

| revista |

Farmacología



Departamento de
Farmacología

Volumen 1

No. 02

Julio - Diciembre 2022

Relación entre la expresión
proteínas inhibidoras de
complemento y la eficacia de
anticuerpos terapéuticos en
cáncer colorrectal

Sofía Álvarez Lorenzo y Nohemí Salinas Jazmín

p. 04

Indicaciones terapéuticas
del Meropenem

Bianca S. Romero Martínez, Bettina Sommer,
Héctor Solís Chagoyán, Ruth Jaimez-Melgoza,
Luis M. Montaña, Edgar Flores Soto

p. 22

Barreras que contribuyen a la
infranotificación de sospechas de
reacciones adversas a medicamentos
(SRAMs) por personal de salud de
hospitales de México.

Arturo Juárez Flores, Candy Flores-Gracia,
Jesús Morales Ríos, Omar F. Carrasco

p. 32

Actualidades en el tratamiento de la
hipertensión arterial sistémica en el
paciente con diabetes.

Luis Antonio Moreno-Ruiz,
María Teresa de Jesús Arredondo-Garza

p. 41

Interferón pegilado A - 2

Dr. Leonel Ruiz Calderón

p. 52

Marihuana y fertilidad masculina.

Brigitte Esmeralda Gutiérrez-Alejandro, Rebeca
Marlen Flores-Martínez, Yadira Libertad
Hernández-Rueda, Víctor M. Torres-Flores

p. 62



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. Montañón Ramírez, Farmacología del Asma, Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Jesús E. Morales Ríos, Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Luis Antonio Moreno Ruíz, Cardiología, Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Joel Nava Rangel, Medicina del Deporte, Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. José de Jesús Rivera Sánchez, Medicina Interna y Geriátrica, Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. J. Alfredo Saldivar González, Neurofarmacología, 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.2 Julio - Diciembre 2022

REVISTA FARMACOLOGÍA, Vol 1, No.2 Julio - Diciembre 2022, es una publicación bianual editada por la Universidad Nacional Autónoma de México, Avenida Universidad 3000, 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, Ciudad Universitaria, Col. Copilco, Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, Col. 555623-2167, URL: http://farma.facmed.unam.mx/wp/?page_id=3007 correo electrónico revistafarmacologia@facmed.unam.mx, Editor responsable: Omar Francisco Carrasco Ortega, 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, Responsable de la última actualización de este número, Omar Francisco Carrasco Ortega, Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, Circuito s. n., Ciudad Universitaria, col. Copilco, alcaldía Coyoacán, Ciudad de México, C. P. 04510, Tel. 555623-2167, fecha de última modificación, 29 de junio de 2023.

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 Francisco Carrasco Ortega, omar.f.carrasco@facmed.unam.mx Revista Farmacología no cobra aportaciones a sus autores para publicarse.

Contenido

Editorial

Pág. 03

01

Pág. 04

Relación entre la expresión proteínas inhibidoras de complemento y la eficacia de anticuerpos terapéuticos en cáncer colorrectal

Sofía Álvarez Lorenzo y Nohemí Salinas Jazmín

02

Pág. 22

Indicaciones terapéuticas del Meropenem

Bianca S. Romero Martínez, Bettina Sommer, Héctor Solís Chagoyán, Ruth Jaimez-Melgoza, Luis M. Montañón, Edgar Flores Soto.

03

Pág. 32

Barreras que contribuyen a la infranotificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAMs) por personal de salud de hospitales de México.

Arturo Juárez Flores, Candy Flores-Gracia, Jesús Morales Ríos, Omar F. Carrasco.

04

Pág. 41

Actualidades en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica en el paciente con diabetes.

Luis Antonio Moreno-Ruiz, María Teresa de Jesús Arredondo-Garza

05

Pág. 52

Interferón pegilado A – 2

Dr. Leonel Ruiz Calderón

06

Pág. 62

Marihuana y fertilidad masculina.

Brigitte Esmeralda Gutiérrez-Alejandro, Rebeca Marlen Flores-Martínez, Yadira Libertad Hernández-Rueda; Víctor M. Torres-Flores

Editorial

Farmacología como disciplina integradora del conocimiento médico.

Desde la primera edición del libro “Goodman&Gilman las bases farmacológicas de la terapéutica” publicada en 1941, se describía a la farmacología como una ciencia que estudia los orígenes, las propiedades físicas y químicas de los compuestos, explora las características farmacocinéticas, las acciones fisiológicas, e identifica los usos terapéuticos de los fármacos. Este extenso campo de estudio convierte a esta disciplina en un punto de referencia en el conocimiento médico.

El fin último de la práctica médica es aliviar al paciente, y si existe un alivio mediante la administración de medicamentos para alcanzar este fin, el médico debe entender cómo los fármacos llegan a su sitio de acción, debe dominar el conocimiento biológico de las membranas celulares, el bioquímico de las características de los compuestos y su polaridad que les confiere atributos de liposolubilidad o hidrosolubilidad, el conocimiento anatómico que permite decidir la mejor vía de administración, el clínico que permite identificar el problema causante y de esta forma actuar para cumplir su deber profesional y humanístico. En este número de la Revista Farmacología se exploran diferentes ramas del conocimiento farmacológico, el desarrollo de fármacos, la descripción de características cinéticas y dinámicas de fármacos, análisis de la terapéutica y el análisis de datos farmacoepidemiológicos orientados en la farmacovigilancia; múltiples análisis farmacológicos que integran nuestro saber médico.

Omar F. Carrasco

Editor

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277

<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v1i2.0> Ciudad de México

Relación entre la expresión de proteínas inhibidoras de complemento y la eficacia de anticuerpos terapéuticos en cáncer colorrectal

Sofía Álvarez Lorenzo¹ y Nohemí Salinas Jazmín²

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v1i2.1> Ciudad de México

Resumen

El cáncer colorrectal ocupa el segundo lugar en mortalidad a nivel nacional y el tercero en incidencia a nivel mundial. Su tratamiento involucra cirugía, radioterapia y combinaciones de agentes citotóxicos y dirigidos. El uso de anticuerpos como terapia dirigida ha incrementado la supervivencia de los pacientes; sin embargo, su eficacia es limitada por la presencia de proteínas de membrana reguladoras del complemento (mRCP), tales como CD55, CD46 y CD59. Estas proteínas inhiben la citotoxicidad dependiente del complemento y favorecen la progresión tumoral en pacientes con cáncer colorrectal. El proporcionar un panorama que describa e integre evidencia sobre la función y relevancia de estas proteínas en cáncer colorrectal permitirá tener herramientas que mejoren el diagnóstico y el tratamiento. Usando las plataformas UALCAN, XENA y GEPIA, se analizó la expresión de las mRCP y su impacto en la supervivencia. Luego se integró con

información reportada sobre la relación entre las mRCP, la eficacia terapéutica y las medidas exploradas hasta la actualidad para su estudio e inhibición. La sobreexpresión significativa de CD46 en el tejido tumoral correlaciona con una menor supervivencia libre de enfermedad, sugiriendo una función relevante en el desarrollo y progresión del cáncer colorrectal. Aun cuando la expresión de CD55 y CD59 es estadísticamente diferencial entre el tejido tumoral y no tumoral, no parece tener impacto en la supervivencia. La inhibición de las mRCP podría beneficiar a los pacientes al aumentar la eficacia de los anticuerpos terapéuticos y evitar la progresión del cáncer.

Palabras clave:

Cáncer colorrectal, proteínas de membrana reguladoras del complemento, CD46, CD55, CD59, anticuerpos terapéuticos.

¹ Facultad de Química, Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, UNAM

² Autor de correspondencia. Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, UNAM.
E-mail: nohemysj@unam.mx ORCID: 0000-0002-9870-8650

Introducción

El uso de anticuerpos terapéuticos se ha implementado como terapias eficaces para muchas patologías en los últimos años.(1) Estos pueden eliminar células cancerosas por mecanismos como: i) citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) por la vía clásica, ii) citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC); y iii) citotoxicidad celular dependiente de complemento (CDCC).(2) En distintos tipos de cáncer, se ha descrito que la sobreexpresión de al menos una de las proteínas de membrana reguladoras del complemento (mRCP) evita la activación del sistema de complemento, limitando la eficacia de los anticuerpos terapéuticos al reducir la lisis celular por CDC y conduciendo a un mal pronóstico.(3)

Esta revisión analiza y correlaciona a las mCRP con la progresión del cáncer colorrectal (CRC) y la eficacia terapéutica de anticuerpos monoclonales (mAb) usados para su tratamiento. La información sobre la expresión de las mRCP y el impacto en la supervivencia de pacientes con CRC fue compilada de bases de datos públicas contenidas en las plataformas XENA, UALCAN y GEPIA (4–6).

Materiales y métodos

Análisis de expresión génica y proteica en base de datos

A partir de los análisis estadísticos de los datos transcriptómicos de muestras de pacientes con CRC, compilados de la plataforma XENA, fueron analizados los niveles de expresión de cada una de las mRCP. Dicha información proviene de

estudios contenidos en las bases de datos de TCGA (*The Cancer Genome Atlas*), ICGC (*International Cancer Genome Consortium*), GDC (*Genomic Data Commons*) y GTEx (*Genotype-Tissue Expression project*).

Los datos de expresión proteica se extrajeron de la plataforma UALCAN, cuya información proviene de la base de datos de CPTAC (*Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium*) de pacientes con CRC. Mediante el ANOVA se identificaron diferencias en la expresión, considerando el valor de p menor a 0.05 como estadísticamente significativo en todos los análisis.

Análisis de supervivencia

Fueron realizados gráficos de Kaplan-Meier (K-M) de supervivencia general y libre de enfermedad usando las bases de datos transcriptómicos recabados en las plataformas de XENA (seleccionando 3 grupos de cohortes), UALCAN (selección de cohortes automatizada) y GEPIA (división de cohorte alto en 66% y bajo en 33%). Las muestras redundantes fueron eliminadas del análisis y las dos cohortes fueron comparados mediante una curva de supervivencia K-M. Se realizó el cálculo del cociente de riesgo (HR) con un intervalo de confianza al 95% (CI) mediante la regresión de Cox. Un valor de p menor a 0.05 fue considerado estadísticamente significativo en todos los análisis mediante la prueba log rank.

Procedimiento de búsqueda y parámetros de revisión

La información obtenida en las plataformas bioinformáticas referidas fue contrastada con lo publicado en la literatura científica.

1.

