamiento del Programa UNAM-PAPIIT IA207723.

Referencias

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care [Internet] 2021 [citado 2022 jun 9];44:S15–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33298413>
2. Satoh J, Takahashi K, Takizawa Y, Ishihara H, Hirai M, Katagiri H, et al. Secondary sulfonilurea failure: Comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. Diabetes Res Clin Pract 2005;70.
3. Sisi AE, Metwally SS, Dawood NA. Effect of genetic polymorphisms on the development of secondary failure to sulfonilurea in Egyptian patients with type 2 diabetes. Ther Adv Endocrinol Metab 2011;2:155–64.
4. Loganadan NK, Huri HZ, Vethakkan SR, Hussein Z. Clinical and genetic predictors of secondary sulfonilurea failure in Type 2 diabetes patients: The SUCLINGEN study. Pharmacogenomics 2020;21.
5. OMS. Diabetes: perfiles de los países 2016 obtenidos por la OMS [Internet]. 2016 [citado 2022 jul 26]; Available from: <https://www.fundaciondiabetes.org/general/material/108/diabetes-perfiles-de-los-paises-2016-obtenidos-por-la-oms>
6. Hernandez AM, Rivera DJ, Shamah-Levy T, Cuevas NL, Gómez AML, Gaona PE, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016: Informe final de resultados [Internet]. 2016;151. Available from: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>
7. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 Presentación de resultados.
8. Bello-Chavolla OY, Rojas-Martinez R, Aguilar-Salinas CA, Hernandez-Avila M. Epidemiology of diabetes mellitus in Mexico. Nutr Rev [Internet] 2017;75:4–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28049745>
9. Song J, Yang Y, Mauvais-Jarvis F, Wang YP, Niu T. KCNJ11, ABCC8 and TCF7L2 polymorphisms and the response to sulfonilurea treatment in patients with type 2 diabetes: A bioinformatics assessment. BMC Med Genet 2017;18.
10. Diaz de Leon-Castaneda C, Altagracia-Martinez M, Kravzov-Jinich J, Cardenas-Elizalde Mdel R, Moreno-Bonett C, Martinez-Nunez JM. Cost-effectiveness study of oral hypoglycemic agents in the treatment of outpatients with type 2 diabetes attending a public primary care clinic in Mexico City. Clinicoecon Outcomes Res [Internet] 2012;4:57–65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22427724>
11. Instituto Mexicano del Seguro Social, Salud CN de ET en. Tratamiento de la DIABETES MELLITUS TIPO 2 en el primer nivel de Atención [Internet]. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2014. Available from: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>
12. Zarate A, Barsuto L, Saucedo R, Hernandez-Valencia M. Guía para seleccionar el tratamiento farmacológico en diabetes 2. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2010;3:293–6.
13. Social IM del S, editor. Diagnóstico y Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica [Internet]. 2018; Available from: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
14. American Diabetes A. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care [Internet] 2020;43:S98–110. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31862752>
15. Hibino H, Inanobe A, Furutani K, Murakami S, Findlay I, Kurachi Y. Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles. Physiol Rev [Internet] 2010;90:291–366. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20086079>
16. Tinker A, Aziz Q, Li Y, Specterman M. ATP-Sensitive Potassium Channels and Their Physiological and Pathophysiological Roles. Compr Physiol [Internet] 2018;8:1463–511. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30215858>
17. Sola D, Rossi L, Schianca GPC, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R, et al. Sulfonilureas and their use in clinical practice. Archives of

- Medical Science 2015;11.
18. Shimajiri Y, Yamana A, Morita S, Furuta H, Furuta M, Sanke T. Kir6.2 E23K polymorphism is related to secondary failure of sulfonylureas in non-obese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2013;4.
 19. Shastri BS. SNPs: impact on gene function and phenotype. *Methods Mol Biol* [Internet] 2009 [citado 2023 mar 7];578:3–22. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/19768584/>
 20. Brookes AJ. The essence of SNPs. *Gene* [Internet] 1999;234:177–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037811199900219X>
 21. Sesti G, Laratta E, Cardellini M, Andreozzi F, Del Guerra S, Irace C, et al. The E23K variant of KCNJ11 encoding the pancreatic β -cell adenosine 5'-triphosphate-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91.
 22. Loganadan NK, Huri HZ, Vethakkan SR, Hussein Z. Pharmacogenetics of sulfonylurea-induced hypoglycemia in Type 2 diabetes patients: The SUCLINGEN study. *Pharmacogenomics* 2021;22:1057–68.

Anfetaminas. Breve historia, mecanismo de acción y usos

Guadalupe Esther Ángeles-López, Mariana Segovia-Mendoza,
Omar F. Carrasco, Rosa Ventura-Martínez

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v3i1.2> Ciudad de México

Resumen

Las anfetaminas han tenido un desarrollo muy interesante a lo largo de la historia. El auge químico que surgió en Alemania en el siglo XIX permitió que se desarrollaran varios fármacos útiles hasta la actualidad, sin embargo, en esta búsqueda se encontraron con varias sustancias adictivas. Algunas de estas sustancias son las anfetaminas. Las anfetaminas tuvieron un papel muy importante durante la Segunda Guerra Mundial, pues su uso permitió a los alemanes establecer una táctica militar nunca vista, la guerra relámpago. Posterior a la II Guerra Mundial se reconoció que las anfetaminas tienen un alto riesgo de toxicidad, adicción y abuso. A finales de la década de 1950, los científicos sugirieron que las anfetaminas actúan periféricamente para liberar una sustancia similar a la noradrenalina y actualmente se conoce que son estimulantes del Sistema Nervioso Central, que actúan como inhibidores de la recaptura de la dopamina y norepinefrina y como estimulantes de la liberación de norepinefrina y dopamina. Finalmente, se han reconocido ampliamente los efectos nocivos de las anfetaminas, pero también se reconoce que el metilfenidato (fármaco modificado estructuralmente a partir de las anfetaminas) puede ser útil en el tratamiento de trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Por lo tanto, únicamente es recomendable el uso de los derivados de anfetaminas útiles en pacientes con TDAH y seguir rigurosamente las indicaciones terapéuticas para evitar el consumo irracional como se explicita en algunos medios electrónicos.

Palabras clave

Anfetaminas, pervitina, dopamina, mecanismo de acción, Segunda Guerra Mundial.

Abstract

Amphetamines have had a very interesting development throughout history. The chemical boom that emerged in Germany in the 19th century allowed several useful drugs to be developed to this day, however, in this search they found several addictive substances. Some of these substances are amphetamines. Amphetamines played a very important role during World War II, as their use allowed the Germans to establish a military tactic never seen before, the blitzkrieg. After World War II, it was recognized that amphetamines have a high risk of toxicity, addiction, and abuse. In the late 1950s, scientists suggested that amphetamines act peripherally to release a substance similar to norepinephrine. Today, it is known that they act as central nervous system stimulants, inhibiting the reuptake of dopamine and norepinephrine and as stimulants of norepinephrine and dopamine release. Finally, the harmful effects of amphetamines have been widely recognized, but it is also recognized that methylphenidate (a drug structurally modified from amphetamines) may be useful in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Therefore, it is only advisable to use amphetamine derivatives useful in patients with ADHD and to follow the therapeutic indications to the letter and thus avoid their excessive consumption as explained in some electronic media.

Keywords:

Amphetamines, pervitin, dopamine, mechanism of action, World War Second.

Abreviaturas

DAT. Transportador de dopamina
FDA. Administración de Drogas y Alimentos
MAO. Monoaminooxidasa
NET. Transportador de noradrenalina
SERT. Transportador de serotonina
SNC. Sistema Nervioso Central
TAAR1. Receptor 1 intracelular asociado a trazas de aminas
TDAH. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad
VMAT2. Transportador vesicular de monoaminas 2

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM

*Autores de correspondencia: Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, UNAM. Guadalupe Esther Ángeles-López: E-mail: geangeles@yahoo.com.mx ORCID 0000-0003-0518-7620, Omar F. Carrasco ORCID 0000-0001-7098-5069 y Rosa Ventura-Martínez: E-mail: rventuram7@hotmail.com ORCID 0000-0002-6580-2886

Introducción

Alemania: Un siglo antes del Tercer Reich

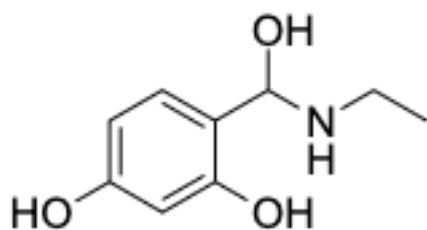
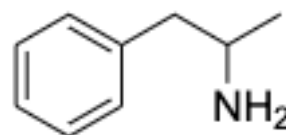
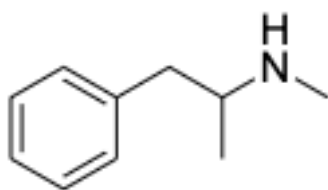
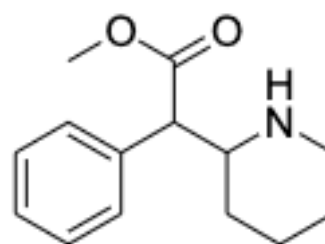
Alemania fue pionera en el campo de la industria químico-farmacéutica gracias a la creatividad de químicos destacados; ejemplo de este hecho son las aportaciones del químico Friedrich Wilhelm Sertürner que realizó uno de los hallazgos más importantes en la historia de la farmacología y de la humanidad, consiguió aislar la morfina en 1817, el principal alcaloide del opio que es uno de los analgésicos más utilizados^(1,2). En 1885, Friedrich Gaedcke aisla por primera vez el principio activo de la planta de la coca (Erythroxylon coca) sin embargo, se le atribuye a Albert Niemann la identificación de la cocaína en 1859. En aquellos años, la cocaína se utilizaba como anestésico ocular, para combatir el desanimo y como euforizante. Alrededor de 1886, el farmacéutico Pemberton combinó cocaína con cafeína en una preparación líquida administrada oralmente que curaba todo, a la cual denominó “French Wine Coca” precursor de la “Coca-Cola”^(2,3).

Posteriormente, Felix Hoffmann el 10 de agosto de 1897 logró sintetizar el ácido acetil salicílico a partir del principio activo de la corteza del sauce, el ácido salicílico. Al parecer el nombre de Aspirina fue dado por el farmacólogo en jefe de Bayer Heinrich Dreser. Algunas hipótesis que sostienen que el nombre de aspirina es debido a San Aspirinius, el santo patrón contra dolores de cabeza; otra explicación es que deriva de Spiraea, que es el nombre con que Linneo nombra al género de plantas que pertenece a la planta “Reina de los prados” que contiene salicilaldehído, originando ácido salicílico al presentarse oxidación. De acuerdo con esta última explicación, el ácido derivado de Spiraea se convirtió en “Spirsäure” en alemán. La acetilación de “Spirsäure” produjo el nombre de “Acetylspirsäure”, que después se redujo a aspirina⁽⁴⁾. Este fármaco mundialmente conocido también revolucionó el estado de bienestar de las personas, pues fue otro analgésico con propiedades antiinflamatorias que conquistó a la humanidad.

Por si fuera poco, Hoffman junto con Dreser, 15 días después diseñarían la heroína que se comercializaba como remedio para la tos, aliviar el dolor de parto y de las heridas graves de guerra y que en el inicio de este fármaco se desconocía su carácter altamente adictivo. Por lo anterior mencionado, Alemania era un país rico en capital humano con excelentes químicos que les permitió contar con un sin número de patentes y por lo cuál eran los pioneros de la industria química; Alemania se convirtió en el “laboratorio químico del mundo”⁽²⁾.

Volksdroge

La pervitina (metanfetamina, Figura 1), mejor conocida como droga del pueblo (volksdroge), no comienza su historia en Alemania, sino en Japón, donde Nagayoshi Nagai aisló en 1885 la efedrina de Ephedra vulgaris encontrando que es altamente eficaz contra el asma. Posteriormente el químico Gordon Alles desarrolló la anfetamina en Los Ángeles debido a la escasa cantidad que se obtiene de efedrina a partir de la planta y para finales de la década de 1930 se comercializó como benzedrina⁽⁵⁾. La metanfetamina alemana (Figura 1), mejor conocida como pervitina la desarrolló el Dr. Fritz Hauschild tras observar el rendimiento de los atletas estadounidenses que utilizaron benzedrina (anfetamina, Figura 1) en los Juegos Olímpicos de 1936, donde obtuvieron varias medallas olímpicas⁽²⁾.

**Adrenalina****Benzedrina (Anfetamina)****Pervitina (Metanfetamina)****Metilfenidato****Figura 1.** Estructuras químicas de adrenalina, benzedrina, pervitina y metilfenidato.

La pervitina fue producida a partir de 1938 en la Alemania Nazi por la farmacéutica Temmler, para tratar la depresión, cansancio y mejorar la autoestima. Para ese entonces, las consecuencias por el uso de esta nueva sustancia no se consideraban prioridad, centrándose en su comercialización al igual que la Coca Cola en Estados Unidos de América como un producto estimulante que se podía tomar “¡Bien fría!”⁽²⁾.

Desde su producción, la pervitina se comercializaba en carteles laterales de todos los transportes que existían en ese momento en Berlín, en consultorios, hospitales y clínicas, dejando siempre muestras gratis. Su popularidad creció como la espuma y de pronto secretarías, estudiantes, obreros, bomberos, vigilantes, maquinistas, médicos, amas de casa, en fin, toda la población consumía no solo tabletas sino también bombones de chocolate aderezados con la nueva metanfetamina alemana. Se había convertido en un producto de primera necesidad, por el simple hecho de que pensar que la depresión era cosa del pasado, sin embargo; las personas desconocían que este nuevo estimulante estaba

dejando cada vez más gente con dependencia a esta nueva sustancia⁽²⁾.

Pervitina. El arma secreta del Tercer Reich

El nuevo estimulante utilizado ampliamente por la sociedad alemana, resultaba ser una sustancia que podría mejorar el rendimiento de los soldados, debido a que un soldado cansado era incapaz de rendir y se encontraba expuesto al peligro del enemigo. Por esta razón, en 1938, el Dr. Otto Ranke inició lo que sería uno de los primeros ensayos de sustancias en humanos. El Dr. Ranke puso a prueba en sus sujetos de experimentación, con cafeína, con pervitina y con placebo (sustancia inactiva que tiene la misma apariencia que las sustancias de prueba). La prueba consistía en pasar toda una noche resolviendo ejercicios matemáticos y otras actividades. El grupo placebo amaneció dormido mientras que los de pervitina permanecían despabilados física y mentalmente; sin embargo; también observó que las personas que habían tomado la pervitina no habían realizado bien las tareas, por ejemplo; podían hacer cálculos rápidos, pero cometían

muchos errores, su capacidad de concentración y retención no había mejorado. Por lo tanto, concluyó qué si bien la pervitina combatía el cansancio no mejoraba la cognición⁽²⁾.

Como era de esperarse, los hallazgos del Dr. Ranke corrieron como pólvora y muchos aspirantes a oficiales médicos, así como jóvenes inscritos en la Universidad de Múnich tomaban grandes cantidades de pervitina por los efectos “milagrosos” de esta sustancia. En esta Universidad se tenía una sala habilitada para alumnos con sobredosis a los cuales conocían cómo cadáveres de pervitina. Los exámenes que realizaban estos jóvenes dejaban mucho que desear y generalmente escribían enunciados incoherentes. El Dr. Ranke se había dado cuenta del peligro de la adicción a esta sustancia e intento advertir en el instituto donde él trabajaba (Instituto de Fisiología General y de Defensa) que debían prohibir el uso de la pervitina en toda la Institución. Sin embargo; poco pudo hacer con lo que al principio él había invocado como la mejor sustancia “despertadora” y pronto llegó a todos los cuarteles⁽²⁾.

¿Cuándo descansan los soldados?

Para el 17 de abril de 1940 circulaba un decreto sobre sustancias “despertadoras” en donde se mencionaba que el sueño era un factor que ponía en riesgo el éxito militar, por lo cual, la pervitina se introdujo sistemáticamente en el equipo médico militar. Por tal motivo, la producción de pervitina por la empresa Temmler incrementó su producción para la Wehrmacht (fuerzas armadas unificadas de la Alemania Nazi): 35 millones de tabletas para las divisiones de tierra (Heer) y aire (Luftwaffe)⁽²⁾. A partir de 1940, la pervitina fue ampliamente distribuida entre la Wehrmacht en sus divisiones Heer (ejército de tierra), la Kriegsmarine (marina) y la Luftwaffe (fuerza aérea)⁽²⁾. La pervitina se les distribuía ampliamente en forma de tableta o mezclada en barras de chocolate denominadas “Chocolate del aviador” o “Chocolate de tanque”, con la finalidad de prepararlos para los rigores de las largas misiones o para evitar el insomnio y el hambre. Esta preparación les permitió establecer una táctica militar nunca vista; el blitzkrieg (guerra relámpago)^(2,5).

Sin embargo, los aliados no se quedaban atrás, en uno de los tantos bombardeos en Gran Bretaña, se observaron paracaidistas fuertemente drogados y valientes. Después de que un avión alemán fuese derribado, los agentes de inteligencia británica descubrieron tabletas de pervitina, por lo cual se organizó un plan para los soldados aliados con una ventaja química similar. Se concentraron en la benzedrina en tabletas e inhalables. La Royal Air Force autorizó oficialmente su uso en 1941 para ser distribuido ampliamente a sus soldados. Por lo tanto, durante la Segunda Guerra Mundial, las tropas nazis recibieron una gran cantidad de pervitina, mientras que los soldados estadounidenses y británicos recibieron una gran cantidad de benzedrina⁽⁵⁾.

En esta carrera de armamentos farmacológicos, los soldados que tomaban estos medicamentos fueron más allá de sus límites y de sus capacidades normales; pero los impactos a largo plazo del consumo de sustancias de abuso fueron ignorados en gran medida⁽⁶⁾.

Es importante mencionar que, al parecer, el propio Adolf Hitler era adicto al pervitina, esto debido a que su médico personal el Dr. Theodor Morell, la recetó durante mucho tiempo. Antes del suicidio del Führer, sus reservas personales se agotaron y sufrió de abstinencia severa, paranoia, psicosis, alucinaciones, temblores e insuficiencia renal^(2,5).

La Segunda Guerra Mundial ha terminado

Recién al final de la II Guerra Mundial hubo un creciente reconocimiento de los efectos secundarios de estas sustancias psicoestimulantes ya que diversos estudios científicos sacaron a la luz las consecuencias de su uso. Además, los médicos no sabían qué hacer con las personas adictas. No se entendió en ese momento el alcance total de la adicción y lo dañino que podría ser, por lo que se ofreció muy poca ayuda a las personas adictas. El tratamiento de las adicciones se tuvo que aprender sobre la marcha de una manera muy dura en los años posteriores. Además, las sustancias de abuso similares a la pervitina seguían siendo fácilmente

accesibles, tanto en el mercado negro como bajo receta. Actualmente se reconoce que las anfetaminas tienen un alto riesgo de toxicidad, adicción y abuso⁽⁵⁾.

Mecanismo de acción de las anfetaminas

A finales de la década de 1950, los científicos sugirieron que las anfetaminas actúan periféricamente para liberar una sustancia similar a la noradrenalina. Tuvieron que pasar varios años más para demostrar su mecanismo de acción⁽⁷⁾. Las anfetaminas son estimulantes del Sistema Nervioso Central (SNC) que actúan como estimulantes de la liberación de norepinefrina y dopamina, así como inhibidores de la recaptura de la dopamina y norepinefrina (Figura 2)^(7,8).

Las anfetaminas ingresan a la terminal del axón presináptico mediante difusión o absorción por los transportadores de monoaminas: transportador de dopamina (DAT), transportador de noradrenalina (NET) y transportador de serotonina (SERT). Una vez dentro de la terminal presináptica, aumentan las cantidades de neurotransmisores monoaminérgicos en el citosol mediante la inhibición del transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2), así como mediante la alteración de los gradientes electroquímicos necesarios para la función del transportador vesicular, (Figura 2)⁽⁹⁾. Las anfetaminas también inhiben el metabolismo de los neurotransmisores al inhibir a la monoaminooxidasa (MAO) y estimular al receptor 1 intracelular asociado a trazas de aminos (TAAR1) que inducen la internalización o inversión del transportador DAT. Los efectos de TAAR1 en DAT también pueden extenderse a NET y SERT, aunque la co-localización de TAAR1 con estos dos transportadores solo se han evidenciado indirectamente en estudios hasta el momento. Por lo que existe un aumento en la salida y en la inhibición de la recaptura de DA en la hendidura sináptica, (Figura 2)⁽⁹⁾.

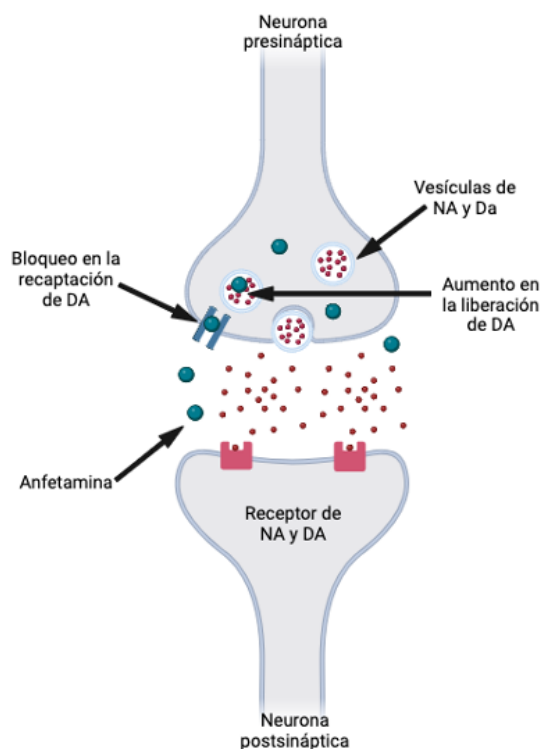


Figura 2. Mecanismo de acción de las anfetaminas sobre la dopamina y noradrenalina. DA: Dopamina, NA: Noradrenalina. Modificado de Robledo, 2008(8). Imagen realizada con Biorender.

El incremento de la dopamina en el núcleo accumbens incrementa también los efectos adictivos. Las anfetaminas al incrementar la concentración de dopamina activan las neuronas dopaminérgicas que viajan en el haz medial del cerebro anterior. De forma aguda, aumenta la transmisión dopaminérgica desde el área tegmental ventral (VTA) al núcleo accumbens, pero con la ingesta crónica, el sistema dopaminérgico se altera (Figura 3)⁽¹⁰⁾.

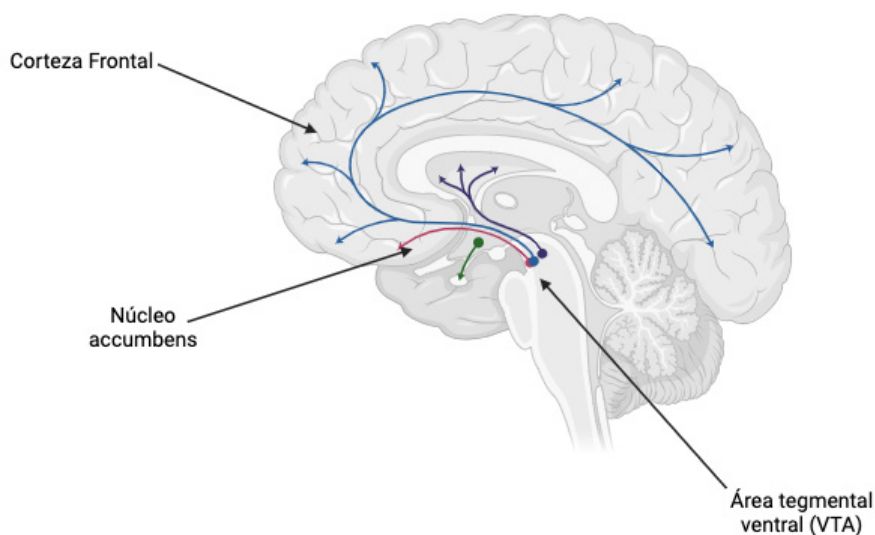


Figura 3. Vía dopaminérgica mesolímbica. Imagen realizada con Biorender.

Los receptores de dopamina D2 están regulados negativamente y la función de la dopamina se reduce, particularmente en el cuerpo estriado ventral, de pacientes adictos. El resultado de la regulación negativa del receptor de dopamina es que los estímulos normalmente gratificantes o de refuerzo natural son menos eficaces para provocar la transmisión de dopamina. Esto puede, en parte, ser la base de la emocionalidad negativa que se observa durante la abstinencia⁽¹⁰⁾. Por lo tanto, las anfetaminas al incrementar la concentración de dopamina en el circuito de recompensa del cerebro, permite que esta dopamina permanezca en la sinapsis durante un tiempo prolongado, lo que resulta en una recompensa grande y duradera, a pesar de la reducción del número de receptores⁽¹⁰⁾.

Pervitina y otras anfetaminas en nuestros días

En 1952, Hermann Buhl realizó una expedición al Nanga Parbat, 8126 m (grupo del Himalaya) y su ascensión fue sin oxígeno. Sin embargo; durante la última parte de la subida usó la pervitina, que

había traído consigo en caso de emergencia. Esta práctica fue seguida por otros escaladores de la época⁽⁵⁾.

Las anfetaminas, no solo sirvieron para subir grandes montañas, sino que también se utilizó en el tratamiento contra la depresión. Mientras los pacientes se trataban contra la depresión, se observó que también disminuían de peso, por lo que también se utilizaron como fármacos anoréxicos en el tratamiento de obesidad⁽⁵⁾.

En 1959, la agencia reguladora nacional de los Estados Unidos de América, la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) tomó medidas enérgicas contra los inhaladores de benzedrina, haciéndolos disponibles solo con receta médica. Sin embargo, el uso de tabletas de anfetaminas se hizo de manera indiscriminada porque las personas las recomendaban para una gran variedad de condiciones físicas como para adelgazar y para problemas mentales⁽⁵⁾.

La literatura científica reciente describe que los derivados de las anfetaminas presentan un alto riesgo de efectos adversos neuropsiquiátricos.

Sin embargo, también es importante mencionar un uso terapéutico de fármacos con modificación estructural de las anfetaminas para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). El TDAH es un trastorno del desarrollo neurológico de inicio en la infancia heredable. En Estados Unidos afecta a 1 de cada 20 niños y se caracteriza por dimensiones de hiperactividad/ impulsividad, por ejemplo, inquietud excesiva con las manos y pies, falta de atención, así como déficits en el funcionamiento ejecutivo⁽¹¹⁾.

El metilfenidato es un medicamento de primera línea para tratar el TDAH y, aunque posee estímulos de refuerzo y discriminación, sigue siendo un tratamiento eficaz para el TDAH en niños. Otro fármaco similar para este trastorno es el dimesilato de lisdexanfetamina, un profármaco de la dextroanfetamina, indicando cuando la respuesta al metilfenidato o a la atomoxetina no es adecuada⁽⁵⁾.

Conclusiones:

Como hemos visto a través de este artículo la pervitina parecía ser la respuesta a la mejora humana, sin embargo, no todo lo que brilla es oro. Se han reconocido ampliamente los efectos nocivos de la pervitina y de las anfetaminas, pero también se reconoce que algunos fármacos modificados estructuralmente a partir de las anfetaminas también pueden ser útiles en algunos tratamientos de trastornos como el TDAH. Por lo tanto, únicamente es recomendable el uso de los derivados de anfetaminas útiles en pacientes con TDAH y seguir rigurosamente las indicaciones terapéuticas para evitar el consumo desmedido como se explicita en algunos medios electrónicos.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Goerig M, Schulte am Esch J. Friedrich Wilhelm Adam Sertürner - dem Entdecker des Morphins zum 150. Todestag. AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie. 1991 Dec 22;26(08):492–8.
2. Ohler N. High Hitler Las Drogas en el III Reich. CDMX: Ediciones Culturales Paidós, SA de CV bajo el sello de editorial Crítica; 2017.
3. Del Bosque J, Fuentes Mairena A, Díaz DB, Espínola M, González García N, Loredó Abdalá A, et al. La cocaína: consumo y consecuencias. Salud Mental. 2014;37:381–9.
4. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. Thromb Res. 2003 Jun;110(5–6):255–8.
5. Morelli M, Tognotti E. Brief history of the medical and non-medical use of amphetamine-like psychostimulants. Exp Neurol. 2021 Aug;342:113754.
6. Davies IJ. Benzedrine: A Review of its Toxic Effects. BMJ. 1937 Sep 25;2(4003):615–7.
7. Fleckenstein AE, Volz TJ, Riddle EL, Gibb JW, Hanson GR. New Insights into the Mechanism of Action of Amphetamines. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2007 Feb 1;47(1):681–98.
8. Robledo P. Las anfetaminas. Trastor Adict. 2008 Sep;10(3):166–74.
9. Martin D, Le JK. Amphetamine. Primera edición. Treasure Island : StatPearls Publishing LLC; 2023.
10. Krebs C, Weinberg J, Akesson E. Neuroscience. Richard A. Harvey. Primera edición. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 389–390 p.
11. Tistarelli N, Fagnani C, Troianiello M, Stazi MA, Adriani W. The nature and nurture of ADHD and its comorbidities: A narrative review on twin studies. Neurosci Biobehav Rev. 2020 Feb;109:63–77.

Relación estructura actividad biológica en farmacología & relación estructura función en fisiología

Dr. Gustavo López-Toledo, Dr. Raúl Sampieri-Cabrera

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v3i1.3> Ciudad de México

Resumen

Este artículo propone una estrategia experimental para explicar dos conceptos fundamentales la Relación Estructura-Actividad (REA) en farmacología y la relación estructura-función en fisiología, destacando su importancia para comprender los sistemas biológicos. La REA se centra en cómo la estructura molecular de sustancias, como los fármacos, afecta su actividad biológica. En fisiología, la relación estructura-función examina cómo la estructura biológica de entidades, desde moléculas hasta órganos, determina su función. Proponemos el uso de *Daphnia magna*, un crustáceo de agua dulce, como modelo biológico para estudios farmacológicos y fisiológicos, dada su sensibilidad a sustancias químicas y facilidad para observar procesos internos. Lo que permita ilustrar cómo las modificaciones estructurales afectan la actividad biológica y la función fisiológica, demostrando la interconexión entre la estructura y la función biológica.

Palabras clave:

Relación Estructura-Actividad (REA); Relación estructura-función; enseñanza de la farmacología; enseñanza de la fisiología; *Daphnia magna*; conceptos fundamentales.

Abstract

This article proposes an experimental strategy to explain two fundamental concepts: the Structure-Activity Relationship (SAR) in pharmacology, and the structure-function relationship in physiology, highlighting their importance for understanding biological systems. SAR focuses on how the molecular structure of substances, such as drugs, affects their biological activity. In physiology, the structure-function relationship examines how the biological structure of entities, from molecules to organs, determines their function. We propose the use of *Daphnia magna*, a freshwater crustacean, as a biological model for pharmacological and physiological studies, given its sensitivity to chemicals and ease of observing internal processes. This allows illustrating how structural modifications affect biological activity and physiological function, demonstrating the interconnection between structure and biological function.

Keywords

Structure-Activity Relationship (SAR); Structure-Function Relationship; pharmacology teaching; physiology teaching; *Daphnia magna*; fundamental concepts

Introducción

El estudio de la correlación entre la estructura molecular y su impacto biológico, conocido como Relación Estructura-Actividad (REA), representa un enlace crucial entre la composición química de una sustancia y su rol biológico. Esta idea, que tiene sus raíces en el trabajo de Crum-Brown y Fraser en el siglo XIX, subraya la importancia de identificar grupos químicos específicos en una molécula responsables de provocar una respuesta biológica determinada. Este entendimiento es fundamental en la farmacología, ya que permite la modificación de la estructura molecular de un agente bioactivo, como un fármaco, para alterar su eficacia o potencia. Los investigadores, por medio de métodos de síntesis química, buscan integrar nuevos grupos químicos en compuestos biomédicos y evaluar cómo estas modificaciones afectan su desempeño biológico ⁽¹⁻⁴⁾.

Paralelamente, se ha desarrollado un sistema para establecer correlaciones matemáticas entre la estructura química de una sustancia y su actividad biológica, conocido como relaciones cuantitativas estructura-actividad (QREA). Un concepto afín es la relación estructura afinidad (REAFI), también relevante en este campo de estudio. La diversidad de compuestos orgánicos sintéticos y su impacto ambiental ha llevado al desarrollo del concepto de relaciones entre estructura química y biodegradabilidad (REB), enfocándose en la durabilidad de estos compuestos en la naturaleza y cómo su estructura afecta su biodegradabilidad ⁽¹⁻⁴⁾.

En el ámbito de la fisiología, la idea de la relación entre estructura y función ha sido fundamental desde los tiempos de Aristóteles. Este concepto sostiene que existe una conexión inherente entre la estructura de una entidad biológica y las funciones que realiza. Un ejemplo clave es la estructura tridimensional de las proteínas, que determina su función en procesos fisiológicos. Este concepto se extiende a varios fenómenos, como la activación o inactivación de enzimas, la unión de ligandos a receptores de membrana celular y los cambios en la estructura tridimensional de los canales de membrana, que afectan sus funciones.

Esta interrelación entre estructura y función también se observa en la adaptación fisiológica a cambios en el entorno o en la actividad, como la hipertrofia muscular debido al ejercicio a largo plazo o la descalcificación ósea en ambientes de gravedad cero. Este enfoque ayuda a comprender cómo la estructura y función pueden influir mutuamente.

Un marco conceptual para “estructura/función” en la educación podría ser fundamental para ayudar a los estudiantes a entender y aplicar estos conceptos a fenómenos fisiológicos. Este enfoque implica desglosar y organizar jerárquicamente las ideas que conforman este concepto central, facilitando su aplicación en el aula. La utilidad de este enfoque pedagógico dependerá de cómo se implemente en la enseñanza, pero su potencial para mejorar la comprensión y aplicación de estos conceptos es significativo ^(5,6).

Tanto la REA en farmacología y la relación estructura-función en fisiología son conceptos fundamentales para entender los sistemas biológicos y tienen aplicaciones prácticas importantes en sus respectivos campos. Mientras que la REA se centra en cómo las estructuras moleculares afectan la actividad biológica, principalmente en la optimización de fármacos, la relación estructura-función en fisiología aborda cómo la estructura física de los componentes del cuerpo determina su función en un rango más amplio de niveles biológicos. Ambos conceptos son cruciales para el avance de la investigación y el desarrollo en ciencias de la salud. Aunque ambos tratan sobre la importancia de la estructura en los procesos biológicos, se aplican de manera diferente en sus campos, por ejemplo, dentro de las similitudes y diferencias encontramos:

Similitudes

- Enfoque en la estructura: tanto la REA como la relación estructura-función se centran en cómo la estructura de una entidad (ya sea una molécula en farmacología o una parte del cuerpo en fisiología) determina su comportamiento o función en un sistema biológico.
- Importancia en la comprensión biológica:

ambas relaciones son cruciales para comprender cómo funcionan los sistemas biológicos, ya sea a nivel molecular (fármacos en farmacología) o a nivel de órganos y tejidos (fisiología).

- Bases para la investigación y el desarrollo: sirven como fundamentos para la investigación y desarrollo en sus campos respectivos. En farmacología, la REA ayuda en el diseño de nuevos fármacos, mientras que, en fisiología, la relación estructura-función puede influir en el desarrollo de tratamientos y terapias basadas en cómo funcionan los órganos y tejidos.

Diferencias

- Aplicación y enfoque: la REA en farmacología se centra en las moléculas y cómo su estructura química afecta su actividad biológica, especialmente en términos de su capacidad para actuar como medicamentos. Por otro lado, la relación estructura-función en fisiología se ocupa de cómo la estructura física de los componentes del cuerpo (como órganos, tejidos o células) determina su función.
- Nivel de análisis: la REA opera principalmente a nivel molecular y atómico, examinando cómo los cambios en la estructura química de una molécula afectan su actividad en el cuerpo. La relación estructura-función, en cambio, puede abarcar una variedad de niveles, desde el molecular hasta el nivel de sistemas enteros del cuerpo.
- Objetivos de investigación: la REA se enfoca en optimizar la eficacia y seguridad de los fármacos, comprendiendo cómo los cambios estructurales afectan la interacción con los blancos biológicos. En fisiología, la relación estructura-función busca comprender cómo la anatomía de un organismo soporta sus procesos vitales, lo que puede abarcar estudios de mecánica, bioquímica y biología celular.
- Implicaciones clínicas: mientras que la REA tiene implicaciones directas en el diseño de fármacos y terapias farmacológicas, la relación estructura-función puede tener un alcance más amplio, influyendo en áreas

como la cirugía, la rehabilitación y la medicina preventiva.

Una de las estrategias con mejores resultados en la enseñanza de la ciencia es el poder diseñar experimentos en animales, sin embargo, es difícil continuar experimentando en docencia con animales, por las implicaciones éticas que representa. En este sentido los organismos invertebrados como *Daphnia magna*, un pequeño crustáceo de agua dulce, puede ser un modelo biológico excelente para estudios en farmacología y fisiología debido a varias características distintivas. Primero, su sensibilidad a una amplia gama de sustancias químicas, incluyendo fármacos y toxinas, que permite a los investigadores estudiar los efectos de diferentes compuestos sobre procesos biológicos de manera efectiva. La transparencia de *Daphnia magna* facilita la observación directa y no invasiva de procesos internos como los latidos del corazón y la circulación, lo cual es invaluable para el estudio de efectos fisiológicos de fármacos en tiempo real. Otro aspecto clave de *Daphnia magna* es su ciclo de vida corto y su capacidad de reproducción prolífica, lo que posibilita realizar estudios extensivos en un periodo reducido y observar efectos transgeneracionales. Esto es especialmente útil en investigaciones de toxicidad crónica y estudios ecológicos. Además, *Daphnia magna* sirve como un modelo relevante tanto ecológica como fisiológicamente, proporcionando datos importantes sobre la interacción de fármacos con sistemas biológicos y su impacto ambiental ⁽⁷⁻⁹⁾.

A pesar de ser un organismo más simple comparado con los mamíferos, *Daphnia magna* muestra respuestas biológicas similares a los vertebrados frente a ciertos estímulos, como los neurotransmisores y hormonas, lo que los hace valiosos para estudios preliminares en farmacología. Además, su mantenimiento sencillo y bajo costo hacen de *Daphnia magna* una opción accesible para una amplia gama de laboratorios, facilitando investigaciones en una variedad de contextos. *Daphnia magna* también es fundamental en estudios de toxicidad y seguridad de fármacos, permitiendo evaluaciones preliminares importantes para la seguridad de

nuevos compuestos. Su capacidad para adaptarse a diferentes condiciones ambientales es útil para estudiar la influencia del estrés ambiental en procesos fisiológicos. Por último, el uso de *Daphnia magna* en la investigación se alinea con las normativas éticas que buscan reducir el uso de vertebrados, siguiendo los principios de reemplazo, reducción y refinamiento en el uso de animales en ciencia. En este artículo proponemos el diseño de un experimento utilizando *Daphnia magna* para explicar la “Relación Estructura-Actividad Biológica” (REA) en farmacología y la “Relación Estructura-Función” en fisiología.

Propuesta didáctica

Diseño del experimento

Objetivos

1. Relación Estructura-Actividad Biológica (REA): Evaluar cómo diferentes moléculas con estructuras similares, pero ligeramente modificadas afectan la tasa de latidos del corazón de *Daphnia magna*.
2. Relación Estructura-Función: Evaluar el cambio en el tamaño del corazón (hipertrofia cardíaca) *Daphnia magna* ocasionado por el aumento de la temperatura y como afectan la función fisiológica (frecuencia cardíaca y contractilidad).

Materiales

- Cultivo de *Daphnia magna*
- Microscopio con cámara
- Sustancias químicas con estructuras ligeramente diferentes (por ejemplo, noradrenalina y fenilefrina)
- Termómetro
- Calentador de acuario

Procedimiento

Parte 1: Relación Estructura-Actividad Biológica

1. Selección de compuestos: escoger una serie de compuestos farmacológicos con estructuras químicas similares, pero con pequeñas variaciones.
2. Exposición a compuestos: exponer grupos de *Daphnia* a una concentración de 20 μM

de noradrenalina y 20 μM de fenilefrina en distintos contenedores (asegurarse de tener un grupo control sin exposición a los compuestos).

3. Medición de la frecuencia cardíaca: utilizar un microscopio con cámara para grabar y luego contar los latidos del corazón de las *Daphnias* después de la exposición a los compuestos. Registrar la frecuencia cardíaca en intervalos regulares (por ejemplo, cada 10 minutos durante una hora).
4. Análisis: comparar las frecuencias cardíacas entre los diferentes compuestos y la contracción y relajación del corazón para determinar cómo las pequeñas diferencias estructurales en los compuestos afectan la actividad biológica (en este caso, la frecuencia cardíaca y contractilidad).

Parte 2: Relación Estructura-Función

1. Control de temperatura: utilizar calentador y enfriador de acuario para mantener una temperatura de 30 grados Celsius para el grupo experimental y de 20 grados para el grupo control de *Daphnia magna*.
2. Medición de la frecuencia cardíaca: utilizar un microscopio con cámara para grabar y luego contar los latidos del corazón y tamaño del corazón después de tres días de experimento.
3. Análisis: observar cómo las variaciones en la temperatura (estructura ambiental) afectan la función fisiológica (frecuencia cardíaca y contractilidad) de *Daphnia magna*.

Análisis de datos

Comparar los datos obtenidos en ambas partes del experimento. En la primera parte, se espera ver cómo pequeñas modificaciones en la estructura química de los compuestos afectan significativamente la actividad biológica de las *Daphnias*. En la segunda parte, se observará cómo los cambios en el tamaño del corazón de *Daphnia* (ocasionado por la temperatura) impactan en una función fisiológica (frecuencia cardíaca).

Conclusiones:

Esta propuesta didáctica ilustra la importancia y aplicación práctica de dos conceptos fundamentales en las ciencias de la salud: la Relación Estructura-Actividad (REA) en farmacología y la relación estructura-función en fisiología. Mediante el uso de *Daphnia magna* como modelo biológico, este experimento proporciona una plataforma para explorar cómo las alteraciones estructurales, tanto a nivel molecular como físico, pueden influir significativamente en la actividad y función biológicas.

Los resultados obtenidos por los estudiantes buscan demostrar que pequeñas variaciones en la estructura molecular de compuestos pueden tener efectos notables en la actividad biológica (particularmente en los latidos del corazón de *Daphnia magna*). Asimismo, los cambios estructurales inducidos por factores ambientales, como la temperatura, pueden alterar la función cardíaca, resaltando la relación estructura-función.

Este enfoque experimental no solo busca aportar al desarrollo de la farmacología y la fisiología, sino que también ofrecer un método didáctico valioso para la enseñanza de estos conceptos en el ámbito educativo que permita el desarrollo de competencias de orden cognitivo superior como el pensamiento crítico.

Agradecimientos

Los autores agradecemos el financiamiento del proyecto “relación estructura-función como concepto fundamental de la fisiología” registrado en el Programa de Apoyo a Proyectos para Innovar y Mejorar la Educación PAPIME-DGAPA clave PE207424.

Contribución de los autores

La contribución de los autores al trabajo es equivalente, es decir ambos participamos en la búsqueda de información, escritura y diseño de propuesta didáctica.

Referencias

1. Crum-Brown, A., & Fraser. (1865). The connection of chemical constitution and physiological action. Transactions of the Royal Society of Edinburgh, 25, 1968-1969.
2. Sims, G., & Sommers. (1986). Biodegradation of pyridine derivatives in soil suspensions. Environmental Toxicology and Chemistry, 5(6), 503-509. doi:10.1002/etc.5620050601
3. Alexander, M., & Lustigman. (1966). Effect of chemical structure on microbial degradation of substituted benzenes. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 14(4), 410-413. doi:10.1021/jf60146a022
4. Mani, S. V., Connell, D. W., & Braddock, R. D. (1991). Structure activity relationships for the prediction of biodegradability of environmental pollutants. Critical Reviews in Environmental Control, 21(3-4), 217-236. doi:10.1080/10643389109388416.
5. Crosswhite, P. L., & Anderson, L. C. (2020). Physiology core concepts in the classroom: reflections from faculty. Advances in physiology education, 44(4), 640–645. https://doi.org/10.1152/advan.00183.2019
6. Michael, J., Cliff, W., McFarland, J., Modell, H., Wright, A. (2017). The Core Concepts of Physiology. Physiology A New Paradigm for Teaching Physiology. APS. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6909-8
7. Overturf, C. L., Wormington, A. M., Blythe, K. N., Gohad, N. V., Mount, A. S., & Roberts, A. P. (2015). Toxicity of noradrenaline, a novel anti-biofouling component, to two non-target zooplankton species, *Daphnia magna* and *Ceriodaphnia dubia*. Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology : CBP, 171, 49–54.
8. Santoso, F.; Krylov, V.V.; Castillo, A.L.; Saputra, F.; Chen, H.-M.; Lai, H.-T.; Hsiao, C.-D. Cardiovascular Performance Measurement in Water Fleas by Utilizing High-Speed Videography and ImageJ Software and Its Application for Pesticide Toxicity Assessment. Animals 2020, 10, 1587. https://doi.org/10.3390/ani10091587
9. Kwon, I. H., Kim, I. Y., Heo, M. B., Park, J. W., Lee, S. W., & Lee, T. G. (2021). Real-time heart rate monitoring system for cardiotoxicity

assessment of *Daphnia magna* using high-speed digital holographic microscopy. The Science of the total environment, 780, 146405. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146405

La inhibición del promotor Egr-1 inducida por ciprofloxacino es revertida por EGF-1 en fibroblastos humanos

Francisco Martínez-Flores^{1,2}; Reyna Barrera López¹; Elizabeth Arce de la Vega¹; Héctor E. Montes-Izunsá³; Lucinda Aguirre-Cruz⁴; Juan A. Madinaveitia Villanueva¹; Omar F. Carrasco.²

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v3i1.4> Ciudad de México

Resumen:

Introducción: La proteína de respuesta temprana a crecimiento Egr-1, es un factor de transcripción involucrado en la diferenciación y la proliferación celular, cuya expresión es regulada por su promotor en respuesta a factores externos y fármacos. Los procesos de cicatrización en pacientes quemados son dirigidos por fibroblastos que promueven la cicatrización y la diferenciación celular. **Objetivo:** Se presenta el efecto inhibitorio del ciprofloxacino sobre la proliferación celular y de EGF-1 sobre la actividad del promotor usando un sistema reportero transducido por el adenovirus AdΔEgr-1-Luc7 en fibroblastos primarios humanos. **Materiales y Métodos:** Se realizaron curvas de proliferación en presencia de ciprofloxacino para determinar la dosis de inhibición de la proliferación celular. Los ensayos reporteros se realizaron con fibroblastos transducidos con AdΔEgr-1-Luc7, los cuales fueron expuestos a diferentes concentraciones de ciprofloxacino y EGF-1, cuantificando la actividad del reportero mediante luminometría. **Resultados:** El ciprofloxacino inhibió la proliferación celular a dosis mayores de 50 µg/ml al día 4. Las dosis de 10 y 20 µg/ml tuvieron una curva de crecimiento similar al control. Cuando las células fueron expuestas a EGF-1, la inhibición de la actividad transcripcional de Egr-1 se revirtió y fue mayor a las 3 h post-exposición. **Conclusión:** La actividad del promotor Egr-1 en fibroblastos humanos es regulada negativamente por ciprofloxacino y positivamente por EGF-1.

Palabras Clave:

Egr-1; ciprofloxacino, adenovirus, fibroblastos, EGF-1.

Abstract:

Introduction: The early growth response protein Egr-1 is a transcription factor involved in cell differentiation and proliferation, whose expression is regulated by its promoter in response to external factors and drugs. The healing processes in burn patients are directed mainly by fibroblasts, which promote healing and cell differentiation. **Objective:** The effect of ciprofloxacin on cell proliferation and EGF1 on promoter activity is presented using a reporter system transduced by the adenovirus AdEgr-1-Luc7 in fibroblasts. **Materials and Methods:** Proliferation curves were performed in the presence of ciprofloxacin to determine the inhibition dose of cell proliferation. Reporter assays were performed with fibroblasts AdEgr-1-Luc7 + and exposed to ciprofloxacin and EGF-1, quantifying reporter activity. **Results:** Ciprofloxacin inhibited cell proliferation at doses greater than 50 µg/ml on day 4. Dose of 10 and 20 µg/ml shows a curve similar to the control. When the cells were exposed to EGF-1, the inhibition of transcriptional activity of Egr-1, was reversed after 3 hours post-exposure was greater. **Conclusion:** The activity of the Egr-1 promoter in human fibroblasts is negatively regulated by ciprofloxacin and positively by EGF-1.

Keywords:

Egr-1; ciprofloxacin, adenovirus, fibroblasts, EGF-1.

¹ Programa de Bioterapéutica Molecular. Banco de Piel y Tejidos del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Secretaría de Salud, México. ² Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. ³ Hospital Angeles Roma; México. ⁴ Laboratorio de Inmunología; Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco. Secretaría de Salud, México.

Autor de correspondencia: Banco de Piel y Tejidos. Dirección Quirúrgica, Instituto Nacional de Rehabilitación. Email: fmartinef@gmail.com ORCID : 0000-0002-4581-701, Lucinda Aguirre Cruz: ORCID : 0000-0002-4280-0570, Elizabeth Arce de la Vega ORCID : 0009-0003-9990-8915, Omar F. Carrasco ORCID : 0000-0001-7098-5069, Reyna A. Barrera López: ORCID : 0009-0009-2001-3646, Juan A. Madinaveitia Villanueva ORCID : 0009-0007-9991-2577, Hector Emilio Montes-Izunsá ORCID : 0000-0001-5461-3505.

Introducción

La proteína de respuesta temprana a crecimiento Egr-1, también llamada ZNF268, NGFI-A; KROX-24, GNZIF, TIS8 y ZENK) es un factor de transcripción involucrado en la diferenciación celular en diferentes tejidos embrionarios. En la vida postnatal regula la proliferación celular del tejido nervioso, pulmonar y articular. También se ha descrito su expresión en células tumorales de gliomas y leucemias, principalmente como supresor de tumores; sin embargo, su expresión se incrementa en procesos inflamatorios, angiogénesis y apoptosis.^(1,2,3,4) Recientemente, su expresión ha sido descrita en los fibroblastos de la piel.⁽⁵⁾

En la edad adulta, la expresión del gen es baja y ubícuota en todos los tejidos; sin embargo, el incremento de su expresión es regulado esencialmente por los elementos responsivos de su promotor a diferentes inductores externos, entre los cuales se encuentran factores físico-químicos como temperatura, cambios osmóticos y osmolares, presión, hipoxia, luz ultravioleta (UV), la expresión de TGF- β y también por fármacos como los derivados esteroideos, hormonas y el factor estimulador de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).^(3,4,5) El promotor tiene una longitud de 700 pb, pero los mecanismos de autorregulación se encuentra en los primeros 600 pares de bases río arriba del sitio de inicio de la caja TATA. El mecanismo específico para la regulación de la actividad transcripcional del promotor se realiza mediante secuencias de unión activadas por AMP cíclico (CRE); elementos de respuesta a suero (SRE) o a través de sitios de unión de la proteína Egr-1 (EBS) como un mecanismo de autorregulación negativa.^(6,7) El efecto mitogénico de la proteína Egr-1 es mediada por sus motivos en dedos de zinc que reconoce secuencias consenso en el promotor de varios genes (CCGG/TGGGCCG) y que además, le confiere un mecanismo de autorregulación a través de un sitio de unión sobre su propio promotor EBS.⁽⁸⁾

Las fluoroquinolonas son antibióticos sintéticos de amplio espectro, derivados del ácido nalidíxico e introducidos en la práctica clínica desde 1962.

⁽⁹⁾ El ciprofloxacino es el fármaco prototipo, cuyo

mecanismo de acción es compartido con los miembros de la familia mediante la inhibición de la topoisomerasa IV y la DNA girasa, las cuales son indispensables para la síntesis del ADN bacteriano.^(9,10) En la actualidad, estos antibióticos son usados en todos los esquemas antimicrobianos para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio, genitourinario y las infecciones de tejidos blandos, incluyendo a los pacientes grandes quemados con procesos sépticos.⁽¹¹⁾

Se han reportado efectos adversos por el uso crónico de las fluoroquinolonas, entre los que destacan la ruptura de tendones, ruptura de aneurismas, además de la inhibición del crecimiento en las células del tejido conectivo como fibroblastos o células tendinosas.^(12,13) En este artículo se reporta la inhibición inducida por ciprofloxacino sobre la capacidad proliferativa de los fibroblastos primarios humanos derivados de la piel (FPH), así como la inhibición de la actividad transcripcional del promotor del Egr-1 inducida por ciprofloxacino y la reversión de este efecto en presencia del factor de crecimiento epitelial 1 (EGF-1), usando un modelo reportero transducido por el adenovirus recombinante no replicativo Ad-Egr-1/Luc de localización episomal y de expresión transitoria.⁽¹⁴⁾

II. Materiales y métodos

II.A Cultivo de fibroblastos primarios humanos. Los FPH fueron obtenidos del Banco de Tejidos del Instituto Nacional de Rehabilitación LGII, de acuerdo con el protocolo estandarizado (PR-DQ17-ISO-9001-2008). Los FPH fueron aislados a partir de aloinjertos de dermis obtenidos de donantes multiorgánicos y sometidos a disgregación enzimática. Las células obtenidas se cultivaron en medio D-MEM con 10 % suero fetal bovino, y 5 mM de ácido ascórbico en un ambiente de 5% de CO₂, 20% de O₂ y 100% de humedad a 37°C, hasta alcanzar una confluencia del 80% en cajas de cultivo cubiertas con colágena T-75 (GrainerBioOne, Corp; Alemania). Después del primer pase, las células se disgregaron y fueron cultivadas hasta el pase 5; al término se criopreservaron en nitrógeno líquido hasta la realización de los ensayos

de inducción con fármacos, de acuerdo a los protocolos estandarizados en nuestro laboratorio en cultivo de tejidos primarios.

II.B Producción a gran escala del adenovirus recombinante Ad-Egr1/Luc y AdCMV-GFP.

Los virus Ad-Egr1/Luc y AdCMV-GFP fueron diseñados y clonados en el sistema AdEasy1 donado por el Dr. Vogelstein de la Universidad John Hopkins. ⁽¹⁵⁾ El genoma recombinante fue empaquetado en células HEK-293 (Invitrogen Corporation-AATC; USA) y purificado a gran escala para aplicaciones *in vivo* a partir de 250 millones de células HEK-293 de acuerdo con el protocolo estandarizado en nuestro laboratorio. Con el objeto de separar los viriones maduros de los inmaduros, así como de restos celulares, los lisados totales fueron mantenidos en hielo y purificados por ultra centrifugación, con gradientes de cloruro de cesio a 28 mil G, a 4°C y durante 12 h (WX-100 Thermo Corp, USA). Posteriormente, los viriones se aislaron por punción estéril y se dializaron (en presencia de magnesio y 5 mM de HEPES a 4°C) por 12 h, usando una membrana de 10,000 MWCO (Pierce Bioscience, USA). Los viriones recombinantes purificados se almacenaron en solución de preservación viral a -70°C. La eficiencia de la infectividad y la titulación de las partículas virales infectantes se determinó por ensayo de placa células HEK-293 a diluciones seriadas ^(10-6, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11) y por lectura de la densidad óptica del dializado a 260 nm.⁽¹⁶⁾

II.C Determinación de las concentraciones tóxicas de ciprofloxacino.

Para determinar el rango de toxicidad se realizó un ensayo de exposición a ciprofloxacino a concentraciones de 10, 20, 40, 80 y 200 µg/ml. Para ello, se sembraron 5x10³ células en una caja de 12 pozos. Después de que las células se adhirieran al fondo de la placa, el medio completo se reemplazó con medio fresco y las diferentes concentraciones de ciprofloxacino se fijaron en metanol frío (4°C) al día 1, 2, y 3. Cuando el ensayo concluyó, las células fueron teñidas con cristal violeta al 0.1% en PBS (pH 7.4) durante 10 min, y eluidas con ácido acético al 1%. Se cuantificaron 100 µl de cada eluido a 570 nm de absorbancia en un multilector DTX

800 de Beckman Coulter. Un segundo ensayo se realizó para estudiar los efectos de dosis en 10, 20, 30, 40 y 50 µg/ml de ciprofloxacino sobre la capacidad proliferativa de los FPH a 7 días. El tercer ensayo se realizó a dosis de 10 y 20 µg/ml de ciprofloxacino durante 10 días. Todos los ensayos se realizaron por triplicado, las lecturas obtenidas fueron promediadas y graficadas. En el caso de los ensayos reportero con el Ad-Egr1-Luc y la cuantificación de actividad de luciferasa, solo se usaron 10 y 20 µg/ml de ciprofloxacino.

II.D Infección y determinación del múltiplo de infección (MOI) óptimo en fibroblastos humanos con el adenovirus Ad-CMV-GFP.

Para determinar la cantidad óptima de adenovirus recombinante con transducción eficiente en los fibroblastos humanos, se usó un adenovirus que expresa la proteína verde fluorescente humanizada AdCMV-hGFP. Para ello, se sembraron 3x10⁵ células en cajas de 6 pozos (Costar, Madison USA). 24 h después, las células fueron infectadas con 25, 50, 75, 100 y 200 MOIs con el adenovirus en medio reducido en suero. Al término de 2 h de exposición, el medio infectante fue reemplazado por medio fresco y las células transducidas se mantuvieron en cultivo por 24 h. Para documentar la eficiencia de la infección, se buscó la señal de la proteína verde fluorescente (GFP) usando un equipo Axioplan 2 (Carl Zeiss, Alemania). La GFP emitió una señal luminosa excitable a 488 nm, en las células infectadas por el adenovirus Ad-CMV-GFP.⁽¹⁵⁾

II.E Modelo experimental para la inducción con fármacos.

El sistema de evaluación y análisis de efecto de inducción farmacológica sobre el promotor está basado en un sistema reportero que es responsivo a la expresión del gen de la luciferasa, transducido por un adenovirus tipo 5 no replicativo de tercera generación (Ad-Egr1/luc). Este modelo reportero ha sido estudiado y reportado previamente en células de glioma y otros modelos celulares ⁽¹⁷⁾.

Las células fueron sembradas e infectadas con el adenovirus Ad-Egr-1/Luc7 que contiene el cassette del promotor de Egr-1, para dirigir la expresión de la luciferasa.

(Figura 1A) La luciferasa es una enzima que hidroliza la luciferina en presencia de ATP y la emisión de luz que puede ser cuantificada en un detector de cuentas lumínicas/segundo (CL/S). Las CL/S son dependientes de la concentración de la proteína en un extracto celular total obtenido de las células expuestas. A su vez, el incremento o disminución de las CL/S es la resultante de la regulación negativa o positiva del promotor en presencia de los diferentes fármacos.

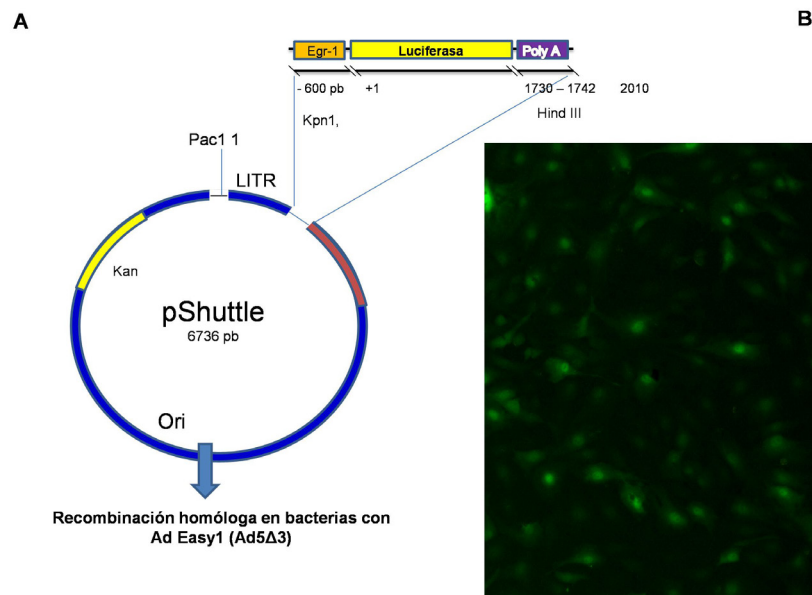


Figura 1A. Adenovirus AdEgr-1-Luc. A) El Diagrama representa los sitios de clonación del casete reportero EGR1-Luc en el Vector pShuttle del sistema AdEasy para su recombinação con el genoma recombinante del Adenovirus tipo 5.

Figura 1B. Fotografía de fluorescencia de FPH infectados con MOI 50 de AdCMV-GFP, para determinar el MOI óptimo de los ensayos reporteros.

II.D Ensayo reportero de luciferasa inducido por fármacos.

3x10⁵ FPH fueron sembrados en una caja de 6 pozos en condiciones de cultivo estándar hasta su adherencia, posteriormente fueron infectados con Ad-Egr1/luc en medio bajo en suero OptiMEM, (Gibco-invitrogen, Corp. USA) durante 1 h. Inmediatamente, se lavaron en D-PBS y se mantuvieron en recuperación a 12 h con medio completo. 24 h antes de los ensayos de inducción, el medio fue reemplazado con medio fresco con 1% de SFB, para llevar la actividad del promotor Egr-1 endógeno a niveles basales durante 24 h. Al término de este tiempo, el medio fue reemplazado por medio D-MEM (Gibco-invitrogen, Corp. USA) con las diferentes concentraciones de ciprofloxacino y EGF-1. Las células fueron expuestas a ciprofloxacino y al Factor de crecimiento epitelial (EGF-I) a

las siguientes concentraciones: 10 y 20 µg/ml de ciprofloxacino; 10 y 20 ng de EGF-1; y para los ensayos de competencia 10 y 20 µg/ml de ciprofloxacino con 10 ng/ml de EGF-1 y 10 y 20 µg/ml de ciprofloxacino con 20 ng de EGF-1 durante 1 y 3 h. Al término de cada tiempo, las células fueron lisadas para la extracción de proteínas totales y sometidas a luminometría, para medir la actividad de la luciferasa.

II.E Extracción de proteínas totales.

La extracción de proteínas totales de las células expuestas a diferentes fármacos se realizó de la siguiente manera: al término del tiempo de exposición, (1, 3 y 6 h) las células se lavaron con PBS a 37°C (Invitrogen Corp.) y se lisaron con 300 µl de solución de lisis (Glo-Cell lysis Buffer, Promega Corp, USA) a temperatura ambiente por

5 minutos. El lisado fue colectado en un microtubo estéril, se agitó por 1 minuto e inmediatamente se centrifugó a 5 mil G a 4°C. El sobrenadante fue recuperado y almacenado a -20°C hasta su lectura en un cuantificador de luminometría.

II.F Cuantificación de actividad de luciferasa.

Los ensayos de luminometría se realizaron con 50 µl del lisado celular, con una relación de volúmenes 1:1 de sustrato Glo-Luciferase (Glo-Luciferase system, Promega, USA). La mezcla se incubó durante 10 minutos a 23°C. Inmediatamente, la reacción fue cuantificada en un luminómetro (DTX-800 Beckman Coulter). La luciferasa presente en el extracto proteico hidroliza a la luciferina en presencia de ATP y genera una señal luminosa identificada por el lector y expresada en CL/S. Las cuales se ajustaron a la concentración de proteínas, para obtener los datos reales de actividad de la luciferasa controlada por el promotor Egr-1. El análisis de datos se realizó con el programa Multimode Analysis Software (Beckman Coulter, USA) y el análisis estadístico se realizó con herramientas de análisis métricos y paramétricos.

III. Resultados.

III.A. Los FPH son transducibles eficientemente con un MOI de 50.

Para determinar la eficiente transducción del sistema reportero usando un adenovirus no replicativo se sembraron 25,000 FPH, en condiciones estandarizadas de cultivo, hasta una confluencia del 100%. Posteriormente, las células infectadas con 25, 50, 75 y 100 MOIs de Ad-CMV-GFP, mostraron una eficiencia de transducción del 100% con MOIs mayores de 50. Una señal de fluorescencia fue detectada en las células con 25 MOIs, pero solo se infectaron el 75% de las células expuestas. El análisis comparativo determinó que los FPH fueron infectados en un 100% con un MOI de 50, sin la presencia de cambios morfológicos o efecto citotóxico, inducido por el adenovirus recombinante no replicativo. La **Figura 1B** muestra una fotografía de FPH transducidos con el Ad-CMV-GFP a las 72 h post infección con 50 MOIs.

III.B. La proliferación de FPH, es inhibida por la concentración creciente de ciprofloxacino.

Para determinar los efectos tóxicos sobre la proliferación celular, se realizó un ensayo de exposición a dosis crecientes de ciprofloxacino (10, 20, 40, 80 y 200 µg/ml) durante 3 días. Las células fueron fijadas en cada punto, y teñidas con cristal violeta. Los resultados mostraron una inhibición de la proliferación celular, dependiente de la dosis, con lo que se observó que las dosis de 80 y 200 µg/ml, inhibieron el crecimiento celular desde el día 1 (Figura 2).

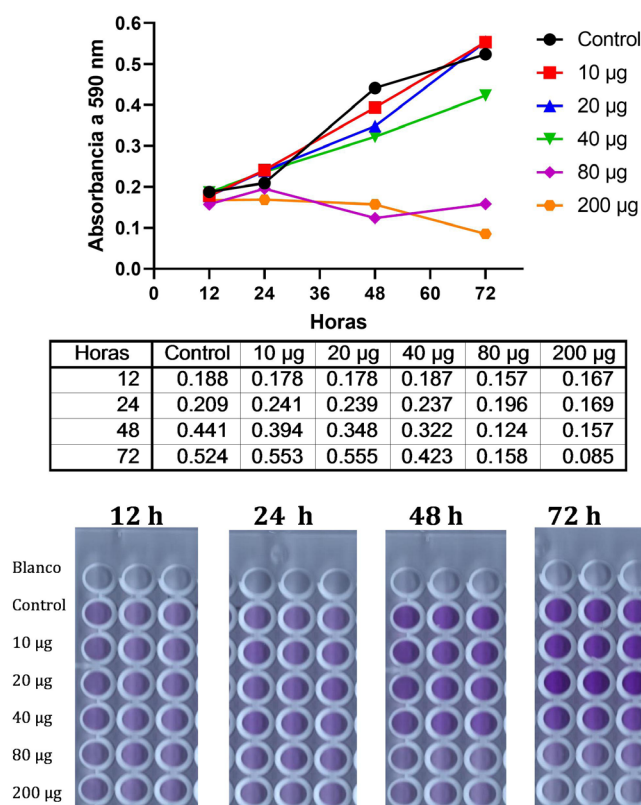


Figura 2. Curva de toxicidad de ciprofloxacino sobre la proliferación de fibroblastos primarios humanos. Las concentraciones de 80 y 200 µg/ml inhiben la proliferación celular desde las 24 h. Las concentraciones de 10, 20 µg/ml no mostraron diferencia en relación al grupo control sin ciprofloxacino, pero 40 µg/ml retrasan la proliferación celular.

En el segundo ensayo se determinaron los efectos a dosis menores a 50 µg/ml (10, 20, 30, 40, y 50 µg/ml de ciprofloxacino) durante 7 días. Los resultados mostraron un patrón de inhibición de proliferación celular para las dosis de 30, 40 y 50 µg/ml, las unidades de absorbancia fueron de (0.31; 0.26 y 0.26 UA, respectivamente) a partir del día 4, que se mantuvo durante los días 5, 6 y 7. **(Figura 3).**

En el tercer ensayo los FPH fueron expuestos a 10 y 20 µg/ml de ciprofloxacino durante 10 días. Las unidades de absorbancia fueron similares al grupo control sin ciprofloxacino hasta el día 4 (0.56, 0.72, 0.68 UA respectivamente). Sin embargo, el crecimiento después del día 6, 8 y 10 fue menor comparado con las células control sin ciprofloxacino **(Figura 4).**

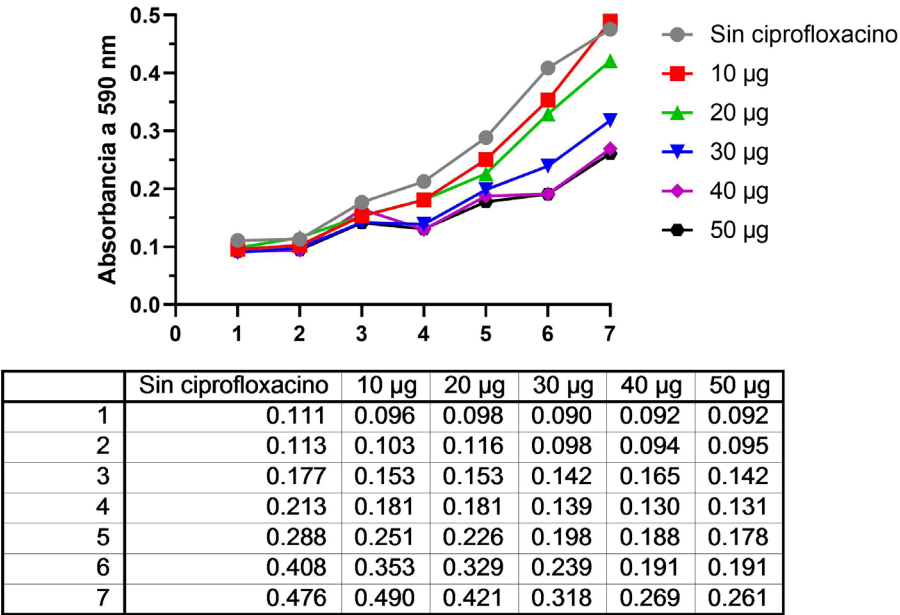


Figura 3. Efecto de las Concentraciones 10, 20, 30, 40, 50 µg de ciprofloxacino sobre la proliferación de fibroblastos primarios humanos. Se sembraron 5x10³ FPH y se expusieron a concentraciones de 10, 20, 30, 40, 50 µg/ml de ciprofloxacino en medio D-MEM completo durante 7 días. Nótese como las dosis de 30, 40 y 50 µg/ml presentan un patrón inhibitorio durante después del día 5. Sin embargo, las dosis de 10, 20, µg/ml presentan una línea de tendencia de crecimiento similar al control desde el día 1 al día 7.

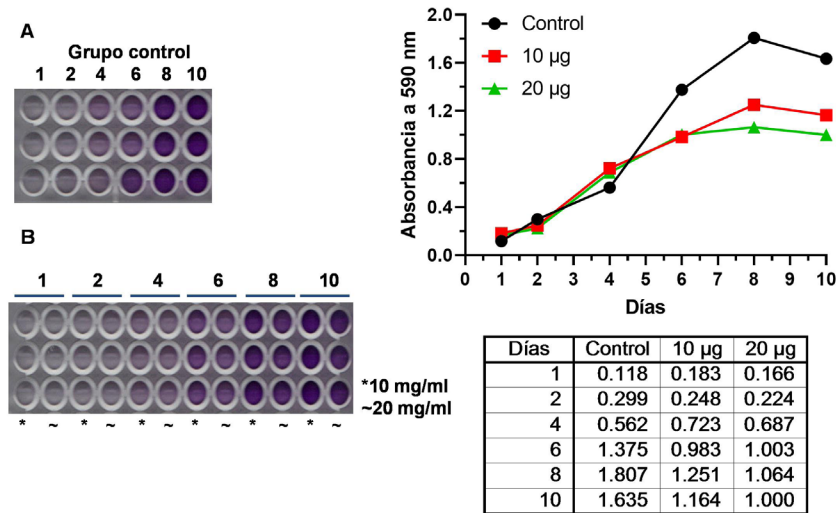


Figura 4. Efecto de las Concentraciones 10 y 20 µg de ciprofloxacino sobre la proliferación de fibroblastos primarios humanos. Se sembraron 5x10³ FPH y se expusieron a concentraciones de 10 y 20 µg/ml de ciprofloxacino en medio D-MEM completo durante 10 días. Nótese como las dosis de 10 y 20 µg/ml presentan un patrón inhibitorio durante después del día 6. A pesar de ello, se observa una línea de tendencia de crecimiento.

III.C. La Actividad transcripcional del promotor Egr-1 es inhibida por la exposición a ciprofloxacino. Células FPH/Ad-Egr-1-Luc⁺ se expusieron a ciprofloxacino a dos dosis equivalentes a las concentraciones terapéuticas (10 y 20 µg/ml). Las CL/S fueron obtenidas por luminometría de los extractos proteicos después de 1 y 3 h de exposición con ciprofloxacino. Se observó una disminución de la actividad del promotor Egr-1. Ensayos previos de los extractos proteicos (1 y 3 h) determinaron que el pico máximo de expresión se encontró a las 3 h y no se incrementó, por lo que los ensayos reporteros de luminometría se realizaron 3 h posteriores a la exposición con ciprofloxacino.

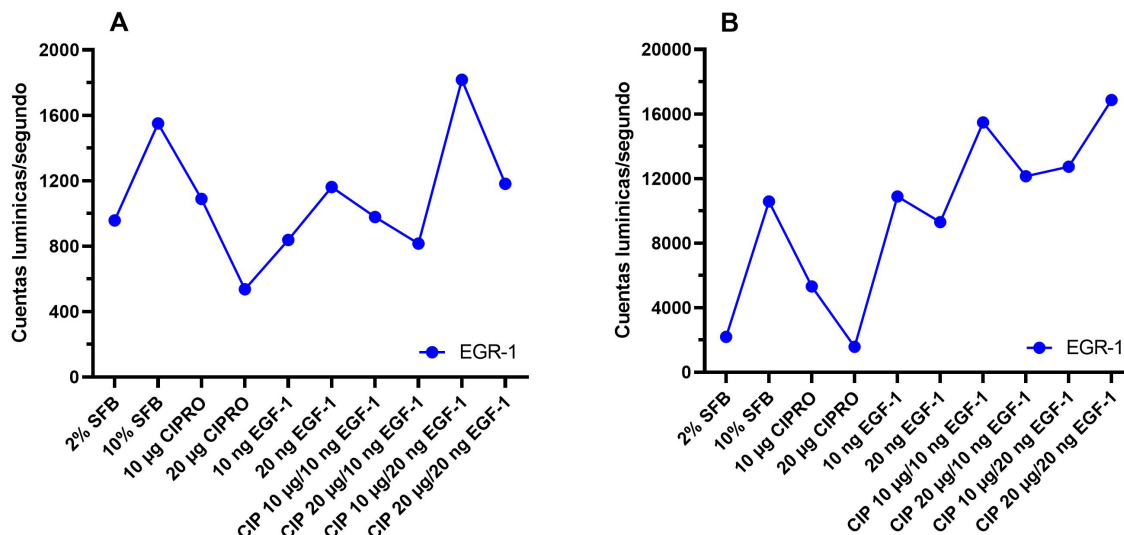


Figura 5A. Efecto de EGF y ciprofloxacino sobre el promotor Egr-1 en FPH/AdEgr-1/luc+.

A) Gráfica de la actividad del reportero a 1 h de exposición a diferentes concentraciones de ciprofloxacino y EGF-1 (concentraciones 1:1; 1:2 y 2:1).

Figura 5B. Gráfica de las mismas condiciones a 3 h post-exposición. La orden de expresión fue casi 9 veces más que la de la primera hora. Sin embargo, la potencia de la expresión es mayor en la dosis mayor de EGF-1.

La actividad basal del promotor Egr-1 fue de 957 CL/S a 1 h de exposición, el grupo control con 10% de SFB fue de 1,550 CL/S. Las CL/S del grupo expuesto a 10 y 20 µg/ml de ciprofloxacino fueron de 1,089 y de 537.33 respectivamente (**Figura 5A**). Después de 3 h de exposición, el grupo control tuvo una lectura de 10,587 CL/S y para 10 y 20 µg/ml de 5,316 CL/S y 1,587 CL/S, respectivamente. (**Figura 5B**)

III.d. La inhibición por ciprofloxacino es revertida por la presencia de EGF en FPH.

Cuando las células FHP/Ad-Egr1/Luc fueron expuestas a 10 y 20 ng/ml de EGF-1 a 1 h, mostraron 838 CL/S y de 1,162 CL/S, respectivamente, comparadas con el grupo control de 1,089.2 CL/S. A las 3 hs con 10,897 y 9,307 CL/S, comparadas con la actividad basal 9,307 de CL/S para 20 ng/ml de EGF-1 (**Figura 5B**).

Para determinar si el incremento de la actividad del promotor Egr-1 inducida por EGF-1 puede tener algún efecto en presencia de ciprofloxacino, se realizaron ensayos de exposición simultánea. Los resultados fueron los siguientes: para el grupo de 10 µg de ciprofloxacino y 10 ng de EGF-1 a 1 h, fue de 978 CL/S y 3 h de 15,481 CL/S. Cuando se incrementó la concentración de ciprofloxacino a 20 µg/ml con 10 ng de EGF-1 a 1 h, se cuantificaron 816 CL/S y, a 3h, de 12,144 CL/S, observándose una disminución de la actividad transcripcional. Finalmente, el grupo de células FHP/Ad-Egr1/Luc expuestas a una concentración mayor de EGF-1 y ciprofloxacino (20 µg /ml y 20 ng respectivamente) mostraron un incremento de la actividad transcripcional. Después de 1h de exposición, las lecturas fueron de 1,182 CL/S y a las 3h de 16,871 CL/S. Es decir, se observó un incremento de 5 veces más que el control positivo.

IV. Discusión

Los fibroblastos son las células más importantes del tejido conectivo propiamente dicho, como tendones, fascias, la capa adventicia de las venas y arterias, así como en la dermis de la piel. El reemplazo de los fibroblastos es esencial para mantener el equilibrio celular y la síntesis de matriz extracelular. Los cambios en su metabolismo alteran el perfil de expresión génica o disminuyen su tasa de proliferación, lo cual puede ser consecuencia de senescencia, degeneración celular o por factores externos como trauma, ausencia de factores y nutrientes la exposición a fármacos, tales como los esteroides y las fluoroquinolonas. ⁽¹⁶⁾

Se ha reportado que la tendinitis y la ruptura de tendones está asociada al uso crónico de las fluoroquinolonas, específicamente del ciprofloxacino. ^(17,18) Las fluoroquinolonas, por ser antibióticos de amplio espectro, son ampliamente prescritos para infecciones del tracto intestinal, genitourinario, respiratorio y las infecciones crónicas de tejidos blandos y músculo esqueléticos. En el caso de los pacientes grandes quemados, constituyen uno de los antibióticos de elección en los procesos de cirugía plástica reconstructiva, y se administran por períodos

prolongados. El mecanismo de acción de las fluoroquinolonas para inhibir la replicación celular en eucariontes no está bien dilucidado. Reportes previos han demostrado que el ciprofloxacino causa arresto del ciclo celular en la fase S en células de melanoma por inhibición de la topoisomerasa II y también apoptosis, mediada por el daño a la membrana mitocondrial; sin embargo, en tenocitos el arresto del ciclo celular ocurre en la fase G2/M ^(19, 20, 21) lo que podría explicar el efecto inhibitorio de los FPH expuestos a concentraciones crecientes de ciprofloxacino (figura 3 y 4). Las dosis ensayadas con 80 y 200 µg/ml de ciprofloxacino son congruentes con lo reportado por otros grupos. Este fenómeno es provocado principalmente por apoptosis inducida por la disminución de la proporción Bcl-2/Bax, lo que genera una translocación de Bax a la membrana mitocondrial con la consecuente activación de la caspasa 3. ⁽²²⁾ No se ha descrito la posible participación de la proteína Egr-1 en la inhibición del crecimiento de los FPH fue definida por el sistema reportero utilizado en este modelo. Una de las ventajas de la estrategia utilizada fue el uso del gen de la luciferasa, una proteína de actividad enzimática que solo se expresa en las luciérnagas y no en células humanas, usando un adenovirus recombinante tipo 5 no replicativo. La expresión del transgen introducido por el adenovirus recombinante es de localización episomal, (no se integra al genoma del huésped) por lo que la expresión transitoria se puede observar hasta los 28 días incluso en modelos in vivo, lo que permite observar los cambios en la regulación transcripcional por días. ⁽¹⁴⁾ Sin embargo, los cambios en la actividad transcripcional del promotor, como todo proceso de regulación génica, se pueden observar a los minutos y horas tempranas en muchos reportes previos.