Complemento y proteínas de membrana reguladoras del complemento (mRCP)

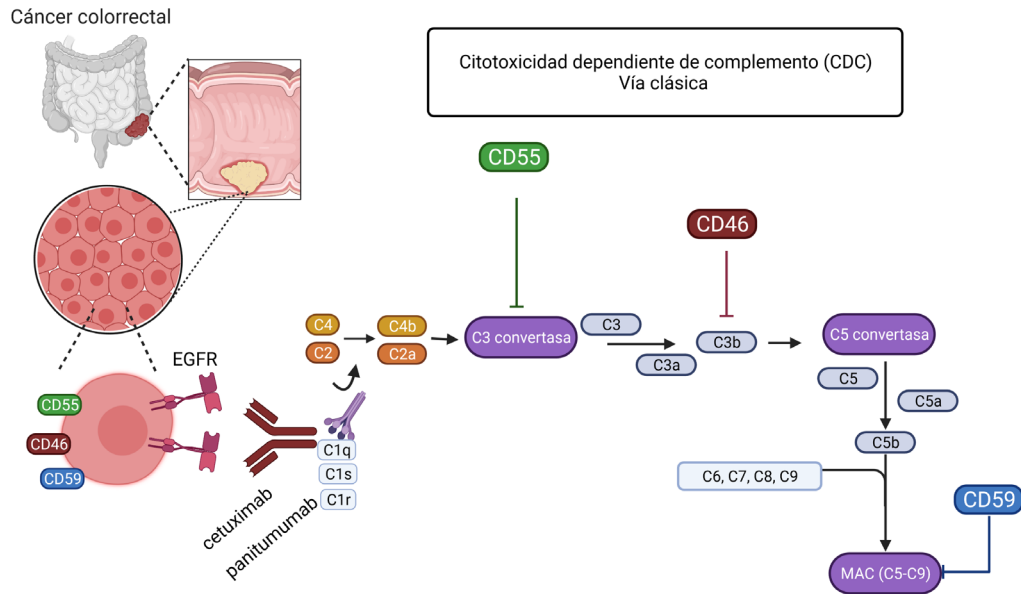
Primero se revisaron diversas fuentes de información bibliográfica (PubMed, ClinkalKey, EBSCO), después se seleccionaron libros y revistas científicas en inglés, en donde se incluyeron tanto revisiones sistemáticas como investigaciones originales de los últimos veinte años. La búsqueda se enfocó en artículos que reportaran análisis de expresión génica y proteica de las mRCP en neoplasias, incluyendo el CRC, y su posible impacto en la supervivencia de los pacientes. Posteriormente, se buscó evidencia dirigida para identificar el impacto de la expresión de las mRCP en la eficacia de anticuerpos terapéuticos. Se complementó con artículos que describen las características y el rol de las mRCP en el desarrollo de la enfermedad, la progresión, metástasis, invasión y recaída.

Resultados:

Se describen tendencias en los intereses de las investigaciones y avances durante los últimos años sobre la relación entre las mRCP y la eficacia terapéutica en CRC. Para el entendimiento de la relevancia y complejidad del tema esta revisión se dividió en núcleos temáticos:

El sistema de complemento es un componente de la inmunidad innata que forma parte esencial de la respuesta inmune antimicrobiana. Juega un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis en el organismo a través de mecanismos que regulan la coagulación, la angiogénesis y el metabolismo de lípidos, además promueve la eliminación de células apoptóticas y evita la formación de tumores. Funciona en cascada a través de más de 30 proteínas que convergen en tres vías: clásica, de lectinas y alternativa. Las mRCP, como CD46, CD55 y CD59, ejercen funciones de regulación del sistema de complemento, protegiendo al organismo de una sobreactivación, pero desafortunadamente también pueden impedir la eliminación de células tumorales. (3)

En diversos tipos de cáncer la sobreexpresión de las mRCP se relaciona con menor eficacia de los anticuerpos terapéuticos y con una acción protumoral, debido a la inhibición de la CDC (Figura 1) y a la modulación del microambiente tumoral que favorece la progresión tumoral, el desarrollo de metástasis y una menor supervivencia de los pacientes. (7-17)



Creada con BioRender.com.

Figura 1: Las mCRP expresadas en células de cáncer colorrectal inhiben la cascada del complemento inducida por anticuerpos a través de las vías clásica. Las células de cáncer colorrectal que expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) son reconocidas por cetuximab y panitumumab; dando lugar a la activación del complemento. Sin embargo, CD55 evita la formación de las convertasas C3 y C5, CD46 favorece la degradación proteolítica de C3b y C4b evitando la formación de la C5 convertasa y CD59 actúa en la fase final de la cascada al unirse a C8 y C9 evitando la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC).

1.1

CD46 o proteína cofactor de membrana

Es una glicoproteína de membrana de aproximadamente 39 kDa que se expresa de forma ubicua en la mayoría de las células. Existen cuatro isoformas comunes que surgen por *splicing* alternativo del gen localizado en el cromosoma 1q32.2, dentro del *cluster* de reguladores de activación del complemento (RCA). La estructura de CD46 tiene cuatro módulos llamados control del complemento (CCP), localizados en el extremo N-terminal, que interaccionan con las proteínas del complemento, seguido de un dominio O-glicosilado llamado STP (rico en serinas, treoninas y prolinas). Junto al dominio STP está un segmento yuxtamembranal y un dominio transmembranal hidrofóbico que contiene

una de dos colas citoplasmáticas con función quimiotáctica e inmunomoduladora: CYT1 y CYT2. Cada cola tiene distintos motivos de señalización que regulan diversos procesos celulares en función del tipo de ligando y las proteínas adaptadoras intracelulares reclutadas, tales como la activación celular y la reprogramación metabólica.(7,18)

CD46 es un receptor de una enorme cantidad de patógenos y es un cofactor intrínseco en la proteólisis de C3b y C4b mediada por el factor I.(7) Su sobreexpresión en cáncer se correlaciona con un peor pronóstico mediando un mecanismo de evasión contra los anticuerpos terapéuticos.(19–21).

1.2

CD55 o factor de aceleración de la descomposición

Es una glicoproteína de aproximadamente 70 kDa expresada por leucocitos, eritrocitos y plaquetas. Al igual que *CD46*, *CD55* se localiza en el cromosoma 1q32.2, en el *cluster* de RCA. *CD55* también consta de cuatro dominios CCP que le permiten interactuar con las convertasas del complemento. Su dominio STP *O*-glicosilado, sirve como espaciador estructural entre CCP y la región de anclaje a glicosilfosfatidilinositol C-terminal (GPI) de la membrana celular. (22)

CD55 reconoce los fragmentos C4b y C3b, interfiere con la formación de la convertasa C3 y acelera la degradación de las subunidades catalíticas de las convertasas C3 y C5. A través de estos mecanismos, *CD55* puede proteger a las células de un ataque autólogo por complemento. Cambios en la expresión se han asociado a cáncer (8,23–25) malaria, vitíligo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, entre otras. (22)

Se ha propuesto que la sobreexpresión de *CD55* disminuye la lisis mediada por CDC, limitando la eficacia de los mAbs y promoviendo la progresión tumoral. (26) También podría promover la iniciación y crecimiento tumoral al inhibir a las células NK o bien promover la migración, invasión y metástasis como resultado de la unión de *CD55* con *CD97*. (8)

1.3

CD59 o protectina

Es una glicoproteína de 18-20 kDa codificada en el cromosoma Chr11p14-p13 y aunque tiene un anclaje a GPI de membrana también se ha detectado de forma soluble. (27,28) Estructuralmente consta de tres hojas β plegadas y una α hélice; tiene un dominio de tres dedos Ly6/uPAR rico en cisteínas, un patrón característico de enlaces disulfuro y un grupo único de aminoácidos susceptibles a *N*- y *O*-glicosilación (Leu1-Asn77) que constituyen el *core* de la molécula. Se ha propuesto que estas glicosilaciones pueden influir en su distribución membranar, limitando la orientación espacial del dominio extracelular para interactuar con las proteínas del complejo de ataque a la membrana (MAC) y en prevenir su digestión por proteasas. (23)

Específicamente, la α hélice de *CD59* se une a la cadena α de C8 y al dominio β de C9 (29), evitando la oligomerización de C9, la formación del MAC y la sobreactivación del complemento. (30) También se le atribuye la capacidad de transducir señales que favorecen la progresión tumoral mediante la formación de complejos de GPI con proteínas de la familia de cinasas Src. (10,23,28)

Diversos estudios han demostrado que la sobreexpresión de *CD59* protege a las células tumorales del MAC y les permite escapar de la inmunovigilancia por inhibición del complemento. Adicionalmente, esta proteína regula la función y fenotipo de una variedad de células inmunes en el microambiente tumoral, las cuales a su vez pueden influir en la expresión de *CD59* en las células tumorales. (23,27,28)

2.

Cáncer colorrectal (CRC)

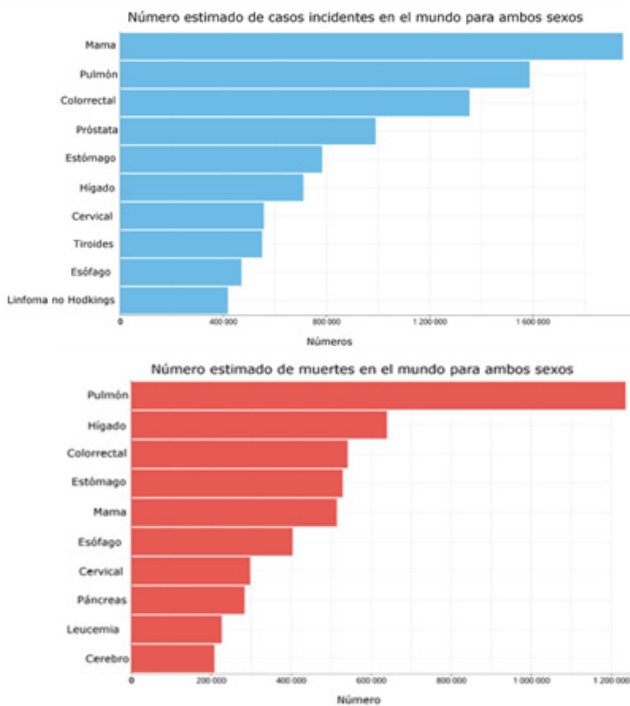
Anualmente a nivel mundial el 10% de los diagnósticos y muertes por cáncer están relacionadas con el CRC. En países en desarrollo, se espera que para el 2035 la incidencia aumente a 2.5 millones de casos nuevos.(31) Ocupa el tercer lugar en incidencia y mortalidad a nivel mundial (Figura 2A) (32), y es la primera causa de muerte relacionada a cáncer gastrointestinal.(31)

El CRC hace referencia al crecimiento de células transformadas en el revestimiento interno del colon o del recto. Esto origina a la formación de tumores benignos o pólipos (adenomatosos, inflamatorios o hiperplásicos), que con el tiempo pueden evolucionar a tumores malignos.(33,34)

Los factores genéticos, el estilo de vida y la obesidad se asocian con el desarrollo de CRC; sin embargo, no se comprenden completamente la participación de otros factores.