En el caso de los FHP transducidos con Ad-Egr-1-Luc y expuestos a ciprofloxacino, se observó una inhibición de la proliferación celular (Figura 4) que se manifiesta desde el día 4 hasta el día 10, pero también una inhibición de la actividad transcripcional del promotor a las dosis terapéuticas ensayadas. (10 y 20 µg/ml) en las primeras horas post-exposición. Las CL de la actividad del promotor en las células transducidas

y expuestas a los dos fármacos muestran una reversión del efecto inhibitorio del ciprofloxacino hasta 5 veces mayor comparado con el control basal y que se incrementa con la concentración mayor de EGF-1.

EGF-1 es un péptido de 51 aminoácidos que activa la cascada de señalización a través de su receptor membranal (EGFR) que culmina con la activación de la vía MAPK/ERK. En estudios previos se ha reportado que EGF-1 puede revertir la inhibición del crecimiento inducido por la dexametasona en este mismo modelo. ⁽¹⁶⁾ Este fenómeno puede ser resultado del mecanismo de acción de EGF-1 que activa las vías mitogénicas, entre las cuales, se encuentra la activación de Egr-1 que se ha descrito como un factor de crecimiento temprano que activa la vía de las MAP-Kinasas/ERK ^(23,24)

Considerando que EGF-1 se encuentra en la parte inicial de la cascada de activación de las vías mitogénicas, es posible que el incremento de la activación del promotor obedezca a una potenciación para activar la transcripción de genes miogénicos.

Conclusiones:

El uso crónico de las fluoroquinolonas ha sido reportado como un factor de riesgo para la ruptura de tendones posiblemente como efecto inhibitorio de la proliferación de los FPH, puede contribuir a la disminución de la tasa de replicación celular en estos tejidos in vivo en presencia de ciprofloxacino a las concentraciones terapéuticas usados en estos ensayos y que es revertido por EGF-1 en los ensayos de competencia. Por lo anterior, concluimos que la actividad del promotor Egr-1 en FPH es regulada negativamente por ciprofloxacino y positivamente por EGF-1. Finalmente, se requieren estudios posteriores para determinar la participación de las vías de transducción de señales para regular vías de proliferación celular en este modelo, así como la interacción de las fluoroquinolonas con las vías de replicación del ADN y sus efectos en el ciclo celular.

Referencias

1. Zhang Y, Yan N, Wang X, Chang Y, Wang Y. MiR-129-5p regulates cell proliferation and apoptosis via IGF-1R/Src/ERK/Egr-1 pathway in RA-fibroblast-like synoviocytes. *Biosci Rep*. 2019;20:39(12):BSR20192009.
2. Gibbs JD, Liebermann DA, Hoffman B. Egr-1 abrogates the E2F-1 block in terminal myeloid differentiation and suppresses leukemia. *Oncogene*. 2008;27(1):98-106.
3. Fahmy RG, Dass CR, Sun LQ, Chesterman CN, Khachigian LM. Transcription factor Egr-1 supports FGF-dependent angiogenesis during neovascularization and tumor growth. *Nat Med*. 2003;9(8):1026-32.
4. Sakamoto KM, Fraser JK, Lee HJ, Lehman E, Gasson JC. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3 signaling pathways converge on the CREB-binding site in the human Egr-1 promoter. *Mol Cell Biol* 1994; 14:5975-5985.
5. Francisco Martínez-Flores, Araceli Barrera-L, Hugo-E Sandoval-Z, Catalina Machuca-R, Ricardo García-Cavazos; Juan A. Madinaveitia-V. David T Curiel, Alejandro Zentella-Dehesa. Activity of Egr-1 Promoter Induced by UV Light in Human Primary Dermal Fibroblasts transduced with Ad-egr-1luc is repressed by Betamethasone. *Gen Ther Mol Biol* 2013; 15: 92-106.
6. Sakamoto KM, Bardeleben C, Yates KE, Raines MA, Golde DW, Gasson JC. 5' upstream sequence and genomic structure of the human primary response gene, EGR-1/TIS8. *Oncogene* 1991;6:867-871.
7. Aicher WK, Sakamoto KM, Hack A, Eibel H. Analysis of functional elements in the human Egr-1 gene promoter. *Rheumatol Int* 1999; 18:207-214.
8. Rolli M, Kotlyarov A, Sakamoto KM, Gaestel M, Neininger A. Stress-induced stimulation of early growth response gene-1 by p38/stress-activated protein kinase 2 is mediated by a cAMP-responsive promoter element in a MAPKAP kinase 2-independent manner. *J Biol Chem* 1999; 274:19559-19564.
9. Campoli-Richards DM, Monk JP, Price A, Benfield P, Todd PA, Ward A. Ciprofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*. 1988;35(4):373-447.
10. LeBel M. Ciprofloxacin: chemistry, mechanism of action, resistance, antimicrobial spectrum, pharmacokinetics, clinical trials, and adverse reactions. *Pharmacotherapy*. 1988;8(1):3-33.
11. Nagoba BS, Gandhi RC, Hartalkar AR, Wadher BJ, Selkar SP. Simple, effective and affordable approach for the treatment of burns infections. *Burns*. 2010;36(8):1242-7.
12. Alves C, Mendes D, Marques FB. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(10):1431-1443.
13. Popowski E, Kohl B, Schneider T, Jankowski J, Schulze-Tanzil G. Uremic Toxins and Ciprofloxacin Affect Human Tenocytes *In Vitro*. *Int J Mol Sci*. 2020;14(12):4241.
14. Martínez-Flores F, Jiménez-Orozco FA, Villegas-Castrejón H. Molecular Biology of Adenoviral Vectors, *Cir Cir* 2006; 74:483-493.
15. He TC, Zhou S, da Costa LT, Yu J, Kinzler KW, Vogelstein B. A simplified system for generating recombinant adenoviruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95:2509-2514.
16. Martínez-Flores F, Sandoval H, de la Vega EA, García-Cavazos RJ, Jiménez-Orozco FA, Valdes-Flores M, Madinaveitia-Villanueva JA. Identification of drugs as regulators on the activity of Egr-1 promoter in human fibroblasts transduced with AdΔEgr-1-Luc7. *Cir Cir*. 2018;86(3):228-236.
17. Martínez-Flores F, Machuca-Rodríguez C, Sandoval-Zamora H, Aguirre-Cruz L, Valdez-Flores M, Villegas-Castrejón H. Fármacos esteroides y el GM-CSF modulan la actividad de Egr-1 en células de glioma. *Cir Cir*. 2013;81(1):3-13.
18. Pantalone A, Abate M, D'Ovidio C, Carnevale A, Salini V. Diagnostic failure of ciprofloxacin-induced spontaneous bilateral Achilles tendon rupture: case-report and medical-legal considerations. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(2):519-22.
19. Beberok A, Wrześniok D, Minecka A, Rok J, Delijewski M, Rzepka Z, Respondek M, Buszman E. Ciprofloxacin-mediated induction of S-phase cell cycle arrest and apoptosis in COLO829 melanoma cells. *Pharmacol Rep*.

- 2018;70(1):6-13.
20. Aranha O, Grignon R, Fernandes N, McDonnell TJ, Wood DP Jr, Sarkar FH. Suppression of human prostate cancer cell growth by ciprofloxacin is associated with cell cycle arrest and apoptosis. *Int J Oncol.* 2003;22(4):787-94.
 21. Aranha O, Wood DP Jr, Sarkar FH. Ciprofloxacin mediated cell growth inhibition, S/G2-M cell cycle arrest, and apoptosis in a human transitional cell carcinoma of the bladder cell line. *Clin Cancer Res.* 2000 Mar;6(3):891-900.
 22. Tsai WC, Hu CC, Tang FT, Wong AM, Chen YC, Pang JH. Ciprofloxacin-mediated cell proliferation inhibition and G2/M cell cycle arrest in rat tendon cells. *Arthritis Rheum.* 2008;58(6):1657-63.
 23. Kim J, Jung E, Ahn SS, Yeo H, Lee JY, Seo JK, Lee YH, Shin SY. WNT11 is a direct target of early growth response protein 1. *BMB Rep.* 2020;53(12):628-633.
 24. Shan J, Dudenhausen E, Kilberg MS. Induction of early growth response gene 1 (EGR1) by endoplasmic reticulum stress is mediated by the extracellular regulated kinase (ERK) arm of the MAPK pathways. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2019;1866(3):371-381.

Platicodin D como potencial coadyuvante de la terapia contra el cáncer de mama

Edgar Milo Rocha¹, Rocío García-Becerra^{1,2}, Mariana Segovia Mendoza^{3*},
Guadalupe E. Ángeles López^{3*}, Janice García Quiroz^{4*}

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v3i1.5> Ciudad de México

Resumen

El cáncer de mama continúa siendo un desafío significativo en la salud pública, a pesar de la disponibilidad de diversas terapias. El aumento en su incidencia y mortalidad subrayan la necesidad de estrategias de tratamiento más efectivas, especialmente en etapas avanzadas, sin efectos secundarios significativos que limiten su aplicación. En este contexto, la planta *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. De Candolle ha demostrado una gama de efectos biológicos y farmacológicos. Estos incluyen propiedades hipoglucemiantes, hipolipemiantes, hepatoprotectores, inmunoestimuladores, antiinflamatorios, antioxidantes y antineoplásicos. Esta revisión se centra en la importancia de esta planta, examinando su clasificación taxonómica, su uso histórico en medicina tradicional, y en particular, en el platycodin D, un metabolito secundario de la planta que ha mostrado potencial antineoplásico en distintos tipos de cáncer, incluido el de mama. Se detallan los mecanismos mediante los cuales el platycodin D ejerce sus efectos antineoplásicos y su papel como agente coadyuvante en la terapia convencional del cáncer de mama. Se destaca su perfil de seguridad, siendo un compuesto natural con propiedades que podrían desempeñar un papel crucial en la lucha contra esta enfermedad.

Palabras clave:

P. grandiflorum, platycodin D, saponinas, cáncer de mama.

Abstract

Breast cancer continues to be a significant public health challenge despite the availability of various therapies. The increase in incidence and mortality underlines the need for more effective treatment strategies, especially in advanced stages, without significant side effects limiting their application. In this context, the plant *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. De Candolle has demonstrated a range of biological and pharmacological effects. These include hypoglycemic, hypolipidemic, hepatoprotective, immunostimulatory, anti-inflammatory, antioxidant, and antineoplastic properties. This review focuses on the importance of this plant, examining its taxonomic classification, its historical use in traditional medicine, and, in particular, platycodin D, a secondary metabolite of the plant that has shown antineoplastic potential in different types of cancer, including breast cancer. The mechanisms by which platycodin D exerts its antineoplastic effects and its role as an adjuvant agent in conventional breast cancer therapy are detailed. Its safety profile stands out, being a natural compound with properties that could play a crucial role in the fight against this disease.

Key words

P. grandiflorum, platycodin D, saponins, breast cancer.

¹ Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX 04510, México.

² Programa de Investigación Cáncer de Mama, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX 04510, México.

³ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX 04510, México.

⁴ Departamento de Biología de la Reproducción Dr. Carlos Gual Castro, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, CDMX 14080, México.

*Autores de correspondencia: Dra. Mariana Segovia-Mendoza, correo electrónico: segovia@facmed.unam.mx ORCID 0000-0002-4783-9474; Dra. Guadalupe E. Ángeles-López, correo electrónico: gpeangeles82@gmail.com ORCID 0000-0003-0518-7620; Dra. Janice García-Quiroz, correo electrónico: janice.garciaq@incmnsz.mx ORCID 0000-0002-3311-2258.

Introducción

El cáncer de mama se posiciona como la neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada en mujeres y constituye la principal causa de mortalidad por enfermedades neoplásicas, tanto a nivel mundial como en México ^[1]. A pesar de contar con una amplia gama de terapias disponibles, este tipo de cáncer sigue siendo un desafío significativo para la salud pública, ya que tanto su incidencia como su tasa de mortalidad continúan en aumento.

Con base en la firma molecular del tumor, el cáncer de mama se clasifica principalmente en tres fenotipos: luminal, receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) enriquecido y triple negativo (TN) ^[2]. Los tumores luminales se caracterizan por expresar el receptor de estrógenos (RE), siendo el tamoxifeno la terapia hormonal más comúnmente utilizada para este tipo ^[3]; sin embargo, su uso puede asociarse con el desarrollo de carcinoma endometrial ^[4]. En los tumores de mama HER-2 enriquecido, el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea la señalización del receptor, es una opción terapéutica principal, aunque su uso conlleva riesgos de reacciones adversas graves, como problemas cardíacos ^[5]. Respecto a los tumores TN, las opciones terapéuticas son limitadas y suelen incluir quimioterapia, que se caracteriza por su alta citotoxicidad ^[6].

A pesar de la alta efectividad la terapia hormonal, anti-HER-2 y la quimioterapia, sus efectos secundarios restringen su uso. Se estima que, alrededor del 15% de las pacientes mayores con cáncer de mama abandonan el tratamiento debido a los efectos adversos, lo que impacta negativamente en su supervivencia ^[7]. Por lo tanto, la búsqueda de agentes co-adyuvantes que permitan reducir la dosis de los tratamientos convencionales constituye una estrategia prometedora en el manejo de la enfermedad. Al respecto, es imperativo desarrollar estrategias de tratamiento que sean eficaces en todos los fenotipos de cáncer de mama, que funcionen incluso en etapas avanzadas de la enfermedad y que no generen efectos secundarios significativos que restrinjan su uso.

Considerando el papel significativo que desempeñan varios compuestos naturales en la prevención y el tratamiento del cáncer, y que solo una pequeña fracción, de la biodiversidad natural ha contribuido a la generación de más del 60% de los medicamentos antineoplásicos comercialmente disponibles ^[8, 9], es fundamental investigar nuevos compuestos bioactivos en la diversidad de la flora e identificar si tienen efectos terapéuticos contra el cáncer, comprender sus mecanismos de acción y desarrollar tratamientos farmacológicos más efectivos, con menos efectos secundarios indeseables y a bajo costo. En este contexto, los metabolitos secundarios de la planta *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. De Candolle (*P. grandiflorum*, también conocida como *P. grandiflorus*), han sido relevantes por sus múltiples propiedades farmacológicas, entre las que destacan sus efectos hipoglucemiantes, hipolipemiantes, hepatoprotectores, inmunoestimuladores, antiinflamatorios, antioxidantes y antineoplásicos ^[10-12]. Dada la importancia de *P. grandiflorum* para la salud, es esencial profundizar en las particularidades de ésta planta, por lo que esta revisión se centra en su clasificación taxonómica, su uso en la medicina tradicional y, en particular, en el platicodin D, uno de sus compuestos bioactivos. El platicodin D ha demostrado múltiples beneficios terapéuticos, entre los que se incluyen sus efectos antineoplásicos, por lo que abordaremos de manera general sus efectos antineoplásicos en distintos tipos de cáncer, con énfasis especial en su mecanismo de acción en el cáncer de mama.

Taxonomía de *P. grandiflorum*

La planta *P. grandiflorum*, conocida comúnmente como campanilla china o flor de balón, representa el único miembro del género *Platycodon* y pertenece a la familia Campanulaceae según el Sistema Integrado de Información Taxonómica, ITIS de sus siglas en inglés (Reporte del ITIS: balloon flower, <https://www.itis.gov>, fecha de acceso: 23 de octubre del 2023). Esta planta, nativa del noreste de Asia, es perenne, crece en ambientes soleados con abundancia de matorrales y puede alcanzar alturas de 20 a 120 cm. Su tallo, generalmente simple y ligeramente ramificado sostiene hojas de tonalidades verdes

que pueden ser lanceoladas, ovaladas o elípticas. Sus flores, de gran tamaño, adoptan formas que se asemejan a una campana o estrella (Fig.1A). Una característica distintiva de esta flor, que le otorga su nombre de flor de balón, es la forma en que su capullo inmaduro se infla como un globo antes de desplegarse por completo (Fig. 1 B). El período de floración de esta planta suele extenderse de junio a septiembre, y entre las distintas variedades, predominan aquellas que exhiben flores moradas (Fig. 1C); no obstante, también se encuentran variedades de flores blancas (Fig. 1D) y azules. La figura 1 se adaptó de tropicos.org, Manual de Plantas Vasculares del Bajo Valle del Yangtsé, China, Ilustración, fig. 365. Fecha de consulta 23 de octubre de 2023 ^[13]. China lidera la producción y consumo de esta planta, seguida por Mongolia, Japón y Corea, donde *P. grandiflorum* es cultivada por su valor ornamental, su empleo en la gastronomía y su relevancia en la medicina tradicional ^[14-16]. En estos países, la planta se conoce con diferentes nombres: Jiegeng en China, Kikyô en Japón y Doraji en Corea ^[11]. En México no se tienen registros oficiales de su uso como planta medicinal o como planta ornamental ^[17].

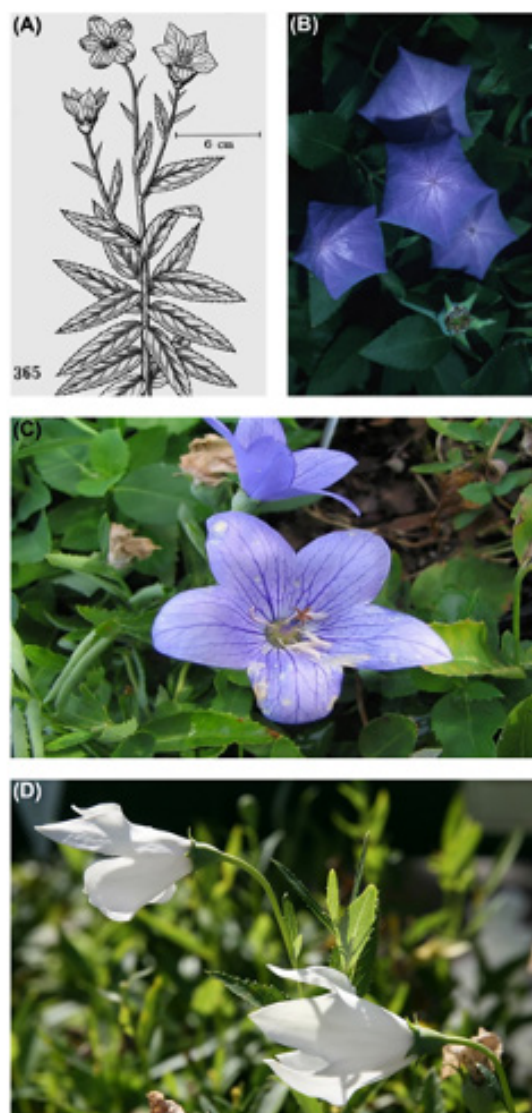


Figura 1. *Platycodon grandiflorum*. A) Representación esquemática de la planta. B) Las yemas inmaduras se hinchan, semejando un globo, antes de la floración. C) Flores con tonalidad púrpura o D) flores blancas.

Uso tradicional de *P. grandiflorum*

El uso terapéutico de *P. grandiflorum* ha sido validado a lo largo de siglos de práctica clínica en Asia. Su aplicación medicinal fue inicialmente documentada en el Shen-Nong Ben-Cao Jing^[10], uno de los textos más antiguos de la medicina tradicional china, en el que se mencionan sustancias individuales para tratar enfermedades^[18]. En el Shang-Han Lun, un texto pionero de la medicina tradicional china escrito por Zhan Zhong-Jing durante la Dinastía Han Oriental (206 A.C. - 220 D.C.), se describen 112 fórmulas herbales chinas con su composición, posología, métodos de preparación y administración^[19]. Entre estas fórmulas, se menciona el uso de *P. grandiflorum* para tratar la congestión torácica, difteria y disnea^[10, 12]. El libro Bencao yangi escrito durante la dinastía Song (960 - 1279 D.C.) registra el uso de *P. grandiflorum* para el tratamiento de abscesos pulmonares^[10, 12]. Además, en el Wanbing Huichun, obra médica escrita por Gong Tingxian, médico de la dinastía Ming (1368 - 1644 D.C.) se reporta su uso para tratar mastitis, dermatitis, disentería y sarampión^[10].

El rizoma de *P. grandiflorum* ha sido empleado en la medicina tradicional para tratar diversas afecciones, que incluyen tos, exceso de flema, laringitis, bronquitis, asma, abscesos pulmonares, tuberculosis pulmonar, dolor de pecho, diabetes, disuria, disentería, rinitis, amigdalitis y otras enfermedades inflamatorias^[12]. A partir de estos usos, se han identificado varios compuestos bioactivos relacionados con los beneficios terapéuticos observados en la medicina tradicional. Estos compuestos han ganado relevancia en la práctica clínica para el tratamiento de enfermedades complejas, incluyendo el cáncer.

Compuestos bioactivos de *P. grandiflorum*

Hasta la fecha, se han aislado al menos 100 compuestos en *P. grandiflorum*, entre los que incluyen una amplia variedad de saponinas triterpenoides, flavonoides, ácidos fenólicos, poliacetilenos y esteroides^[10]. Estos componentes biológicos han demostrado tener efectos antitumorales, hipoglucémicos, antiobesidad, inmunoestimuladores, antioxidantes, antiinflamatorios y antitumorales^[20]. Además, *P. grandiflorum* es una fuente rica de nutrientes esenciales, como vitaminas y aminoácidos (contiene más de 16 aminoácidos, de los cuales 8 son esenciales), también contiene oligoelementos importantes para la dieta humana, incluyendo calcio, zinc, potasio, y hierro, ácido linoleico, ácidos grasos insaturados y fibra. Esto la clasifica como un alimento funcional, comúnmente consumido en forma de ensaladas^[20]. Las saponinas triterpenoides son los principales compuestos bioactivos de *P. grandiflorum*, presentes en mayor proporción en la raíz de la planta, seguidas por las raíces aéreas, el tallo, las hojas y las flores. La mayoría de estas saponinas ejercen actividades inmunoestimuladoras, antioxidantes, antiinflamatorias y antitumorales^[12]. Dentro de las saponinas triterpenoides destaca el platicodin D, que ha adquirido relevancia en la investigación del cáncer.

El platicodin D y su potencial antineoplásico

El platicodin D, cuya estructura química se muestra en la figura 2, se destaca como uno de los componentes bioactivos más importantes presentes en la raíz de *P. grandiflorum*. Este compuesto cuenta con una extensa variedad de propiedades farmacológicas, que incluyen efectos antinociceptivos, anti-ateroescleróticos, antivirales, hepatoprotectores, neuroprotectores, anti-adipogénicos, inmunorreguladores, antiinflamatorios y antineoplásicos.

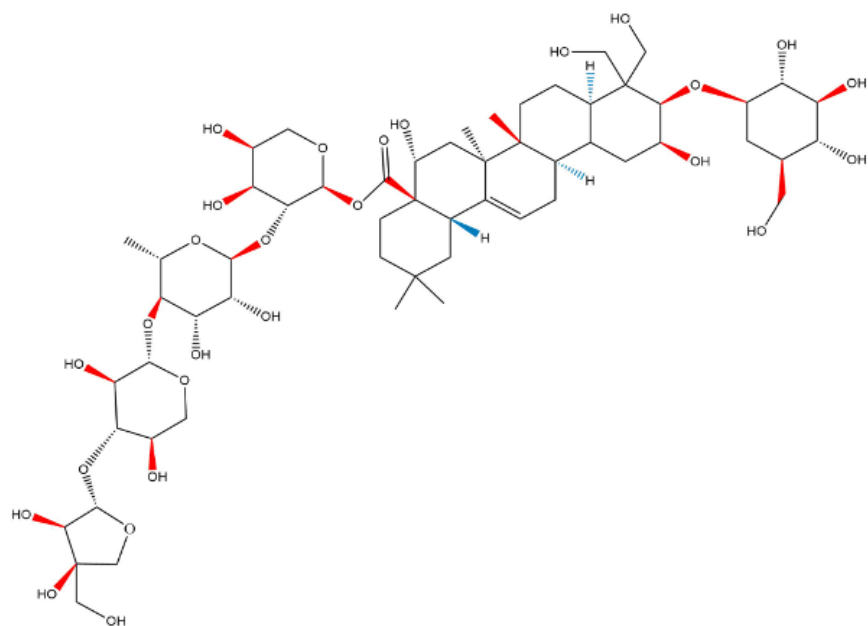


Figura 2: Estructura química del platicodin D. El platicodin D es considerado la principal saponina de *P. grandiflorum*. La representación de la estructura química del platicodin D se creó en el programa Chem Draw versión Professional 16.0.

El potencial antineoplásico de éste compuesto ha sido investigado en varios tipos de cáncer (Tabla 1).

Tabla 1. Efectos antineoplásicos de platicodin D

Neoplasia	Línea celular o modelo murino	Efecto	Mecanismo	Refs.
Cáncer de pulmón	Células: H1299, H2030, A549. Modelo murino: Ratones desnudos NOD/scid	Inducción de apoptosis Disminución de la viabilidad celular	Regulación de las vías JNK1/AP-1/ PUMA	[22]
Cáncer de próstata	Células: PC3, DU145, LNCaP Modelo murino: Ratones desnudos BLAB/c	Arresto del ciclo celular en G2/M	Aumento de FOXO3 Aumento de la expresión de FOXO, p21 y p27	[23]

Neoplasia	Línea celular o modelo murino	Efecto	Mecanismo	Refs.
Glioblastoma	Células: U87MG, U373MG	Inhibición de la autofagia Acumulación de colesterol en los lisosomas Inhibe la fusión autofagosoma-lisosoma	Bloqueo de la degradación y acumulación de P62 Incremento de LC3B-II Regulación positiva del receptor LDL (LDLR)	[24]
Carcinoma hepatocelular	Células: BEL-7402 Modelo murino: Ratones BALB/cA	Inducción de la apoptosis Supresión de la autofagia	Regulación positiva de PARP, caspasa-3, disminución de Bcl-2 Activación de ERK/JNK	[25]
Carcinoma colorrectal	Células: HCT116, LoVo	Disminución de la proliferación, migración e invasión	Inhibición de la fosforilación de AKT/PI3K	[26]
Cáncer de vejiga	Células: T21, RT4	Ralentización de formación de tumores, promoción de la apoptosis, inhibición de la proliferación celular	Regulación negativa de N-Caderina y vimentina Disminución de miR-335 a través de la regulación positiva de LncRNA-XIST	[27]
Carcinoma endometrial	Células: Células endometriales humanas y las células EC RL95-2	Inhibición de la proliferación celular, invasión y migración	Bloqueo de ADRA2A por la inhibición de PI3K/AKT	[28]
Cáncer de vesícula biliar	Células: GBC NOZ, GBC-SD, SGC-996	Inducción de la apoptosis, condensación de la cromatina y disfunción mitocondrial	Disminución de MMP-2, MMP-9, CDK1, ciclina B1, Bcl-2 Aumento de caspasa-3 y 9	[29]
Cáncer gástrico	Células: MKN74, BGC-823, MKN1, MKN7, NUGC3, AZ521, MGC-803, MKN28, GES-1	Apoptosis	Disminución de c-Myc, CDK2, CDK4, CDK6 y ciclina E1	[30]

En términos generales, sus efectos se están asociando a la inducción de la apoptosis, el arresto del ciclo celular, la regulación de la autofagia, y la inhibición de procesos como la angiogénesis, migración, invasión y metástasis. Estos mecanismos actúan a través de diversas vías de señalización que suelen estar alteradas en la fisiopatología del cáncer [21]. El platicodin D se ha empleado en combinación con otros agentes antineoplásicos para potenciar su efecto terapéutico. En células de cáncer colorrectal HCT116 y LoVo con una mutación del proto-oncogen KRAS, que confiere resistencia al anticuerpo monoclonal cetuximab, el tratamiento con platicodin D (5 μ M-10 μ M) disminuye de manera significativa la viabilidad celular y aumenta la sensibilidad de las células al cetuximab [26].

El cáncer de próstata resistente a la castración (independiente de andrógenos) y sin expresión de la fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3- fosfatasa (PTEN) representa un desafío clínico debido a las limitaciones en los tratamientos disponibles. La terapia estándar para estos casos es el sorafenib, el cual, desafortunadamente, se asocia con efectos adversos graves. Interesantemente, en células de cáncer de próstata PC3 (sin receptor de andrógenos, sin PTEN y con AKT positivo), la inclusión de platicodin D potenció los efectos antineoplásicos de sorafenib, al incrementar la ubiquitinación de AKT y la expresión génica y proteica de Forkhead Box O3A (FOXO3a) [31]. En relación al cáncer de mama, son escasos los estudios que han explorado el efecto antineoplásico de platicodin D. Sin embargo, se ha investigado su impacto en diversas líneas celulares de cáncer de mama de diferentes fenotipos. Los estudios se han realizado tanto evaluando el platicodin D de manera individual como en combinación con otros compuestos naturales y agentes quimioterapéuticos.

Estudios in vitro de la actividad antineoplásica del platicodin D en el cáncer de mama

En estudios in vitro realizados en células de cáncer de mama MCF-7, clasificada como fenotipo luminal, se observó que el platicodin D inhibió significativamente la proliferación celular de manera dependiente del tiempo

y de la concentración. Dentro del rango de concentraciones evaluadas (10 μ M a 100 μ M) se logró prácticamente la inhibición total del crecimiento con la mayor concentración de platicodin D. Además, el porcentaje de células apoptóticas también incrementó de manera significativa y dependiente de la concentración (10 a 30 μ M), siendo estadísticamente significativo a partir de 15 μ M de platicodin D. con una concentración inhibitoria al 50 % (CI50) de 20 μ M [32].

En términos generales, la apoptosis se desencadena por dos vías de señalización: la intrínseca, activada por la liberación de factores pro-apoptóticos de la mitocondria, y la extrínseca, estimulada por los receptores de muerte expresados en la superficie celular. Estas vías convergen en la activación de las caspasas y proteasas intracelulares, llevando a la apoptosis [33]. El tratamiento con la saponina en las células MCF-7 activó la caspasas-8, y -9, y condujo a la escisión de la poli-(ADP-ribosa)-polimerasa (PARP) [32], una enzima involucrada en la reparación del ADN, razón por la que diversos inhibidores de esta enzima están en estudio para el tratamiento del cáncer [34]. Además, platicodin D, a una concentración de 15 μ M, incrementó la expresión de las proteínas pro-apoptóticas Bax y Bid, mientras redujo la expresión de la proteína anti-apoptótica Bcl-2. [32]. Aunado a lo anterior, el platicodin D incrementó la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que indica la inducción de la apoptosis mediada por la disfunción mitocondrial. Esto sugiere que el platicodin D induce apoptosis a través de la vía intrínseca mitocondrial y posiblemente la vía mediada por el receptor de muerte. Asimismo, activa la proteína cinasa 1-reguladora de la señal de apoptosis (ASK1) mediante la generación de ROS, y también activa la respuesta al estrés del retículo endoplásmico [32].

Interesantemente, otro mecanismo identificado mediante el cual el platicodin D inhibe la proliferación de las células MCF-7 es mediante la inhibición de la expresión del RE [35]. En la línea celular MDA-MB-231 correspondiente al cáncer de mama TN, el platicodin D (15 μ M) inhibió la proliferación celular al bloquear la activación del

receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR) inducida por EGF. Además, disminuyó la expresión del receptor, probablemente mediante la inhibición de la unión del factor de transcripción NF- κ B al DNA [35]. Posteriormente, en la línea celular 4T1, se determinó que el platycodin D inhibe la respuesta inflamatoria inducida por S100A8/A9 al suprimir la expresión de IL-1 β , IL-6 y TNF α al inhibir la vía de señalización de NF- κ B p65 [36]. Durante la invasión tumoral y metástasis, procesos biológicos altamente complejos, las células neoplásicas se diseminan desde el tumor primario a otros tejidos, y en este estadio es en el que sucede el 90% de las muertes por cáncer, convirtiéndose en un gran desafío para el tratamiento eficaz del cáncer [37]. En la línea celular altamente metastásica MDA-MB-231, el platycodin D inhibió de manera significativa la invasión y la migración celular a concentraciones a partir de 5 μ M y 10 μ M, respectivamente. Además, a partir de la exposición a 10 μ M de platycodin D, se observó una disminución significativa de la actividad proteolítica y de la expresión génica de la metaloproteinas-9 (MMP-9). En esta línea celular TN, el platycodin D suprimió la vía de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) al disminuir de manera dependiente de la concentración (entre 5 μ M-15 μ M) la fosforilación de la cinasa regulada por señales extracelulares (ERK), p38 y la cinasa c-Jun NH2-terminal (JNK), las cuales desempeñan un papel crucial en la migración, invasión y adhesión de células neoplásicas. Adicionalmente, el platycodin D inhibió la vía de señalización del complejo fosfatidilinositol-3-cinasa/proteína cinasa B/mTOR (PI3K/AKT/mTOR) [35]. En la figura 3 se muestra la conexión de los mecanismos de acción mediante los cuales el platycodin D ejerce su efecto antineoplásico en cáncer de mama.

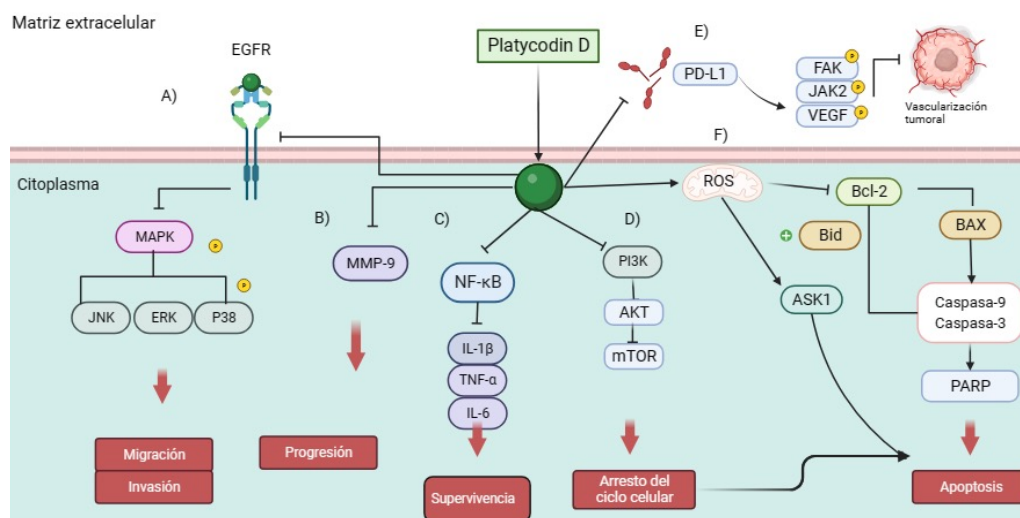


Figura 3. Mecanismos propuestos por los cuales el platycodin D ejerce sus efectos antineoplásicos en cáncer de mama. El platycodin D presenta una variedad de propiedades que contribuyen a su actividad antineoplásica en el cáncer de mama. Estos mecanismos se subdividen en diferentes aspectos clave: (A) Inhibición de la activación de receptores importantes en el cáncer de mama, como EGFR, y la disminución de la fosforilación de MAPK, JNK y P38, factores cruciales en la progresión e invasión tumoral. (B) Reducción de la actividad proteolítica y la expresión génica de MMP-9, un marcador vinculado estrechamente con la progresión tumoral. (C) Regulación negativa de NF- κ B, probablemente impidiendo su traslocación al núcleo, lo que resulta en la disminución de la expresión de IL-1 β , IL-6 y TNF α , factores esenciales para la supervivencia de las células tumorales. (D) Bloqueo de la fosforilación de las vías de señalización PI3K/AKT/mTOR, reconocidas como impulsores de la proliferación y progresión del ciclo celular. (E) Disminución de la activación de PD-L1, VEGF, JAK2 y FAK, relacionados con la progresión tumoral, la vascularización y la formación del nicho pre-metastásico. (F) Incremento de la generación de ROS, activación de ASK1, reducción de la proteína anti-apoptótica Bcl-2, aumento de las proteínas pro-apoptóticas BAX y Bid, y activación de las caspasas 3 y 9, aspectos cruciales en la promoción de la apoptosis. La figura fue creada en el programa Biorender.

Efectos antineoplásicos in vivo de platicodin D en cáncer de mama

En un estudio llevado a cabo con ratones desnudos xenotrasplantados con células de cáncer de mama MDA-MB-231, se observó que el tratamiento con platicodin D (5 mg/kg, administrado vía intraperitoneal cada dos días durante un período de 20 días) disminuyó el volumen tumoral, así como la expresión del marcador de proliferación Ki-67 y del EGFR en el tejido tumoral (figura 4) ^[35].

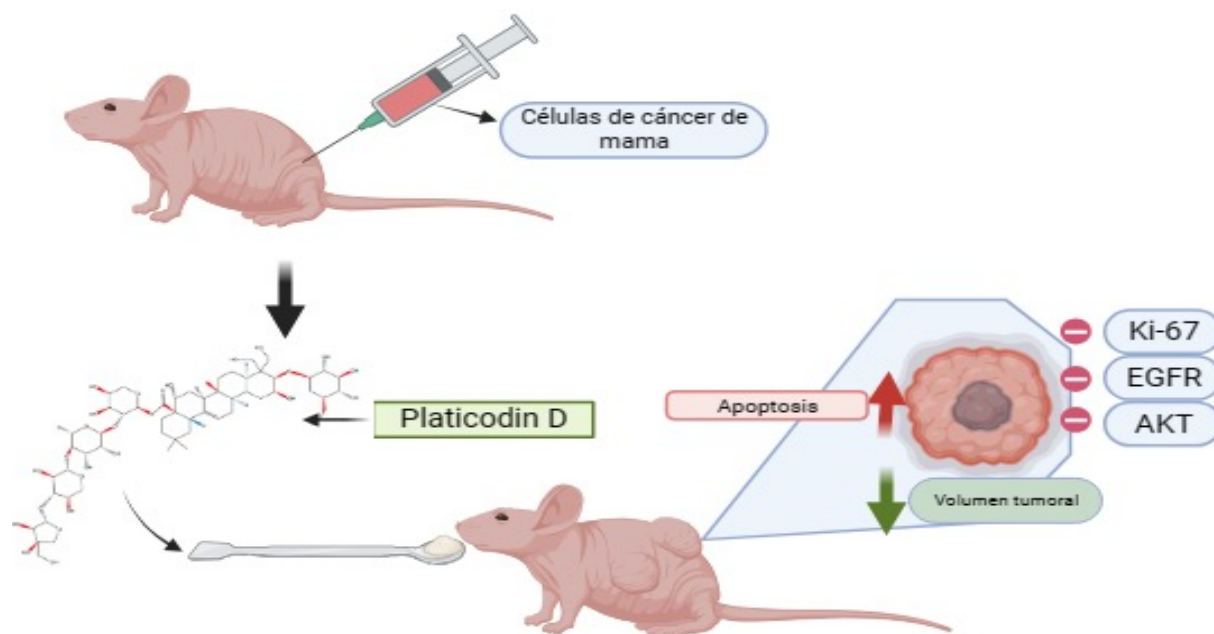


Figura 4. Efecto antitumoral del platicodin D en experimentos in vivo de cáncer de mama. El tratamiento con platicodin D disminuye la expresión del marcador de malignidad Ki-67, así como reduce la activación de las vías de señalización que promueven la proliferación celular y la metástasis. Estos efectos se traducen en la disminución del volumen tumoral. La figura fue creada en el programa Biorender.

Durante la progresión del cáncer de mama, se ha observado que la sobreexpresión del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) en los neutrófilos conduce a una hiperproliferación de estas células, generando un nicho pre-metastásico en el pulmón que facilita la metástasis. Interesantemente, en un modelo murino de cáncer de mama se demostró que el platicodin D (administrado 10 y 20 mg/kg vía intragástrica) inhibió tanto el crecimiento tumoral como la metástasis pulmonar en ratones con tumores 4T1. Estos efectos se atribuyeron a la disminución del exceso de neutrófilos y su capacidad migratoria. Adicionalmente, el platicodin D inhibió la vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K)/Akt al disminuir la expresión de PD-L1 en los neutrófilos, promoviendo así su apoptosis ^[38].

Efecto antineoplásico de la combinación de platicodin D con otros compuestos naturales y agentes quimioterapéuticos en células de cáncer de mama

Un estudio realizado por Ye y colaboradores en 2013 demostró que la combinación de osthol (15 μ M), un compuesto natural extraído de la fruta *Cnidium monnieri* L., con platicodin D (75 μ M) inhibió la proliferación celular y la invasión en líneas celulares de carcinoma mamario MDA-MB-231 y 4T1. Este tratamiento combinado disminuyó la expresión génica y proteica del receptor tipo II del factor de crecimiento transformante-beta (TGF- β), conocido como T β RII. También, disminuyó la expresión de Smad 2, 3 y 4, y bloqueó la fosforilación inducida por TGF- β de Smad 2 y 3. Por lo tanto, se concluyó que

el efecto antineoplásico de la combinación se atribuye a la inhibición de la proliferación celular y la invasión, mediadas por la interrupción de la vía TGF- β /Smads^[39].

En otro estudio, la combinación de platicodin D (10 μ M) con doxorubicina (5 μ M), un agente quimioterapéutico comúnmente utilizado para tratar el cáncer de mama, incrementó el efecto antiproliferativo en comparación con la monoterapia, tanto en las líneas celulares MCF-7 como en las células MDA-MB-231. Este efecto implicó el aumento en la escisión de PARP y la disminución del potencial de membrana mitocondrial. De manera interesante, el platicodin D favoreció la acumulación intracelular de la doxorubicina en las células MDA-MB-231^[40].

Estudios de toxicidad con platicodin D

Para evaluar la seguridad de platicodin D, se administraron diferentes dosis orales del metabolito (2000, 1000, 500, 250 y 125 mg/kg) a ratones machos y hembras de la cepa ICR de 6 semanas de edad durante un período de 14 días. Los datos mostraron que incluso a la dosis más alta de platicodin D, no se observaron cambios en el peso corporal, la morfología de los órganos, ni alteraciones histopatológicas de los principales órganos analizados. Estos resultados sugieren la seguridad del platicodin D para la administración en humanos^[41]. Sin embargo, se requieren más investigaciones pre-clínicas y ensayos clínicos para respaldar y confirmar la seguridad del platicodin D como un agente coadyuvante que mejore las respuestas a los tratamientos antineoplásicos convencionales, específicamente en los fenotipos más agresivos del cáncer de mama.

Conclusiones:

P. grandiflorum es una planta medicinal de gran valor farmacológico que merece una investigación más profunda. Su amplio uso y eficacia en el tratamiento de diversas enfermedades, junto con su potencial en el tratamiento del cáncer, la sitúan como un objetivo terapéutico importante.

A pesar de que la investigación de platicodin D, uno de los principales metabolitos de la raíz de *P. grandiflorum* en el cáncer de mama, es limitada, presenta un campo de estudio con gran potencial. Los estudios actuales han proporcionado una comprensión inicial de las propiedades antitumorales del platicodin D, sugiriendo su promisorio papel en el tratamiento y prevención de esta enfermedad.

Además, la inclusión de platicodin D en la terapia convencional para el cáncer de mama podría mejorar su eficacia. Se ha observado que el platicodin D afecta varios fenotipos de cáncer de mama, incluyendo los luminales y el TN, lo que indica un amplio potencial terapéutico independiente del fenotipo específico de cáncer de mama. A pesar de esto, se requieren más investigaciones, particularmente en el contexto del cáncer de mama con fenotipo HER2 enriquecido, y su validación en modelos in vivo para respaldar estas observaciones y ampliar las posibilidades terapéuticas del platicodin D en el tratamiento del cáncer de mama.

Financiamiento

No aplica

Agradecimientos

Este artículo de revisión fue elaborado como una de las actividades del curso de Posgrado “Farmacognosia y Cáncer”, impartido a los estudiantes del programa de Posgrado en Ciencias Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, semestre 2024-1.

El primer autor de este artículo es alumno del Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas y recibe una beca otorgada por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnología (CONAHCYT), con número de CVU 1103038.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Sung, H., et al., Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2021. 71(3): p. 209-249.
2. Guido, L.P. and C. Gomez-Fernandez, Advances in the Molecular Taxonomy of Breast Cancer. *Archives of Medical Research*, 2020. 51(8): p. 777-783.
3. Howell, A. and S.J. Howell, Tamoxifen evolution. *Br J Cancer*, 2023. 128(3): p. 421-425.
4. Nasu, K., et al., Tumorigenic Effects of Tamoxifen on the Female Genital Tract. 2008. 1: p. CPath.S487.
5. Barish, R., E. Gates, and A. Barac, Trastuzumab-Induced Cardiomyopathy. *Cardiol Clin*, 2019. 37(4): p. 407-418.
6. Waks, A.G. and E.P. Winer, Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*, 2019. 321(3): p. 288-300.
7. Zanuso, V., V. Fregoni, and L. Gervaso, Side effects of adjuvant chemotherapy and their impact on outcome in elderly breast cancer patients: a cohort study. *Future Sci OA*, 2020. 6(9): p. Fso617.
8. Talib, W.H., et al., Plant-Derived Natural Products in Cancer Research: Extraction, Mechanism of Action, and Drug Formulation. *Molecules*, 2020. 25(22).
9. Dall'Acqua, S., Natural products as antimitotic agents. *Curr Top Med Chem*, 2014. 14(20): p. 2272-85.
10. Zhang, L., et al., *Platycodon grandiflorus* – An Ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological review. *Journal of Ethnopharmacology*, 2015. 164: p. 147-161.
11. Lee, J.Y., W.I. Hwang, and S.T. Lim, Antioxidant and anticancer activities of organic extracts from *Platycodon grandiflorum* A. De Candolle roots. *J Ethnopharmacol*, 2004. 93(2-3): p. 409-15.
12. Zhang, S., et al., *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. DC.: A review of phytochemistry, pharmacology, toxicology and traditional use. *Phytomedicine*, 2022. 106: p. 154422.
13. Manual of Vascular Plants of the Lower Yangtze Valley China. [cited 2023 October 23]; Available from: <http://www.tropicos.org/Image/83458>> CC-BY-NC-SA.
14. Huang, S.J., *Flora of China*. 2003. 5: p. 246.
15. Wang, Y. and J.J.F.D. Shi, Research Progress of *Platycodon grandiflorum* Recent Ten Years. 2006. 8: p. 22-24.
16. Wang, D., et al., Innovation and development value of medicated and edible *platycodon grandiflorum*. 2018: p. 112-115.
17. Bye, R., E. Linares, and E. Estrada, Biological Diversity of Medicinal Plants in México, in *Phytochemistry of Medicinal Plants*, J.T. Arnason, R. Mata, and J.T. Romeo, Editors. 1995, Springer US: Boston, MA. p. 65-82.
18. Wong, K.K., *El gran libro de la medicina china: un enfoque holista de la salud física, emocional, mental y espiritual*. 2003: Urano.
19. Chen, F.P., et al., Modern use of Chinese herbal formulae from Shang-Han Lun. *Chin Med J (Engl)*, 2009. 122(16): p. 1889-94.
20. Ji, M.Y., et al., The Pharmacological Effects and Health Benefits of *Platycodon grandiflorus*-A Medicine Food Homology Species. *Foods*, 2020. 9(2).
21. Khan, M., et al., Killing cancer with platycodin D through multiple mechanisms. *J Cell Mol Med*, 2016. 20(3): p. 389-402.
22. Chen, S., et al., Platycodin D induces apoptosis through JNK1/AP-1/PUMA pathway in non-small cell lung cancer cells: A new mechanism for an old compound. *Front Pharmacol*, 2022. 13: p. 1045375.
23. Zhou, R., et al., Platycodin D induces tumor growth arrest by activating FOXO3a expression in prostate cancer in vitro and in vivo. *Curr Cancer Drug Targets*, 2015. 14(9): p. 860-71.
24. Lee, S.J., et al., Platycodin D inhibits autophagy and increases glioblastoma cell death via LDLR upregulation. 2022. 16(1): p. 250-268.
25. Li, T., et al., Platycodin D induces apoptosis and triggers ERK- and JNK-mediated autophagy in human hepatocellular carcinoma BEL-7402 cells. *Acta Pharmacol Sin*, 2015. 36(12): p. 1503-13.
26. Liu, Y., et al., Platycodin D sensitizes KRAS-mutant colorectal cancer cells to cetuximab by inhibiting the PI3K/Akt signaling pathway. *Front Oncol*, 2022. 12: p. 1046143.

27. Chen, D., et al., Platycodin D (PD) regulates LncRNA-XIST/miR-335 axis to slow down bladder cancer progression in vitro and in vivo. *Experimental Cell Research*, 2020. 396(1): p. 112281.
28. Ni, Z., et al., Platycodin D inhibits the proliferation, invasion and migration of endometrial cancer cells by blocking the PI3K/Akt signaling pathway via ADRA2A upregulation. *Oncol Lett*, 2023. 25(4): p. 136.
29. Zhang, X., et al., Effects of Platycodin D on apoptosis, migration, invasion and cell cycle arrest of gallbladder cancer cells. *Oncol Lett*, 2020. 20(6): p. 311.
30. Xu, Q., et al., Platycodin-D exerts its anti-cancer effect by promoting c-Myc protein ubiquitination and degradation in gastric cancer. *Front Pharmacol*, 2023. 14: p. 1138658.
31. Lu, Z., et al., Combined Anti-Cancer Effects of Platycodin D and Sorafenib on Androgen-Independent and PTEN-Deficient Prostate Cancer. 2021. 11.
32. Yu, J.S. and A.K. Kim, Platycodin D induces apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *J Med Food*, 2010. 13(2): p. 298-305.
33. Pazo Cid, R.A., et al., Apoptosis. cáncer & Co. REGIO. *Revista Internacional de Grupos en Investigación en Oncología*, 2012. 1(1): p. 23-28.
34. Morales, J., et al., Review of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) mechanisms of action and rationale for targeting in cancer and other diseases. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2014. 24(1): p. 15-28.
35. Chun, J. and Y.S. Kim, Platycodin D inhibits migration, invasion, and growth of MDA-MB-231 human breast cancer cells via suppression of EGFR-mediated Akt and MAPK pathways. *Chemico-Biological Interactions*, 2013. 205(3): p. 212-221.
36. Ye, Y., et al., Effects of Platycodin D on S100A8/A9-induced inflammatory response in murine mammary carcinoma 4T1 cells. *International Immunopharmacology*, 2019. 67: p. 239-247.
37. Guan, X., Cancer metastases: challenges and opportunities. *Acta Pharm Sin B*, 2015. 5(5): p. 402-18.
38. Ye, Y., et al., Platycodin D induces neutrophil apoptosis by downregulating PD-L1 expression to inhibit breast cancer pulmonary metastasis. *International Immunopharmacology*, 2023. 115: p. 109733.
39. Ye, Y., et al., Combination treatment with platycodin D and osthole inhibits cell proliferation and invasion in mammary carcinoma cell lines. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2013. 36(1): p. 115-124.
40. Tang, Z.H., et al., Platycodin D from *Platycodonis Radix* enhances the anti-proliferative effects of doxorubicin on breast cancer MCF-7 and MDA-MB-231 cells. *Chin Med*, 2014. 9: p. 16.
41. Lee, W.H., et al., Single oral dose toxicity test of platycodin d, a saponin from *platycodon radix* in mice. *Toxicol Res*, 2011. 27(4): p. 217-24.

Uso de bosutinib en leucemia mieloide crónica intolerante a imatinib. Presentación de un caso

Yesenia Cruz Figueroa¹, Mariana Escobar Pacheco¹, Omar F. Carrasco¹,
Oscar Salazar Ramírez², Adrián Omar Hernández Díaz³

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v3i1.6> Ciudad de México

Resumen

Un inhibidor de tirosina cinasa es un fármaco diseñado para inhibir a la cinasa correspondiente de realizar su rol en catalizar la fosforilación y evitar la progresión de la enfermedad implicada. Los receptores tirosina cinasa poseen una porción extracelular que se une a un ligando polipeptídico, una porción transmembranal y una citoplasmática con actividad catalítica tirosina cinasa, con la cual permiten la comunicación entre el medio intracelular y el medio extracelular de los seres vivos, contribuyendo al mantenimiento de la homeostasis.

La activación anormal de tirosinas cinasas por mutaciones, translocaciones o amplificaciones anormales están implicados en tumorigénesis, progresión, invasión y metástasis de malignidades. Los receptores tirosina cinasa han permitido el uso de nuevos fármacos para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica.

Palabras clave:

Inhibidores de tirosina proteína quinasa, fosforilación, leucemia, mieloide, fase crónica, carcinogénesis.

Abstract

A tyrosine kinase inhibitor is a drug designed to inhibit the corresponding kinase from performing its role in catalyzing phosphorylation and preventing progression of the disease involved. Tyrosine kinase receptors have an extracellular portion that binds to a polypeptide ligand, a transmembrane portion and a cytoplasmic portion with catalytic tyrosine kinase activity, with which they allow communication between the intracellular environment and the extracellular environment of living beings, contributing to the maintenance of homeostasis. Abnormal activation of tyrosine kinases due to mutations, translocations or abnormal amplifications are involved in tumorigenesis, progression, invasion and metastasis of malignancies. Receptor tyrosine kinases have allowed the use of new drugs for the treatment of chronic myeloid leukemia.

Key Words:

Tyrosine Protein Kinase Inhibitors, Phosphorylation, Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase, Carcinogenesis

¹ Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, UNAM

² Centro Médico Nacional 20 de noviembre

³ Facultad de Medicina, Departamento de Inmunología, UNAM

*Autor de correspondencia: Yesenia Cruz Figueroa, E-mail: yescrf@gmail.com.

Omar F. Carrasco ORCID 0000-0001-7098-5069

Introducción

Los receptores de tirosina cinasa (RTK) permiten la comunicación entre el medio intracelular y el medio extracelular de los seres vivos, contribuyendo al mantenimiento de la homeostasis. Sin embargo, por su implicación patogénica en la leucemia mieloide crónica (LMC), se han destacado como blancos para la investigación farmacológica. Los RTK actúan numerosas vías de señalización intracelular, llevando a la proliferación, diferenciación, migración celular y cambios metabólicos. Consisten en una porción extracelular que se unen a un ligando polipeptídico, una porción transmembrana y una porción intracelular que posee actividad catalítica de tirosina cinasa (figura 1).

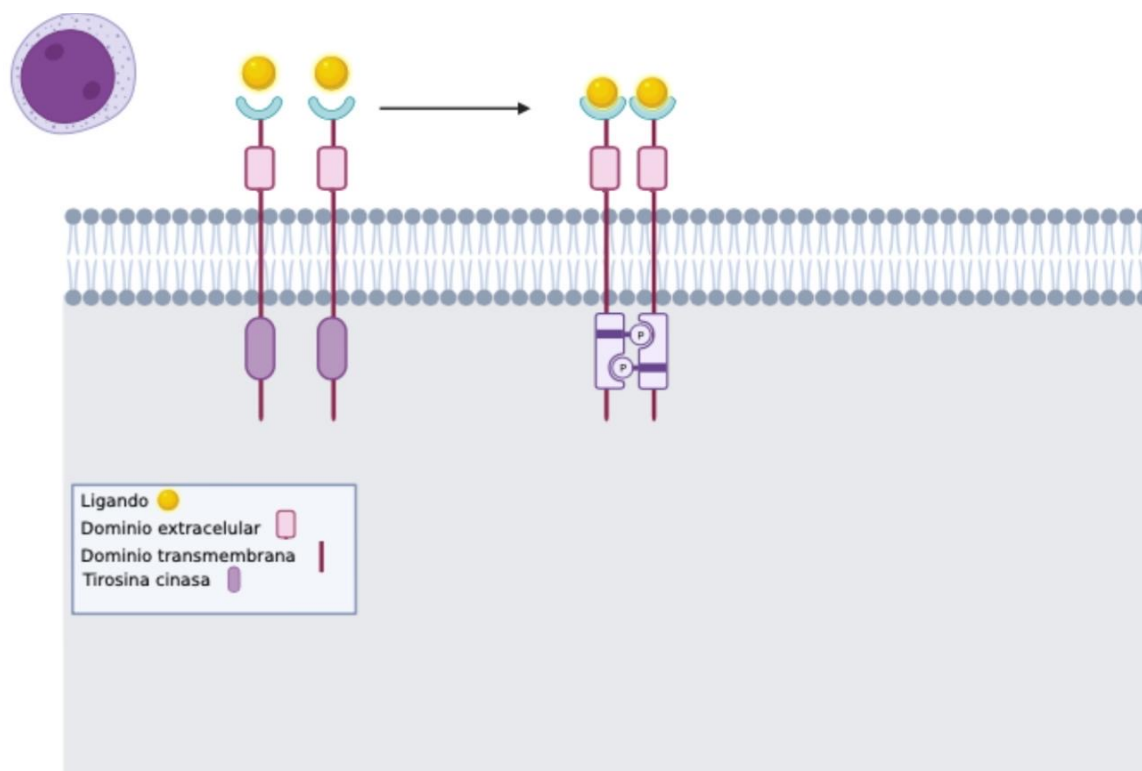


Figura 1. Mecanismos de receptores tirosina cinasa

Después de la activación inducida por ligando, estos receptores se dimerizan y transfosforilan residuos de tirosina ⁽¹⁾. La activación anormal de estas tirosinas cinasas por mutaciones, translocaciones o amplificaciones anormales están implicados en tumorigénesis, progresión, invasión y metástasis de malignidades ⁽²⁾. La LMC es una enfermedad hematopoyética de las células madre causada por la translocación recíproca de las secuencias del gen de la rotura de conglomerados (BCR) en el cromosoma 22 con las secuencias de tirosina cinasa del gen Abelson (ABL) en el cromosoma 9. Desde el punto de vista citogenético, se obtiene un cromosoma 9 alargado y un cromosoma 22 acortado, conocido este último como cromosoma Philadelphia. La proteína de fusión quimérica singular, BCR-ABL es una tirosina cinasa constitutivamente activa que fomenta la patogenia de la enfermedad ⁽³⁾.

Un inhibidor de tirosina cinasa (TKI) es un fármaco diseñado para inhibir la cinasa correspondiente de realizar su rol de fosforilación ⁽⁴⁾ y evitar la progresión de la enfermedad implicada. De la primera generación de TKI destaca imatinib, mientras que de la segunda generación nilotinib, dasastinib y recientemente bosutinib, el cual actúa como inhibidor dual de las cinasas Src/Abl, siendo altamente sensible para el tratamiento de LMC ⁽⁵⁾.

Sin embargo, la tasa de intolerancia a imatinib después de 5 años de tratamiento asciende hasta el 25% en estudios clínicos, pero se han notado que los reportes superan este porcentaje. La gravedad de intolerancia se clasifica generalmente a través de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), sin embargo, se han presentado problemas para definir la intolerancia al tratamiento con TKI, ya que existe discordancia entre la percepción clínica y esta clasificación. Según Noens⁽⁶⁾, los efectos adversos relacionados al uso de TKI son razones comunes de desapego intencionado y no intencionado al tratamiento, y la incapacidad del médico para reconocerlos impiden la evaluación apropiada del paciente para favorecer la adherencia al tratamiento. Es decir, incluso grados leves de toxicidad pueden causar intolerancia severa que afecte de forma grave la calidad de vida del paciente e impacte negativamente en el apego al tratamiento, por lo que se le debe dar prioridad a la percepción de intolerancia del paciente independientemente de las definiciones o enfoques actualmente desarrollados. Se proponen a los siguientes mecanismos como posibles causas: múltiples mecanismos de acción, interacciones farmacológicas y toxicidad farmacológica directa. También se conoce que la severidad de la intolerancia podría estar relacionada con factores específicos del paciente, como la predisposición genética, edad, comorbilidades preexistentes y exposición previa a otros TKI. Este perfil desfavorable ha limitado su uso a largo plazo. Afortunadamente, la actual disponibilidad de TKI de segunda generación aumenta la posibilidad de un cambio de fármaco en el tratamiento en caso de que fracase al tratamiento por intolerancia⁽⁷⁾.

Caso clínico

Femenina de 32 años que acude a valoración al servicio de urgencias por presentar dolor abdominal tipo cólico 10/10 en el flanco y fosa iliaca izquierdos. Además, refiere la presencia de síntomas generales de tres meses de evolución consistentes en: astenia, adinamia, fatiga, pérdida de peso de ocho kilogramos y disnea de esfuerzo. A la exploración física: palidez de tegumentos sin adenopatías, ruidos cardiacos con soplo holosistólico grado II, campos pulmonares sin

alteraciones, abdomen distendido con aumento generalizado de sensibilidad, esplenomegalia palpable a 10 cm del reborde costal y extremidades inferiores con equimosis sin origen aparente.

Se indica la realización de laboratorios, cuantificación de gonadotropina coriónica humana (beta-hCG) la cual resulta negativa y TAC simple y contrastada que muestra hepatoesplenomegalia. Se solicita interconsulta al servicio de hematología por sospecha clínica de leucemia. Se solicita biopsia y cariotipo de médula ósea para BCR-ABL cuantitativo, la cual resulta positivo. Se inicia tratamiento con hidroxiurea 500 mg vía oral (VO) y alopurinol VO 300 mg cada 12 horas por un mes y posteriormente imatinib 400 mg VO cada 24 horas por tiempo indefinido.

Se continúa tratamiento de manera ambulatoria. Al primer mes de tratamiento la paciente reporta los siguientes efectos adversos: náusea, diarrea semilíquida, astenia generalizada, mucositis, alopecia y edema generalizado, los cuales impactan gravemente en su calidad de vida y no ceden ante tratamiento sintomático. La paciente no se presenta a las consultas subsecuentes.

Después de un año desde el inicio del tratamiento con imatinib, la paciente acude a consulta reportando la suspensión del medicamento desde hace 10 meses debido a los efectos adversos anteriormente mencionados. Se realizan estudios de control y se decide su hospitalización por recaída, iniciando tratamiento con bosutinib 500 mg VO cada 24 horas. Inicialmente presenta diarrea semilíquida, dolor abdominal leve y rash cutáneo, los cuales se controlan con tratamiento sintomático. A los tres meses se disminuye la dosis a 400 mg VO cada 24 horas y se indica este tratamiento por tiempo indefinido. A la consulta posterior, la paciente reporta adecuado apego al tratamiento y el cese total de la sintomatología anterior. Actualmente la paciente continúa acudiendo a consultas de seguimiento, mostrando adecuado apego al tratamiento y sin afectación a la calidad de vida secundaria a efectos adversos intolerables.

Discusión

El imatinib (ST1571) es un inhibidor de tirosina de BCR-ABL que se ha convertido en el tratamiento de primera línea de pacientes positivos al cromosoma Philadelphia con LMC en fase crónica⁽⁸⁾. El bosutinib (SKI-606) es un 4-anilino-3-quinolina que actúa como inhibidor dual de las cinasas de Src y ABL, el cual es altamente sensible para el tratamiento de LMC. En contraste con imatinib, se requieren concentraciones más bajas para abatir la fosforilación de BCR-ABL y ha demostrado una potente acción inhibitoria in vitro de la proliferación celular en LMC, demostrando una actividad prometedora en pacientes con LMC intolerante o resistente a imatinib⁽⁹⁾. De acuerdo a Cortés⁽¹⁰⁾, los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con bosutinib como segunda línea ante el fracaso con imatinib, demostraron mejor respuesta durante el primer año y el mantenimiento de la respuesta fue mayor los primeros cuatro años, mostrando eficacia durable y efectos adversos manejables a comparación de la intolerancia recurrente a imatinib. Según VigiAccess⁽¹¹⁾, entre los efectos adversos más frecuentes durante el tratamiento con imatinib se destaca: náusea, diarrea, vómito, dolor abdominal, dispepsia, anemia, trombocitopenia, neutropenia, espasmos musculares, mialgias, artralgias, cefalea, mareo, rash cutáneo, prurito, alopecia, eritema y urticaria. De los pacientes con LMC en tratamiento previo con imatinib, sólo uno de cada cuatro pacientes presentaba intolerancia a bosutinib⁽¹²⁾.

	Tratamiento con imatinib		Tratamiento con bosutinib	
Parámetro a comparar	11/04/2022	26/04/2022	26/03/2023	18/09/2023
p210 BCR-ABL1/ABL1 (%)	1.001	1	114.33	0.253
BCR-ABL1/ABL1 (%)	0.939	1	100.489	0.239

Tabla1. Comparación de la respuesta terapéutica entre bosutinib e imatinib

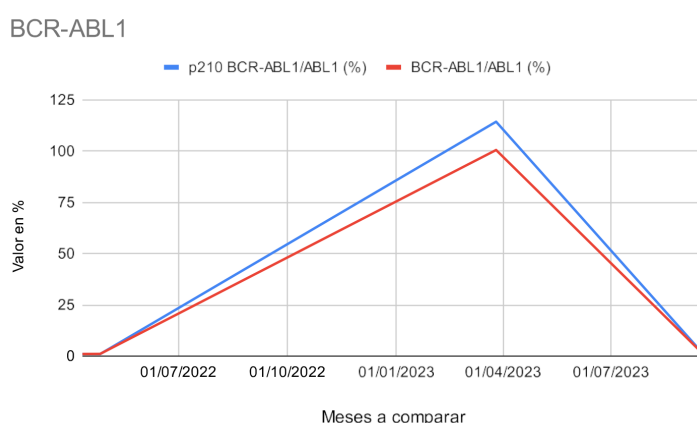


Gráfico 1. Respuesta al tratamiento de la paciente. Durante 2021 y 2022 durante el tratamiento con imatinib se vio un incremento de ambas pruebas por desapego al tratamiento, mientras que en 2023 con el tratamiento con bosutinib se observó descenso de ambos valores

Conclusión

Se encontró que durante el tratamiento con imatinib se obtuvo una respuesta hematológica adecuada tomando como parámetro el marcador BCR-ABL (tabla, gráfico 1), sin embargo, debido a la presencia de efectos adversos fue suspendido y se decidió iniciar tratamiento con bosutinib, que en reportes de literatura ha demostrado un mejor perfil de efectos adversos además de una respuesta favorable en la remisión de la enfermedad.

En el caso de nuestra paciente, podemos concluir que el uso de bosutinib sobre imatinib ha tenido efectos benéficos en su evolución, ya que la paciente ha presentado buena respuesta al tratamiento manifestado a través del marcador BCR-ABL aunado a una menor incidencia de efectos adversos intolerables, por lo que el uso de bosutinib en pacientes intolerantes a imatinib ha demostrado ser una alternativa terapéutica para este grupo de pacientes.

Conflicto de Intereses

No existe conflicto de interés y que contamos con el permiso escrito de la paciente para la publicación de este trabajo. Toda la información que se envía ha sido revisada, autorizada y validada por todos los autores.

Referencias

1. Trenker R, Jura N. Receptor tyrosine kinase activation: From the ligand perspective. *Curr Opin Cell Biol* [Internet]. 2020;63:174–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceb.2020.01.016>
2. Huang, L. Jiang, S. Shi, Y. Tyrosine Kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001-2020). *Journal of Hematology & Oncology* [Internet]. 2020; 13(143). Disponible en: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-020-00977-0>
3. Radish, J. Leucemia mieloide crónica. En: Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. 26ava edición. España. Elsevier. 2021. p.1226-1232. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.pbidi.unam.mx:2443/#/>
4. Huang, L. Jiang, S. Shi, Y. Tyrosine Kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001-2020). *Journal of Hematology & Oncology* [Internet]. 2020; 13(143). Disponible en: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-020-00977-0>
5. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, Kantarjian HM, Kim D-W, Schafhausen P, et al. Safety and efficacy of second-line bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia over a five-year period: final results of a phase I/II study. *Haematologica* [Internet]. 2018;103(8):1298–307. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2017.17124>
6. Noens, L., Hensen, M., Kucmin-Bemelmans, I., Lofgren, C., Gilloteau, I., & Vrijens, B. (2014). Measurement of adherence to BCR-ABL inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: current situation and future challenges. *Haematologica*, 99(3), 437–447. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.082511>
7. Breccia, M., Efficace, F., Iurlo, A., Luciano, L., Abruzzese, E., Gozzini, A., Pregno, P., Tiribelli, M., Rosti, G., & Minotti, G. (2018). Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: the possible role of ponatinib. *Expert Opinion on Drug Safety*, 17(6), 623–628. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1480719>
8. Hartmann J, Haap M, Kopp H-G, Lipp H-P. Tyrosine kinase inhibitors – A review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab* [Internet]. 2009 [citado el 2 de octubre de 2023];10(5):470–81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19689244/>
9. Isfort S, Amsberg G-V, Schaufhausen P, Koschmieder S, Brümmendorf TH. Bosutinib: A Novel Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitor. En: *Recent Results in Cancer Research* [Internet]. 2014;201:81–97. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.gov.pbidi.unam.mx:2443/24756786/>
10. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, Lipton JH, Kim D-W, Schafhausen P, et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol* [Internet]. 2016 [citado el 6 de octubre de 2023];91(12):1206–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.24536>
11. VigiAccess [Internet]. Vigiaccess.org. [citado el 13 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.vigiaccess>.
12. Gambacorti-Passerini C, Kantarjian HM, Kim D-W, Khoury HJ, Turkina AG, Brümmendorf TH, et al. Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* [Internet]. 2015 [citado el 6 de octubre de 2023];90(9):755–68. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26040495/>

Potencial terapéutico de la artemisinina y sus derivados en el tratamiento de cáncer de colon asociado a colitis

Cuauhtémoc del Ángel Sánchez-Barrera¹, Luis I. Terrazas^{1,2},
Guadalupe Esther Ángeles-López^{3*}, Janice García-Quiroz^{4*}, Mariana Segovia-Mendoza^{3*}

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v3i1.7> Ciudad de México

Resumen

A nivel mundial la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal (CCR) han aumentado en los últimos años. Factores de riesgo como la colitis ulcerativa aumentan hasta un 20% la probabilidad de desarrollar cáncer de colon asociado a colitis (CAC), una variante del CCR donde la inflamación promueve el desarrollo y progresión tumoral. Bajo este contexto, el uso de antiinflamatorios como adyuvantes en el tratamiento del CCR ha sido ampliamente explorado. Prescripciones herbolarias, como las reportadas en textos antiguos de medicina tradicional china resultan una fuente interesante de nuevos fármacos; tal es el caso de la artemisinina, una lactona sesquiterpénica aislada de *Artemisia annua* L., utilizada en el tratamiento de la malaria, cuyo potencial antiinflamatorio ha sido descrito. Estudios realizados en el modelo de colitis ulcerativa, inducida por dextrán sulfato de sodio (DSS), demuestran que la artemisinina y sus derivados atenúan los síntomas de esta enfermedad a través de la inhibición de la producción de citocinas como la IL-12 y TNF- α y la supresión de factores de transcripción como NF- κ B. Además, en el modelo murino de cáncer de CAC inducido por azoximetano (AOM)/DSS, la artemisinina y sus derivados reducen la formación de tumores en el colon a través del bloqueo de la activación de NF- κ B mediada por TLR4. Así mismo, estos compuestos ejercen efectos directos sobre las células tumorales promoviendo la apoptosis en líneas celulares de cáncer de colon humano. En conjunto, estos trabajos demuestran el potencial terapéutico de la artemisinina y sus derivados en el tratamiento de CCR.

Palabras clave:

Neoplasias asociadas a colitis, inflamación, *Artemisia annua* L., antiinflamatorios.

Abstract

Worldwide, the incidence and mortality of colorectal cancer (CRC) have increased over the years. Risk factors such as ulcerative colitis predispose to the development of colitis-associated colorectal cancer (CAC), a CRC subtype, where inflammation promotes tumor initiation and progression. In this context, the use of anti-inflammatory adjuvants in CRC treatment has been widely explored. Herbal prescriptions reported in ancient texts of traditional Chinese medicine are an interesting source of new drugs. Artemisinin is a sesquiterpene lactone with antimalarial activity isolated from *Artemisia annua* L. Artemisinin's anti-inflammatory potential has been well described. Studies carried out in an ulcerative colitis model induced by dextran sodium sulfate (DSS) demonstrated that artemisinin and its derivatives attenuate the symptoms of ulcerative colitis through NF- κ B downregulation and the inhibition of cytokines production such as IL-12 and TNF- α . Furthermore, in the CAC model induced by azoxymethane (AOM)/DSS, artemisinin and its derivatives reduce tumor formation by downregulating TLR4-mediated NF- κ B activation. On the other hand, these compounds directly affect tumor cells, promoting apoptosis in human colon cancer cell lines. These works demonstrate the therapeutic potential of artemisinin and its derivatives in treating CRC.

Keywords

Colitis-associated neoplasms, inflammation, *Artemisia annua* L., anti-inflammatory

¹ Laboratorio de Inmunoparasitología. Unidad de Investigación en Biomedicina. Facultad de Estudios Superiores (FES) Iztacala, UNAM

² Laboratorio Nacional en Salud. FES Iztacala-UNAM.

³ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM

⁴ Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Autores de correspondencia: Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, UNAM. E-mail: mariana.segovia@facmed.unam.mx, gpeangeles82@gmail.com y Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y

Nutrición Salvador Zubirán E-mail: janice.garciaq@incmnsz.mx.

Introducción

En los últimos años, la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal (CCR) han incrementado en todo el mundo. En México, el CCR es la segunda neoplasia más común en hombres y la cuarta en mujeres. Además, se considera la tercera causa de muerte por cáncer en hombres y la cuarta en mujeres⁽¹⁾. El Instituto Mexicano del Seguro Social estima que al año se presentan 15 000 nuevos casos y que aproximadamente 6 500 personas mueren por esta enfermedad⁽²⁾. Además, la Organización Mundial de la Salud calcula que para el año 2030 países como México, que cuentan con un índice de desarrollo alto, tendrán hasta un 33.9% de incremento en la incidencia y mortalidad por CCR⁽³⁾.

El origen etiológico del CCR es multifactorial, estimaciones recientes indican que el 20% de los pacientes con CCR cuentan con antecedentes familiares de la enfermedad, sin embargo, solo entre el 6 y 10% de estos casos se vinculan con síndromes hereditarios⁽⁴⁾. El 80% de casos restantes surgen esporádicamente a partir de diversos factores de riesgo como la obesidad, el sedentarismo, el alto consumo de alcohol y tabaco, así como el bajo consumo de fibra, una dieta rica en carnes rojas/procesadas y alteraciones del microbiota⁽⁵⁾. Cabe destacar que aproximadamente el 15% de los casos esporádicos se asocian a procesos inflamatorios crónicos en el intestino como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa⁽⁶⁾. Se ha reportado que esta última aumenta hasta un 20% la probabilidad de desarrollar cáncer de colon asociado a colitis (CAC)⁽⁷⁾, una variante del CCR donde la inflamación crónica del intestino juega un papel central.

Desarrollo del CAC

La inflamación crónica es considerada una característica fisiopatológica importante para el desarrollo y promoción de diferentes tipos de cáncer. Los procesos inflamatorios benefician el inicio y la progresión de la enfermedad a través de moléculas que favorecen la aparición y fijación de mutaciones, la supervivencia y proliferación de células tumorales, la angiogénesis, la metástasis e invasión de tejidos. Además, estos procesos

dificultan el tratamiento de las neoplasias al promover procesos asociados a la quimio resistencia⁽⁸⁾. En el CAC los procesos inflamatorios crónicos juegan un papel fundamental en el inicio y progresión del tumor⁽⁹⁾.

En condiciones de homeostasis, el epitelio intestinal está constituido por una barrera de mucinas rica en péptidos antimicrobianos e inmunoglobulinas del tipo IgA (Fig. 1). Estas moléculas se encargan de controlar y restringir el contacto de la microbiota intestinal con el epitelio⁽¹⁰⁾. La presencia de células del sistema inmune como linfocitos T reguladores, macrófagos residentes, células dendríticas CD103+, células NK y células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) (Fig. 1A) mantienen un estado de tolerancia inmunológica mediado por citocinas como el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), interleucina (IL) 10 e IL-22⁽¹¹⁾ (Fig. 1B). En el CAC, la inflamación asociada a la formación de tumores se origina por diversos factores incluyendo el consumo de tabaco y alcohol, la dieta alta en grasas, infecciones o errores en la regulación de la respuesta inmune. Además, se promueve la pérdida de la barrera epitelial facilitando la exposición a agentes mutágenos, agentes genotóxicos y al microbioma intestinal, factores que favorecen el establecimiento de procesos inflamatorios patológicos^(9,12).

La carcinogénesis mediada por inflamación inicia por el daño al DNA de las células epiteliales del intestino, provocado por las especies reactivas del oxígeno (ERO) y las especies reactivas del nitrógeno (ERN) producidas por el infiltrado inflamatorio, conformado principalmente por macrófagos y neutrófilos (Fig. 1B)⁽¹³⁾. A través de la oxidación de nucleótidos, estas moléculas provocan transversión de bases, formación de sitios abásicos y ruptura de una o dos cadenas del ácido dextrirribonucleico (ADN)⁽¹⁴⁾. Los daños generados por estas moléculas favorecen el establecimiento de mutaciones en proto oncogenes y genes supresores de tumor. Las alteraciones más frecuentes en el CAC surgen en los genes supresores de tumor p53 (TP53), poliposis adenomatosa coli (APC), miembro 4 de la familia SMAD (SMAD4) y el proto oncogén viral del sarcoma de rata Kirsten (KRAS), encontradas

en el 50-85%, en el 16-21%, en el 11-17% y en el 11-20% de los casos de CAC, respectivamente (Fig. 1C)⁽¹⁵⁾.

La progresión tumoral es sostenida por la estimulación de vías de señalización involucradas en la proliferación y supervivencia de las células transformadas. El infiltrado inflamatorio, conformado por linfocitos Th2 y Th17, células dendríticas, células NK, macrófagos M2 y neutrófilos (Fig. 1A), produce citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-6, IL-1 β , IL-23 e IL-17, moléculas involucradas en la activación de factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NF- κ B), así como la activación de diferentes vías de señalización incluyendo la vía de β -catenina y la vía del transductor de señales y activador de la transcripción 3 (STAT3), (Fig. 1A)⁽¹⁶⁾.