Su diagnóstico comienza tras la presencia de signos o síntomas clínicos, con apoyo de la exploración y toma de biopsias de lesiones sospechosas por colonoscopia (método de elección) o sigmoidoscopia. Además, se incluyen estudios genéticos (biomarcadores epigenéticos y genéticos), prueba de sangre oculta en heces, y estudios sanguíneos como biometría hemática y la concentración del antígeno carcinoembrionario (CEA). Los altos niveles del CEA son indicadores de mal pronóstico o de riesgo de recurrencia. La colonografía por tomografía computada es útil para identificar la invasión tumoral por fuera de la mucosa. (33)

El consorcio de consensos de subtipos moleculares (CSM), establece 4 subtipos para el CRC, con base en la expresión de ciertos genes o vías de señalización implicadas en su progresión: i) CSM-1: inmune; ii) CSM-2: canónico; iii) CSM-3: metabólico; y iv) CSM-4: mesenquimal. Esta clasificación permite relacionar parámetros clínico-patológicos, respuesta al tratamiento, recaídas y supervivencia global y libre de progresión.(35)



Data source: Globocan 2020
 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fc>)
 International Agency for Research on Cancer



Figura 2A

Figura 2. Incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal. Niveles de expresión de las mRCP en cáncer colorrectal. A) Incidencia y mortalidad del cáncer de colon a nivel mundial para ambos sexos, reportada por la Organización mundial de la Salud.

3.

Tratamientos del CRC

A pesar de los avances en los tratamientos primarios y adyuvantes, el tiempo de supervivencia general en pacientes con CRC avanzado solo ha aumentado a 3 años, en los que la esperanza de vida es mejor cuando no presentan metástasis. Este escenario funesto es favorecido porque la enfermedad se vuelve sintomática cuando se encuentra en una etapa avanzada. (31) La supervivencia a 5 y 10 años para este tipo de cáncer es del 65% y 58%,

respectivamente (dependiendo el estadio II o III), mientras que para CRC metastásico (estadio IV) desciende al 12% debido a las pocas opciones terapéuticas.(34)

La cirugía es la piedra angular del tratamiento local para los pacientes con CRC; la radioterapia y terapia sistémica son tratamientos adyuvantes o neoadyuvantes, que disminuyen la recurrencia y progresión tumoral [Tabla 1].

TIPO DE TERAPIA	CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR
<p>Cirugía (33,51)</p>	<p>Estadio 0: método de elección por el tamaño del tumor. Uso de colonoscopia o polipectomía. Estadio I: colonoscopia o cirugía mayor si hay crecimiento en los bordes. Estadio II: alternativa para extirpar el segmento del colon que contiene el tumor. Estadio III: alternativa para extirpar la zona el segmento del colon que contiene el tumor. Estadio IV: resección o ablación del tumor</p>
<p>Radioterapia (33,51)</p>	<p>Estadios 0, I y II: no opcional Estadio III: opción en pacientes donde la cirugía no es opción. Estadio IV: sugerida.</p>
<p>Quimioterapia (33,51)</p>	<p>Estadios 0 y I: no opcional Estadio II: puede prescribirse posterior a la cirugía. Estadio III: combinaciones como FOLFOX o CapeOx. Estadio IV: primera línea: agentes dirigidos se combinan con 5-fluorouracilo y oxaliplatino. Segunda línea: FOLFOX o FOLFIRI en combinación con anticuerpos anti-EGFR (si se usó en primera línea cambiar a anticuerpo anti-VEGF) o anticuerpo anti-VEGF.</p>
<p>Terapia dirigida (33,51)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cetuximab • Panitumumab • Bevacizumab • Ramucirumab 	<p>Estadios 0, I, II y III: no sugerida Estadio IV: uso de anticuerpos anti-EGFR en tumores localizados en la zona izquierda. Uso de anticuerpos anti-VEGF.</p>

TIPO DE TERAPIA	CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR
<p>Inmunoterapia (31)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab • Nivolumab • Ipilimumab 	<p>Tumores con alta inestabilidad de microsatélites: MSI-H/dMMR</p>
<p>Inhibidores enzimáticos (31)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regorafenib • TAS-102 • Binimetini 	<p>Tumores con metástasis refractaria de CRC que no han respondido a la terapia sistémica.</p>

FOLFOX: Combinación de ácido folínico (leucovorin) "FOL", Fluorouracilo (5-FU) "F", y Oxaliplatino (Eloxatin) "OX"; **FOLFIRI:** Combinación de ácido folínico (leucovorin) "FOL", Fluorouracilo (5-FU) "F", e Irinotecan "IRI"; **CapeOx:** capecitabina y Oxaliplatino; **EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico; **VEGF:** Factor de crecimiento endotelial vascular; **MSI-H/dMMR:** *Microsatellite instability high/deficient mismatch repair*.

Tabla 1. Tratamientos empleados en cáncer colorrectal según estadios y características.

La estrategia de tratamiento sistémico depende del estadio del tumor y puede incluir las siguientes combinaciones de: i) quimioterapia FOLFOX, FOLFIRI y CapeOx (5-fluorouracilo, oxaliplatino, irinotecan, capecitabina y ácido folínico); ii) terapia dirigida (ramucirumab, bevacizumab, cetuximab y panitumumab); iii) inhibidores enzimáticos (regorafenib, TAS-102, binimetinib); o iv) inmunoterapia (pembrolizumab, nivolumab e ipilimumab) [Tabla 1].(31)Entre los cuatro mAbs aprobados por la agencia regulatoria de alimentos y medicamentos de EU (FDA, por sus siglas en inglés) como tratamiento dirigido de primera línea para el CRC metastásico se encuentran: cetuximab y panitumumab, que se unen con gran afinidad y especificidad al dominio III extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) [Tabla 1].(31,37)Estos mAb recombinantes usados en combinación o en monoterapia tienen múltiples mecanismos de acción

para eliminar a las células tumorales: i) inhiben la autofosforilación del receptor y reducen la señalización de EGFR; ii) inhiben la motilidad e invasión celular; iii) provocan la internalización de EGFR; iv) inhiben la producción de IL-8 y del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF); e v) inducen muerte celular por ADCC y CDC. (36,37)

Cetuximab es un mAb quimérico de isotipo IgG₁, que tiene la capacidad de iniciar la CDC por la unión de la proteína C1q a la fracción Fc de los anticuerpos unidos a las células tumorales.(37,38) Se sabe que la CDC es activada por los dominios Fc de anticuerpos IgM, IgG₁ e IgG₃; el isotipo IgG₂ genera una activación pobre y el isotipo IgG₄ no genera CDC en absoluto.(39) Panitumumab es un mAb humanizado de isotipo IgG₂, lo que sugiere que la CDC podría ser un mecanismo con poca contribución antitumoral; sin embargo, estudios han revelado que los anticuerpos IgG₂ humanos contra EGFR

4.

Papel de las mRCP en el CRC y su tratamiento

median reacciones de CDC eficaces cuando se combinan con otro anticuerpo contra EGFR de isotipo IgG₁ o IgG₂.(40)

Aproximadamente el 40% de los pacientes con CRC desarrollarán enfermedad metastásica, para la cual los médicos disponen de opciones terapéuticas limitadas. Recientemente, García *et al*, recopilaron datos de diversos estudios clínicos que indican que la eficacia de panitumumab se limita a la combinación con FOLFOX, mientras que cetuximab ha demostrado eficacia y seguridad con FOLFOX y FOLFIRI. Los autores resaltan la importancia de analizar diversos parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, así como el isotipo y las respuestas activadas por cada anticuerpo antes de su prescripción.(37)

Por otra parte, bevacizumab y ramucirumab son mAbs humanizados de isotipo IgG₁; el primero se une de manera específica a VEGF A neutralizando su acción biológica(36), mientras que el segundo se une específicamente al receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-2) bloqueando la activación estimulada por VEGF-A, VEGF-C, y VEGF-D (41). Estos dos mAbs inhiben la proliferación de células endoteliales y la formación de nuevos vasos sanguíneos, reduciendo así la angiogénesis, la vascularización, el crecimiento tumor y la diseminación tumoral.(36)

Existe evidencia de la relación entre la expresión génica y proteica de las mRCP y el pronóstico en pacientes con CRC (2B-C). La expresión génica de CD46 y CD55 está incrementada significativamente en muestras de CRC en comparación con el tejido peritumoral adyacente. En el caso de CD59, el nivel de expresión depende de la localización y la progresión del tumor. En muestras de tumor primario o metastásico la expresión del gen es significativamente menor, mientras que en tejido adyacente y en tumor recurrente la expresión de CD59 tiende a aumentar, en comparación con muestras de tejido normal, pero sin significancia estadística (Figura 2B). El nivel proteico de CD46 tiene un valor pronóstico ya que resulta ser estadísticamente mayor en todos los estadios de CRC al comparar con tejido normal (Figura 2C), lo cual correlaciona significativamente una disminución en la supervivencia general y libre de enfermedad (Figura 3A-B). Al parecer, la actividad funcional de CD46 no está restringida a las membranas de las células tumorales sino que puede liberarse en vesículas y actuar en la proximidad del tumor para modular el microambiente tumoral, facilitar la migración celular y la formación de metástasis e inhibir deposición del complemento.(11) Por ello se ha sugerido que CD46 tiene el papel más importante entre las mRCP en el CRC.(42)