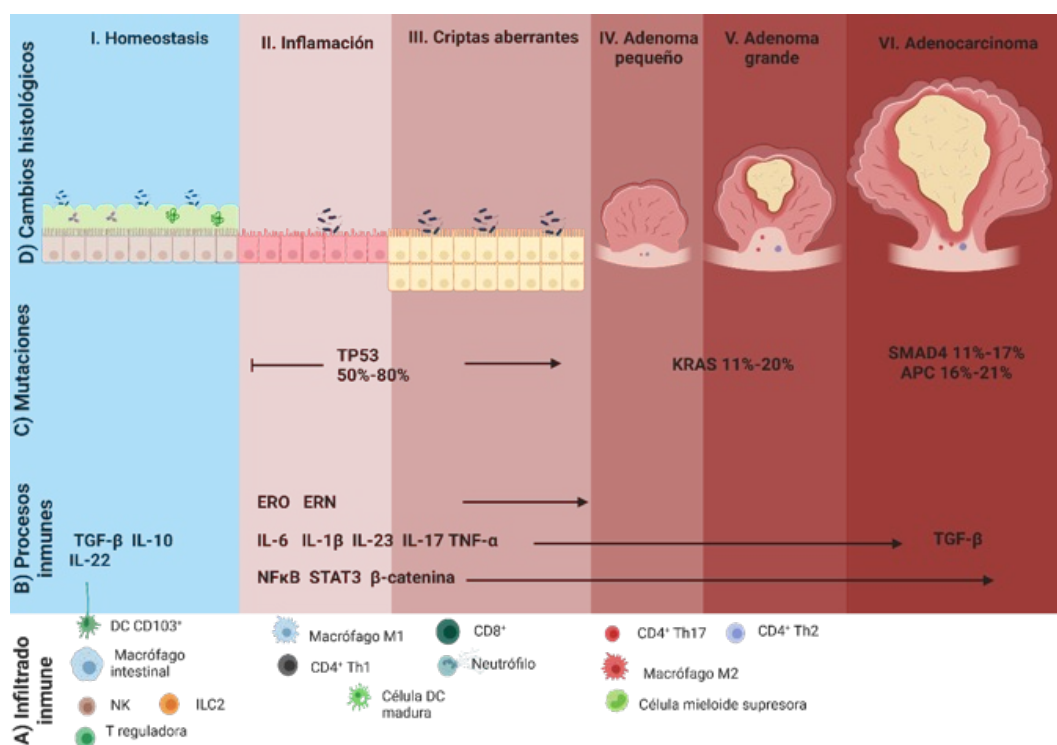


Figura 1. La pérdida de la homeostasis intestinal (I) favorece el establecimiento de procesos inflamatorios patológicos que promueven el inicio y la progresión del cáncer (A, B, C). Durante el desarrollo del CAC, el epitelio intestinal sufre cambios histológicos (D) reflejados en la secuencia: Inflamación (II), formación de criptas aberrantes (III), desarrollo de adenomas pequeño (IV), crecimiento de adenomas grandes (V) y establecimiento del adenocarcinoma (VI).

Aunque en las primeras etapas del CAC la inflamación es crucial para el desarrollo tumoral, en etapas avanzadas de esta enfermedad es posible observar inmunosupresión generada por el tumor⁽⁹⁾. Diversas citocinas producidas por el tumor, incluyendo TGF- β , facilitan el establecimiento de poblaciones celulares supresoras como las células T reguladoras, las células mieloides supresoras y los macrófagos alternativamente activados. Estas células inhiben la proliferación y la actividad de los linfocitos T citotóxicos y células NK, impidiendo la destrucción de células tumorales⁽¹⁷⁾.

Diagnóstico y tratamiento del CCR

El diagnóstico oportuno es uno de los principales retos para el tratamiento del CCR. Al inicio de la enfermedad los pacientes no experimentan síntomas, la detección se realiza en etapas muy avanzadas. Por otra parte, síntomas como la obstrucción del colon, dolor abdominal, diarrea, sangrado, pérdida de peso y anemia, pueden ser asociados a otras enfermedades⁽²⁾. En pacientes con colitis ulcerativa se recomienda realizar chequeos médicos periódicos debido a que la probabilidad de desarrollar CAC, una variante del CCR asociada a la inflamación, aumenta un 2% en los 10 años posteriores al diagnóstico, 8% a los 20 años y 20% a los 30 años⁽⁷⁾.

El tratamiento del CRC varía dependiendo de la etapa de desarrollo del tumor. En etapas tempranas, la primera opción es la remoción quirúrgica. No obstante, en los casos donde la cirugía no es conveniente, es común la administración de quimioterapéuticos como el 5-fluorouracilo (5-FU), el ácido folínico, el oxaliplatino y la capecitabina. En etapas avanzadas, el tratamiento más común es la combinación de quimioterapéuticos y terapias dirigidas contra moléculas que favorecen la supresión inmunológica⁽¹⁸⁾. Aunque el 5-fluorouracilo es la quimioterapia de elección para pacientes con CCR, solo entre el 10 y 15% de los pacientes tienen una respuesta efectiva. La combinación de 5-fluorouracilo con otros fármacos como el oxaliplatino o el irinotecan incrementa la efectividad del tratamiento, aunque también incrementan los efectos colaterales adversos de la quimioterapia. Los esquemas de terapia combinada atacan diversas vías importantes para el desarrollo de CCR, reduciendo la resistencia a fármacos y mejorando la eficacia de la terapia⁽¹⁹⁾. En el CCR asociado a inflamación, los antiinflamatorios previenen la formación de tumores en pacientes con colitis ulcerativa. Además, se ha observado que estos fármacos tienen efectos quimio protectores y actúan en sinergia con los quimioterapéuticos, previniendo la resistencia al tratamiento⁽²⁰⁾.

El estudio de nuevos compuestos antiinflamatorios en el tratamiento de CAC ha sido ampliamente explorado en los últimos años. Entre las principales alternativas destacan el uso de compuestos aislados de plantas, como la betaína, la cual ha demostrado mejorar la efectividad del tratamiento con 5FU⁽²¹⁾ o el uso de productos de excreción/secreción de parásitos, moléculas que suprimen la inflamación⁽²²⁾. La medicina tradicional China se ha convertido en una de las principales guías para el descubrimiento y estudio de nuevos tratamientos. Prescripciones herbales chinas como las decocciones Qingchang Wenzhong y Sini, utilizadas en la antigüedad como tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales, han demostrado capacidad de inhibir el desarrollo de CAC⁽²³⁾. De acuerdo con el texto médico chino “Wushi’er Bingfang”, ahora llamado “Recipes for 52 Ailments”, la especie *Artemisia annua* L se usaba en el tratamiento de fiebre, ictericia y disentería⁽²⁴⁾. Además, se ha reportado que esta planta posee diferentes efectos inmunoreguladores que serán revisados más adelante. Bajo este contexto, el presente trabajo aborda los estudios que analizan los efectos de *Artemisia annua* L sobre el desarrollo del CAC.

Artemisia annua L.

Artemisia annua L. es una herbácea aromática, glabra, de color parduzco que pertenece a la familia de las asteráceas. Su crecimiento es anual y puede medir 1 metro en condiciones silvestres, mientras que en cultivo mide hasta 2 metros. *Artemisia annua* L. está conformada por un solo tallo con ramas alternas y hojas profundamente disectadas (Fig. 2A); su flor es amarilla y está compuesta por pequeñas inflorescencias organizados en panículas sueltas con floretes de disco⁽²⁴⁾. Aunque esta planta es nativa de las regiones templadas de Asia como China, Myanmar, Japón, Corea, el norte de India, el sur de Siberia y Vietnam⁽²⁴⁾, actualmente se distribuye en latitudes medias de Europa central y occidental, en el sureste de Asia, en zonas templadas de América del norte y en regiones tropicales de América del sur⁽²⁵⁾. En 2009, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas

en inglés) aprobó el uso de la artemisinina como tratamiento de la malaria⁽²⁴⁾. La artemisinina es una lactona sesquiterpénica que contiene un puente peróxido interno, señalado como el posible responsable de la actividad biológica de la esta molécula (Fig. 2B). La artemisinina fue aislada de las hojas y flores de *Artemisia annua* L., en protocolos descritos por la profesora china Tu Youyou, quien basó su investigación en los conocimientos del tratado de medicina tradicional china “Handbook of Prescriptions for Emergency” de Hong Ge, donde se encuentra la primera descripción del uso de *Artemisia annua* L. en el tratamiento de la malaria⁽²⁶⁾.

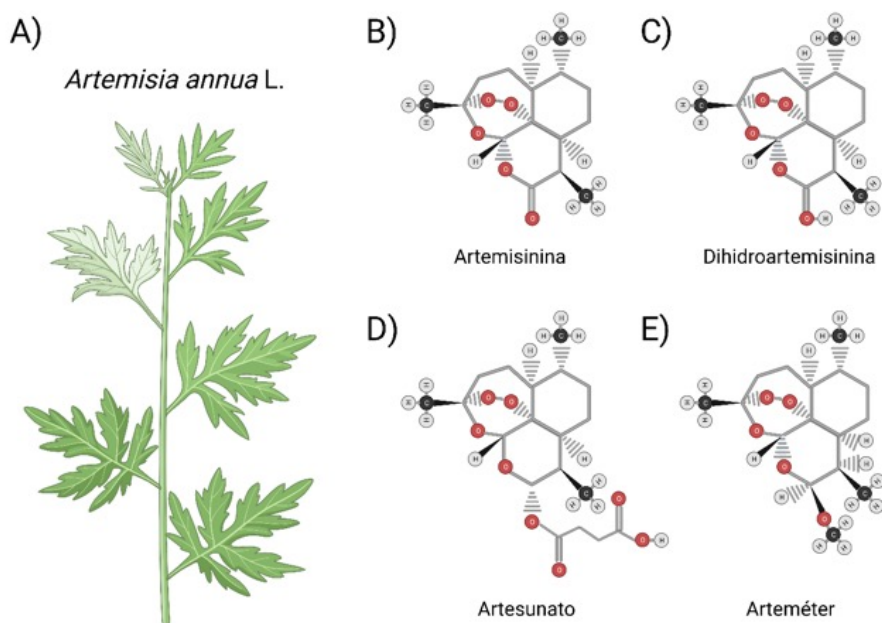


Figura 2. *Artemisia annua* L. (A). Estructura química de la artemisinina (B) y sus derivados semisintéticos: Dihidroartemisinina (C), Artesunato (D) y Arteméter (E).

En relación con las características farmacocinéticas de la artemisinina, se conoce que tiene baja biodisponibilidad lo que limita su efectividad. Debido a esto, se han desarrollado diversos derivados semisintéticos de esta molécula incluyendo el artenimol o β -dihidroartemisinina (Fig. 2C), el artesunato, compuesto soluble en agua (Fig. 2D) y el arteméter, compuesto soluble en aceite (Fig. 2E). La vía de administración de estos compuestos es variable. Mientras la artemisinina y el artesunato pueden administrarse vía intramuscular, intravenosa, oral y rectal, el arteméter solo se administra vía intramuscular, oral y rectal. La dihidroartemisinina es un metabolito de los derivados de la artemisinina que está disponible como fármaco en combinación con la piperquina⁽²⁷⁾.

Estudios posteriores al descubrimiento de la artemisinina como tratamiento antimalárico se dedicaron a la evaluación de sus efectos sobre el sistema inmunológico. Estos abordajes científicos fueron realizados por el grupo de la profesora Tu Youyou⁽²⁶⁾.

Actividad antiinflamatoria de la artemisinina y sus derivados

Además de su uso como tratamiento de la malaria, se ha comprobado que la artemisinina y sus derivados cuentan con un amplio espectro de actividades, destacando la regulación de la respuesta inmune. Entre los primeros estudios, se encuentran aquellos realizados en modelos murinos donde se destaca que

el uso de artemisinina (también conocido como qinghaosu) y su derivado, la dihidroartemisinina disminuyen la producción de IL-2, afectando la proliferación de células del bazo⁽²⁸⁾. Así mismo, se comprobó que el arteméter, un éter derivado de la artemisinina, administrado en ratones en dosis de 5, 50 y 100 mg/kg de peso tiene efectos similares al disminuir la proliferación de células T, la producción de IL-2 e interferón gamma (IFN- γ), estos mismos hallazgos se han reportado en cultivos primarios obtenidos de bazo de ratones BALB/c expuestos a concentraciones crecientes de arteméter (1×10^{-8} M – 1×10^{-2} M)⁽²⁹⁾.

Los efectos de la artemisinina y sus derivados sobre el sistema inmune también se han probado en modelos de enfermedades autoinmunes⁽³⁰⁾. En estos trabajos se comprobó que, en el modelo murino de dermatitis atópica inducido por 1-cloro-2,4-dinitrobenceno, el artesunato administrado por vía intraperitoneal en dosis de 5 o 10 mg/kg reduce los niveles de TNF- α a nivel sistémico. Por otra parte, este compuesto disminuye la expresión de citocinas como la IL-6, la IL-17 y la IL-23, suprime la activación de factores de transcripción como STAT3 y evita el reclutamiento de mastocitos en la piel de ratones con dermatitis atópica. En conjunto, estos mecanismos suprimen la inflamación y síntomas asociados a la dermatitis atópica⁽³¹⁾. Por otra parte, en un modelo murino de encefalomiелitis experimental autoinmune provocado mediante la administración de la glicoproteína de oligodendrocitos de mielina, se demostró que la administración de artemisinina vía intraperitoneal en un esquema de dosis bajas (200 mg/kg) y altas (600 mg/kg) reduce la severidad de la enfermedad a través de la producción de citocinas antiinflamatorias como la IL-4 y la disminución de IFN- γ en células de bazo⁽³²⁾.

Trabajos realizados en un modelo murino de lupus eritematoso sistémico, inducido por pristano, demuestran que la dihidroartemisinina, metabolito activo de la artemisinina, retrasa la senescencia de células mieloides supresoras en sangre, riñón, médula ósea y bazo, además de promover la expansión de células T reguladoras a nivel sistémico y esplénico. Como resultado final, la dihidroartemisinina suprime la inflamación

y restablece el equilibrio T reguladoras/Th17. A través de diferentes mecanismos, las células mieloides supresoras y células T reguladoras establecen un ambiente inmunosupresor que disminuye la severidad del lupus eritematoso sistémico^(33,34).

Los factores de transcripción son reguladores de diferentes procesos celulares incluyendo la inflamación. Estudios in vitro realizados en células de cáncer de hígado Hep3B demuestran que la estimulación con 50-200 μ M de dihidroartemisinina inhibe la señalización mediada por TNF- α , inhibiendo la activación NF- κ B y la expresión de genes regulados por este factor de transcripción, incluyendo Ciclina D1 y COX2; proteínas involucradas en la proliferación y la progresión de la inflamación, respectivamente⁽³⁵⁾. Por otra parte, estudios realizados en células de la microglía demuestran que la artemisinina en concentraciones de 2.5 a 20 μ M suprime la activación de NF- κ B mediada por lipopolisacárido, disminuyendo la producción de TNF- α , IL-6 y óxido nítrico, moléculas que favorecen la inflamación⁽³⁶⁾. Por otra parte, en modelos celulares de condrocitos humanos o de ratas, obtenidos de articulaciones posterior a la inducción de osteoartritis con IL-1 β , se demostró que la artemisinina a concentraciones de 0.007-18.0 μ g/ml ejerce efectos condroprotectores a través de la reducción de la expresión de β -catenina⁽³⁷⁾. Finalmente, en un modelo murino de nefritis por lupus, llevado a cabo en ratones genéticamente modificados (MRL/lpr), el artesunato, un derivado semisintético de la artemisinina, administrado por vía intragástrica inhibió la fosforilación de STAT3, aminorando los síntomas de esta enfermedad⁽³⁸⁾.

Uso de artemisinina y sus derivados en el tratamiento de colitis ulcerativa

Como se mencionó anteriormente los efectos de la artemisinina y sus derivados en la regulación del sistema inmune se han probado en modelos de enfermedades inflamatorias incluyendo la colitis ulcerativa⁽³⁰⁾.

El modelo murino de colitis ulcerativa inducida por dextran sulfato sódico (DSS) es uno de los más utilizados en la actualidad debido a que reproduce el daño y síntomas de la colitis ulcerativa observados en humanos. El DSS es un polisacárido sulfatado que daña directamente las células epiteliales del intestino, afectando la integridad de la barrera epitelial. Los daños en el epitelio intestinal favorecen el establecimiento de procesos inflamatorios patológicos que se manifiestan en síntomas como la diarrea, presencia de mucinas en las heces, hematoquecia, dolor abdominal, pérdida de peso y piloerección⁽³⁹⁾. Experimentalmente, la gravedad de la colitis ulcerativa se determina a través del índice de actividad de la enfermedad, donde se asigna una puntuación a los diferentes síntomas; el incremento de este índice denota el aumento de la gravedad de la enfermedad⁽⁴⁰⁾. Estudios realizados en este modelo demuestran que la administración diaria de artemisinina vía oral, en dosis de 20 mg/kg^(41,42) o de 80 mg/kg⁽⁴²⁾ reduce el porcentaje de pérdida de peso, además los ratones tratados manifiestan menos síntomas, fenómeno reflejado en un menor índice de actividad de la enfermedad^(41,42). Por otra parte, en ratas con colitis ulcerativa inducida por DSS, la administración diaria de artemisinina vía oral (100 mg/kg) disminuye el índice de actividad de la enfermedad⁽⁴³⁾.

En colitis ulcerativa inducida por DSS los macrófagos clásicamente activados juegan un papel importante al ser fuente de citocinas proinflamatorias como la IL-1 β , IL-6 y TNF- α . La administración de artemisinina reduce la producción de estas citocinas y promueve la expresión del receptor de manosa (CD206) en colon⁽⁴²⁾. La expresión del marcador de superficie CD206 en macrófagos se ha relacionado con el incremento de la producción de IL-10⁽⁴⁴⁾, citocina antiinflamatoria cuya actividad se asocia con la regulación de la colitis ulcerativa⁽⁴⁵⁾.

La administración de artesunato por vía intraperitoneal en un esquema de 125 mg/kg/día por 10 días también tiene efectos reguladores sobre la colitis ulcerativa inducida por DSS. Este compuesto favorece la apoptosis de macrófagos intestinales y células dendríticas, además de

suprimir la producción de IL-12 y TNF- α ⁽⁴⁶⁾. Por otra parte, el artesunato modula la actividad de NF- κ B mediante diferentes vías incluyendo la inhibición del ensamblaje del inflamosoma y el bloqueo de la señalización por TLR4. Estos procesos suprimen la inflamación intestinal, reduciendo la severidad de la colitis ulcerativa^(47,48).

Efecto de la artemisinina y sus derivados en cáncer colorrectal

El modelo de CAC inducido por AOM/DSS es uno de los modelos más utilizados para reproducir el inicio y la progresión de esta neoplasia. Como se mencionó anteriormente, al microambiente inflamatorio rico en citocinas como TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-23 e IL-17 favorece la activación de diferentes factores de transcripción relacionados con la sobrevivencia y proliferación de células tumorales, incluyendo a NF- κ B⁽¹⁶⁾. Estudios realizados en el modelo murino de CAC inducido por AOM/DSS demuestran que la administración de dihidroartemisinina (10 mg/kg) vía oral, en estadios tempranos de la enfermedad, reduce la formación de tumores en el colon a través de la supresión de la vía de señalización mediada por TLR4, disminuyendo la activación de NF- κ B.

Además, se observó que este compuesto reduce la producción de citocinas inflamatorias como la IL-1 β , IL-6 y TNF- α en células mononucleares del colon⁽⁴⁹⁾, exponiendo el papel antiinflamatorio de la artemisinina y sus derivados en cáncer de colon (Fig. 3).

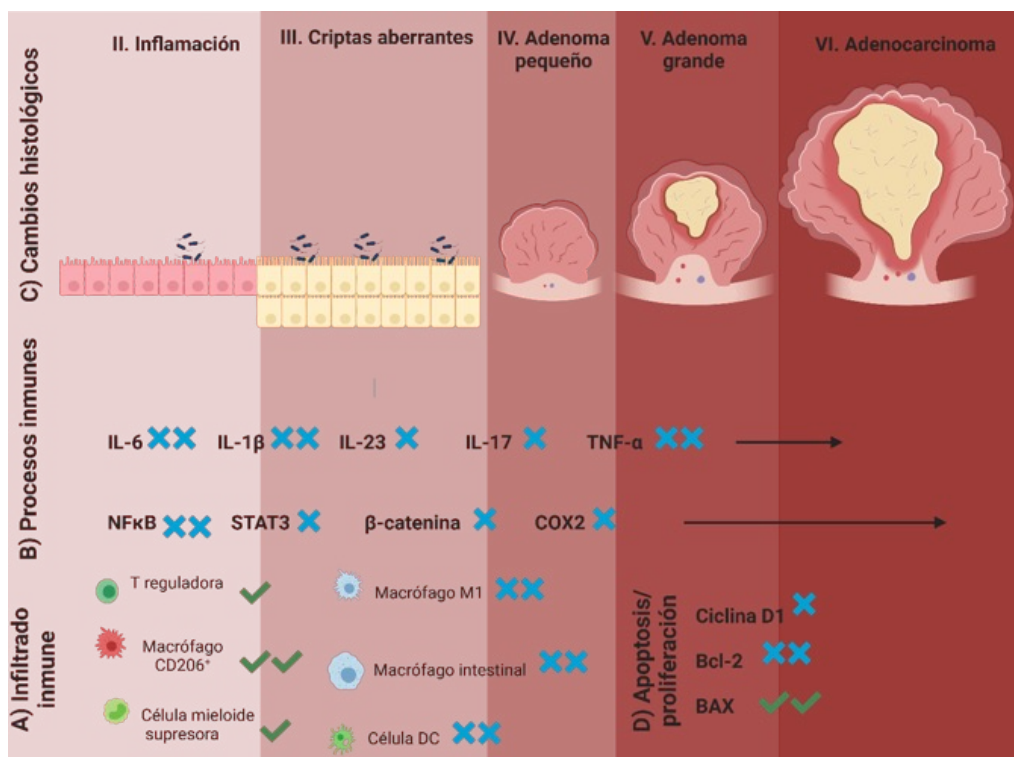


Figura 3. La artemisinina y sus derivados ejercen distintos efectos inmunoreguladores sobre enfermedades inflamatorias incluyendo la colitis ulcerativa y el CAC. La XX indica efectos inhibitorios de la artemisinina y sus derivados comprobados en modelos de colitis ulcerativa o CAC. La X indica efectos inhibitorios observados en otros modelos de enfermedades inflamatorias. La vv indica efectos estimulantes comprobados en modelos de colitis ulcerativa o CAC. La v indica efectos estimulantes comprobados en otros modelos de enfermedades inflamatorias.

Además de regular la inflamación, la artemisinina y sus derivados ejercen efectos directos sobre líneas celulares de cáncer de colon. Estudios *in vitro* realizados en líneas celulares de cáncer de colon humano HCT116 y RKO señalan que la exposición a dihidroartemisinina (1, 5, 10, 20m 40 μM) reduce la viabilidad celular a través de la inducción de apoptosis. Efecto mediado por la sobreexpresión de proteínas proapoptóticas como BAX y la supresión de proteínas anti apoptóticas como Bcl-2(49). Asimismo, trabajos realizados en la línea celular de cáncer de colon SW948, demuestran que la exposición a dihidroartemisinina favorece la escisión de caspasa 3, lo que se traduce en una menor viabilidad celular⁽⁵⁰⁾.

Conclusión

Actualmente la quimioterapia es la terapia de elección para el tratamiento de cáncer de colon. Sin embargo, el carácter multifactorial del CRC interfiere con el éxito de estos fármacos. La combinación de terapias surge como una alternativa ante esta problemática, donde una gran diversidad de blancos se ha explorado, entre ellos la inflamación. En conjunto los trabajos aquí revisados demuestran la actividad antiinflamatoria de la artemisinina y sus derivados, así como, su actividad antineoplásica (Fig. 3). No obstante, es necesario profundizar en el estudio de sus efectos tóxicos y del establecimiento y estandarización de regímenes de dosificación.

Contribuciones de los autores

Cuauhtémoc del Ángel Sánchez Barrera: escritura del manuscrito original. Luis I. Terrazas: revisión del manuscrito original y supervisión. Mariana Segovia-Mendoza, Guadalupe E. Ángeles-López y Janice García-Quiroz: escritura, edición y revisión del manuscrito original, conceptualización y supervisión.

Financiamiento.

No aplica

Agradecimientos

Este artículo de revisión se generó como parte de las actividades del curso de Posgrado “Farmacognosia y cáncer”, ofertado en el programa de Posgrado en Ciencias Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, semestre 2024-1. Cuauhtémoc del Ángel Sánchez Barrera es alumno del Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas y recibe una beca otorgada por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnología (CONAHCYT), con número de CVU: 770801

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Referencias

1. International Agency for Research on Cancer (IARC) 1965-2023. Cancer Today [Internet]. [citado el 10 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/>
2. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)-Gobierno de México. Sitio Web "Acercando el IMSS al Ciudadano" [Internet]. [citado el 10 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201903/070>
3. International Agency for Research on Cancer 1965-2023. Cancer Tomorrow [Internet]. [citado el 11 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>
4. Pabón MAM, Babiker HM. A Review of Hereditary Colorectal Cancers. StatPearls [Internet]. el 26 de septiembre de 2022 [citado el 12 de octubre de 2023]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538195/>
5. Fischer J, Walker LC, Robinson BA, Frizelle FA, Church JM, Eglinton TW. Clinical implications of the genetics of sporadic colorectal cancer. ANZ J Surg [Internet]. el 1 de octubre de 2019 [citado el 12 de octubre de 2023];89(10):1224–9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ans.15074>
6. Stidham R, Higgins P. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. Clin Colon Rectal Surg. el 1 de mayo de 2018;31(03).
7. Eaden JA. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut. el 1 de abril de 2001;48(4).
8. Singh N, Baby D, Rajguru J, Patil P, Thakkannavar S, Pujari V. Inflammation and Cancer. Ann Afr Med [Internet]. el 1 de julio de 2019 [citado el 25 de octubre de 2023];18(3):121. Disponible en: [/pmc/articles/PMC6704802/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/341577-021-00534-x)
9. Schmitt M, Greten FR. The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer. Nature Reviews Immunology 2021 21:10 [Internet]. el 28 de abril de 2021 [citado el 26 de octubre de 2023];21(10):653–67. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41577-021-00534-x>
10. Schneider MR, Dahlhoff M, Horst D, Hirschi B, Trülsch K, Müller-Höcker J, et al. A Key Role for E-cadherin in Intestinal Homeostasis and Paneth Cell Maturation. PLoS One [Internet]. 2010 [citado el 30 de octubre de 2023];5(12):e14325. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0014325>
11. Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. Nature 2011 474:7351 [Internet]. el 15 de junio de 2011 [citado el 30 de octubre de 2023];474(7351):298–306. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature10208>
12. Terzić J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and Colon Cancer. Gastroenterology [Internet]. el 1 de mayo de 2010 [citado el 26 de octubre de 2023];138(6):2101–2114.e5. Disponible en: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508510001769/fulltext>
13. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature [Internet]. el 24 de julio de 2008 [citado el 30 de octubre de 2023];454(7203):436–44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650914/>
14. Frick A, Khare V, Paul G, Lang M, Ferk F, Knasmüller S, et al. Overt Increase of Oxidative Stress and DNA Damage in Murine and Human Colitis and Colitis-Associated Neoplasia. Mol Cancer Res [Internet]. el 1 de abril de 2018 [citado el 26 de octubre de 2023];16(4):634–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378905/>
15. Yaeger R, Shah MA, Miller VA, Kelsen JR, Wang K, Heins ZJ, et al. Genomic Alterations Observed in Colitis-Associated Cancers Are Distinct From Those Found in Sporadic Colorectal Cancers and Vary by Type of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology [Internet]. el 1 de agosto de 2016 [citado el 27 de octubre de 2023];151(2):278–287.e6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27063727/>
16. West NR, Mccuaig S, Franchini F, Powrie F. Emerging cytokine networks in colorectal cancer. Nat Rev Immunol [Internet]. el 29 de octubre de 2015 [citado el 27 de octubre de 2023];15(10):615–29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26358393/>
17. Shimizu K, Iyoda T, Okada M, Yamasaki S, Fujii SI. Immune suppression and reversal of the suppressive tumor microenvironment.

- Int Immunol [Internet]. el 25 de septiembre de 2018 [citado el 27 de octubre de 2023];30(10):445–55. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxy042>
18. Li J, Ji Y, Chen N, Dai L, Deng H. Colitis-associated carcinogenesis: crosstalk between tumors, immune cells and gut microbiota. *Cell & Bioscience* 2023 13:1 [Internet]. el 24 de octubre de 2023 [citado el 31 de octubre de 2023];13(1):1–19. Disponible en: <https://cellandbioscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13578-023-01139-8>
19. Olguin JE, Mendoza-Rodríguez MG, Sanchez-Barrera CA, Terrazas LI. Is the combination of immunotherapy with conventional chemotherapy the key to increase the efficacy of colorectal cancer treatment? <http://www.wjgnet.com/> [Internet]. 2023 [citado el 13 de octubre de 2023];15(2):251–67. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1948-5204/full/v15/i2/251.htm>
20. Ricchi P, Zarrilli R, Di Palma A, Acquaviva AM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in colorectal cancer: from prevention to therapy. *British Journal of Cancer* 2003 88:6 [Internet]. el 18 de marzo de 2003 [citado el 31 de octubre de 2023];88(6):803–7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/6600829>
21. Mendoza-Rodríguez MG, Sánchez-Barrera CÁ, Callejas BE, García-Castillo V, Beristain-Terrazas DL, Delgado-Buenrostro NL, et al. Use of STAT6 Phosphorylation Inhibitor and Trimethylglycine as New Adjuvant Therapies for 5-Fluorouracil in Colitis-Associated Tumorigenesis. *Int J Mol Sci* [Internet]. el 1 de marzo de 2020 [citado el 17 de agosto de 2021];21(6). Disponible en: [/pmc/articles/PMC7139326/](https://pmc/articles/PMC7139326/)
22. Callejas BE, Mendoza-Rodríguez MG, Villamar-Cruz O, Reyes-Martínez S, Sánchez-Barrera CA, Rodríguez-Sosa M, et al. Helminth-derived molecules inhibit colitis-associated colon cancer development through NF- κ B and STAT3 regulation. *Int J Cancer*. el 30 de diciembre de 2019;145(11).
23. Dan WY, Zhou GZ, Peng LH, Pan F. Update and latest advances in mechanisms and management of colitis-associated colorectal cancer. <http://www.wjgnet.com/> [Internet]. 2023 [citado el 31 de octubre de 2023];15(8):1317–31. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1948-5204/full/v15/i8/1317.htm>
24. Wani KI, Zehra A, Choudhary S, Naeem M, Khan MA, Khan R, et al. *Artemisia annua* L.: Traditional Uses, Phytochemistry, and Pharmacological Activities. *Medicinal Plants of the Asteraceae Family: Traditional Uses, Phytochemistry and Pharmacological Activities* [Internet]. el 1 de enero de 2022 [citado el 14 de octubre de 2023];17–42. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-19-6080-2_2
25. Wang D, Shi C, Alamgir K, Kwon SM, Pan L, Zhu Y, et al. Global assessment of the distribution and conservation status of a key medicinal plant (*Artemisia annua* L.): The roles of climate and anthropogenic activities. *Science of The Total Environment*. el 15 de mayo de 2022;821:153378.
26. Tu Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nature Medicine* 2011 17:10 [Internet]. el 11 de octubre de 2011 [citado el 14 de octubre de 2023];17(10):1217–20. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nm.2471>
27. Medhi B, Patyar S, Rao RS, Byrav Ds P, Prakash A. Pharmacokinetic and toxicological profile of artemisinin compounds: an update. *Pharmacology* [Internet]. diciembre de 2009 [citado el 3 de noviembre de 2023];84(6):323–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19851082/>
28. Sun XZ. [Experimental study on the immunosuppressive effects of qinghaosu and its derivative]. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* [Internet]. el 1 de enero de 1991 [citado el 3 de noviembre de 2023];11(1):37–8, 6. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/2054892>
29. Wang JX, Tang W, Shi LP, Wan J, Zhou R, Ni J, et al. Investigation of the immunosuppressive activity of artemether on T-cell activation and proliferation. *Br J Pharmacol* [Internet]. el 3 de marzo de 2007 [citado el 4 de noviembre de 2023];150(5):652. Disponible en: [/pmc/articles/PMC2189761/](https://pmc/articles/PMC2189761/)
30. Qiu F, Liu J, Mo X, Liu H, Chen Y, Dai Z. Immunoregulation by Artemisinin and Its Derivatives: A New Role for Old Antimalarial

- Drugs. *Front Immunol.* el 9 de septiembre de 2021;12:751772.
31. Bai XY, Liu P, Chai YW, Wang Y, Ren SH, Li YY, et al. Artesunate attenuates 2, 4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis by down-regulating Th17 cell responses in BALB/c mice. *Eur J Pharmacol* [Internet]. el 5 de mayo de 2020 [citado el 4 de noviembre de 2023];874. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32087254/>
32. Khakzad MR, Ganji A, Ariabod V, Farahani I. Artemisinin therapeutic efficacy in the experimental model of multiple sclerosis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* [Internet]. el 2 de noviembre de 2017 [citado el 4 de noviembre de 2023];39(6):348–53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28952817/>
33. Li D, Qi J, Wang J, Pan Y, Li J, Xia X, et al. Protective effect of dihydroartemisinin in inhibiting senescence of myeloid-derived suppressor cells from lupus mice via Nrf2/HO-1 pathway. *Free Radic Biol Med* [Internet]. el 1 de noviembre de 2019 [citado el 4 de noviembre de 2023];143:260–74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31419476/>
34. Chen Y, Tao T, Wang W, Yang B, Cha X. Dihydroartemisinin attenuated the symptoms of mice model of systemic lupus erythematosus by restoring the Treg/Th17 balance. *Clin Exp Pharmacol Physiol* [Internet]. el 1 de abril de 2021 [citado el 4 de noviembre de 2023];48(4):626–33. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1440-1681.13461>
35. Wang KS, Li J, Wang Z, Mi C, Ma J, Piao LX, et al. Artemisinin inhibits inflammatory response via regulating NF- κ B and MAPK signaling pathways. *Immunopharmacol Immunotoxicol* [Internet]. el 2 de enero de 2017 [citado el 8 de noviembre de 2023];39(1):28–36. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08923973.2016.1267744>
36. Zhu C, Xiong Z, Chen X, Peng F, Hu X, Chen Y, et al. Artemisinin Attenuates Lipopolysaccharide-Stimulated Proinflammatory Responses by Inhibiting NF- κ B Pathway in Microglia Cells. *PLoS One* [Internet]. el 13 de abril de 2012 [citado el 8 de noviembre de 2023];7(4):e35125. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0035125>
37. Zhong G, Liang R, Yao J, Li J, Jiang T, Liu J, et al. Artemisinin Ameliorates Osteoarthritis by Inhibiting the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry* [Internet]. el 7 de enero de 2019 [citado el 8 de noviembre de 2023];51(6):2575–90. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1159/000495926>
38. Dang WZ, Li H, Jiang B, Nandakumar KS, Liu KF, Liu LX, et al. Therapeutic effects of artesunate on lupus-prone MRL/lpr mice are dependent on T follicular helper cell differentiation and activation of JAK2-STAT3 signaling pathway. *Phytomedicine* [Internet]. el 1 de septiembre de 2019 [citado el 12 de noviembre de 2023];62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31129432/>
39. Xu HM, Huang HL, Liu Y Di, Zhu JQ, Zhou YL, Chen HT, et al. Selection strategy of dextran sulfate sodium-induced acute or chronic colitis mouse models based on gut microbial profile. *BMC Microbiol* [Internet]. el 1 de diciembre de 2021 [citado el 5 de noviembre de 2023];21(1):1–14. Disponible en: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-021-02342-8>
40. Park YH, Kim N, Shim YK, Choi YJ, Nam RH, Choi YJ, et al. Adequate Dextran Sodium Sulfate-induced Colitis Model in Mice and Effective Outcome Measurement Method. *J Cancer Prev* [Internet]. el 30 de diciembre de 2015 [citado el 8 de noviembre de 2023];20(4):260. Disponible en: <https://pmc/articles/PMC4699753/>
41. Lee AS, Hur HJ, Sung MJ. The Effect of Artemisinin on Inflammation-Associated Lymphangiogenesis in Experimental Acute Colitis. *Int J Mol Sci* [Internet]. el 1 de noviembre de 2020 [citado el 5 de noviembre de 2023];21(21):1–12. Disponible en: <https://pmc/articles/PMC7662347/>
42. Huai M, Zeng J, Ge W. Artemisinin ameliorates intestinal inflammation by skewing macrophages to the M2 phenotype and inhibiting epithelial–mesenchymal transition. *Int Immunopharmacol.* el 1 de febrero de 2021;91:107284.
43. Jia X, Gao Y, Liu L, Guo Y, Wang J, Ma H, et al.

- Artemisinin Alleviates Intestinal Inflammation and Metabolic Disturbance in Ulcerative Colitis Rats Induced by DSS. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2022 [citado el 5 de noviembre de 2023];2022. Disponible en: /pmc/articles/PMC9042626/
44. Wright PB, McDonald E, Bravo-Blas A, Baer HM, Heawood A, Bain CC, et al. The mannose receptor (CD206) identifies a population of colonic macrophages in health and inflammatory bowel disease. *Sci Rep* [Internet]. el 1 de diciembre de 2021 [citado el 5 de noviembre de 2023];11(1):19616. Disponible en: /pmc/articles/PMC8490356/
 45. Li MC, He SH. IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. el 3 de marzo de 2004 [citado el 5 de noviembre de 2023];10(5):620. Disponible en: /pmc/articles/PMC4716896/
 46. Sun W, Han X, Wu S, Wu J, Yang C, Li X. Unexpected mechanism of colitis amelioration by artesunate, a natural product from *Artemisia annua* L. *Inflammopharmacology* [Internet]. el 1 de agosto de 2020 [citado el 5 de noviembre de 2023];28(4):851–68. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31865495/>
 47. Chen YX, Zhang XQ, Yu CG, Huang SL, Xie Y, Dou XT, et al. Artesunate exerts protective effects against ulcerative colitis via suppressing Toll-like receptor 4 and its downstream nuclear factor- κ B signaling pathways. *Mol Med Rep* [Internet]. 2019 [citado el 5 de noviembre de 2023];20(2):1321. Disponible en: /pmc/articles/PMC6625425/
 48. Hua L, Liang S, Zhou Y, Wu X, Cai H, Liu Z, et al. Artemisinin-derived artemisitene blocks ROS-mediated NLRP3 inflammasome and alleviates ulcerative colitis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. el 1 de diciembre de 2022 [citado el 5 de noviembre de 2023];113(Pt B). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36384076/>
 49. Bai B, Wu F, Ying K, Xu Y, Shan L, Lv Y, et al. Therapeutic effects of dihydroartemisinin in multiple stages of colitis-associated colorectal cancer. *Theranostics* [Internet]. 2021 [citado el 6 de noviembre de 2023];11(13):6225. Disponible en: /pmc/articles/PMC8120200/
 50. Lu Z hai, Peng JH, Zhang R xin, Wang F, Sun H ping, Fang Y jing, et al. Dihydroartemisinin inhibits colon cancer cell viability by inducing apoptosis through up-regulation of PPAR γ expression. *Saudi J Biol Sci*. el 1 de febrero de 2018;25(2):372–6.

Derivados sintéticos de curcumina y su efecto citotóxico en células de cáncer de próstata

Noemí Silva-Jiménez^{1,2}, Mariano Martínez-Vázquez¹, Leticia Rocha-Zavaleta²,
Janice García-Quiroz^{3*}, Mariana Segovia-Mendoza^{4*}, Guadalupe Esther Ángeles-López^{4*}

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v3i1.8> Ciudad de México

Resumen

El cáncer de próstata es el tipo de tumor con mayor incidencia y mortalidad en la población masculina de nuestro país, lo que hace necesario el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para mejorar el tratamiento actual de esta enfermedad. Se ha observado que la curcumina, un metabolito de la *Curcuma Longa L.*, muestra potentes efectos antineoplásicos tanto in vitro como in vivo en el cáncer de próstata. Por lo tanto, la curcumina podría ser una buena opción terapéutica; sin embargo, una de las desventajas es que tiene una baja biodisponibilidad. Por lo que es necesario seguir optimizando su actividad citotóxica, su selectividad, y su solubilidad. Al respecto, se han desarrollado derivados sintéticos de la curcumina, los cuales también han demostrado tener buenos efectos antineoplásicos. En el presente trabajo se realizó un análisis de los reportes más recientes encontrados en diversas bases de datos, sobre la evaluación de la actividad citotóxica de curcumina y sus derivados en líneas celulares de cáncer de próstata. Derivado de esta investigación, se encontró que la actividad anticancerígena de la curcumina y sus derivados en líneas celulares de cáncer de próstata es debido a que interfiere con procesos como: mutagénesis, expresión de oncogenes, regulación del ciclo celular, apoptosis y metástasis. Además, se encontró que aquellos derivados que contienen un mayor número de grupos metilos, sustituyentes planos y un mayor número de insaturaciones, favorecen la actividad citotóxica y mejoran la absorción y biodisponibilidad.