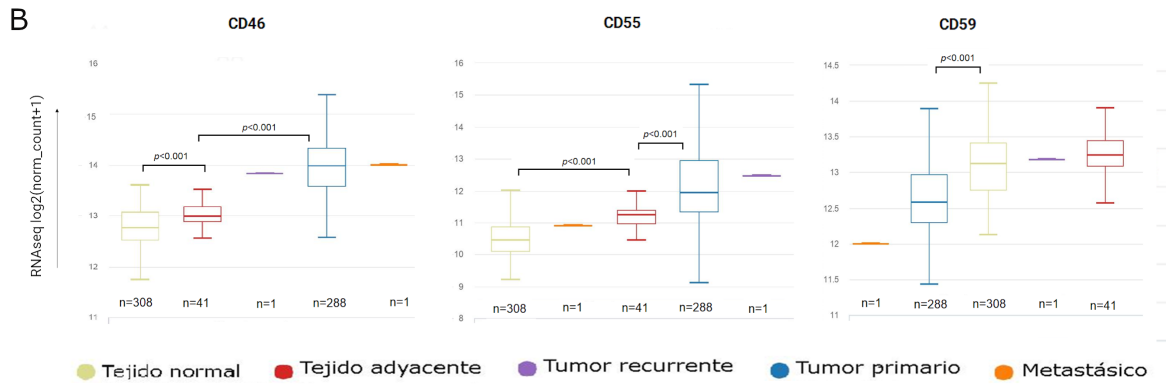


Figura 2B

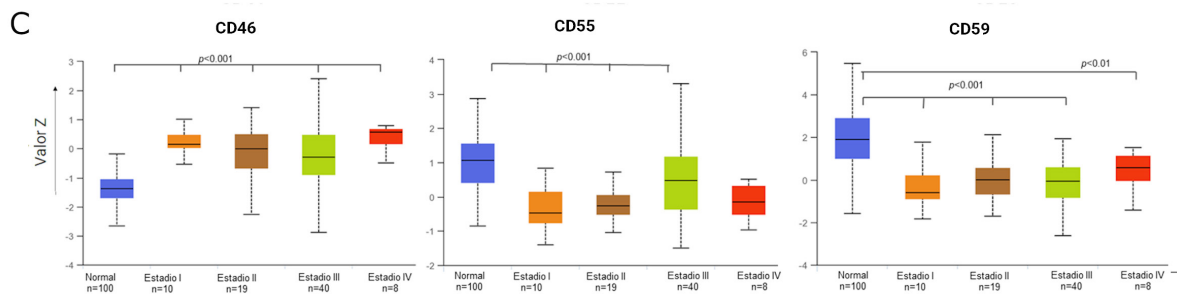


Figura 2C

Figura 2. Incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal. Niveles de expresión de las mRCP en cáncer colorrectal. B) Niveles de expresión génica de cada una de las moléculas en diversos tejidos de pacientes con cáncer colorrectal, obtenida de XENA. C) Niveles de expresión proteica de las mRCPs en cáncer colorrectal según el estadio, obtenida de UALCAN.

En cambio, la expresión proteica de CD55 y CD59 en los diferentes estadios del CRC, resultó ser menor comparada con la del tejido normal, y sin tener un impacto significativo en la supervivencia general y libre de enfermedad (Figura 3A-B).

A pesar de que los mAbs para tratar el CRC cuentan con múltiples mecanismos de acción, se ha demostrado que el potente efecto inhibitorio de las mRCP en la actividad de los mAbs impacta de forma importante en la eficacia terapéutica.(2,7,11,16) Por lo que, algunos autores han propuesto inhibir o disminuir la expresión de alguna de las mRCPs para incrementar la eficacia de los mAbs.(7,14,16)

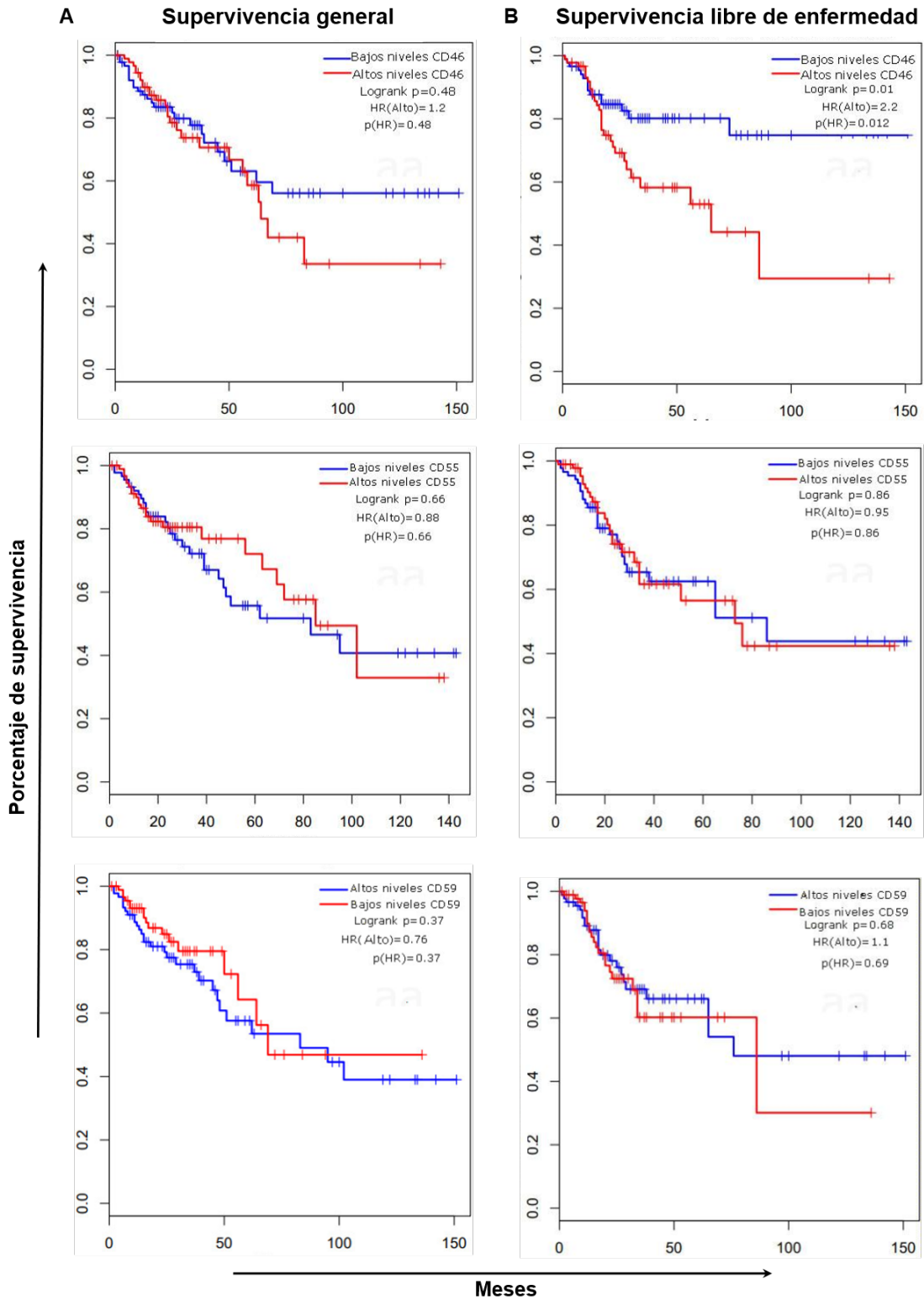


Figura 3A-B

Figura 3. Impacto de la expresión de las mRCPs en la supervivencia general y libre de enfermedad en pacientes con cáncer colorrectal. A) Gráficas de KM de supervivencia general obtenido de GEPIA. B) Gráficas de KM de supervivencia libre de enfermedad obtenidas de GEPIA.

Los pacientes con CRC que presentan sobreexpresión tumoral de CD55 tiene un peor pronóstico de supervivencia y recurrencia en comparación con los que tienen subexpresión de CD55.(24) Gelderman *et al.* identificaron la eficacia de la terapia adyuvante con edrecolomab, un mAb anti-17-1A (IgG_{2A}) en el tratamiento de pacientes con CRC. No obstante, en el 52% de los casos hubo recurrencia en 7 años. Esta alta tasa de recurrencia fue asociada a la inhibición de la activación del complemento por las mRCP. Notablemente, el bloqueo de CD55 mediante un mAb biespecífico (anti-17-1A / Ep-CAM-anti-CD55) potenció hasta 13 veces la CDC inducida por edrecolomab.(16) Adicionalmente, en otro estudio se demostró que la inhibición de CD55 en células de CRC, utilizando un mAb, favoreció la activación del complemento, redujo la viabilidad y migración celular, y desarrolló efecto sinérgico de la terapia combinada del mAb con 5-FU.(15)

En pacientes con CRC, la sobreexpresión de CD59 ha resultado ser directamente proporcional al estadio de la enfermedad y se ha correlacionado con una menor supervivencia.(13,28) Las células T CD4⁺ de pacientes con CRC mostraron un incremento en la respuesta ante la exposición *ex vivo* con los antígenos tumorales CEA y 5T4 y bloqueando a CD59.(43) En otro estudio, el silenciamiento de CD59 en líneas celulares de CRC, resultó en una inhibición de la proliferación y en mayor sensibilización a la quimioterapia, ya que la concentración inhibitoria máxima media o CI_{50} disminuyó, posiblemente por un efecto proapoptótico. (29,44)

Discusión

El papel de la activación del complemento por anticuerpos terapéuticos y las mRCP ha sido estudiado de forma extensa en cáncer, pero aún no se comprende por completo el impacto de estos mecanismos de resistencia tumoral sobre la eficacia de los tratamientos y el pronóstico.

El análisis de datos mostró que la sobreexpresión génica y proteica de CD46 impacta significativamente el pronóstico de los pacientes con CRC, debido a que puede inhibir la eficacia terapéutica por regulación del complemento y la señalización al interior de las células tumorales, lo que se manifiesta en la modulación del microambiente tumoral que favorece la progresión del cáncer. (11,14)

Aunque no se identificó una asociación significativa entre la expresión proteica y génica de CD55 y de CD59 con la supervivencia de pacientes con CRC, la evidencia sugiere que estudiar el efecto de los cambios en la expresión y regulación (transcripción y traducción) de éstas proteínas, así como las diferencias funcionales cuando las proteínas están en membrana o solubles, permitirá comprender la relevancia de estas mRCP en la progresión de la enfermedad, de lo cual hay reportes contradictorios. (25,42,45) La expresión génica de *CD55* se ha considerado como un marcador de agresividad tumoral, porque tiene una correlación directa y significativa con la supervivencia libre de enfermedad. La sobreexpresión de esta molécula sobre todo en muestras de tumor recurrente conduce a una menor supervivencia a 7 años. (12) De manera similar, la expresión proteica de CD59 se ha propuesto como un marcador cuantitativo de pronóstico para pacientes con CRC en estadio temprano,

ya que los pacientes con tumores positivos para CD59 tienen una menor supervivencia cáncer específica. (13)

Hsu *et al.* fueron los primeros en evidenciar la CDC de cetuximab *in vitro* en líneas celulares de cáncer de pulmón que expresaban EGFR (38); posteriormente fue confirmado *in vivo*. (46) Por otro lado, Dechant *et al.* reportaron una activación exitosa de la vía clásica del complemento y lisis específica de hasta el 80% en una línea celular de glioblastoma, al combinar cetuximab y matuzumab (47), confirmando el potencial terapéutico de cetuximab, el cual podría ser limitado por las mRCP en diferentes tipos de cáncer, y no solo en CRC.