Palabras clave:

Curcuma longa, curcumina, derivados de curcumina, citotoxicidad, cáncer de próstata.

Abstract

Prostate cancer is the type of tumor with the highest incidence and mortality in the male population of our country, which makes it necessary to develop new therapeutic strategies to improve the current treatment of this disease. Curcumin, a metabolite of *Curcuma longa L.*, has been observed to show potent antineoplastic effects both in vitro and in vivo in prostate cancer. Therefore, curcumin could be a good therapeutic option; however, one of the disadvantages is that it has low bioavailability. Therefore, it is necessary to continue optimizing its cytotoxic activity, its selectivity, and its solubility. In this regard, synthetic derivatives of curcumin have been developed, which have also been shown to have good antineoplastic effects. In the present work, an analysis was carried out of the most recent reports found in various databases, on the evaluation of the cytotoxic activity of curcumin and its derivatives in prostate cancer cell lines. Derived from this research, it was found that the anticancer activity of curcumin and its derivatives in prostate cancer cell lines is due to several processes such as: mutagenesis, expression of oncogenes, regulation of the cell cycle, apoptosis and metastasis. Furthermore, it was found that those derivatives that contain a greater number of methyl groups, planar substituents, and a greater number of unsaturations favor cytotoxic activity and improve absorption and bioavailability.

Key words:

Curcuma longa, curcumin, curcumin derivatives, cytotoxicity, prostate cancer.

Abreviaturas

AP-1: Proteína activadora-1
C. longa. *Curcuma longa*
CXCL. Ligando de quimiocinas
CXCR. Receptor de quimiocinas
EGFR. Receptor del factor de crecimiento epidérmico
ICAM-1. Molécula de adhesión intracelular 1
MAPK. Proteínas cinasas activadas por mitógenos
NF-KB. Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.
pGL3-PSA: Promotor de luciferasa-antígeno prostático específico
RA. Receptor de andrógenos
SAR. Análisis de la relación estructura actividad

¹ Departamento de Productos Naturales, Instituto de Química, UNAM. ² Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. ³ Departamento de Biología de la Reproducción Dr. Carlos Gual Castro, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. ⁴ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM
*Autores de correspondencia: Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, UNAM. E-mail: gpeangeles82@gmail.com
ORCID 0000-0003-0518-7620, mariana.segovia@facmed.unam.mx ORCID 0000-0002-4783-9474 y Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán E-mail: janice.garciaq@incmsnz.mx ORCID 0000-0002-3311-2258

Introducción

A largo de la historia, la medicina tradicional ha cobrado gran importancia debido a su aplicación en la prevención y el tratamiento de diferentes padecimientos, así como a su uso complementario con la medicina alopática⁽¹⁾. Entre los años 2002 y 2005, la Organización Mundial de la Salud implementó la Estrategia sobre Medicina Tradicional, con el fin de reconocer el potencial y la importancia del desarrollo de nuevos fármacos a partir de conocimientos milenarios⁽²⁾. En el caso específico del aprovechamiento de recursos vegetales, se ha reportado que alrededor del 80% de la población a nivel mundial utiliza a las plantas y a sus componentes bioactivos como primera línea de cuidado de la salud⁽¹⁾.

Actualmente, la medicina tradicional ha adquirido un papel muy importante debido a que se han retomado los conocimientos de la medicina herbolaria a nivel mundial. Cabe destacar que aproximadamente el 40% de los medicamentos actuales, se han descubierto a través del aprovechamiento de recursos naturales medicinales y sus metabolitos⁽¹⁾.

Dentro de la explotación de la biodiversidad de cada nación, India se ha distinguido por sus contribuciones en el conocimiento del uso de plantas en diversas industrias como la alimentaria, agrónoma, farmacéutica, entre otras. Un ejemplo de estos aportes es la planta *Curcuma longa* L. (*C. longa*), conocida coloquialmente como “Cúrcuma”, cuyo nombre proviene de la palabra árabe “*karkum*” que significa amarillo⁽³⁾. Las propiedades farmacológicas asociadas al uso de *C. longa*, se atribuyen principalmente a la presencia de compuestos químicos de tipo polifenol, conocidos como curcuminoides, específicamente a la curcumina⁽³⁾.

La investigación sobre los efectos anticancerígenos de la curcumina ha experimentado un crecimiento significativo, la información sobre sus posibles mecanismos de acción y su perfil farmacocinético, han permitido la generación de nuevas líneas de investigación en cáncer. Dentro de los diferentes tipos de cáncer, el cáncer de próstata es el segundo tipo de neoplasia más diagnosticada

y la quinta causa de muerte entre los hombres en todo el mundo. En el año 2020 se registraron 375,304 muertes y 1,414,000 nuevos casos⁽⁴⁾. En México, ha incrementado la mortalidad por este tipo de cáncer en las últimas dos décadas y se considera la principal causa de muerte por cáncer en hombres adultos⁽⁵⁾.

El cáncer de próstata se clasifica como sensible o insensible a los andrógenos (capacidad para responder a la testosterona). En general, los carcinomas insensibles a los andrógenos representan tumores en etapa avanzada, más agresivos y con un alto potencial metastásico; mientras que el sensible a andrógenos responde muy bien a la terapia de privación de andrógenos. Los tratamientos disponibles para este cáncer incluyen: terapia de privación de andrógenos (eficaz contra los carcinomas dependientes de andrógenos), prostatectomía (eficaz contra tumores localizados y en estadio temprano o avanzado), radioterapia (eficaz contra tumores localizados o tumores mínimamente metastatizados) y quimioterapia (cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en estadio avanzado)⁽⁶⁾. Desafortunadamente un alto porcentaje de los pacientes con cáncer de próstata desarrollan resistencia a los andrógenos. Por lo tanto, es necesario desarrollar nuevos tratamientos que tengan efectos antineoplásicos independientemente de si las células neoplásicas son sensible o no a los andrógenos. Al respecto, la curcumina ha presentado efectos en líneas celulares de cáncer de próstata. De acuerdo con Dorai y colaboradores, en el 2000, la curcumina es un inductor novedoso y potente de la apoptosis en células de cáncer de próstata tanto dependientes, como independientes de andrógenos a través de las proteínas supresoras de la apoptosis y otras proteínas cruciales como el receptor de andrógenos⁽⁷⁾ convirtiéndola en una opción terapéutica importante en esta neoplasia.

Diversa evidencia científica ha indicado que, aunque la curcumina ha presentado buen efecto en modelos in vitro de líneas celulares de cáncer de próstata; su farmacocinética es un desafío debido a su escasa solubilidad acuosa, rápido metabolismo, además de estar sujeta a hidrólisis y oxidación en medio gastrointestinal, lo cual

conduce a una baja disponibilidad oral⁽⁸⁾. Recientemente, se han desarrollado derivados sintéticos de curcumina con el objetivo de crear nuevas moléculas que tengan un efecto anticancerígeno más potente, un mejor perfil farmacocinético y que sigan contribuyendo al conocimiento de los mecanismos de acción de este tipo de compuestos⁽⁹⁾. Por todo lo anterior, en este trabajo se realizó una recopilación de la información disponible hasta el momento, relacionada con la actividad anticancerígena de la curcumina aislada de *C. longa* y de sus derivados sintéticos evaluados en líneas celulares de cáncer de próstata, una de las neoplasias de mayor prevalencia y mortalidad en nuestro país. Esto con el objetivo de presentar el panorama actual del desarrollo de derivados de curcumina e identificar una posible relación estructura-actividad (SAR) del efecto citotóxico en líneas celulares de cáncer de próstata.

Metodología

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica a cerca de *C. longa*, la curcumina, los derivados sintéticos de curcumina y sus efectos anticancerígenos en líneas celulares de cáncer de próstata. Para esta investigación se consultaron las siguientes bases de datos: ScienceDirect, Springer Link, MDPI, y NCBI-PubMed. Las palabras clave utilizadas en los buscadores de estos servidores fueron: “*Curcuma longa* L.”, “curcumina”, “derivados de curcumina”; en combinación con términos como: “análisis fitoquímico”, “extractos”, “actividad anticancerígena”, “derivados citotóxicos” y “cáncer de próstata”.

Resultados

Curcuma longa

Curcuma longa L., comúnmente conocida como “especia dorada”, “hierba del sol”, o la “especia de la vida”; es una planta herbácea perenne perteneciente a la familia Zingiberaceae. Su morfología se caracteriza por presentar rizomas gruesos divididos en dos partes: el rizoma madre o “bulbo” y los rizomas laterales o “dedos”. Dependiendo del clima o el lugar de cultivo, en algunos ejemplares se pueden observar floraciones, cuyas flores son blancas, en forma de picos cilíndricos con brácteas verdes (Fig. 1). Su época de floración ocurre entre los meses de septiembre y noviembre, y su recolección se realiza entre 8-20 días después de su floración⁽³⁾

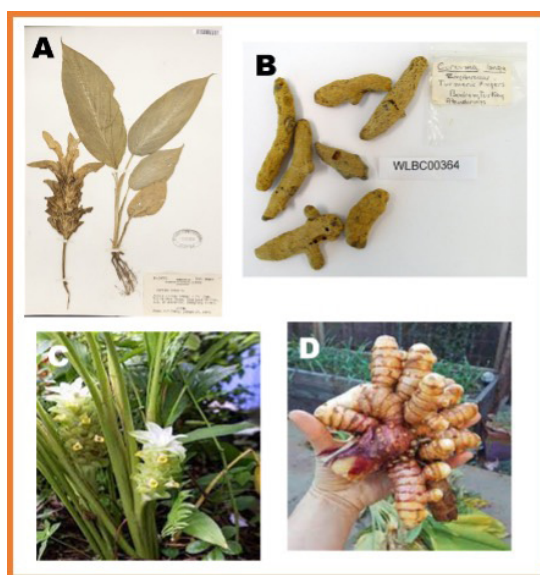


Figura 1. Partes de *C. longa*. A) hojas y flores secas, B) rizomas secos, C) flores, D) rizomas. Imágenes tomadas de: <https://tropicos.org/> , consultado el: 10/11/2023.

C. longa se cultiva principalmente en países como: India, Bangladesh, China, Tailandia, Camboya, Indonesia, Malasia y Filipinas. En la actualidad, se pueden localizar cultivos en regiones como África y América, aunque el dominio comercial continúa perteneciendo a India y el sureste de Asia^(1,3).

Las principales aplicaciones de los rizomas de *C. longa* incluyen su uso como condimento y colorante alimentario, colorante textil y de algunas pieles, en aromaterapia y en tratamiento cosméticos⁽⁹⁾.

Usos de *Curcuma longa* en la medicina tradicional

En la medicina tradicional, sus principales usos han sido para el tratamiento de afecciones como el dolor estomacal, la tos, los resfriados, las afecciones musculares y articulares, los desórdenes dérmicos o como estrategia antienvjecimiento, las heridas dérmicas de pacientes diabéticos, la sinusitis, enfermedades biliares, la ictericia, los padecimientos hepáticos, entre otros. Todas estas propiedades se han observado a partir del consumo de preparados de los rizomas en jugos frescos y decocciones con agua o leche^(3,9).

Se ha comprobado que el potencial farmacológico de *C. longa* se atribuye principalmente a los rizomas de la planta, y como se ha reportado más recientemente, al aprovechamiento de los aceites esenciales provenientes de las hojas y flores⁽³⁾. Estas propiedades se reflejan en el uso de los rizomas para tratar padecimientos como dermatitis, inflamación, cáncer, altos niveles de colesterol, artritis, psoriasis, enfermedades hepatobiliares, úlceras gástricas y pépticas. También se ha demostrado que promueve la renovación y circulación sanguínea, y que posee efectos antimicrobianos, antivirales y antioxidantes (Fig. 2)^(1,10).

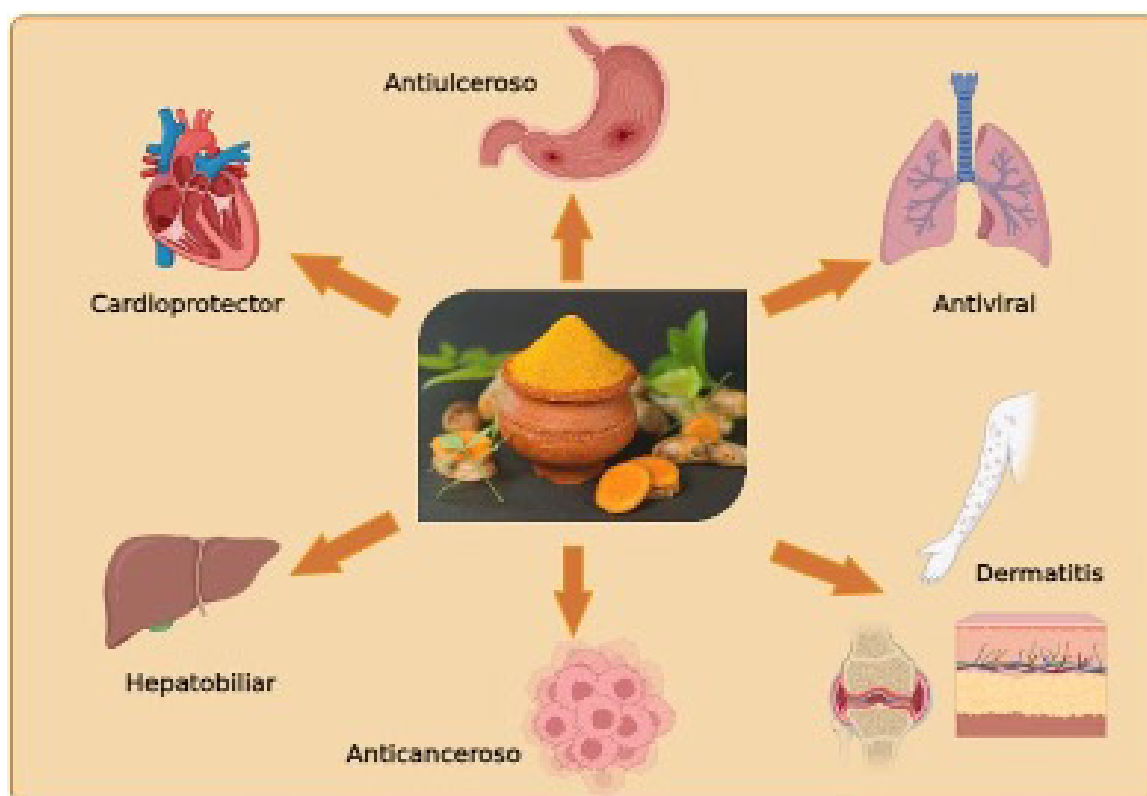


Figura 2. Propiedades farmacológicas de *C. longa*.

Creado con: [BioRender.com](https://www.biorender.com)

En el estudio sistemático de los efectos curativos de los rizomas de *C. longa*, se ha analizado la actividad biológica de extractos alcohólicos y acuosos de la planta; encontrando efectos biológicos de tipo citotóxicos, bactericidas, cicatrizantes, antiinflamatorios y antioxidantes. La preparación de estos extractos se ha realizado a partir de maceraciones de los rizomas pulverizados con disolventes de mediana a alta polaridad, destacando el uso de acetato de etilo, etanol, metanol y agua; retomando las preparaciones ancestrales de la medicina ayurvédica⁽³⁾. Los primeros hallazgos de los efectos antineoplásicos de la curcumina fueron reportados en 1985, Kuttan y colaboradores encontraron que los extractos etanólicos de *C. longa* mostraron un efecto citotóxico sobre células de linfocitos leucémicos aislados de pacientes⁽¹¹⁾.

Fitoquímica de *Curcuma longa*

La composición química de los rizomas de *C. longa* se caracteriza por presentar compuestos de tipo polifenol, sesquiterpenos, diterpenos, triterpenos, esteroides y algunos alcaloides. El color amarillo característico de los rizomas se debe a la presencia de metabolitos conocidos como curcuminoides, que son los compuestos mayoritarios en esta especie y representan alrededor del 2-9% del peso de la droga vegetal^(1,3,12). Los cuatro curcuminoides mayoritarios aislados de los rizomas son la curcumina (componente principal), demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina y en menor proporción la ciclocurcumina (Fig. 3)^(1,3).

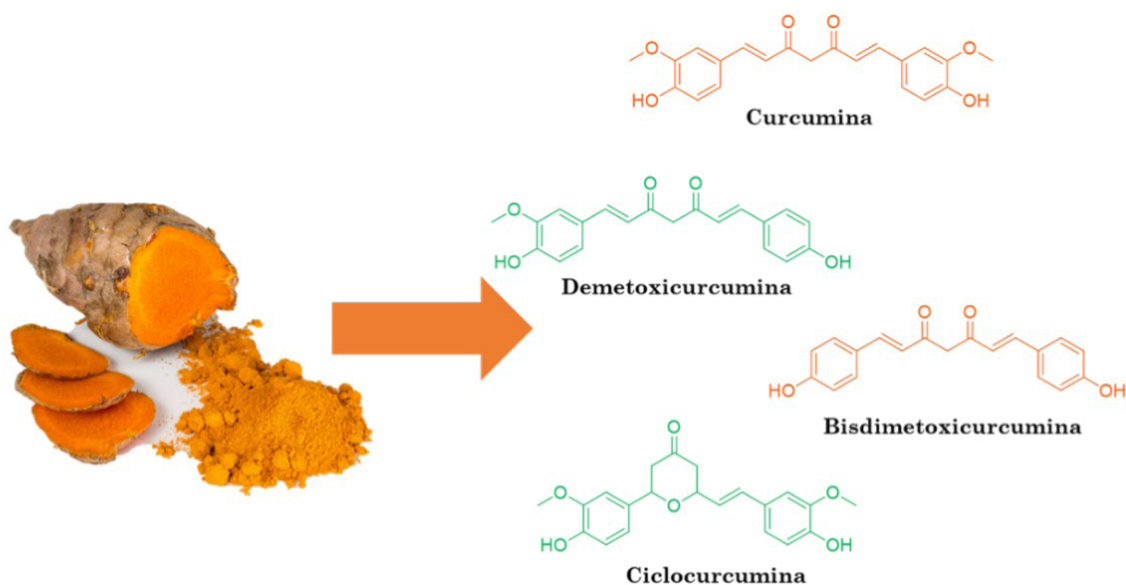


Figura 3. Estructura química de los principales metabolitos aislados de los rizomas de *C. longa*.

Extracción de Curcumina

La curcumina es un compuesto de tipo polifenol diarilheptanoide que se ha aislado de manera convencional a través de los extractos obtenidos a partir de maceraciones del pulverizado de los rizomas con acetato de etilo, y finalmente separando los metabolitos mediante cromatografía en columna con gel de sílice, eluida con una mezcla de hexano:cloroformo^(3,11,12). También se han reportado distintas técnicas de extracción como percolaciones, ultrasonificación, fluidos supercríticos y pretratamientos enzimáticos⁽³⁾.

Efecto de la curcumina en líneas celulares de cáncer de próstata y propiedades farmacocinéticas. La actividad anticancerígena de la curcumina ha sido ampliamente documentada en líneas celulares de cáncer de próstata. Los principales procesos en los que tiene efecto son: mutagénesis, expresión de oncogenes, regulación del ciclo celular, apoptosis y metástasis⁽¹³⁾ Algunos de los efectos anticancerosos de la curcumina se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Efectos terapéuticos de la curcumina reportados en cáncer de próstata.

Tipo de neoplasia	Modelo biológico	Características de línea celular/Subtipo de neoplasia	Posibles blancos terapéuticos involucrados	Efectos terapéuticos	Referencia
Cáncer de próstata	Células LNCaP xenoinjerto en ratones	Carcinoma de próstata metastásico	Inhibición de la proteína Bcl-2	Supresión de la proliferación celular e inducción de apoptosis	(14)
	Células PC-3 xenoinjerto en ratones	Carcinoma independiente de andrógenos	Inhibición de la proteína cinasa IκB-	Inhibición del proceso metastásico mediante la inhibición de la expresión de citocinas inflamatorias αCXCL1 y CXCL2	(15)
	Células LNCaP	Carcinoma de próstata metastásico, dependiente de andrógenos	Inhibición de la expresión de pGL3-PSA	Inhibición de la expresión del receptor de andrógenos	(16)
	Células DU-145	Carcinoma independiente de andrógenos	Activación de AP-1	Inhibición de los productos genéticos regulados por ^b NF-κB	(17)

^aCXCL: Ligando de quimiocinas, ^bNF-KB: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas, pGL3-PSA: Promotor de luciferasa-antígeno prostático específico, AP-1: Proteína activadora 1.

En cuanto a las características farmacocinéticas y de biodisponibilidad de la curcumina, se ha encontrado que es inestable en valores altos de pH, degradándose a ácido ferúlico y ferulometano. Sin embargo, a valores ácidos de pH, como en el estómago o intestino delgado, es estable. Debido a su alta solubilidad en grasas, permite una absorción intestinal de alrededor del 65% de la dosis administrada. La biotransformación de la curcumina se caracteriza por la formación de dihidrocurcumina y tetrahidrocurcumina, las cuales finalmente se conjugan con monoglucurónidos. Además, se ha observado que alrededor del 60% se excreta mediante la bilis después de 5 horas de su administración⁽¹²⁾.

Debido a las propiedades farmacocinéticas antes mencionadas, se han reportado ensayos clínicos donde se analiza las desventajas de la molécula de curcumina en su administración a seres humanos. En 2001, Cheng y colaboradores realizaron un estudio en pacientes con diferentes tipos de neoplasias, administrando de manera oral concentraciones de curcumina de 500, 1000, 2000, 4000, 8000 y 1200 mg por día, durante 3 meses. Los resultados mostraron que la concentración sérica de curcumina apenas fue posible de detectar (concentración de 1.77 μM), lo que sugiere una baja absorción del metabolito y

por ende una menor biodisponibilidad⁽¹⁸⁾.

Es por ello que, en las últimas décadas el principal interés científico ha sido proponer derivados sintéticos de la curcumina que mejoren su biodisponibilidad y su actividad farmacológica, así como obtener más información sobre su actividad antiproliferativa y antitumoral.

Análogos naturales de curcumina y su actividad citotóxica

A partir de la determinación estructural de la curcumina, se ha establecido que esta molécula posee simetría química con dos grupos arilo sustituidos y unidos mediante una cadena de 4 carbonos con un grupo dicetona α , β -insaturada. Estos grupos funcionales son susceptibles de experimentar modificaciones químicas con relativa facilidad⁽⁹⁾.

Al comenzar a plantear posibles modificaciones químicas en los grupos funcionales con mayor reactividad en la curcumina, se realizaron diversos estudios sobre la actividad citotóxica de análogos naturales de este metabolito, los cuales incluyen a la demetoxicurcumina y la bisdemetoxicurcumina (Fig.3)⁽¹⁹⁾.

En 2010, Yodkeeree y colaboradores descubrieron que demetoxicurcumina podría regular la expresión de moléculas de degradación de matriz extracelular como las metaloproteinasas (MMP-9), moléculas de adhesión, como (ICAM-1) y el receptor de quimiocina 4 (CXCR4) en células de cáncer de mama, lo que inhibió la invasión y metástasis de las células neoplásicas⁽²⁰⁾. Por su parte, la bisdemetoxicurcumina tiene efectos antitumorales a través de la inhibición de la proliferación, invasión, metástasis celular y crecimiento tumoral, e inducción de apoptosis en células cancerosas. La bisdemetoxicurcumina reduce significativamente la unión celular a matrigel y fibronectina, y puede aumentar hasta en 4 veces más las células T CD8+ intratumorales en modelos murinos de cáncer de vejiga^(20,21).

En numerosos estudios se ha informado que la bisdemetoxicurcumina posee una actividad citotóxica más potente que la curcumina y la demetoxicurcumina, lo que podría atribuirse a

la mayor estabilidad causada por la ausencia de grupos metoxilo en los anillos de benceno. Por lo anterior, se sugiere que el grupo metoxilo del anillo de benceno está relacionado con la autooxidación, por lo que la reducción del grupo metoxilo podría mejorar la estabilidad⁽¹⁹⁾.

Derivados sintéticos de curcumina y su actividad citotóxica en células de cáncer de próstata.

El desarrollo de nuevas moléculas derivadas de la curcumina ha permitido mejorar su efecto farmacológico en células cancerosas. Se han realizado algunos reportes del efecto citotóxico de derivados de curcumina con el fin de encontrar un agente que sea capaz de aumentar la estabilidad, la actividad citotóxica y la selectividad.

Es importante señalar que el desarrollo de nuevos derivados de curcumina se ha centrado en obtener compuestos con una actividad citotóxica mayor a la de la curcumina⁽¹³⁾.

De manera general, se ha observado que aquellos derivados de curcumina que presentan un alto grado de metilaciones, insaturaciones y un menor grado de hidrogenación, pueden tener una mayor citotoxicidad en células cancerosas⁽⁹⁾.

Se ha demostrado que las metilaciones de la curcumina incrementan la degradación del receptor de andrógenos (RA) en células de cáncer de próstata. En un análisis de relación estructura-actividad (SAR) con respecto al receptor de andrógenos, se postula que la presencia de una β -dicetona y un sustituyente coplanar donador de hidrógenos son los responsables de la actividad antiandrogénica de dichas moléculas en el tratamiento de cáncer de próstata⁽¹³⁾.

En 2015, Elías y colaboradores informaron la síntesis de derivados de curcumina con diferentes metilaciones en los alcoholes de los anillos de benceno y adiciones de grupos éster en el protón entre los dos grupos carbonilo (Fig. 4 Compuestos A). Estos derivados demostraron tener un mayor efecto citotóxico en las células PC-3 con valores de concentración inhibitoria al 50% (CI_{50}) de 1 μ M a 7.07 μ M⁽²²⁾.

Recientemente, se ha informado sobre la síntesis de derivados de curcumina de tipo piridina (Fig. 4 Compuestos B), los cuales han mostrado una CI_{50} aproximadamente 20 veces más baja ($0.49 \mu M$ - $4.99 \mu M$) que el de la curcumina ($16.99 \mu M$) en células de cáncer de próstata CWR-22Rv1, las cuales expresan al RA(13,23). Estos derivados de tipo piridina, resultan ser bastante interesantes debido a que las modificaciones realizadas sobre el anillo de fenol permiten conservar la planitud del anillo y la aromaticidad del nuevo anillo de piridina provee a la molécula de un mayor número de carbonos insaturados, continuando con la teoría de que la presencia de estos grupos mejora la actividad citotóxica.

De igual forma, los derivados de curcumina que contienen sustituyentes de tipo sulfonas (Fig. 4 Compuestos C), han sido evaluados en células PC-3 independientes del RA y los valores obtenidos de CI_{50} son de alrededor de $0.72 \mu M$ a $1.73 \mu M$ (13,24). Es de gran importancia recalcar que, hasta el momento, los derivados que han mostrado mejores resultados en el análisis de SAR son aquellos de tipo sulfonas, donde la reactividad del anillo de fenol se conserva y la modificación del grupo dicetona puede estar proporcionando una nueva conformación a la molécula, haciéndola biológicamente más activa, lo cual se ve reflejado en los valores de CI_{50} en células de PC-3.

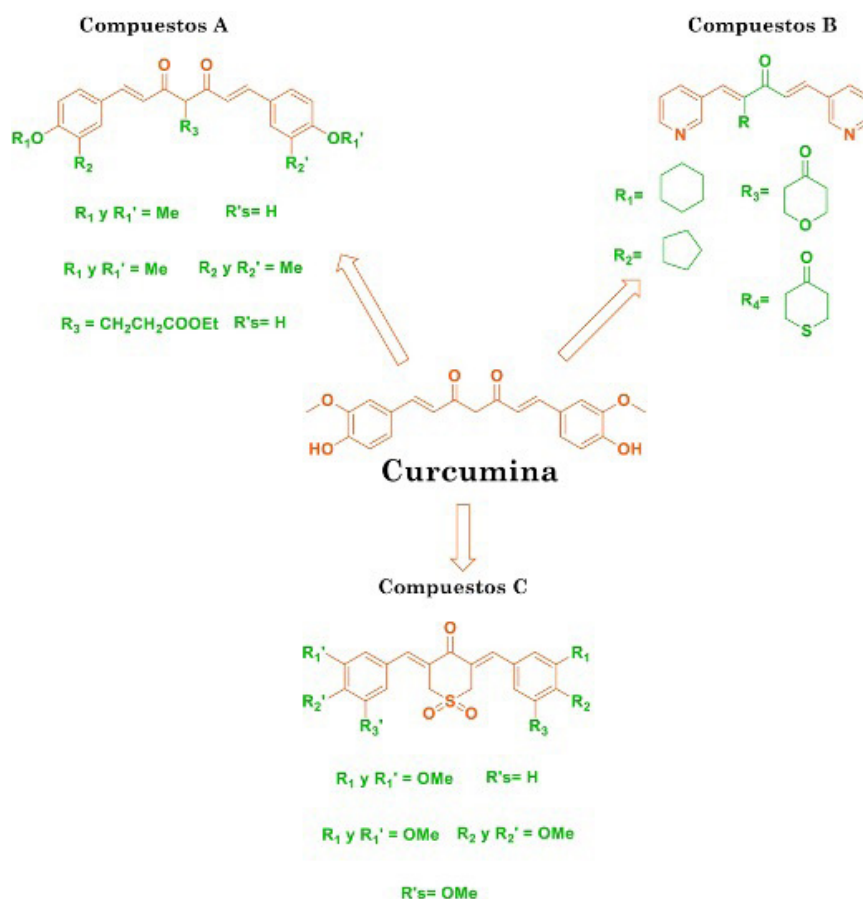


Figura 4. Derivados sintéticos de curcumina. Compuestos A. Derivados metilados, Compuestos B. Derivados de tipo piridina y Compuestos C. Derivados de tipo sulfonas.

El mecanismo de acción de los derivados de la curcumina en cáncer de próstata puede involucrar los procesos de mutagénesis, expresión de oncogenes, regulación del ciclo celular, apoptosis y metástasis^(6,13,23,24).

Derivados sintéticos de curcumina y su solubilidad

Por otro lado, se ha reportado la adición de polímeros a los grupos hidroxilo de los anillos de fenol en la curcumina, como lo es el caso del polietilenglicol (PEG) 35000, logrando una mayor solubilidad en agua en comparación con la curcumina (solubilidad del derivado 1 µM/L)^(19,25).

De manera similar, se ha reportado la adición de sustituyentes en la cadena de dicetona con el objetivo de modificar la solubilidad de la curcumina. Se han añadido residuos de derivados de ácidos carboxílicos en la posición 2 de la 1,3-dicetona, logrando una mayor solubilidad acuosa y un mejor tiempo de vida media a nivel sistémico, además de una mayor actividad citotóxica tanto en células cancerosas como en células sanas^(19,26). Por lo tanto, es importante continuar con las modificaciones estructurales para mejorar la solubilidad, adicionando polímeros que no resulten tóxicos para las células sanas y que además permitan una mayor estabilidad de los derivados sintéticos de curcumina.

Conclusión

La curcumina posee efectos citotóxicos de gran relevancia en el cáncer de próstata. Sin embargo, su baja solubilidad ha impedido el desarrollo de un fármaco adecuado para el tratamiento de este tipo de cáncer. Por lo tanto, los derivados sintéticos de la curcumina son ideales para mejorar la solubilidad, estabilidad, selectividad y efecto citotóxico. De acuerdo con esta revisión, los derivados sintéticos de curcumina deben respetar la premisa de tener sustituyentes coplanares, mayor grado de metilaciones en los grupos fenol, mayor número de insaturaciones y modificaciones entre los grupos dicetona, siendo los derivados tipo sulfonas los que han mostrado la mejor SAR en la citotoxicidad en líneas celulares de cáncer de próstata. Aunque se han sintetizado varios derivados de curcumina, es necesario continuar con la síntesis de nuevos análogos para mejorar tanto las deficiencias farmacocinéticas como para continuar con el estudio de los mecanismos de acción propuestos en el cáncer de próstata (inhibición de la expresión de los receptores de andrógenos, del NF-κB o de la inhibición del proceso de metástasis) o establecer nuevos blancos farmacológicos para este tipo de cáncer.

Contribuciones de los autores

Noemi Silva-Jiménez, análisis de información y redacción del manuscrito. Mariano Martínez-Vázquez, recursos y revisión. Leticia Rocha-Zavaleta, recursos y revisión. Mariana Segovia-Mendoza, revisión y corrección. Janice García-Quiroz, revisión y corrección. Guadalupe Esther-Ángeles López, revisión y corrección.

Financiamiento.

No aplica

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Iweala EJ, Uche ME, Dike ED, Etumnu LR, Dokunmu TM, Oluwapelumi AE, et al. *Curcuma longa* (Turmeric): Ethnomedicinal uses, phytochemistry, pharmacological activities and toxicity profiles—A review. *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*. 2023; 6:100222.
- OMS. Estrategia sobre medicina tradicional 2002-2005. WHO/ EDM/TRM2002.1. 2003.
- Agarwal S, Mishra R, Gupta AK, Gupta A. Turmeric: isolation and synthesis of important biological molecules. En: *Synthesis of Medicinal Agents from Plants*. Elsevier; 2018. p. 105–25.
- Wang L, Lu B, He M, Wang Y, Wang Z, Du L. Prostate Cancer Incidence and Mortality: Global Status and Temporal Trends in 89 Countries From 2000 to 2019. *Front Public Health*. 2022;10.
- Islas Pérez LÁ, Martínez Reséndiz Jorge Ignacio, Ruíz Hernández A, Ruvalcaba Ledezma Jesús Carlos, Benítez Medina A, Beltrán Rodríguez MG, et al. Epidemiología del cáncer de próstata, sus determinantes y prevención. *Journal of negative & no positive results*. 2020; 5(9):1010–22.
- Termini D, Den Hartogh DJ, Jaglanian A, Tsiani E. Curcumin against Prostate Cancer: Current Evidence. *Biomolecules*. 2020; 10(11):1536.
- Dorai T, Gehani N, Katz A. Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer—I. curcumin induces apoptosis in both androgen-dependent and androgen-independent prostate cancer cells. *Prostate Cancer Prostatic Disease*. 2000; 3(2):84–93.
- Pan-On S, Dilokthornsakul P, Tiyafoonchai W. Trends in advanced oral drug delivery system for curcumin: A systematic review. *Journal of Controlled Release*. 2022; 348:335–45.
- Omosa LK, Midiwo JO, Kuete V. *Curcuma longa*. En: *Medicinal Spices and Vegetables from Africa*. Elsevier; 2017. p. 425–35.
- Vaidya ADB, Amonkar AJ, Bhatt NS, Parikh PM. Complementary and alternative medicine for cancer care in India: Basic and clinical perspective. En: *Alternative and Complementary Therapies for Cancer: Integrative Approaches and Discovery of Conventional Drugs*. Springer US; 2010. p. 31–82.
- Kuttan R, Bhanumathy P, Nirmala K, George MC. Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*). *Cancer Letters*. 1985; 29(2):197–202.
- Mesa MD, Ramírez Tortosa MC, Aguilera CM, Ramírez Boscá A, GIL A. Efectos farmacológicos y nutricionales de los extractos de *Curcuma longa* L. y de los cucuminoides. *Ars Pharmaceutica*. 2000; 41(3):307–21.
- Mbese Z, Khwaza V, Aderibigbe BA. Curcumin and Its Derivatives as Potential Therapeutic Agents in Prostate, Colon and Breast Cancers. *Molecules*. 2019; 24(23):4386.
- Dorai T, Cao Y, Dorai B, Buttyan R, Katz AE. Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer. III. Curcumin inhibits proliferation, induces apoptosis, and inhibits angiogenesis of LNCaP prostate cancer cells in vivo. *Prostate*. 2001; 47(4):293–303.
- Killian PH, Kronski E, Michalik KM, Barbieri O, Astigiano S, Sommerhoff CP, et al. Curcumin inhibits prostate cancer metastasis in vivo by targeting the inflammatory cytokines CXCL1 and -2. *Carcinogenesis*. 2012; 33(12):2507–19.
- Mukhopadhyay A, Bueso-Ramos C, Chatterjee D, Pantazis P, Aggarwal BB. Curcumin downregulates cell survival mechanisms in human prostate cancer cell lines. *Oncogene*. 2001;20(52):7597–609.
- Yang L, Chen L, Meng B, Suo J, Wang H, Xie H, et al. The effect of curcumin on proliferation and apoptosis in LNCaP prostate cancer cells. *Chinese Journal of Clinical Oncology*. 2006; 3(1):55–60.
- Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Research*. 2001; 21(4B):2895–900.
- Zhao S, Pi C, Ye Y, Zhao L, Wei Y. Recent advances of analogues of curcumin for treatment of cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019; 180:524–35.
- Yodkeeree S, Ampasavate C, Sung B, Aggarwal BB, Limtrakul P. Demethoxycurcumin suppresses migration and invasion of MDA-

- MB-231 human breast cancer cell line. *European Journal of Pharmacology*. 2010; 627(1–3):8–15.
21. Shao Y, Zhu W, Da J, Xu M, Wang Y, Zhou J, et al. Bisdemethoxycurcumin in combination with alpha-PD-L1 antibody boosts immune response against bladder cancer. *Onco Targets and Therapy*. 2017; 10:2675–83.
 22. Elias G, Jacob J, Hareeshbabu E, Mathew B, Krishnan B, Krishnakumar K. Curcumin: Transforming the spice to a wonder drug. *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*. 2015; 6(7):2671–80.
 23. Zhou DY, Zhao SQ, Du ZY, Zheng X, Zhang K. Pyridine analogues of curcumin exhibit high activity for inhibiting CWR-22Rv1 human prostate cancer cell growth and androgen receptor activation. *Oncology Letters*. 2016; 11(6):4160–6.
 24. Zhang Q, Li D, Liu Y, Wang H, Zhang C, Huang H, et al. Potential anticancer activity of curcumin analogs containing sulfone on human cancer cells. *Archives of Biological Science*. 2016; 68(1):125–33.
 25. Murphy CJ, Tang H, Van Kirk EA, Shen Y, Murdoch WJ. Reproductive effects of a pegylated curcumin. *Reproductive Toxicology*. 2012; 34(1):120–4.
 26. Wu JZ, Wang C, Cai YP, Yang Shu Lin, Zheng Xiao Yong, Chou Pei Hong, et al. Synthesis, Crystal Structure, Antibacterial and Anti-tumor Properties of Mono-carbonyl Analogues of Curcumin. *Chinese Journal of Organic Chemistry*. 2010; 30:884-9.

Tratamiento Farmacológico y Cambios en el Estilo de Vida en el Síndrome de Ovario Poliquístico

Cynthia Irene Aldama-Salinas¹, Luis M. Montaña², Verónica Díaz-Hernández^{3*}.

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v3i1.9> Ciudad de México

Resumen

El síndrome de ovario poliquístico es una disfunción endócrino-metabólica que presenta diferentes cuadros sintomatológicos y alteraciones clínicas, lo que ha complicado llegar a un consenso sobre su diagnóstico. Además, estas discrepancias dificultan conocer con exactitud su prevalencia, pues varía del 4 al 16%. Esta heterogeneidad también impide llegar a un acuerdo sobre el tratamiento correcto para el síndrome de ovario poliquístico. Dependiendo del cuadro sintomatológico de cada paciente, sus necesidades y comorbilidades, los especialistas deben prescribir un tratamiento diferente. En este trabajo se realizó una revisión bibliográfica para describir los fenotipos y prevalencia del síndrome de ovario poliquístico, su etiología y fisiología, así como los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos. Se evidencia que promover los cambios en el estilo de vida como tratamiento de primera línea es muy importante, ya que varios estudios puntualizan la relevancia de una dieta equilibrada y ejercicio para lidiar con la sintomatología del síndrome de ovario poliquístico. Es prioritario identificar las barreras de cada paciente y, de ser posible, generar estrategias para incentivar cambios y lograr modificar el estilo de vida a largo plazo.