En otros tipos de cáncer la sobreexpresión de las mRCP también puede promover el crecimiento tumoral y conducirá a un mal pronóstico. (13,19–23,28) En este sentido, la sobreexpresión de las mRCP CD55 y CD59 en células troncales tumorales, favorece la proliferación, autorrenovación y resistencia terapéutica en líneas celulares de cáncer de ovario y en líneas celulares de cáncer de mamá y pulmón, respectivamente. (48,49) No obstante, la inhibición de la expresión de las mRCP con siRNA es capaz de incrementar la susceptibilidad de diversas líneas celulares cancerosas a la CDC, en un 20-30% al inhibirse CD46, un 24% al inhibirse CD55 y un 55% al inhibirse CD59. (50)

Conclusiones

La información revisada sugiere la relevancia de la mRCP CD46, en la evasión de la acción del complemento, en la progresión y peor pronóstico del CRC. Estos efectos deletéreos podrían limitarse o abolirse con el uso combinado de inhibidores de CD46 y de los anticuerpos terapéuticos cetuximab y panitumumab, cuya actividad antitumoral es afectada por inhibición de la CDC y la promoción de actividad protumoral de CD46.

Con respecto a otras mRCP, como CD55 y CD59, la evidencia sobre su participación en la progresión y pronóstico en cáncer es contraria. Sin embargo, no debe descartarse su relevancia en el CRC. En ese sentido, estudios que incluyan información sobre los subtipos moleculares de CRC, antecedentes clínicos de los pacientes y el seguimiento del uso las terapias específicas o combinadas; permitiría identificar que la ausencia de mRCP en las células tumorales de pacientes con CRC mejoraría directamente la CDC mediada por los mAb y, en consecuencia, llegar a conclusiones oportunas en beneficio de los pacientes.

Financiamiento.

Para la realización de esta investigación se recibió financiamiento del Programa de apoyo a proyectos de investigación e innovación tecnológica de la UNAM (Clave IA205421).

Agradecimiento.

Se agradece al Dr. Armando Pérez Torres por su revisión crítica al contenido del manuscrito.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias.

1. Lu R-M, Hwang Y-C, Liu I-J, Lee C-C, Tsai H-Z, Li H-J, et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *J Biomed Sci* [Internet]. 2020 Dec 2;27(1):1. Available from: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-019-0592-z>
2. Golay J, Taylor RP. The Role of Complement in the Mechanism of Action of Therapeutic Anti-Cancer mAbs. *Antibodies* [Internet]. 2020 Oct 28;9(4):58. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4468/9/4/58>
3. Kolev M, Markiewski MM. Targeting complement-mediated immunoregulation for cancer immunotherapy. *Semin Immunol* [Internet]. 2018 Jun;37:85–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1044532317301367>
4. Goldman MJ, Craft B, Hastie M, Repečka K, McDade F, Kamath A, et al. Visualizing and interpreting cancer genomics data via the Xena platform. *Nat Biotechnol* [Internet]. 2020 Jun 22;38(6):675–8. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41587-020-0546-8>
5. Chandrashekar DS, Bashel B, Balasubramanya SAH, Creighton CJ, Ponce-Rodriguez I, Chakravarthi BVSK, et al. UALCAN: A Portal for Facilitating Tumor Subgroup Gene Expression and Survival Analyses. *Neoplasia* [Internet]. 2017 Aug;19(8):649–58. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1476558617301793>
6. Tang Z, Li C, Kang B, Gao G, Li C, Zhang Z. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2017 Jul 3;45(W1):W98–102. Available from: <https://academic.oup.com/nar/article-lookup/doi/10.1093/nar/gkx247>
7. Elvington M, Liszewski MK, Atkinson JP. CD46 and Oncologic Interactions: Friendly Fire against Cancer. *Antibodies* [Internet]. 2020 Nov 2 [cited 2021 May 24];9(4):59. Available from: www.mdpi.com/journal/antibodies
8. Dho SH, Lim JC, Kim LK. Beyond the Role of CD55 as a Complement Component. *Immune Netw* [Internet]. 2018;18(1):1–13. Available from: <https://immunetwork.org/DOIx.php?id=10.4110/in.2018.18.e11>
9. Liszewski MK, Atkinson JP. Membrane Cofactor Protein [Internet]. Second Edi. Scott Barnum TS, editor. *The Complement FactsBook: Second Edition*. United Kingdom: Sara Tenney Elsevier; 2018. 271–281 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-810420-0.00026-2>
10. Zhou Y, Chu L, Wang Q, Dai W, Zhang X, Chen J, et al. CD59 is a potential biomarker of esophageal squamous cell carcinoma radioresistance by affecting DNA repair. *Cell Death Dis* [Internet]. 2018 Sep 30;9(9):887. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41419-018-0895-0>
11. Wilczek E, Wasiutynski A, Sladowski D, Wilczynski GM, Gornicka B. The expression of membranous complement inhibitors CD46, CD55 and CD59 in the primary and metastatic colon cancer cell lines derived from the same patient. *Cent Eur J Immunol* [Internet]. 2013;4(4):549–55. Available from: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/ceji.2013.39774>
12. Bao D, Zhang C, Li L, Wang H, Li Q, Ni L, et al. Integrative Analysis of Complement System to Prognosis and Immune Infiltrating in Colon Cancer and Gastric Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Feb 3;10. Available from: <https://>

- www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.553297/full
13. Watson NFS, Durrant LG, Madjd Z, Ellis IO, Scholefield JH, Spendlove I. Expression of the membrane complement regulatory protein CD59 (protectin) is associated with reduced survival in colorectal cancer patients. In: *Cancer Immunology, Immunotherapy* [Internet]. Springer; 2006 [cited 2021 May 24]. p. 973–80. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00262-005-0055-0>
 14. Gelderman KA, Tomlinson S, Ross GD, Gorter A. Complement function in mAb-mediated cancer immunotherapy. *Trends Immunol* [Internet]. 2004 Mar;25(3):158–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471490604000262>
 15. Dho S, Cho E, Lee J, Lee S, Jung S, Kim L, et al. A novel therapeutic anti-CD55 monoclonal antibody inhibits the proliferation and metastasis of colorectal cancer cells. *Oncol Rep* [Internet]. 2019 Sep 26;42(6):2686–93. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2019.7337>
 16. Gelderman KA, Kuppen PJK, Bruin W, Fleuren GJ, Gorter A. Enhancement of the complement activating capacity of 17-1A mAb to overcome the effect of membrane-bound complement regulatory proteins on colorectal carcinoma. *Eur J Immunol* [Internet]. 2002 Jan;32(1):128–35. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1521-4141\(200201\)32:1%3C128::AID-IMMU128%3E3.0.CO;2-P](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1521-4141(200201)32:1%3C128::AID-IMMU128%3E3.0.CO;2-P)
 17. Li L, Spendlove I, Morgan J, Durrant LG. CD55 is over-expressed in the tumour environment. *Br J Cancer* [Internet]. 2001 Jan 5;84(1):80–6. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1054/bjoc.2000.1570>
 18. Geller A, Yan J. The Role of Membrane Bound Complement Regulatory Proteins in Tumor Development and Cancer Immunotherapy. *Front Immunol* [Internet]. 2019 May 21 [cited 2021 May 24];10:1074. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.01074/full>
 19. Maciejczyk A, Szelachowska J, Szynglarewicz B, Szulc R, Szulc A, Wysocka T, et al. CD46 Expression is an Unfavorable Prognostic Factor in Breast Cancer Cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* [Internet]. 2011 Dec;19(6):540–6. Available from: <https://journals.lww.com/00129039-201112000-00012>
 20. Modest DP, Pant S, Sartore-Bianchi A. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2019 Mar;109(6 C):70–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30690295>
 21. Lu Z, Zhang C, Cui J, Song Q, Wang L, Kang J, et al. Bioinformatic analysis of the membrane cofactor protein CD46 and microRNA expression in hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* [Internet]. 2014 Feb [cited 2021 May 24];31(2):557–64. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2013.2877>
 22. Christy JM, Toomey CB, Cauvi DM, Pollard KM. Decay-Accelerating Factor [Internet]. Second Edi. Scott Barnum TS, editor. *The Complement FactsBook*.