Palabras clave:

Hiperandrogenismo, disfunción ovárica, ovario poliquístico, hirsutismo, tratamiento SOP, estilo de vida SOP.

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine-metabolic dysfunction that presents different symptomatological conditions and clinical alterations, making it difficult to reach a consensus on its diagnosis. Furthermore, these discrepancies prevent us from precisely calculating its prevalence, as estimates vary from 4 to 16%. This heterogeneity also hinders reaching an agreement on the correct treatment for PCOS.

Depending on each patient's symptoms, and their needs and comorbidities, specialists must prescribe different treatments. In this work, a bibliographic review was carried out to describe the phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome, its etiology, and physiology, as well as pharmacological and non-pharmacological treatments.

Evidently, it is very important to promote lifestyle changes as first-line treatment, as several studies point out the effectiveness of a balanced diet and exercise when dealing with the symptoms of polycystic ovary syndrome. Most importantly, the shortcomings of each patient must be identified in order to generate strategies to encourage changes and achieve long-term lifestyle modifications, where possible.

Key words:

Hyperandrogenism, ovarian dysfunction, polycystic vary, hirsutism, PCOS treatment, PCOS lifestyle

¹ Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, Universidad Nacional Autónoma de México, Cd. Mx, México.

² Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Cd. Mx., México.

³ Departamento de Embriología y Genética, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Cd. Mx, México.

*Autor de correspondencia: Dra. Verónica Díaz-Hernández E-mail: roveazdih@yahoo.com.mx

Luis Manuel Montaña Ramírez ORCID 0000-0002-8329-4918

Introducción

En 1935 Stein y Leventhal describieron la presencia de ovarios poliquísticos, hirsutismo y oligomenorrea en varios pacientes, vinculando clínicamente lo que anteriormente habían sido características aparentemente no relacionadas. Este es el primer reporte médico del síndrome de ovario poliquístico (SOP), desde entonces, se ha estudiado su fisiopatología, etiología y tratamientos eficaces ⁽¹⁾.

El SOP es el trastorno endocrino-metabólico más común en mujeres en edad reproductiva (afectando a un 6-12%) y causante más frecuente de infertilidad oligoovulatoria ⁽²⁾. A pesar de esto, es una enfermedad que se encuentra subdiagnosticada y muchos profesionales de la salud no tienen una comprensión clara de la alteración ⁽¹⁾.

Entre los síntomas más significativos y de mayor impacto sobre las pacientes se encuentra la anovulación crónica, amenorrea, oligomenorrea, hiperandrogenismo, piel grasa, seborrea, acné, hirsutismo, calvicie androgénica, acantosis nigricans y subfertilidad asociada con la disfunción ovulatoria ⁽³⁾. Además, se asocian comorbilidades como la obesidad que afecta entre el 30% y 60% de las mujeres con SOP. La mayoría de las pacientes muestran resistencia crónica a la insulina e hiperinsulinemia, teniendo más riesgo de sufrir intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Estas comorbilidades aumentan la probabilidad de función vascular anormal, consecuentemente aumenta el riesgo de hipertensión, accidentes cerebrovasculares y trombosis venosa profunda. Asimismo, tienen más riesgo de desarrollar síndrome metabólico, el cual a su vez aumenta la probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Las pacientes también pueden llegar a sufrir hiperplasia endometrial y cáncer de ovario. Además, aquellas con niveles altos de andrógenos tienen más probabilidad de desarrollar ansiedad y depresión ⁽¹⁾. En esta revisión se recopiló información relevante sobre los fenotipos y prevalencia del SOP. Se describe la etiología y fisiopatología, así como el tipo de tratamientos farmacológicos, aunado a los

beneficios que se obtienen al realizar cambios de estilo de vida en las pacientes con SOP. El trabajo cuenta con una sección de perspectiva donde se refieren cinco puntos importantes para identificar las barreras que impiden que las pacientes puedan realizar cambios saludables (implementación de alimentación saludable y realizar ejercicio de forma regular), identificándolas se pueden establecer metas a corto y largo plazo.

Metodología

Se buscaron artículos científicos originales y revisiones sobre el SOP, de no más de diez años de antigüedad, en motores de búsqueda como NCBI (PubMed), Science Direct, Scielo, Google Research y Redalyc utilizando las siguientes palabras clave: "síndrome de ovario poliquístico tratamiento", "síndrome de ovario poliquístico estilo de vida", "síndrome de ovario poliquístico prevalencia", "síndrome de ovario poliquístico México", "lifestyle changes PCOS", "Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) prevalence", "PCOS Mexico", "PCOS pathophysiology", "PCOS physiology" "PCOS etiology", Lifestyle for PCOS, "pharmacological treatment PCOS". Los artículos fueron revisados y discutidos por los autores con la finalidad de organizar y priorizar los de relevancia para esta revisión.

Resultados

Fenotipos del sop

Como se mencionó anteriormente, quienes lo padecen puede presentar hiperandrogenismo, alteraciones menstruales y ovarios con la presencia de quistes, sin embargo, no todos los signos se presentan al mismo tiempo, por lo que se consideran cuatro fenotipos que se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Carmona-Ruíz et al ⁽⁴⁾ considera como referencia la prevalencia de 6% de síndrome de ovario poliquístico en la población general, con intervalo de confianza (IC) de 95% para estimar un tamaño de muestra de 240 pacientes españolas. Zhao et al ⁽⁵⁾ tienen un tamaño de muestra de 647 pacientes chinas, intervalo de confianza de 95%. OP: ovarios poliquísticos, x: presente.

Prevalencia y fenotipos del SOP según el consenso de Rotterdam 2003					
Fenotipo	Hiperandrogenismo	Disfunción ovárica	OP por ecografía	Prevalencia %	
				Carmona-Ruíz et al ⁽⁴⁾	Zhao et al ⁽⁵⁾
A "completo" (clásico)	X	X	X	40.85	63.21
B (clásico)	X	X		25.35	9
C "ovulatorio"	X		X	8.45	15.6
D no hiperandrogénico"		X	X	25.35	12.9

- a. **Hiperandrogenismo:** Hace referencia a concentraciones altas de andrógenos en circulación cuyo signo clínico más común es el hirsutismo, caracterizado por el exceso de pelos terminales (crecen más de 5 mm de largo) con distribución de patrón masculino (labio superior, mentón, cuello, parte superior del pecho, abdomen, espalda, brazos, muslos y parte inferior del dorso) ⁽¹⁾. Otras evidencias son la presencia de acné y calvicie de patrón masculino ⁽²⁾. A nivel bioquímico se considera hiperandrogenismo al incremento de testosterona libre en circulación, en caso de que los niveles sean normales se puede considerar la concentración de androstenediona (DHEA) o sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) (tabla 2) ⁽⁶⁾.

Tabla 2. Tabla 2. En mujeres, se muestran los límites superiores de andrógenos en circulación.

Referencias de límites superiores de andrógenos	
Testosterona total	60 ng/dL,
Androstenediona	>3 ng/mL
DHEA	<9 ng/mL
DHEAS	<2.5 mcg/ mL

- b. **Disfunción ovárica:** La mayoría de las mujeres con SOP presentan oligo-anovulación la cual se evidencia por la periodicidad del ciclo menstrual, es decir ciclos menstruales ≥ 45 o ≤ 21 días, o sangrados uterinos anormales ⁽⁷⁾. En la mayoría de los casos corresponde a oligomenorrea o amenorrea ^(8, 6).
- c. **Ovarios poliquísticos por ecografía:** Se define por la presencia de al menos un ovario con un volumen ovárico superior a 10 cm³ y/o la presencia de 12 o más folículos antrales de un diámetro de 2-9 mm ⁽⁷⁾. A través de ecografías 2D o 3D se contabilizan los folículos por cuadrículas. Los valores umbral propuestos para el volumen ovárico presente en el SOP son diversos (6.4 ml, 6.7 ml, 7.0 ml, 7.5 ml) y difieren con el volumen ovárico superior a 10 cm³ propuesto por el consenso de Rotterdam. Estos valores diferentes pueden depender de las características clínicas y metabólicas variables de las poblaciones estudiadas, particularmente de la edad, origen étnico, el índice de masa corporal y los niveles de insulina. Mediante ecografía 3D también se puede evaluar el volumen estromal y el aumento de la vascularización. Ya que estos se encuentran relacionados con el volumen ovárico, se ha propuesto que pueden ser un buen criterio para el diagnóstico de SOP, sin embargo, aún faltan más estudios para corroborar su potencial discriminatorio entre ovarios poliquísticos y normales. Otros informes postulan que las concentraciones séricas de hormona antimülleriana (AMH) podrían ser un marcador sustituto efectivo para detectar SOP, ya que los niveles séricos de AMH son de 2 a 3 veces más altos en mujeres diagnosticadas con SOP ⁽⁶⁾. La concentración varía en diferentes estudios, de acuerdo con Dewailly et al (2011) ⁽⁹⁾ las concentraciones de AMH para considerar la presencia de SOP son >35 pmol/l. En el estudio de Casadei et al (2013) ⁽¹⁰⁾ la concentración es ≥ 33 pmol/l. Mientras que Eilertsen et al (2012) ⁽¹¹⁾ sugieren la concentración de 20 pmol/l. Esta variación se puede deber al protocolo de medición y diferencias entre las pacientes. Por lo que se requieren de ensayos confiables y reproducibles para tener una aceptación generalizada ⁽¹²⁾.

En estudios como los de Carmona-Ruiz et al ⁽⁴⁾ y Zhao et al ⁽⁵⁾ se ha examinado la distribución de los fenotipos en las pacientes diagnosticadas con SOP (Tabla 1). Sin embargo, no existe un consenso internacional para determinar la prevalencia de cada fenotipo debido a que no hay suficientes estudios para observar su distribución ⁽⁷⁾. Morán y colaboradores (2010) realizaron un estudio con 150 mujeres mexicanas en el que encontraron una prevalencia de SOP del 6% ⁽¹³⁾. En años recientes no existen estadísticas sobre la prevalencia del SOP o sobre los fenotipos prevalentes en México. Además, la prevalencia de los fenotipos de SOP puede cambiar en las pacientes a lo largo de su vida. Un estudio reciente reportó que las pacientes de 20 años tenían una prevalencia del fenotipo A del 61.4%, pero esta prevalencia bajó al 2.9% al ser evaluadas a los 50 años. En el mismo estudio, el porcentaje de mujeres sin al menos 2 criterios para ser diagnosticadas con SOP pasó de 3.2% a los 20 años a 75.5% a los 50 años. A medida que las mujeres con SOP envejecen recuperan los ciclos menstruales regulares y los niveles de andrógenos disminuyen. Del mismo modo, el volumen ovárico y el número de folículos disminuyen con el tiempo, por lo que la sintomatología puede mejorar y hasta desaparecer ⁽¹⁴⁾.

Etiología y fisiología

La etiología, así como la fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico es incierta. Sabemos que la etiología es multifactorial: incluye procesos neuroendocrinos, suprarrenales, ováricos, metabólicos, ambientales, genéticos y estilo de vida, sin embargo, no se conoce específicamente la interrelación entre estos ⁽¹⁵⁾.

Con la finalidad de aportar una integración de los procesos neuroendocrinos involucrados, a continuación, hacemos una descripción del desarrollo folicular normal y el proceso que se encuentra alterado en el SOP. Al nacer, en los ovarios se encuentran ovocitos rodeados de una capa de células de la granulosa planas, a este conjunto se le conoce como folículos primordiales. Posteriormente las células de la granulosa

adquieren una configuración cúbica, estructurando así a los folículos primarios, compuestos también por un ovocito rodeado por una zona pelúcida. Varios de estos crecen: adquieren más de una capa de células granulosas y se forma la membrana granulosa con receptores para la hormona foliculoestimulante (FSH), también inicia la diferenciación de las células de la teca interna con receptores para la hormona luteinizante (LH), y la teca externa con células de tejido conectivo. Además, en estos folículos en crecimiento comienzan a aparecer cavidades antrales llenas de líquido folicular. Muchos folículos se pierden por atresia durante estas fases de crecimiento ⁽¹⁶⁾.

En el cerebro, diversos estímulos inducen al hipotálamo a producir hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) la cual es liberada por secreciones pulsátiles. La GnRH es transportada al lóbulo anterior de la hipófisis, donde estimula la liberación de las glucoproteínas LH y FSH hacia los ovarios. La FSH estimula el desarrollo folicular mientras que la LH desencadena la ovulación y promueve la producción de progesterona por parte del cuerpo lúteo. En cada ciclo reproductor, la FSH induce el crecimiento de 20-50 folículos. La FSH llega a su receptor en las células de la granulosa donde promueve la expresión de la aromatasa. La LH también llega a su receptor en la teca interna donde promueve la síntesis de testosterona. Posteriormente, la testosterona ingresa a las células de la granulosa donde, a través de la enzima aromatasa, se convierte en 17 β -estradiol ⁽¹⁷⁾. A causa de todo el estradiol que se está produciendo en el ovario se genera un pico de estrógenos que provoca que solo uno de todos los folículos en crecimiento llegue a madurar, el cual será llamado folículo terciario o de De Graaf. A su vez el estradiol presente en el folículo de De Graaf promueve la formación de receptores de LH en las células de la granulosa, estos receptores permitirán que el folículo responda al pico de LH que dará paso a la ovulación. Además, los niveles elevados de estradiol engrandecen el endometrio. El pico de LH provoca que el folículo crezca hasta su máximo tamaño y que el líquido folicular se acumule en un solo antro. Aproximadamente 16 a 24 horas después del pico de LH ocurre la ovulación. El líquido antral y el ovocito junto con su corona radiada son expulsados hacia la trompa uterina para ser fecundado o en su defecto morir ⁽¹⁸⁾.

Después de la ovulación, las células tecales y las células de la granulosa se mezclan y se convierten en células del cuerpo lúteo, este proceso es llamado luteinización. Estas células comienzan a producir progesterona, estrógenos e inhibina. La progesterona interrumpe las secreciones pulsátiles de GnRH, por lo tanto, de FSH y LH; y continúa preparando al endometrio para el embarazo. El cuerpo lúteo tiene un tiempo de vida de 12-14 días aproximadamente, si no se produce el embarazo en este tiempo degenera y sus restos son llamados cuerpo blanco o cuerpo *albicans*. Debido a su inactividad disminuye la producción de progesterona y estrógenos lo cual provoca que aumente la secreción de FSH y LH. Además, la falta de progesterona provoca que las células superficiales del endometrio mueran. Aproximadamente dos días después de que el cuerpo lúteo se degenera, la capa funcional del endometrio se desprende y comienza la menstruación ⁽¹⁸⁾.

En el caso de los ovarios de pacientes con SOP se observan algunas variaciones: los niveles de LH liberados por la hipófisis son relativamente más altos que los niveles de FSH debido a un incremento en la amplitud y frecuencia de los pulsos de LH. Estos niveles altos sobreestiman a las células de la teca, lo que provoca una mayor concentración de andrógenos libres en los ovarios ⁽¹⁾. Esta es la causa del hiperandrogenismo que genera hirsutismo y acné (Figura 1). Asimismo, la gran cantidad de andrógenos disminuye la síntesis de globulina transportadora de hormona sexual (SHBG) ⁽¹⁹⁾. La menor concentración de FSH impide que los folículos ováricos se desarrollen adecuadamente y se conviertan en folículos de De Graaf, impidiendo la ovulación. Los folículos que no lograron madurar se quedan en el ovario en forma de quistes ⁽¹⁹⁾. La ausencia de ovulación impide la formación del cuerpo lúteo, lo que significa que no se produce suficiente progesterona durante la fase lútea del ciclo menstrual. Sin suficiente progesterona, los pulsos de GnRH no son inhibidos, en cambio, aumentan su frecuencia ⁽²⁰⁾. Las células secretoras de LH son más receptivas a frecuencias de pulsos más rápidas de GnRH ⁽²⁰⁾, por lo tanto, los niveles de LH

aumentan y promueven una mayor secreción de andrógenos. Esto, a su vez, perpetúa el ciclo vicioso que causa el SOP ⁽²¹⁾.

Existe una acción directa de la insulina sobre la esteroidogénesis en el ovario. La insulina liberada por el páncreas estimula a las células de la teca del ovario para aumentar la producción de andrógenos. Cuando los niveles de insulina aumentan, también lo hacen los niveles de andrógenos. En un ovario con SOP las altas cantidades de andrógenos generan resistencia a la insulina, lo que conduce a un aumento en la liberación de insulina (Figura 1). Entonces, las células de la teca aumentan su producción de andrógenos y por consiguiente hay más resistencia a la insulina ⁽¹⁾. Las mujeres con SOP presentan más riesgo de intolerancia a la glucosa y DM2. Además, la prevalencia de obesidad en mujeres con SOP es mayor que en mujeres sanas ⁽²²⁾. Los estudios en modelos animales han evidenciado que las alteraciones en el tejido adiposo pueden modificar la señalización del eje neuroendocrino. Asimismo, se postula que los altos niveles de AMH provenientes de los folículos quísticos promueven la alteración en la secreción de GnRH. Estos estudios hacen evidente que el SOP es el resultado de la alteración neuroendocrina que involucra circuitos neuronales más allá del control ovárico ⁽⁴⁾.

Por otra parte, estudios genéticos han identificado al receptor de LH/coriogonadotropina (LHCGR) y a la aromatasa codificada por CYP19A1 como genes de susceptibilidad a mutaciones para el SOP. Igualmente, se ha propuesto que una alteración en la actividad nerviosa simpática contribuye a la etiología. De hecho, muchos de los síntomas clínicos comunes incluida la hiperinsulinemia y la hiperandrogenemia, están asociados con un aumento crónico de la actividad del sistema nervioso simpático ⁽²⁰⁾.

Otros estudios discuten la importancia de considerar los factores de riesgo y los procesos biológicos que actúan a lo largo de toda la vida: bajo peso al nacer y exposición fetal a andrógenos, aumento de peso rápido postnatal, adrenarca precoz, edad temprana en el desarrollo puberal, estado de peso adulto y estilo de vida ⁽²⁰⁾.

Consecuencias de niveles altos de andrógenos en el SOP

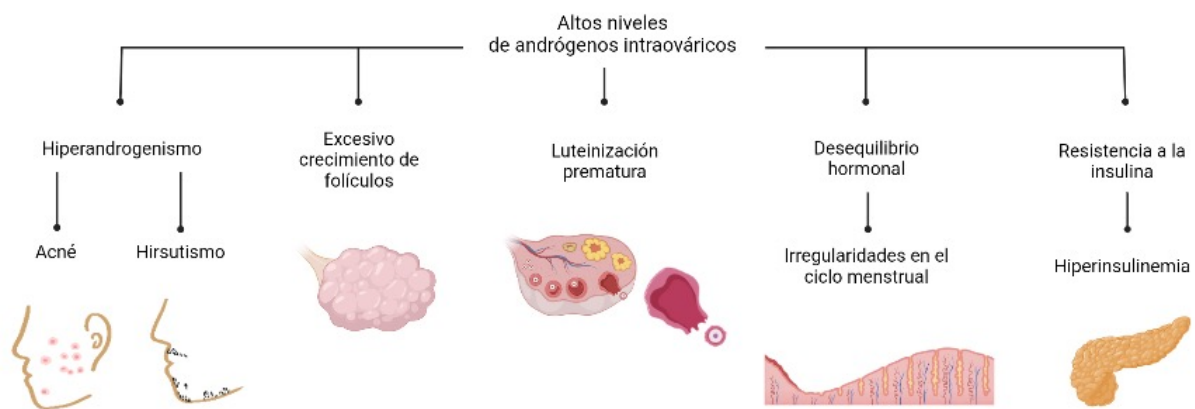


Figura 1. Consecuencias de los niveles altos de andrógenos intraováricos en el síndrome de ovario poliquístico. Elaboración propia basada en información de ^(1, 18, 20).

Tratamiento farmacológico y los beneficios del cambio de estilo de vida en el SOP

Los tratamientos para el SOP están orientados en corregir el hiperandrogenismo, los trastornos menstruales, las alteraciones metabólicas asociadas y mejorar la fertilidad. Estos tratamientos se dividen en farmacológicos y no farmacológicos.

En los tratamientos farmacológicos los anticonceptivos orales son la terapia de primera línea para regular los ciclos menstruales, proteger el endometrio, suprimir la secreción de gonadotropinas y regular la producción de andrógenos ováricos. Se recomiendan los de baja dosis de etinilestradiol (20 µg). Sin embargo, algunas pacientes tratadas con anticonceptivos pueden experimentar trombosis venosa profunda y otros eventos trombóticos. Por lo que se debe de seguir la recomendación para el uso de anticonceptivos hormonales orales y evitar administrarse a pacientes fumadoras, de más de 35 años o con enfermedades de tipo vascular con historia de enfermedades cardíacas isquémicas, hipertensión, embolia pulmonar etc. En el caso de mujeres que no toleran los anticonceptivos orales, o mujeres mayores de 40 años se pueden utilizar anticonceptivos de progestágeno solo (clormadinona y acetato de medroxiprogesterona), que evitarán la hiperplasia endometrial ⁽²³⁾.

Para contrarrestar el hiperandrogenismo se prescriben antiandrógenos, incluidos los bloqueadores de los receptores de andrógenos, como la flutamida (125-500 mg al día) ⁽¹⁾ y la espironolactona (50-200 mg por día) mejor conocida por ser un antagonista del receptor a aldosterona, también muestra propiedades antiandrogénicas (como antagonista del receptor a andrógenos e inhibidor parcial de la 17α-hidroxilasa), mejorando significativamente el acné, el hirsutismo y la alopecia androgénica ⁽²⁴⁾. La ciproterona es un progestágeno con propiedades antagonistas del receptor de andrógenos, se recomienda en dosis de 10-20 mg por día, así como la drospirenona, ambas se administran en combinación de etinilestradiol ⁽²³⁾. La finasterida (5 mg por día), un inhibidor de

la 5α-reductasa puede usarse para disminuir el hirsutismo ⁽²³⁾. El hirsutismo tiende a responder a los tratamientos antiandrogénicos en menos de 6 meses, sin embargo, deben continuarse en al menos dos años para evitar recidiva. Todos los antiandrógenos comparten riesgos y efectos comunes, incluyendo posibles disminuciones modestas en la libido y la fuerza muscular. Más del 50% de pacientes que toman espironolactona presentan algún grado de efectos secundarios como: poliuria, hipotensión y síncope, antojo de sal, dispepsia, sensibilidad al sol y raramente reacciones atópicas. Asimismo, la flutamida debe usarse con moderación ya que ha sido asociada con insuficiencia hepatotóxica aguda rara, por lo que su administración se debe acompañar de estudios de función hepática antes y durante el tratamiento ⁽¹⁾.

En las pacientes con problemas metabólicos se usan sensibilizadores a la insulina, particularmente la metformina (2000-2500 mg por día). Esta también contribuye, aunque en menor grado, a mejorar la función menstrual y ovulatoria, así como la pérdida de peso y la prevención de la DM2 ⁽⁴⁾. La combinación de metformina y anticonceptivos orales puede mejorar esta sintomatología en mujeres obesas con SOP, sin embargo, sus efectos secundarios incluyen malestar gastrointestinal y, muy raramente, acidosis láctica ⁽¹⁾. Las tiazolinedionas (pioglitazona o rosiglitazona) han demostrado contribuir en la mejoría de la resistencia a la insulina y al hiperandrogenismo ⁽²³⁾.

Existen algunas opciones terapéuticas que pueden coadyuvar en la mejoría de la sintomatología del SOP, entre los más sobresalientes está la suplementación con vitamina D que muestra mejoría en la sensibilidad a la insulina. Mientras que la suplementación con omega-3 y ácido α-lipoico mejoran la resistencia a la insulina y el perfil lipídico. La administración con N-acetil cisteína disminuye los niveles de andrógenos, promoviendo la restauración del eje neuroendocrino implicado y restaurando la ovulación. El myo-inositol es un integrante del grupo del complejo de vitaminas B, modula la vía de señalización de la insulina, por lo que ha mostrado disminuir la resistencia a la insulina,

reducir los niveles de andrógenos a nivel clínico y bioquímico y mejorar el perfil lipídico. Esto promueve la restauración de la ciclicidad menstrual y la ovulación ⁽²³⁾. A pesar de esto, hasta ahora, la evidencia no es suficiente para aceptarlo como terapia estándar en las guías médicas. La tabla 3 resume el efecto de los tratamientos farmacológicos para el tratamiento de SOP.

Tabla 3. Para fines comparativos se resumen los tratamientos farmacológicos empleados en el SOP

Tratamientos farmacológicos para SOP	
Fármaco	Efectos
Metformina	Restaura el ciclo menstrual y la ovulación Reduce la resistencia a la insulina Mejora los valores de presión arterial Mejora el perfil lipídico Puede ayudar a reducir el peso corporal
Anticonceptivos orales	Restablece los períodos regulares Reduce los síntomas del hiperandrogenismo Reduce el riesgo de hiperplasia endometrial
Espironolactona	Inhibe andrógenos
Flutamida	Inhibe andrógenos
Finasterida	Reduce la alopecia
Vitamina D	Mejora la sensibilidad a la insulina

La piedra angular del tratamiento del SOP es la modificación del estilo de vida: cambio de dieta, aumento del ejercicio y estrategias conductuales y consecuentemente la pérdida de peso. Estos cambios son recomendados como intervención de primera línea para todas las pacientes con SOP, principalmente en pacientes con sobrepeso u obesidad. Hace más de 15 años, Farshchi y colaboradores ⁽²⁵⁾ afirmaron que la mejor manera de tratar y mejorar las características endocrinas, la función reproductiva y el perfil de riesgo cardio-metabólico en el SOP, incluso sin pérdida de peso, es el enfoque de dieta y ejercicio. En diversos estudios se ha comprobado que el cambio de dieta induce la pérdida de peso, el descenso en la concentración de insulina y lípidos, y mejoras a nivel endocrino (Tabla 2). Además, los cambios en el estilo de vida parecen dar lugar a la restauración de la ovulación y de los ciclos menstruales regulares y al aumento de las tasas de embarazo en pacientes con SOP que presentan anovulación y sobrepeso u obesidad. Adicionalmente, Panidis et al (2013) afirman que este tratamiento mejora la autoestima, alivia la ansiedad y la depresión y mejora la calidad de vida de pacientes obesas con SOP ⁽²⁶⁾.

Actualmente no existe un consenso sobre cuál es la mejor dieta para contrarrestar los efectos del SOP y lograr la pérdida de peso. Aunque, un enfoque terapéutico válido es la restricción calórica y la modificación de macronutrientes ⁽³²⁾. Algunas de las dietas con resultados favorables han sido: la dieta mediterránea basada en el consumo regular de fibra, vitaminas, antioxidantes, grasas no saturadas, carbohidratos con un índice glucémico bajo y una ingesta moderada de proteína animal ⁽³²⁾. La dieta cetogénica que se basa en una baja ingesta de carbohidratos, altos niveles de grasa, evitando el exceso de proteínas. La dieta de bajo índice glucémico caracterizada porque la mayoría o todas sus fuentes de carbohidratos son de índice glucémico bajo ⁽³²⁾.

En la tabla 4 se muestra como el cambio de estilo de vida, tiene éxito a nivel endocrino: los niveles de testosterona y LH bajan, mejoran las proporciones de LH/FSH. Gracias a esto la sintomatología del hiperandrogenismo es contrarrestada. Shishehgar y colaboradores (2019) reportaron que con una dieta de bajo índice glucémico se redujo el nivel de acné e hirsutismo en las pacientes ⁽³³⁾. Estos cambios endocrinos favorecen la mejoría de las irregularidades menstruales.

En todos los tratamientos con dietas existen mejoras en la resistencia a la insulina y en la pérdida de peso. De acuerdo con Cincione y colaboradores (2023), la pérdida del 5-10% del peso corporal puede mejorar significativamente la función ovulatoria.

Tabla 4. Los tratamientos con dietas muestran ser más efectivos para disminuir la sintomatología de SOP. NE: Parámetro no evaluado, *: Reducción solo en triglicéridos. IMC: índice de masa corporal.

Evidencia de los Efectos Favorables de los Tratamientos Farmacológicos y No Farmacológicos del SOP							
Criterios de inclusión de las pacientes con SOP	Tipo de Tratamiento y duración	Mejora irregularidad menstrual	Reducción de:				
			Resistencia a insulina	Peso	Niveles de testosterona	Colesterol y Triglicéridos	Niveles LH
Pacientes caucásicas con obesidad, fenotipo A ⁽²⁶⁾	Sensibilización a la insulina con Metformina 3 meses	NE	No	Si	Si	NE	NE
	Sensibilización a la insulina con Pioglitazona 3 meses	NE	No	No	Si	NE	NE
	Pérdida de peso inducida por Orlistat 3 meses	NE	Si	Si	Si	NE	NE
Pacientes de 18-40 años con sobrepeso u obesidad ⁽²⁷⁾	Sensibilización a la insulina con Metformina 3 meses	NE	No	Si	Si	*	Si
Pacientes 23-40 años, con sobrepeso u obesidad ⁽²⁸⁾	Pérdida de peso inducida por Orlistat 3 meses	NE	No	Si	Si	Si	No
Pacientes de 18-40 años con sobrepeso u obesidad, con eumenorrea, sin hirsutismo ⁽³³⁾	Dieta de bajo índice glucémico 24 semanas	Si	Si	Si	Si	NE	NE
Pacientes de 16-45 años con obesidad ⁽²⁹⁾	Dieta baja en grasas 12 semanas	Si	Si	Si	Si	Si	Si
	Dieta mediterránea combinada con una dieta baja en carbohidratos 12 semanas	Si	Si	Si	Si	Si	Si

Evidencia de los Efectos Favorables de los Tratamientos Farmacológicos y No Farmacológicos del SOP							
Criterios de inclusión de las pacientes con SOP	Tipo de Tratamiento y duración	Mejora irregularidad menstrual	Reducción de:				
			Resistencia a insulina	Peso	Niveles de testosterona	Colesterol y Triglicéridos	Niveles LH
Pacientes de 26.1±6.4 años e IMC de 34.5±5.9 kg/m2 ⁽³¹⁾	Dieta restringida en energía, ejercicio 3 veces a la semana por una hora y orlistat 6 meses	NE	Si	Si	Si	Si	Si
Pacientes de 18-45 años, con sobrepeso y obesidad, premenopáusicas ⁽³⁵⁾	Dieta cetogénica 45 días	NE	Si	Si	Si	NE	Si
	Dieta mediterránea 45 días	NE	Si	Si	Si	NE	Si

y las tasas de embarazo, con la reducción de los niveles de insulina y testosterona ⁽³⁴⁾. Por lo tanto, la pérdida de peso representa un factor importante capaz de mejorar el fenotipo del SOP. La pérdida de peso regula los ciclos menstruales además, la adición de orlistat a los cambios en el estilo de vida tiene efectos beneficiosos sobre otros factores de riesgo cardiovascular, incluyendo presión arterial alta y dislipidemia ⁽³⁵⁾.

El ejercicio, además de promover la pérdida de peso y mejorar la calidad de vida en la población general, en mujeres con SOP parece favorecer la regularidad de los ciclos menstruales. Benham y colaboradores (2019) reportaron que en las pacientes con SOP el ejercicio ayuda a disminuir la resistencia a la insulina, favorece el aumento de las tasas de ovulación, lo que consecuentemente eleva las tasas de embarazo, y promueve la salud cardio-metabólica ⁽³⁶⁾. El ejercicio también ayuda a reducir el riesgo de desarrollar síndrome metabólico y a regular los niveles hormonales logrando disminuir el hiperandrogenismo. No obstante, existe discrepancia sobre los efectos del ejercicio sobre el hiperandrogenismo, otros estudios reportan que no existen efectos sobre el acné o hirsutismo ⁽³⁷⁾.

El ejercicio no solo favorece la salud física de las pacientes con SOP, también favorece la salud mental. Las mujeres con SOP tienen mayor riesgo de sufrir trastornos de depresión y ansiedad, autoestima reducida ⁽¹⁾ y son propensas a desarrollar problemas alimenticios ⁽³⁷⁾. El ejercicio ayuda a las pacientes a combatir la ansiedad y depresión, además ejerce un poder de motivación y optimismo ante el síndrome y mejora su autoestima y percepción corporal. La intervención de psicólogos también es recomendada ⁽³⁷⁾. Es importante contemplar los beneficios que adiciona el ejercicio en el tratamiento de cambio de estilo de vida, este junto a una dieta correcta tendrá mejores resultados sobre la sintomatología del SOP. Ambos, son recomendados como una estrategia de manejo temprano para reducir las comorbilidades relacionadas con el SOP, ya que disminuye la resistencia a la insulina, mejora las características metabólicas y la autoestima.

Perspectiva

Para lograr los resultados esperados con el cambio de estilo de vida, es necesario hacer de la dieta y ejercicio un hábito y asegurar que sean permanentes en la vida del paciente. Pero empezar y mantener un régimen de ejercicio y dieta, en la mayoría de los casos, no es sencillo. Existen diversas causas para el sedentarismo, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) de Medio Camino

2016 (MC 2016), en México destacan la sobrepoblación, la pobreza, criminalidad, falta de tiempo, calidad del medio ambiente, acceso y condiciones de instalaciones y zonas deportivas, falta de motivación, la familia y desagrado por la actividad física o a los alimentos saludables ⁽³⁸⁾. Recientemente la ENSANUT Continua 2022, señala que el aumento en estilos de vida sedentarios es alentado por la evolución tecnológica ⁽³⁹⁾. Estas barreras no solo dificultan el aumento de la actividad física y la mejora de la dieta, sino que también están interconectadas, formando parte de un ciclo vicioso que perpetúa un estilo de vida perjudicial para la salud. De acuerdo con Kelly et al, los factores socioculturales, incluyendo las condiciones laborales son barreras significativas. Además, los bajos ingresos familiares están asociados a un menor consumo de frutas, vegetales y fibra. Los factores psicológicos, como la falta de capacidad y motivación, junto con preferencias arraigadas hacia alimentos no saludables, también complican la adopción de comportamientos saludables ⁽⁴⁰⁾.

En general, estas barreras son estructurales, resultado de problemas institucionales y sociales que quedan fuera del control de las pacientes ¿Esto significa que es imposible realizar un cambio? No necesariamente, para esto es preciso identificar las barreras de cada paciente, y así generar estrategias para incentivar cambios y lograr modificar el estilo de vida, considerando los siguientes criterios ⁽⁴¹⁾:

1. **Síntomas/situaciones:** Elementos ambientales que no permiten que se hagan modificaciones, por ejemplos empleos con horarios demandantes que no permiten preparar dietas saludables o el presupuesto asignado para alimentos.
2. **Cogniciones desadaptativas:** Creencias, expectativas y autoevaluaciones erróneas. Por ejemplo, creer que el ejercicio es un castigo o que los vegetales tienen mal sabor.
3. **Conflictos interpersonales:** Interacciones diádicas, se refleja, por ejemplo, en las interacciones entre padres al discutir con sus hijos por no comerse los vegetales, dejando la impresión de que comer vegetales es un castigo.
4. **Conflictos sistémicos/familiares:** Problemas en la familia de origen, problemas legales, redes de apoyo, empleo.
5. **Conflictos intrapersonales:** Aspectos internos de la persona, autoestima, autoconcepto, personalidad, entre otros.

Al identificar el o los problemas, es más fácil para las pacientes combatir las barreras que se encuentran dentro de su control y generar estrategias para las que no lo están. Silva et al mencionan que existen facilitadores que permiten la adopción de actividad física, entre ellos, factores del nivel interpersonal, que incluyen las redes de apoyo social, factores del entorno físico y factores del nivel intrapersonal, que corresponden a las preferencias individuales y la combinación con actividades agradables y útiles, como las actividades diarias ⁽⁴²⁾. El apoyo familiar es un facilitador clave para la aceptación y mantenimiento de hábitos alimenticios saludables ⁽⁴⁰⁾.

De acuerdo con Pichardo-Hernández y Elizaldi-Lozano, el principal factor facilitador para la adopción y mantenimiento de una alimentación saludable es la adquisición de conocimiento y habilidades significativas sobre el tema en el contexto de la propia situación de salud ⁽⁴³⁾. Es importante considerar que el cambio es un proceso no lineal en el cual las personas pueden tener diferentes niveles de motivación e intención de modificarlo.

Conclusión

A pesar de la diversidad de fenotipos SOP y que los tratamientos farmacológicos deben adecuarse a cada paciente, el cambio en el estilo de vida muestra eficacia a nivel endocrino, la reducción de peso, así como la regulación de los ciclos menstruales y la ovulación. Este tratamiento basado en hacer adecuaciones en el estilo de vida no tiene efectos secundarios, y adicionalmente mejora la calidad de vida de las pacientes. Si los cambios de estilo de vida se conjuntan con los tratamientos farmacológicos habrá mejoras más significativas. A pesar de que las barreras para lograr un cambio en el estilo de vida son sistemáticas, se debe fomentar y alentar a las pacientes a desempeñar su papel y a las instituciones para cambiar los enfoques sobre los hábitos que condicionan los estilos de vida.

Financiamiento.

Agradecemos el financiamiento del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM IN200924 correspondiente V. Díaz- Hernández, IN200522 correspondiente a L. M. Montaña.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Azziz R. Reproductive endocrinology and infertility: Clinical expert series. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;132(2):321-336.
2. Orias M. Actualización del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Méd sinerg.* 2021;6(2): e648.
3. Ruiz R, Serrano VK, Solis PG, Montes GA. Síntomas y tratamiento de pacientes diagnosticadas con síndrome de ovario poliquístico. *RECIAMUC.* 2020;4(4):125-133.
4. Carmona-Ruiz IO, Saucedo-de la Lata E, Moraga-Sánchez MR, Romeu-Sarrió A. Síndrome de ovario poliquístico: ¿Ha aumentado su prevalencia? *Ginecol Obstet Mex.* 2015;83:750-759.
5. Zhao Y, Ruan X, Mueck AO. Clinical and laboratory indicators of polycystic ovary syndrome in Chinese Han nationality with different Rotterdam criteria-based phenotypes. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(2):151-156.
6. Hoeger K, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *JCE.* 2021;106(3):1071-1083.
7. Guzmán JA, Robles PD, Rivera OE, Ramírez F, Sepúlveda AJ, Sepúlveda J. Revisión de los criterios diagnósticos para el síndrome de ovario poliquístico. *Médicas UIS.* 2020;33(3):21-28.
8. Sánchez E. Actualización del manejo de síndrome de ovario poliquístico. *Rev.méd. sinerg.* 2019;4(12) e322.
9. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, Duhamel A, Catteau-Jonard S. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2011;26(11):3123-9.
10. Casadei L, Madrigale A, Puca F, Manicuti C, Emidi E, Piccione E, Dewailly D. The role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) in the hormonal diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(6):545-50.
11. Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Anti-Müllerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced?, *Human Reproduction.* 2012;27(8):2494-2502.
12. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, Escobar-Morreale HF. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):334-352.
13. Morán C, Tena G, Morán S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;69(4):274-80.
14. Van Keizerswaard J, Dietz ALP, Louwers YV, Laven JSE. Changes in individual polycysticovary syndrome phenotypical characteristics over time: along-term follow-up study. *Reprod Endocrinol.* 2022;117(5):1059-1065.
15. Pérez JM, Maroto KE. Síndrome de Ovarios Poliquísticos. *Med. leg. Costa Rica [online].* 2018;35(1):94-101.
16. Carlson BM. *Human Embryology and Developmental Biology.* 6a ed. Elsevier. 2019:23-62.
17. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *Embriología clínica.* 9a ed. Barcelona, España: Elsevier. 2013:19-32.
18. Silverthorn DU. *Fisiología humana: un enfoque integrado.* 8a ed. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana. 2019:806-823.
19. Kabel AM. Polycystic ovarian syndrome: insights into pathogenesis, diagnosis, prognosis, pharmacological and non-pharmacological treatment. *Pharma Bioprocess.* 2016;4(1):7-12.
20. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Pediatric.* 2017;88(6):371-395.
21. *PhysioPathoPharmaco. Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) - Pathophysiology, Symptoms, Treatment.* [Internet]. YouTube.com; 2020 [citado 16 de julio de 2023] Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=u9qUdkYdiVw&t=205s>

22. Ablan F. Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2016;76(1):17-24.
23. Guía de Referencia Rápida. Abordaje Integral del Síndrome de Ovarios Poliquísticos. IMSS [Internet] 2010 [citado 2023 agosto 10] Disponible en: https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/000GER_OvariosPoliquisticos.pdf
24. Angus LM, Nolan BJ, Zajac JD, Cheung AS. A systematic review of antiandrogens and feminization in transgender women. *Clin Endocrinol.* 2021;94:743-752.
25. Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(2):359-367.
26. Cho LW, Kilpatrick ES, Keevil BG, Coady AM, Atkin SL. Effect of metformin, orlistat and pioglitazone treatment on mean insulin resistance and its biological variability in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 2009;70:233-237.
27. Ghandi S, Aflatoonian A, Tabibnejad N. The effects of metformin or orlistat on obese women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized open-label study. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28:591-59.
28. Kumar P, Arora S. Orlistat in polycystic ovarian syndrome reduces weight with improvement in lipid profile and pregnancy rates. *J Hum Reprod Sci.* 2014;7(4):255-61.
29. Mei S, Ding J, Wang K, Ni Z, Yu J. Mediterranean Diet Combined with a low-Carbohydrate Dietary Pattern in the Treatment of Overweight Polycystic Ovary Syndrome Patients. *Front Nutr.* 2022;9:876620.
30. Farshchi H, Rane A, Love A, Kennedy RL. Diet and nutrition in polycystic ovary syndrome (PCOS): pointers for nutritional management. *J Obstet Gynaecol.* 2017;27(8):762-73.
31. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, Vosnakis C, Chatzis P, Katsikis I. Lifestyle intervention and anti-obesity therapies in the polycystic ovary syndrome: impact on metabolism and fertility. *Endocrine.* 2013;44(3):583-90.
32. Barrea L, Verde L, Camajani E, Cernea S, Frias-Toral E, et al. Ketogenic Diet as Medical Prescription in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Curr Nut Rep.* 2023;12:56-64.
33. Shishehgar F, Mirmiran P, Rahmati M, Tohidi M, Ramezani TF. Does a restricted energy low glycemic index diet have a different effect on overweight women with or without polycystic ovary syndrome? *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):93-104.
34. Cincione IR, Graziadio C, Marino F, Vetrani C, Losavio F, Savastano S, Colao A, Laudisio D. Short-time effects of ketogenic diet or modestly hypocaloric Mediterranean diet on overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2023;46:769-777.
35. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, Chatzis P, Kandaraki EA, Tsourdi EA, et al. The role of orlistat combined with lifestyle changes in the management of overweight and obese patients with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(3):432-8.
36. Benham JL, Yamamoto JM, Friedenreich CM, Rabi DM, Sigal RJ. Role of exercise training in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Obesity.* 2019;8:275-284.
37. Butt MS, Saleem J, Zakar R, Aiman S, Khan MZ, Fischer F. Benefits of physical activity on reproductive health functions among polycystic ovarian syndrome women: a systematic review. *BMC Public Health.* 2023;23:882.
38. Secretaria de Salud. Informe final Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino. ENSANUT MC 2016 [Internet]. 2022 [citado 2023 mayo 19]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>
39. Medina C, Jáuregui A, Hernández C, González C, G Olvera A, Blas N, Campos I, Barquera S. Prevalencia de comportamientos del movimiento en población mexicana. ENSANUT CONTINUA 2022. 2023;65(supl 1):S259-S267.
40. Kelly S, Martin S, Kuhn I, Cowan A, Brayne C, Lafortune L. Barriers and facilitators to the uptake and maintenance of healthy behaviours by people at mid-life: a rapid systematic review. *PLoS One.* 2016; 11(1):1-26.

41. Berra E, Muñoz S. El modelo transteórico aplicado al cambio de conductas relacionadas con la reducción del peso corporal. RDIPyCS. 2018;4(2):153-170.
42. Silva CR de M, Bezerra J, Soares FC, Mota J, Barros MVG de, Tassitano RM. Percepção de barreiras e facilitadores dos usuários para participação em programas de promoção da atividade física. Cad. Saude Publica. 2020; 36(4):e00081019.
43. Pichardo-Hernández JH & Elizaldi-Lozano NE. (2015). Alcances de una estrategia educativa en pacientes diabéticos de una unidad de medicina familiar. Atención Familiar. 22(4):108-110:10.1016/S1405-8871(16)30063-3

Biodisponibilidad comparativa de dos formulaciones de omeprazol en voluntarios sanos mexicanos de ambos sexos

Tera-Ponce S.^{1,2}, Alonso C.^{1,3}

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v3i1.10> Ciudad de México

Resumen

Objetivo. Determinar la bioequivalencia entre la formulación oral genérica de omeprazol en cápsula 20 mg (prueba^o), contra una formulación disponible en el mercado (referencia^{*}). **Métodos.** Estudio de dosis única por periodo, prospectivo, longitudinal, aleatorizado (AB/BA), simple ciego, 2X2, balanceado. La muestra fue de 38 sujetos de investigación de ambos sexos, sanos y en condiciones de ayuno con un periodo de lavado de 7 días tras recibir la formulación alternativa. Las muestras de sangre fueron recolectadas antes de su administración (tiempo 0) y después de la misma en los tiempos muestreo calculados hasta 8.0 horas. Las muestras biológicas fueron almacenadas a temperaturas dentro del rango de -55 a -85°C hasta su procesamiento mediante cromatografía de líquidos acoplada a un detector selectivo de masas (masas/masas). Los parámetros como C_{max}, T_{max}, ABC_{0-t} (8 horas), ABC_{0-∞} y t_{1/2} fueron determinados a partir de las modificaciones en la concentración plasmática por unidad de tiempo para ambas formulaciones. **Resultados.** Se concluyó que ambas formulaciones fueron consideradas como bioequivalentes debido a que los parámetros farmacocinéticos C_{max}, ABC_{0-t} y ABC_{0-∞} se encontraban dentro del 90% de acuerdo con el intervalo de confianza establecido en el marco regulatorio (rango de 80-125%).

Palabras clave:

Omeprazol, Área Bajo la Curva, Bioequivalencia, Biodisponibilidad, Farmacocinética

*Losec A® Genomma Laboratories México, SA de CV °Opramid® Industrias Químico Farmacéuticas Americanas, SA de CV.

Abstract

Background: The purpose of this study was to determine the bioequivalence between the generic oral formulation of omeprazole in capsule 20 mg (test^o), against a formulation available on the market (reference^{*}).

Methods. Single-dose study per period (two), prospective, longitudinal, single-blind, crossover, two treatments, balanced and randomized. The sample was 38 volunteers of both sexes, healthy and under fasting conditions with a washout period of 7 days after receiving the alternative formulation. Blood samples were collected before administration (time 0) and after 8.0 hours. According to a random assignment, treatment A or B was administered. Biological samples were stored at temperatures within the range of -55 to -85°C until processing by liquid chromatography coupled to a mass selective detector (masses/masses). Parameters such as C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t} (8 hours), AUC_{0-∞} and t_{1/2} were determined from the changes in plasma concentration per unit of time for both formulations. **Conclusions:** It was concluded that both formulations were considered bioequivalent because the pharmacokinetic parameters C_{max}, AUC_{0-t} and AUC_{0-∞} were within 90% according to the confidence interval established in the regulatory framework (range of 80-125 %).

Key words:

Omeprazole, Area Under Curve, Bioequivalence, Bioavailability, Pharmacokinetics

*Losec A® Genomma Laboratories México, SA de CV °Opramid® Industrias Químico Farmacéuticas Americanas, SA de CV.

¹ Unidad Clínica Farmacológica Bioemagno SA de CV

² Departamento de Farmacología, UNAM, 3Integración de Ciencias Médicas UNAM

Autor de correspondencia. Email: stera@unam.mx. Susana Tera Ponce ORCID 0009-0007-2255-349X, Efrén Alejandro Alonso Castro ORCID 0009-0001-3223-2960

Introducción

La hipersecreción gástrica es uno de los padecimientos más comunes en la actualidad, cuyo impacto en la población mexicana radica en una de sus complicaciones más importantes, es decir, en la enfermedad ulcerosa. A su vez, la úlcera gástrica es la principal causa de hospitalización por hemorragia de tubo digestivo alto⁽¹⁾. La hipersecreción gástrica, la enfermedad ulcerosa y el reflujo gastroesofágico se caracterizan por la presencia de factores de riesgo relacionados, entre los cuales se encuentran los periodos prolongados de ayuno, dieta con irritantes de mucosa gástrica, tabaquismo (incluidos los puros y cigarros electrónicos), ingesta de alcohol, estrés, medicamentos y enfermedades asociadas a hipertensión, por mencionar algunos. Por fortuna, en la actualidad se dispone de múltiples agentes terapéuticos para el control de los síntomas asociados a estos padecimientos tales como: antiácidos, antagonistas del receptor histaminérgico H₂ e inhibidores de la bomba de protones.

Omeprazol fue aprobado por FDA en 1989 para el manejo de enfermedades relacionadas a acidez gástrica (reflujo gastroesofágico, úlcera gástrica, etc.), siendo éste el precursor de la familia de IBP. A su vez, omeprazol ha demostrado seguridad, eficacia y es económicamente accesible para la población mexicana, pues lleva más de una década dentro del mercado y sigue formando parte del tratamiento de primera línea para muchos padecimientos (por ejemplo, en el esquema de erradicación de *Helicobacter pylori*) a nivel nacional.

Omeprazol es un bencimidazol sustituido, el cual suprime la secreción de ácido gástrico al unirse de manera covalente a la enzima H⁺/K⁺ATPasa, pues esta enzima facilita el intercambio de un hidrógeno por potasio y una vez inhibida se evita la formación de ácido clorhídrico⁽²⁾. Omeprazol se concentra dentro de los canalículos secretores en la célula parietal y su grado de supresión en la secreción gástrica se correlaciona con el área bajo la curva (ABC), pero no se relaciona directamente con el curso temporal de la concentración plasmática del fármaco, pues el efecto máximo se

presenta 2 horas tras la administración y perdura hasta por 36 horas con una única dosis. Esto da como resultado un rápido control de la dispepsia, pues en este sentido omeprazol resulta más eficaz que los antagonistas de los receptores H₂. A su vez el efecto antisecretor depende de la dosis y es duradero, pues a pesar de que omeprazol se elimina rápidamente del plasma, sigue siendo eficaz entre las 24 y 72 horas después de una dosis única⁽³⁾.

Omeprazol es una base débil que se degrada en medios ácidos, por lo tanto, se ha desarrollado para uso oral con formulaciones resistentes a los ácidos que consisten en gránulos de capa entérica dentro de una cápsula. Se absorbe rápidamente en el intestino delgado y se mantiene en la sangre durante 3 a 6 horas. Su administración concomitante con alimentos no influye en la magnitud de la absorción, pero si en la velocidad^(4,5).

Su biodisponibilidad es del 30 a 40% cuando se administra una sola dosis al día, su T_{max} es de 10 a 90 minutos, presenta 0.3 L/kg de volumen de distribución, lo que significa que predomina dentro del compartimiento intravascular y se correlaciona con la gran afinidad por la albúmina con una unión del 95%⁽⁶⁾. Su biotransformación hepática depende principalmente del CYP2C19 y en menor medida, de CYP3A4. A su vez, omeprazol puede ser sustrato de otras isoformas del CYP450, es un inhibidor débil del CYP2C19 e inductor de CYP1A2, por lo cual se debe tener precaución al administrarse de manera concomitante con otros sustratos fuertes como fármacos azoles, erlotinib, diazepam, fenitoína, cilostazol, anticoagulantes como clopidogrel y cumarínicos, pues se altera en gran medida la depuración de estos fármacos. El tiempo de vida media es de una hora y presenta farmacocinética no lineal cuando se administran dosis repetidas^(2,7-9).

El propósito de este estudio fue comparar la tolerancia y biodisponibilidad mediante una dosis única de una nueva formulación genérica de omeprazol 20 mg y su referencia (Losec A®) en voluntarios mexicanos sanos.

Material y métodos

En el estudio participaron un total de 38 sujetos sanos debido a que no asistieron cuatro voluntarios al ingreso del primer período. La muestra fue de sujetos de ambos sexos, de entre 18 a 55 años a los cuales se les realizó historia clínica, exploración física, exámenes de laboratorio (examen general de orina, pruebas serológicas para hepatitis B, C, VDRL y VIH, biometría hemática, química sanguínea, lípidos y glucosa en ayuno), electrocardiograma de 12 elementos, prueba de detección de drogas y en el caso de las mujeres participantes, prueba inmunológica de embarazo. Entre los criterios de exclusión se incluyen las condiciones médicas documentada como padecimientos cardiovasculares, respiratorios, renales, hepáticos o gastrointestinales, historia de hipersensibilidad a omeprazol, historial de abuso de sustancias o alcohol, y participación voluntaria en otros estudios dentro de los últimos 3 meses. Previo a su internamiento, se le explicó minuciosamente a cada voluntario el propósito y los procedimientos programados para el estudio, además se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los sujetos. El protocolo de investigación y el consentimiento informado fueron revisados y aprobados por una junta de revisión independiente, registrada y aprobada por las autoridades de la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOÉTICA) y por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, las buenas prácticas clínicas y los lineamientos de la Ley General de Salud de México.

El estudio fue prospectivo, longitudinal, simple ciego de dosis única por periodo, dos tratamientos, dos periodos, cruzado, balanceado, aleatorizado, con un periodo de lavado del medicamento de 7 días con un número de 34 sujetos de investigación durante los meses de junio y julio de 2021. Los voluntarios no consumieron ningún medicamento, alcohol, tabaco ni utilizaron drogas de abuso durante los 7 días previos al internamiento y ni dentro de la semana posterior al inicio del estudio. En el primer período, los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir la prueba

(lote BJ21066 con fecha de caducidad en marzo de 2023) o la formulación de referencia (lote M20038 con fecha de caducidad en diciembre de 2022), y en el segundo período tras los 7 días de lavado los voluntarios recibieron la formulación alternativa. En ambas fases, los sujetos fueron ingresados en las instalaciones de la unidad clínica a las 17:00 horas un día antes de la primera administración del fármaco. La cena se sirvió a las 20:00 horas, con lo que se logró tener por lo menos 10 horas de ayuno previo a la administración del medicamento en investigación. A las 7 horas del día siguiente, de acuerdo con la aleatorización los voluntarios fueron instruidos para deglutir la primera dosis con 250 ml de agua purificada y mantener un período de ayuno de mínimo 2 horas posteriores a la administración. Mientras los sujetos permanecían en la unidad clínica, se estandarizaron los horarios de alimentación tanto durante el desayuno (09:05 a 09:50 horas), durante la comida (14:05 a 14:50 horas) y durante la cena (19:05 a 19:50 horas) con 2,531 Kcal/día por periodo. Se prohibió el consumo de otros alimentos o bebidas además de los permitidos a lo largo del estudio.

Muestras biológicas

Se tomaron muestras de sangre venosa en serie mediante catéter venoso periférico con tubos vacutainer de 10 ml, con previa purga de la solución heparinizada en los siguientes tiempos de muestreo: pre-dosis (0.0 horas), 0.50, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 5.0, 6.0 y 8.0 horas después de la administración del fármaco en cada período. Las muestras sanguíneas obtenidas en tubos de 10 para cada uno de los tiempos se centrifugaron a 4000 rpm durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después de su separación, el volumen de plasma resultante fue depositado en dos criotubos (alícuotas) de 2 mL, a los cuales se les corroboró que estuvieran plenamente identificados y rotulados con el código del estudio, número de sesión (periodo), número de sujeto y fueron resguardados en criotubos y se almacenaron a una temperatura que osciló entre los -80°C a -60°C, hasta que finalizó por completo el estudio clínico; posteriormente fueron trasladados a la unidad analítica en estado congelado, con control y registro de la

temperatura durante el transporte, siguiendo los lineamientos del sistema de calidad interno para su análisis.

Determinación de las concentraciones plasmáticas

Las concentraciones plasmáticas de omeprazol fueron obtenidas en la unidad analítica de FS SCIENTIA PHARMA, SA de CV (Tercero autorizado por COFEPRIS) mediante cromatografía de líquidos acoplada a un detector selectivo de masas (masas/masas). De acuerdo con las especificaciones de la NOM-177-SSA1-2013, la determinación se realizó por cromatografía en fase reversa para omeprazol y el estándar interno fue extraído del plasma con un disolvente orgánico mediante una técnica analítica desarrollada y validada. La relación entre la respuesta cromatográfica y concentración adicionada en la curva de calibración se ajustó a través de una regresión lineal por mínimos cuadrados con la ecuación $y = mx + b$, y ponderación de ser necesario, en donde la variable “y” es la respuesta analítica y la concentración “x” se obtiene interpolando la respuesta (relación de áreas) para cada muestra en la ecuación de la línea recta generada. El instrumento que se utilizó fue un cromatógrafo de masas-masas, triple cuadrupolo, marca Waters y el software de control y adquisición de datos Mass Lynx.

Análisis farmacocinético

El cálculo de los parámetros farmacocinéticos se determinó utilizando el programa WinNonlin 8.3 (Certara, USA, Inc) considerando un modelo extravascular, de dosis única y no compartimental. El Área Bajo la Curva al último tiempo de muestreo (ABC_{0-t}) fue calculada por el método de los trapecoides, mientras que la concentración plasmática máxima (C_{max}) y el correspondiente tiempo en que se alcanzó ésta (t_{max}) fueron los valores experimentales observados mediante los perfiles de concentración con respecto al tiempo tras su administración. La velocidad de eliminación (ke) se calculó por regresión log-lineal de la fase final de eliminación, y a partir de tal se estimó el tiempo de vida media de

eliminación ($t_{1/2}$) al dividir $0.693/ke$. El Área Bajo la Curva extrapolada al infinito ($ABC_{0-\infty}$) se estimó sumando el cociente de la última concentración media entre ke .

Evaluación estadística

Los parámetros farmacocinéticos de omeprazol antes mencionados fueron evaluados estadísticamente por medio del módulo de análisis de varianza (ANOVA) implementado en el programa WinNonlin versión 8.3 para establecer el efecto de la secuencia, el período y las formulaciones. Para establecer si existe bioequivalencia entre ambos productos, se desarrolló inicialmente un análisis de varianza para diseños cruzados y posteriormente se estimaron los Intervalos de Confianza (IC) clásicos al 90%, así como el nivel de probabilidad estimado con la prueba “t” de doble unilateral de Schuirmann y la potencia correspondiente para las transformaciones logarítmicas de los parámetros farmacocinéticos: C_{max} , ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$. El análisis de los valores extremos para la distribución de los parámetros farmacocinéticos individuales se realizó con el programa estadístico Minitab ver. 15.0 (Minitab Inc, USA).

Al comparar ambas hipótesis de trabajo se construyeron los intervalos de confianza (IC) al 90% del cociente del producto de prueba entre el de referencia para los parámetros de C_{max} , ABC_{0-t} y el $ABC_{0-\infty}$. Además, la prueba límite de bioequivalencia que se aplicó fue la prueba “t” doble unilateral de Schuirmann con datos transformados (logaritmo natural) a un nivel de significancia de $\alpha=0.05$ para concluir que el cociente de los parámetros farmacocinéticos ($\ln ABC_{0-t}$ y $\ln ABC_{0-\infty}$) del medicamento de prueba respecto al de referencia se ubica entre 0.80 y 1.25; lo que permite concluir su bioequivalencia a un nivel de significancia o error de tipo I (nivel de significancia $\alpha=0.05$ para ambas pruebas).

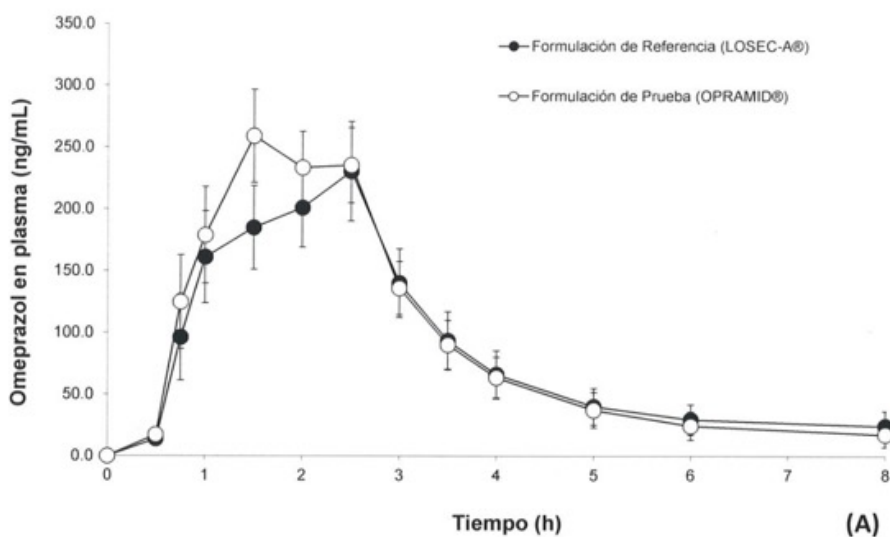
El análisis de los valores extremos para la distribución de los parámetros farmacocinéticos individuales se realizó con el programa estadístico Minitab ver. 15.0 (Minitab Inc, USA).

Resultados

En el estudio participaron y concluyeron 34 sujetos (12 hombres y 22 mujeres) mexicanos sanos. La media (desviación estándar, DE) fue de 28 años (± 9.19), Índice de Masa Corporal (IMC) de 23.69 kg/m² (± 2.65), peso de 62.16 kg (± 11.1) y talla de 161.5 cm (± 8.63). No hubo desviaciones al protocolo de investigación ni hubo diferencias significativas entre los grupos, lo que respalda una adecuada aleatorización de los sujetos de estudio.

También fueron cuantificados los signos vitales de acuerdo con las especificaciones del protocolo de investigación; considerando los valores permitidos dentro de la normalidad en la visita de selección fueron presión arterial (sentado) de 90 a 120 mmHg para la sistólica y de 50 a 80 mmHg para la diastólica, frecuencia cardíaca entre 60 y 100 latidos por minuto, frecuencia respiratoria entre 14 y 25 respiraciones por minuto y temperatura corporal entre 36.0 y 37.8 °C durante los tiempos de muestreo 0.0, 2.0, 4.0, 6.0, y 8.0 horas. La administración de omeprazol no produjo cambios significativos de estos últimos parámetros durante todo el estudio. Se realizó un interrogatorio dirigido y vigilancia médica para detectar eventos adversos, además del aseguramiento de la integridad de los participantes a lo largo del estudio. Durante la conducción en ambos periodos no se identificaron eventos adversos serios o reacciones inesperadas. Durante el interrogatorio que se realizó al ingreso del segundo período, dos sujetos refirieron haber consumido una bebida a base de jengibre y agua carbonatada. Se sabe que esta última no tiene efecto directo sobre la función estomacal; no obstante, están documentadas las alteraciones en la motilidad gastrointestinal secundarias a la ingesta de jengibre ⁽¹⁰⁾. Dado a lo anterior, uno de los sujetos fue eliminado por criterios analítico regulatorios, que sustentaron este procedimiento.

En la figura 1 se observa que el proceso de absorción fue completo y no presentó doubles picos que pudiera atribuirse a circulación enterohepática o reabsorción. En la tabla No. 1 se observa que el pico máximo ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanzó entre las 1.82 y 2.04 horas ($T_{m\acute{a}x}$), siendo estos resultados semejantes a los publicados en la literatura; el proceso de eliminación fue corto y semejante entre ambas formulaciones (1.0 a 1.05 h), por lo que sigue teniendo un componente farmacocinético seguro, de acuerdo con la información teórica descrita en el protocolo de investigación. La eliminación también fue completa (Ver gráfica 1 y Tabla No. 1), después de administrar una dosis de alguna de las dos formulaciones orales de omeprazol en estudio.



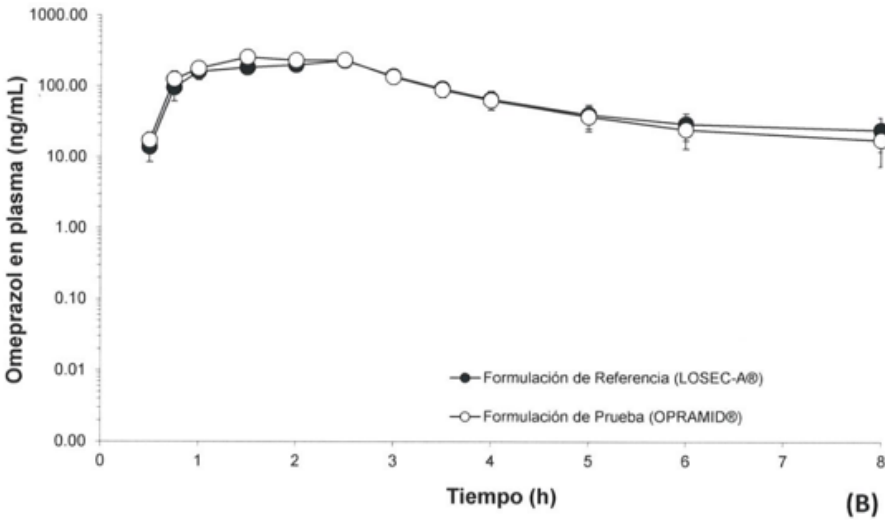


Figura 1. Curso temporal promedio (n=34; $\pm$ error estándar) de omeprazol en los sujetos que recibieron el medicamento de prueba en círculos blancos y el medicamento de referencia en círculos negros. En la gráfica A se grafican en escala aritmética y en la gráfica B en escala semilogarítmica.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de ambas formulaciones.

Parámetro	Prueba	Referencia
T_{max} (horas)	1.82 ± 0.67	2.04 ± 1.20
C_{max} (ng/ml)	360.62 ± 191.07	319.78 ± 217.79
$t_{1/2}$ (horas)	1.00 ± 0.55	1.05 ± 0.53
$ABC_{0-\infty}$ (ng*h/ml)	682.18 ± 685.94	631.61 ± 766.83
ABC_{0-t} (ng+h/ml)	725.50 ± 868.46	691.14 ± 986.74

La Tabla 2 muestra los resultados del análisis de bioequivalencia de los parámetros farmacocinéticos ($C_{m\acute{a}x}$, ABC_{0-t} y el $ABC_{0-\infty}$) evaluados y se demuestra que se encuentran dentro de los límites de aceptación, dando cumplimiento a la NOM-177-SSA1-2013.

Tabla 2. Resultados de la comparación estadística entre las formulaciones de prueba y de referencia de omeprazol.

Variable	$C_{\max}$	ABC_{0-t}	$ABC_{0-\infty}$
Cociente Prueba/Referencia	111.90	111.04	108.93
Intervalo clásico al 90%	96.86 - 129.28	100.71 – 122.43	100.21 – 118.41
Porcentaje de variabilidad interindividual	58.91	49.89	47.92

Es importante resaltar que se demuestra que omeprazol es de alta variabilidad en población mexicana (Ver tabla No. 3), de igual forma que en la extranjera obteniéndose Coeficiente de Variación (CV) Intra-sujeto (%) más alto para $C_{\max}$ (58.91%) menos variable para ABC_{0-t} (49.89%) y con más baja variabilidad entre los fármacos de alta variabilidad $ABC_{0-\infty}$ (47.92%). Estos valores son fundamentales para el cálculo del tamaño de la muestra de futuros estudios de bioequivalencia.

Tabla 3. Análisis de varianza en diseños cruzados para evaluar los efectos de la formulación, el periodo, los efectos fijos y la variación debido a la secuencia en cada sujeto sobre los parámetros farmacocinéticos del omeprazol en los sujetos que recibieron el medicamento de referencia Losec A® o el de prueba Opramid® (n=34).

Variable	Efecto	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F	Probabilidad	CV% Intrasujeto
Ln_ $C_{\max}$	Secuencia	1	0.7593	0.76	1.0620	0.3105	58.91
	Sujeto (Secuencia)	32	22.8780	0.71	2.0600	0.0224	
	Form	1	0.8921	0.89	2.5704	0.1187	
	Periodo	1	0.7124	0.71	2.0526	0.1616	
	Error	32	11.1058	0.35			
Ln_ ABC_{0-t}	Secuencia	1	0.1953	0.20	0.1786	0.6754	49.89
	Sujeto (Secuencia)	32	35.0010	1.09	4.3936	0.0000	
	Form	1	0.7648	0.76	3.0721	0.0892	
	Periodo	1	0.2811	0.28	1.1291	0.2959	
	Error	32	7.9663	0.25			
Ln_ $ABC_{0-\infty}$	Secuencia	1	0.1975	0.20	0.1703	0.6826	47.92
	Sujeto (Secuencia)	32	37.1178	1.16	5.0520	0.0000	
	Form	1	0.6237	0.62	2.7163	0.1091	
	Periodo	1	0.1487	0.15	0.6478	0.4268	
	Error	32	7.3471	0.23			

Con el tamaño de muestra (34) que concluyó el estudio, fue suficiente para alcanzar la potencia estadística. Con los tiempos de muestreo propuestos, se caracterizó la farmacocinética completamente. Se cumplieron con los criterios de aceptación de las pruebas estadísticas de bioequivalencia (Intervalo de Confianza clásico al 90% y la prueba unilateral de Schuirmann) para los parámetros farmacocinéticos $C_{\max}$, ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$ según lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 (ver tabla 4), y por ende se concluyó que la formulación de prueba OPRAMID® (cápsula de 20 mg) de Industrias Químico Farmacéuticas Americanas, SA de CV es bioequivalente con respecto a la formulación de referencia LOSEC A® (cápsulas de 20 mg) de Genomma Laboratories de México, SA de CV.

Tabla 4. Evaluación estadística de bioequivalencia para los parámetros de biodisponibilidad del omeprazol en los sujetos que recibieron el medicamento de referencia Losec A® o el de prueba Opramid® sin los dos sujetos excluidos (n=32).

Omeprazol (n=32) Sin los dos sujetos excluidos del estudio								
Parámetro	Formulación A Referencia		Formulación B Prueba		Cociente B/A (%)	Intervalos de confianza al 90% (%)		
	Media	EE	Media	EE		LI	LS	Criterio de aceptación
$\ln C_{\max}$	5.66	0.10	5.73	0.10	107.37	94.11	122.49	75-133
$\ln ABC_{0-t}$	6.21	0.12	6.28	0.12	107.41	98.78	116.79	80-125
$\ln ABC_{0-\infty}$	6.24	0.12	6.31	0.12	107.12	98.74	116.21	80-125

Parámetro	Prueba t doble unilateral de Schuirmann				Potencia	Cumple criterios de aceptación	Conclusión
	p<LI	p>LS	p _{total}	Criterio de aceptación			
$\ln C_{\max}$	0.00000	0.00000	0.00000	p<0.05	0.0000	Sí	Bioequivalente
$\ln ABC_{0-t}$	0.00000	0.00223	0.00223	p<0.05	0.9958	Sí	Bioequivalente
$\ln ABC_{0-\infty}$	0.00000	0.00155	0.00155	p<0.05	0.9970	Sí	Bioequivalente

$C_{\max}$ Concentración plasmática máxima; ABC_{0-t} Área bajo la curva al punto de final de observación; $ABC_{0-\infty}$ Área bajo la curva extrapolada al infinito; **EE** Error estándar; **LI** Límite inferior; **LS** Límite superior del intervalo de confianza; **p** probabilidad

Discusión

Los 34 sujetos completaron los dos periodos del estudio (PI y PII) del estudio. Ambas formulaciones fueron bien toleradas debido a que no se reportaron efectos adversos. Durante el estudio, los signos vitales no sufrieron variaciones clínicamente relevantes o significativas asociadas a la administración del medicamento tanto con la formulación de prueba ni con la de referencia. Los valores observados de los parámetros farmacocinéticos de omeprazol después de la administración oral en sujetos en ayunas coincidieron con los descritos en la literatura internacional. Con base en los resultados farmacocinéticos y estadísticos de este estudio se concluye que el omeprazol es seguro y bioequivalente.

Agradecimientos

Agradecemos a Industrias Químico Farmacéuticas Americanas por el apoyo técnico, científico y económico para la realización de esta investigación; a todo el equipo de la Unidad Clínica Farmacológica Bioemagno S. A de C. V por su invaluable participación durante todas las etapas del proceso de la investigación clínica.

Conflictos de interés

La Unidad Clínica Farmacológica Bioemagno S.A de C.V es un tercero autorizado aprobado con la COFEPRIS para ejecutar estudios clínicos encaminados a determinar biodisponibilidad y/o bioequivalencia, por lo que no tiene conflictos de interés con los fabricantes, y/o comercializadoras del omeprazol en cuestión.

Este trabajo ha sido leído, modificado y aprobado por todos los integrantes del equipo de trabajo para su publicación.

Referencias

1. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic Therapy for Bleeding Ulcers: An Evidence-Based Approach Based on Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. el 1 de enero de 2009;7(1):33–47.
2. Sharkey KA, MacNaughton WK. Pharmacotherapy for Gastric Acidity, Peptic Ulcers, and Gastroesophageal Reflux Disease. En: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editores. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017 [citado el 8 de enero de 2024]. Disponible en: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1162543024
3. Andersson T, Andrén K, Cederberg C, Heggelund A, Lundborg P, Röhss K. Bioavailability of Omeprazole as Enteric Coated (EC) Granules in Conjunction with Food on the First and Seventh Days of Treatment. *Drug Invest*. el 1 de septiembre de 1990;2(3):184–8.
4. Thomson ABR, Sinclair P, Matisko A, Rosen E, Andersson T, Olofsson B. Influence of Food on the Bioavailability of an Enteric-Coated Tablet Formulation of Omeprazole 20 mg Under Repeated Dose Conditions. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. NaN/NaN/NaN;11:663–7.
5. Andersson T, Andrén K, Cederberg C, Lagerström PO, Lundborg P, Skånberg I. Pharmacokinetics and bioavailability of omeprazole after single and repeated oral administration in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. mayo de 1990;29(5):557–63.
6. Regårdh CG, Gabrielsson M, Hoffman KJ, Löfberg I, Skånberg I. Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in animals and man—an overview. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1985;108:79–94.
7. Clissold SP, Campoli-Richards DM. Omeprazole. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome. *Drugs*. julio de 1986;32(1):15–47.
8. Drug Result Page - Respuestas rápidas - Pharmacokinetics - Pharmacokinetics [Internet]. [citado el 9 de enero de 2024]. Disponible en: https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/CS/D9289B/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/D45ADC/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Omeprazole&fromInterSaltBase=true&UserMdxSearchTerm=%24userMdxSearchTerm&false=null&=null#
9. Omeprazole: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado el 9 de enero de 2024]. Disponible en: https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/omeprazole-drug-information?search=omeprazol&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
10. Wu KL, Rayner CK, Chuah SK, Changchien CS, Lu SN, Chiu YC, et al. Effects of ginger on gastric emptying and motility in healthy humans. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. mayo de 2008;20(5):436–40.

Comité editorial

Dr. Germán E. Fajardo Dolci
Director de la Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Omar F. Carrasco
Editor en Jefe.

Dr. Germán E. Fajardo Dolci Director de la Facultad de Medicina, UNAM.	Dr. Andrés Navarrete Castro Desarrollo de nuevas moléculas. Facultad de Química, UNAM.	Dra. Karla Duarte Pérez Anestesia y Dolor. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. Arturo Juárez Flores Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
Dra. Irene Durante Montiel Secretaría General. Facultad de Medicina, UNAM.	Dr. Federico Martínez Montes Jefe del Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina, UNAM.	Dra. Claudia Gómez Acevedo Farmacología Conductual. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. Gil A. Magos Guerrero Fitofarmacología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
Dra. Guadalupe Sánchez Bringas Coordinadora de Ciencias Básicas. Facultad de Medicina, UNAM.	Dr. Gustavo A. Olaiz Fernández Coordinador General del Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud. Facultad de Medicina, UNAM.	Dra. Ruth Jaimez Melgoza Estrógenos y Hemostasia. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. Juan A. Molina Guarneros Farmacoepidemiología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
Dra. Margarita Cabrera Bravo Jefa del Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina, UNAM.	Dr. Enrique Hong Chong Farmacología Cardiovascular. CINVESTAV.	Dra. Cristina Lemini Guzmán Farmacología Endocrina. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. Luis M. Montaña Ramírez Farmacología del Asma. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
Dra. Guadalupe S. García de la Torre Jefa del Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina, UNAM.	Dr. Virginia Inclán Rubio Profesora del Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina, UNAM.	Dra. Aurora de la Peña Díaz Trombosis y Fibrinólisis. Instituto Nacional de Cardiología. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. Jesús E. Morales Ríos Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
Dra. Laura Silvia Hernández Gutiérrez Jefa del Departamento de Integración de Ciencias Médicas. Facultad de Medicina, UNAM.	Dr. Rubén Argüero Sánchez Profesor del Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina, UNAM.	Dra. Susana Tera Ponce Farmacocinética. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. Luis Antonio Moreno Ruiz Cardiología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
Dra. Julieta Garduño Torres Jefa del Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina, UNAM.	Dra. María Isabel García Peláez Profesora del Departamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina, UNAM.	Dra. Rosa Ventura Martínez Dolor y Plantas Medicinales. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. Joel Nava Rangel Medicina del Deporte. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
Dr. José Benjamín Guerrero López Jefe del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental. Facultad de Medicina, UNAM.	Dr. Alberto M. Ángeles Castellanos Profesor del Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina, UNAM.	Dr. Domingo F. Aguilar Medina Coordinador de Enseñanza. Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. José de Jesús Rivera Sánchez Medicina Interna y Geriatria. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
Dra. Martha Luz Ustarroz Cano Jefa del Departamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina, UNAM.	Dr. E. Mahuina Campos Castolo Profesora del Departamento de Informática Biomédica. Facultad de Medicina, UNAM.	Dr. Alfonso Efraín Campos Sepúlveda Farmacocinética y Toxicología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. J. Alfredo Saldívar González Neurofarmacología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
M. en C. Adrián García Cruz Jefe del Departamento de Embriología y Genética. Facultad de Medicina, UNAM.	Dr. Jesús Benítez Granados Profesor del Departamento de Embriología y Genética. Facultad de Medicina, UNAM.	Dr. Enrique Gómez Morales Hematología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. Víctor Torres Flores Reproducción Humana. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
Dr. Alejandro Alayola Sansores Jefe del Departamento de Informática Biomédica. Facultad de Medicina, UNAM.	Dra. Diana Barrera Oviedo Farmacología y Bioquímica Clínica. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. Alejandro Jiménez Orozco Farmacología Celular. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. Marco A. Velasco Velázquez Farmacología Molecular. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
			Dr. Félix Vicuña de Anda Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.

Co-editores

Dra. Diana Barrera Oviedo
Dr. Domingo Francisco Javier Aguilar Medina
Mtro. Jesús Enrique Morales Ríos

Apoyo editorial

Mtro. Andi Espinoza Sánchez
Diseño editorial y maquetación

Lic. Gabriela Martínez Juárez
Luz Elena Ávila Becerril
Revisión y Apoyo administrativo

Título de la Portada: El florecer de la curación

Autor: Fernando Sánchez Silva

Descripción.

Obra inspirada en el tema "Aportaciones a la Farmacología del uso terapéutico de plantas, productos animales y minerales."

Plasme mi visión del uso de plantas y flores por sus efectos para el uso terapéutico. Dibuje algunas de estas en la pintura, al médico usarlas, preparando una extracción para una pequeña con mala salud. Una imagen que plasma el uso y principios de estas para la farmacoterapia.