- United Kingdom: Sara Tenney Elsevier; 2018. 261–270 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-810420-0.00025-0>
23. Ouyang Q, Zhang L, Jiang Y, Ni X, Chen S, Ye F, et al. The membrane complement regulatory protein CD59 promotes tumor growth and predicts poor prognosis in breast cancer. *Int J Oncol* [Internet]. 2016 May;48(5):2015–24. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.2016.3408>
 24. Durrant LG, Chapman MA, Buckley DJ, Spendlove I, Robins RA, Armitage NC. Enhanced expression of the complement regulatory protein CD55 predicts a poor prognosis in colorectal cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2003 Oct 1;52(10):638–42. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00262-003-0402-y>
 25. Thorsteinsson L, O'Dowd GM, Harrington PM, Johnson PM. The complement regulatory proteins CD46 and CD59, but not CD55, are highly expressed by glandular epithelium of human breast and colorectal tumour tissues. *APMIS* [Internet]. 1998 Jul;106(7–12):869–78. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1699-0463.1998.tb00233.x>
 26. Mikesch J-H, Schier K, Roetger A, Simon R, Buerger H, Brandt B. The Expression and Action of Decay-Accelerating Factor (CD55) in Human Malignancies and Cancer Therapy. *Anal Cell Pathol* [Internet]. 2006 Jan 1;28(5–6):223–32. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/acp/2006/814816/abs/>
 27. Morgan P. Cd59 [Internet]. Second Edi. Scott Barnum TS, editor. *The Complement FactsBook: Second Edition*. United Kingdom: Sara Tenney; 2018. 361–367 p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128104200000341>
 28. Zhang R, Liu Q, Liao Q, Zhao Y. CD59: a promising target for tumor immunotherapy. *Futur Oncol* [Internet]. 2018 Apr;14(8):781–91. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2017-0498>
 29. Hussein NH, Amin NS, El Tayebi HM. GPI-AP: Unraveling a New Class of Malignancy Mediators and Potential Immunotherapy Targets. *Front Oncol* [Internet]. 2020 Dec 4 [cited 2021 Jun 10];10:2490. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.537311/full>
 30. Parsons ES, Stanley GJ, Pyne ALB, Hodel AW, Nievergelt AP, Menny A, et al. Single-molecule kinetics of pore assembly by the membrane attack complex. *Nat Commun* [Internet]. 2019 Dec 6;10(1):2066. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41467-019-10058-7>
 31. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet* [Internet]. 2019 Oct 19 [cited 2021 Jun 15];394(10207):1467–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619323190>
 32. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Nov;68(6):394–424. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>
 33. Kashida H, Takeuchi T, Kurahashi T, Fukami N, Yamamura F, Ohtsuka K, et al. Diagnosis and Treatment of T1 Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2004 Apr;59(5):P276. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510704012209>
 34. Granados-Romero JJ, Valderrama-Treviño AI, Contreras-Flores EH, Barrera-Mera B, Herrera Enríquez M, Uriarte-Ruíz K, et al. Colorectal cancer: a review.

- Int J Res Med Sci [Internet]. 2017 Oct 27;5(11):4667. Available from: <http://www.msjonline.org/index.php/ijrms/article/view/3905>
35. Müller MF, Ibrahim AEK, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch* [Internet]. 2016 Aug 20;469(2):125–34. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00428-016-1956-3>
36. Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer [Internet]. Vol. 5, Signal Transduction and Targeted Therapy. Springer Nature; 2020 [cited 2021 Jun 15]. p. 1–30. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0116-z>
37. García-Foncillas J, Sunakawa Y, Aderka D, Wainberg Z, Ronga P, Witzler P, et al. Distinguishing Features of Cetuximab and Panitumumab in Colorectal Cancer and Other Solid Tumors. *Front Oncol* [Internet]. 2019 Sep 20;9:849. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2019.00849/full>
38. Zhuang H, Xue Z, Wang L, Li X, Zhang N, Zhang R. Efficacy and immune mechanisms of cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Oncol Cancer Res* [Internet]. 2011 Dec 24;8(4):207–14. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11805-011-0582-8>
39. Hendriks D, Choi G, de Bruyn M, Wiersma VR, Bremer E. Antibody-Based Cancer Therapy. In: *International Review of Cell and Molecular Biology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2017. p. 289–383. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1937644816301095>
40. Rosner T, Kahle S, Montenegro F, Matlung HL, Marco Jansen JH, Evers M, et al. Immune effector functions of human IgG2 antibodies against EGFR. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Sep 29];18(1):75–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30282813/>
41. Vennepureddy A, Singh P, Rastogi R, Atallah J, Terjanian T. Evolution of ramucirumab in the treatment of cancer – A review of literature. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2017 Oct 15;23(7):525–39. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155216655474>
42. Wilczek E, Wasiutynski A, Wilczynski GM, Sladowski D, Gornicka B. Comparison of the expression of complement regulatory proteins CD46, CD55 and CD59 in primary colon cancer and synchronous/metachronous liver metastases. *Cent Eur J Immunol* [Internet]. 2013;4(4):543–8. Available from: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/ceji.2013.39773>
43. Sivasankar B, Longhi MP, Gallagher KME, Betts GJ, Morgan BP, Godkin AJ, et al. CD59 Blockade Enhances Antigen-Specific CD4 + T Cell Responses in Humans: A New Target for Cancer Immunotherapy? *J Immunol* [Internet]. 2009 May 1;182(9):5203–7. Available from: <http://www.jimmunol.org/lookup/doi/10.4049/jimmunol.0804243>
44. Yin H, Li C, Wang S, Guo Q, Ren X, Jiang G. Silencing of CD59 enhanced the sensitivity of HT29 cells to 5-Fluorouracil and Oxaliplatin. *J Infect Chemother* [Internet]. 2015 Jan;21(1):8–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1341321X14003031>
45. Shang Y, Chai N, Gu Y, Ding L, Yang Y, Zhou J, et al. Systematic Immunohistochemical Analysis of the Expression of CD46, CD55, and CD59 in Colon Cancer. *Arch Pathol Lab Med*

- [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2021 May 24];138(7):910–9. Available from: <http://meridian.allenpress.com/aplm/article/138/7/910/193542/Systematic-Immunohistochemical-Analysis-of-the>
46. Hsu YF, Ajona D, Corrales L, Lopez-Picazo JM, Gurrupide A, Montuenga LM, et al. Complement activation mediates cetuximab inhibition of non-small cell lung cancer tumor growth in vivo. *Mol Cancer* [Internet]. 2010 Jun 7 [cited 2021 Jun 15];9(1):139. Available from: <http://www.molecular-cancer.com/content/9/1/139>
 47. Lee SC, López-Albaitero A, Ferris RL. Immunotherapy of head and neck cancer using tumor antigen-specific monoclonal antibodies. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2009 Mar 10;11(2):156–62. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11912-009-0023-5>
 48. Saygin C, Wiechert A, Rao VS, Alluri R, Connor E, Thiagarajan PS, et al. CD55 regulates self-renewal and cisplatin resistance in endometrioid tumors. *J Exp Med* [Internet]. 2017 Sep 4;214(9):2715–32. Available from: <https://rupress.org/jem/article/214/9/2715/42481/CD55-regulates-selfrenewal-and-cisplatin>
 49. Chen J, Ding P, Li L, Gu H, Zhang X, Zhang L, et al. CD59 Regulation by SOX2 Is Required for Epithelial Cancer Stem Cells to Evade Complement Surveillance. *Stem Cell Reports* [Internet]. 2017 Jan;8(1):140–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213671116302703>
 50. Geis N, Zell S, Rutz R, Li W, Giese T, Mamidi S, et al. Inhibition of Membrane Complement Inhibitor Expression (CD46, CD55, CD59) by siRNA Sensitizes Tumor Cells to Complement Attack In Vitro. *Curr Cancer Drug Targets* [Internet]. 2010 Dec 1;10(8):922–31. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&iissn=1568-0096&volume=10&issue=8&spage=922>
 51. Modest DP, Pant S, Sartore-Bianchi A. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2019 Mar;109:70–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804918315740>

Indicaciones terapéuticas del Meropenem

Bianca S. Romero Martínez¹, Bettina Sommer², Héctor Solís Chagoyán³,
Ruth Jaimez-Melgoza¹, Luis M. Montaña¹, Edgar Flores Soto¹.

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v1i2.2> Ciudad de México

Resumen

Meropenem es un agente antibacteriano de amplio espectro de la familia de los carbapenémicos con actividad contra microorganismos gramnegativos, microorganismos grampositivos y anaerobios. Está indicado como tratamiento empírico previo a la identificación de organismos causales, o para la enfermedad generada por una o múltiples bacterias en adultos y niños con una amplia variedad de infecciones graves. No está indicado su uso en pacientes pediátricos menores de 3 meses.

Este antibiótico sólo debe utilizarse como agente de reserva cuando falla la terapia convencional o cuando se ha documentado resistencia a otros antibióticos y únicamente existen presentaciones farmacéuticas para aplicación parenteral.

Palabras claves:

Meropenem, carbapenems, gramnegativos, grampositivos y anaerobios.

1 Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX, México; biancasromero_@hotmail.com (B.S.R-M.); jaimezruth@hotmail.com (R.J-M.); lmmr@unam.mx (L.M.M.); edgarfloressoto@yahoo.com.mx (E.F.S)

2 Departamento de Investigación en Hiperreactividad Bronquial, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", CDMX, México; bsommerc@hotmail.com

3 Subdirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", CDMX, México; hecsolch@imp.edu.mx.

Autor de correspondencia. Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, UNAM.
E-mail: edgarfloressoto@yahoo.com.mx ORCID: 0000-0003-2649-8751

Introducción

Meropenem (Merrem®, Meronem®, MER), es un antibiótico carbapenémico caracterizados por tener un anillo β -lactámico que no corresponde a las penicilinas o las cefalosporinas (Figura 1) (1,2). La familia de los carbapenems derivada de la tienamicina, un compuesto producido por el patógeno del suelo denominado *Streptomyces catleya* (2,3). Los β -lactámicos tienen una larga historia de uso clínico por su eficacia y seguridad, dentro de estos los carbapenems poseen el espectro de actividad más amplio, con gran potencia contra los grampositivos, gramnegativos y enterobacterias (2). Además, los carbapenems son relativamente resistentes a la hidrólisis por la mayoría de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y a las enterobacterias productoras de serina-betalactamasas (AmpC) (1,2,4). Desde el descubrimiento de la penicilina, los antibióticos han sido un aspecto esencial en el tratamiento de enfermedades infecciosas, pero el uso indiscriminado de los mismos ha llevado al desarrollo de cepas de microorganismos multidrogosresistentes (MDR, por sus siglas en inglés), y se prevé que para el 2055 serán causantes de más de 10 millones de muertes (5). Precisamente por el problema que representan a los MDR, los carbapenems, por su actividad frente a bacterias drogorresistentes, asumen un papel importante en el tratamiento de infecciones graves (4,5).

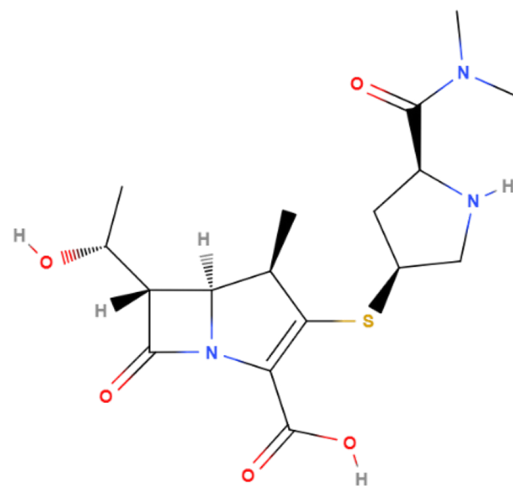


Figura 1. Meropenem
(C₁₇H₂₅N₃O₅S. Peso Molecular 383.463)

Clasificación

Los carbapenem son derivados de la tienamicina. El imipenem como el primer carbapenem establecido se unió a un grupo N-formimidóil para estabilizar la molécula. Sin embargo, era rápidamente degradada por la enzima dehidropeptidasa (DHP-1) localizada en los túbulos renales proximales, y por ello su administración es acompañada por cilastatina, un inhibidor de la DHP-1 (6). El segundo carbapenémico desarrollado fue el meropenem que difiere del imipenem en que no es susceptible a la degradación de la DHP-1 y no requiere de ser administrado en conjunto con la cilastatina (tabla 1) (7).

Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Actividad limitada contra bacilos gramnegativos no fermentadores, adecuado para infecciones adquiridas en la comunidad.	Activos contra bacilos gramnegativos no fermentadores, adecuado para infecciones nosocomiales.	Además del espectro del grupo 2, también es activo frente al <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina.
ertapenem y panipenem	MEROPENEM , imipenem, biapenem y doripenem	tomopenem

Tabla 1. Clasificación de carbapenems

Mecanismo de acción

Meropenem y los carbapenems están dotados de amplio espectro y resistencia a las β -lactamasas, Son muy potentes contra bacterias gramnegativas y grampositivas (8,9). Algunas bacterias tienen una pared celular (PC) que las protege y los carbapenémicos impiden que las bacterias la formen. Esta acción está mediada por el transporte del fármaco al espacio periplásmico bacteriano en donde se une de modo covalente con las proteínas de unión de penicilina (PBPs por las siglas en inglés). Esta unión tiene mayor afinidad con las transpeptidasas PBP2, PBP3, PBP4 de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, así

como PBP1, PBP2 y PBP4 de *Staphylococcus aureus* (9). La función catalítica de las PBPs es la de entrecruzar los peptidoglicanos para estabilizar las paredes celulares formadas durante los eventos de duplicación celular, en los que se requiere sintetizar y ensamblar los nuevos polímeros. El meropenem limita entonces la transpeptidación de los residuos D-alanina y L-lisina o ácido diaminopimélico de los peptidoglicanos y a través de este mecanismo se inhibe la estabilización de las paredes celulares bacterianas, lo que resulta en el control de su proliferación por lisis osmótica (Figura 2) (10).

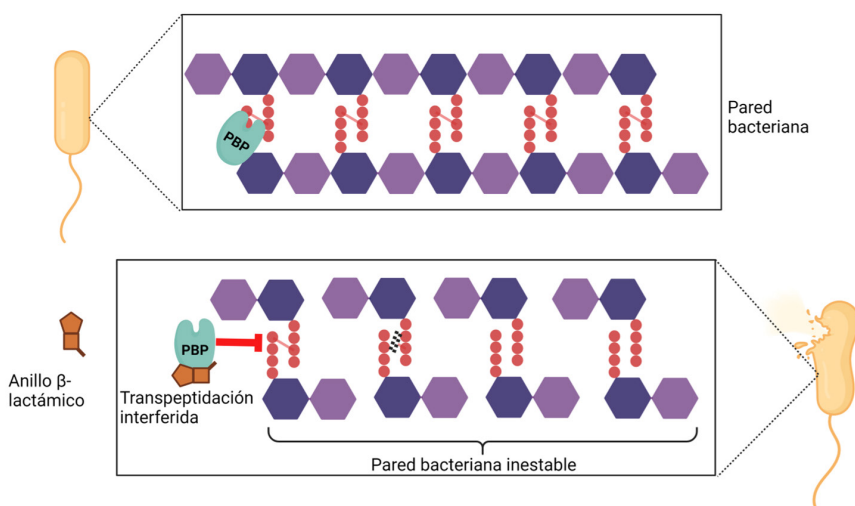


Figura 2. Mecanismo de acción del meropenem.
Abreviaciones. (PBP) proteínas de unión de penicilina

Los mecanismos bacterianos de resistencia pueden ser tanto intrínsecos como adquiridos, como por ejemplo enzimas β -lactamasas que hidrolizan el fármaco (carbapenemasas), la expulsión del fármaco mediante bombas de flujo, la resistencia mediada por porinas mutadas que restringen su permeabilidad y la modificación de los PBPs que disminuyen sensiblemente la eficacia de los

carbapenem (Figura 3) (10,11). Debido a que los carbapenémicos son estructuralmente similares a las penicilinas, las personas que sufren reacciones alérgicas a éstas también las presentarán contra los carbapenémicos (12). Poseen características que determinan las indicaciones de su uso clínico, aunque su espectro antimicrobial es muy parecido (12).

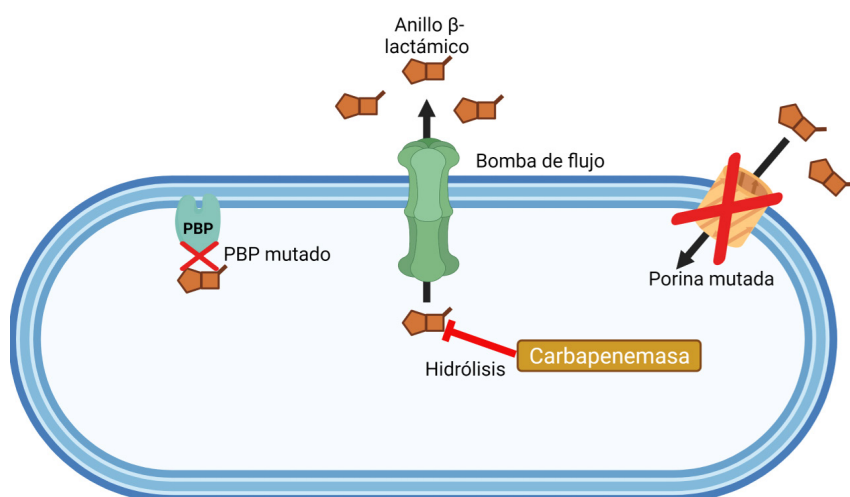


Figura 3. Mecanismos de resistencia bacteriana. Abreviaciones. (PBP) proteínas de unión de penicilina

Farmacocinética

El meropenem no se absorbe oralmente, por lo que su administración es intravenosa (IV) (1,3,13). La actividad bactericida del meropenem es tiempo-dependiente, por lo que se requiere exponer al agente bacteriano a concentraciones efectivas durante suficiente tiempo. De manera que su relación farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD) para alcanzar la eficacia es el porcentaje de la fracción de tiempo del intervalo entre dosis con el fármaco libre sobre la concentración mínima inhibitoria de la sepa bacteriana en cuestión (%fT>MIC) (13). La concentración máxima (Cmax) alcanzada con meropenem es dosis dependiente, observándose en pacientes sanos que una infusión IV de 30 minutos con una dosis de 500 mg y de 1 gr alcanza una Cmax de $\approx 23 \mu\text{g/mL}$ y $\approx 49 \mu\text{g/mL}$, respectivamente (1). En una administración rápida en un bolo IV de 5 minutos la Cmax en dosis de 500 mg y 1 gr es de $\approx 52 \mu\text{g/mL}$ y $\approx 112 \mu\text{g/mL}$, respectivamente (1).

La farmacocinética del meropenem después de su administración muestra un comportamiento biexponencial, con una fase rápida de distribución y una fase terminal de eliminación, donde en un paciente con función renal normal tiene

una vida media ($t_{1/2}$) dentro de un rango de 0.94 a 1.11 horas (1,3). La distribución del meropenem es rápida y penetra la mayoría de los tejidos y fluidos inclusive atraviesa la barrera hematoencefálica y al espacio intersticial, y en pacientes sanos tiene un volumen de distribución aparente en un estado estable (Vdss) entre 12.5 y 20.7 L (1). El metabolismo del meropenem es primordialmente hepático, con un sólo metabolito bacteriológicamente inactivo, el ICI 213,689, que resulta de la hidrólisis de la unión de β -lactámico. Hasta un 60-80% del meropenem se encuentra presente en la orina de pacientes sanos después de 12 horas, con mínima excreción urinaria del fármaco después de este tiempo, y en el otro 15-25% restante se recupera al metabolito inactivo (3).

Cuando existe un declive en la filtración renal, ya sea patológico o asociado a la edad, se presentará una alteración en el aclaramiento plasmático del fármaco, reflejándose en una clara correlación entre el aclaramiento de creatinina plasmática y el aclaramiento plasmático del meropenem. En estudios realizados con pacientes con falla renal y sujetos sanos, los primeros presentan un aumento significativo del $t_{1/2}$

terminal, el área bajo la curva (AUC) y la C_{max} en relación con el daño renal (3,14,15). Es recomendado ajustar la dosis del meropenem según la filtración glomerular del paciente y mantener un monitoreo estricto.

Por el contrario, cuando ocurre circulación hiperdinámica en pacientes con choque séptico, existe un aumento en el aclaramiento renal del meropenem. En esta población de pacientes, existe el riesgo de estar por debajo de las concentraciones plasmáticas terapéuticas, no alcanzando la meta del PK/PD con un régimen terapéutico estándar, lo cual es de suma importancia en la actividad del meropenem. En un estudio valoraron a 11 pacientes con sobrecarga hídrica (FO) y 14 pacientes sin sobrecarga hídrica (NoFO). Se compararon estos dos grupos después de iniciar el tratamiento con 1g (n=3) ó 2 gr (n=22) de meropenem en una infusión IV de 3 horas cada 8 horas durante 3 días. Se tomaron en cuenta los valores del aclaramiento de meropenem (CL_{me}), el volumen de distribución (V₁) y el t_{1/2}. Los pacientes del grupo FO tenían un CL_{me} disminuido, un mayor V₁ y t_{1/2} más larga en comparación a los pacientes NoFO. En pacientes con FO es necesario mantener un estricto monitoreo terapéutico del fármaco y realizar ajustes de dosis basados en la farmacocinética del meropenem para mantener concentraciones efectivas (13).

En la población pediátrica ≥2 años, la farmacocinética del meropenem es similar a aquella en pacientes adultos y se recomiendan dosis de 10-40 mg/kg. En pacientes entre 3 meses y 2 años, el t_{1/2} está incrementado a 1.5 horas, y en pacientes <3 meses no está indicado el uso del meropenem (1). En aquellos pacientes con enfermedad hepática no se observan modificaciones en la farmacocinética del meropenem (1).

En pacientes con obesidad mórbida, aunque si presentan modificaciones en la farmacocinética incluyendo una menor C_{max} y V_d aumentado, el aumento en el t_{1/2} compensa estos cambios, por lo que no hay influencia en la T > MIC, y no es necesario realizar modificaciones a la dosis (16).

Reacciones adversas

El perfil de seguridad del meropenem está bien establecido, teniendo una buena tolerabilidad, con menores efectos sobre el sistema nervioso central como gastrointestinales comparado con el imipenem (1,4). El tratamiento con meropenem causa en alrededor del 20% de los pacientes efectos adversos leves como dolor abdominal, náuseas, diarrea, vómito, dolor de cabeza, prurito e inflamación del sitio de inyección (10). Una menor proporción de pacientes (1.5%) pueden presentar convulsiones, usualmente relacionadas con dosis altas (10). Al igual que otros β-lactámicos, el meropenem puede producir un aumento transitorio en los parámetros de pruebas de laboratorio, tales como en enzimas hepáticas (transaminasas, la fosfatasa alcalina y la deshidrogenasa láctica), un incremento en creatinina sérica y de urea sérica (6,17). También se han reportado algunos cambios hematológicos como la trombocitosis y eosinofilia (6). La administración del meropenem debería ser evitada en pacientes con un historial de hipersensibilidad a β-lactámicos (1,10).

Lugar en la terapéutica

El amplio espectro de actividad del meropenem lo hace ideal para el tratamiento de infecciones nosocomiales graves de etiología desconocida (10). El uso de meropenem también está indicado

en casos de neumonía nosocomial y neumonía adquirida en la comunidad severa, infecciones del tracto urinario complicadas, infecciones intraabdominales complicadas, neutropenia febril, septicemia, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones ginecológicas, y fibrosis quística (4).

Meningitis bacteriana

Meropenem intravenoso 120 mg/kg/día (hasta 6 g/día en adultos y niños con un peso \geq 50 kg) ha mostrado una eficacia clínica y bacteriológica similar a la de las cefalosporinas cefotaxima y ceftriaxona en adultos y niños con meningitis bacteriana causada predominantemente por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* o *H. influenzae*. Se lograron respuestas clínicas en el 98 % de los pacientes que recibieron meropenem y la tasa de erradicación bacteriológica fue del 100 %. No se dispone de estudios comparativos con imipenem/cilastatina ya que esta combinación de fármacos no está autorizada para la meningitis bacteriana debido a estar asociada con una mayor incidencia de convulsiones. Los estudios de casos han informado de la eficacia de meropenem en el tratamiento de infecciones por pseudomonas resistentes a las cefalosporinas. Sin embargo, no se dispone de datos sobre el valor clínico del fármaco contra infecciones causadas por otros patógenos resistentes a los regímenes de tratamiento actuales (1,5,18).

Infecciones gastrointestinales

Meropenem intravenoso 0.5 ó 1 g cada 8 horas mostró una eficacia clínica y bacteriológica similar a la de imipenem/cilastatina, clindamicina más tobramicina y cefotaxima más metronidazol en pacientes con infecciones gastrointestinales. Se

lograron respuestas clínicas (curación o mejoría) en 91 a 100 % de los pacientes después del tratamiento con meropenem (5).

Septicemia

En pacientes con septicemia secundaria, el meropenem fue tan eficaz como la ceftazidima con o sin amikacina, con tasas de respuesta clínica al final del período del 92 % y del 94 % para los tratamientos respectivos (5).

Neutropenia Febril

Bacterias gram positivos como los estafilococos y los estreptococos representan el 50% de las infecciones en pacientes con neutropenia, mientras que las enterobacterias también son frecuentes. Meropenem tiene actividad óptima contra estafilococos y estreptococos y muchas bacterias gramnegativas en comparación con ceftazidima, lo que sugiere el posible valor de meropenem en monoterapia empírica para infecciones en estos pacientes. En un estudio prospectivo aleatorizado que comparó ceftazidima y meropenem en niños neutropénicos febriles, el meropenem demostró ser más efectivo disminuyendo la duración de la fiebre (5).

Infecciones del tracto respiratorio

Meropenem mostró mayor eficacia que las combinaciones de ceftazidima más amikacina o tobramicina en pacientes con neumonía nosocomial, con tasas de respuesta clínica al final del tratamiento (EOT) del 83% y 89% vs 66% y 72%.¹ Mientras que en pacientes con fibrosis quística, meropenem más tobramicina mejoraron la función pulmonar al EOT en pacientes con exacerbaciones agudas de la infección

en la misma medida que ceftazidima más tobramicina [cambio absoluto desde el valor inicial en el porcentaje de volumen espiratorio forzado al primer segundo de (5.1 a 13.8 %) y (6.1–11.1 %)] (1).

En otro estudio, la eficacia clínica de 0.5 a 3 g/día de meropenem por vía intravenosa o intramuscular fue similar a la de imipenem/cilastatina y ceftazidima con o sin un aminoglucósido en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior. Asimismo, en un estudio reciente la tasa de respuesta clínica en pacientes con infecciones nosocomiales fue del 98 % y osciló entre el 93 y el 100 % en pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad (1,5). Queda por establecer el valor clínico de meropenem contra infecciones en pacientes con fibrosis quística. Sin embargo, los estudios en un pequeño número de pacientes han demostrado eficacia en la reducción de la sepsis pulmonar similar a la mostrada por la ceftazidima (1,5,18).

Infecciones del tracto urinario

El meropenem intravenoso o intramuscular de 0.5 a 1.5 g/día también fue eficaz en el tratamiento de infecciones urinarias complicadas y no complicadas, produciendo respuestas clínicas en el 79 al 97% de los pacientes. Los ensayos aleatorizados indicaron una eficacia generalmente similar a la de imipenem/cilastatina o ceftazidima, aunque un estudio señaló una tasa de respuesta clínica significativamente mayor para en meropenem en comparación a imipenem/cilastatina (97 versus 90 %; $p < 0,05$) (1,5,18).

Mecanismo de teratogénesis

No existen datos suficientes ya que los estudios son limitados para saber con exactitud los efectos del meropenem sobre el feto. En un modelo *ex vivo* que valoró sobre la perfusión en una placenta humana se demostró que existe un mínimo paso transplacentario de manera concentración-dependiente, por lo que debería limitar su uso en el embarazo. Aun así, las concentraciones del fármaco son muy pequeñas y no sería efectivo en el tratamiento de infecciones fetales (19). En un reporte de caso, se administró meropenem en una amniotomía continua en el tratamiento de ruptura prematura de membranas con colonización de bacterias MDR (20). Mediante el tratamiento se logró evitar el parto antes de las 28 semanas, sin signos de infección, y en el seguimiento no se observaron datos de deficiencia neurológica ni de desarrollo (20). Chimura y cols. también reportó que el tratamiento de meropenem de 1-2 gr IV por día en 14 pacientes no gestantes, 13 gestantes y 11 durante el puerperio no presentó efectos adversos o anomalías al finalizar el estudio (21). Contrario a los reportes anteriores, Esposito y cols. reportan un caso en donde una lactante con osteomielitis fue tratada con meropenem y sufrió alteraciones lipídicas, las cuales se revirtieron al discontinuar el tratamiento (22). Se ha observado que durante la lactancia el meropenem es excretado en la leche, aunque no se han reportado efectos secundarios durante su uso (23). La evidencia del perfil de seguridad del meropenem durante el periodo de gestación y lactancia aun es limitada y se requieren más estudios para corroborar su indicación, aunque podría ser una opción viable para el tratamiento de infecciones severas en la madre.

Contraindicaciones

Reacción anafiláctica a los antibióticos betalactámicos e hipersensibilidad al meropenem o a cualquier componente del producto u otros fármacos de la misma clase (es decir, carbapenems) (24).

Precauciones

Evitar el uso de probenecid, ácido valproico o divalproex sódico.

Efectos adversos:

- **Dermatológico:** Se han observado reacciones adversas cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, eritema multiforme y pustulosis exantemática aguda generalizada (25).
- **Gastrointestinal:** Se ha informado diarrea asociada a *Clostridium difficile*, que incluye desde diarrea leve hasta colitis fatal (24).
- **Inmunológicos:** Se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, con el uso de antibióticos betalactámicos, especialmente en pacientes con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos u otros antibióticos betalactámicos como penicilinas y cefalosporinas (24).
- **Neurológicos:** Se ha informado de convulsiones y otros efectos adversos del SNC, especialmente en pacientes con trastornos preexistentes del SNC, como lesiones cerebrales y antecedentes de convulsiones, medicamentos concomitantes con potencial convulsivo, meningitis bacteriana o compromiso de

la función renal. Se recomienda seguir de cerca las dosis recomendadas y continuar la terapia anticonvulsiva existente (24).

- **Renal:** Insuficiencia renal co CrCl 50 mL/min o menos, en ancianos: Se recomienda monitorización y ajustes de dosis para todos los casos (24).

Puede ser necesario reducir la dosis o descontinuar el tratamiento con meropenem si aparecen efectos adversos y considerar una alternativa (24).

Financiamiento.

PAPIIT-DGAPA UNAM (IN204319, IN200522).
L.M. Montaña
CONACYT (137725) L.M. Montaña

Conflicto de intereses.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Fuentes bibliograficas

1. Baldwin CM, Lyseng-Williamson KA, Keam SJ. Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections. *Drugs*. 2008;68(6):803-38. doi: 10.2165/00003495-200868060-00006. PMID: 18416587.
2. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(11):4943-60.
3. Craig W. A. (1997). The pharmacology of meropenem, a new carbapenem antibiotic. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 24 Suppl 2, S266–S275. https://doi.org/10.1093/clinids/24.supplement_2.s266
4. Nicolau DP. Carbapenems: a potent class of antibiotics. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Jan;9(1):23-37. doi: 10.1517/14656566.9.1.23. PMID: 18076336.
5. Raza A, Ngieng SC, Sime FB, Cabot PJ, Roberts JA, Popat A, Kumeria T, Falconer JR. Oral meropenem for superbugs: challenges and opportunities. *Drug Discov Today*. 2021 Feb;26(2):551-560. doi: 10.1016/j.drudis.2020.11.004. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33197621.
6. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007; 67 (7): 1027-52
7. Merrem/MeronemTM (IV, 500mg, 1g): core data sheet. Astra Zeneca, 2006 Sep
8. Shah PM. Parenteral carbapenems. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Jan;14 Suppl 1:175-80. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01868.x. Erratum in: *Clin Microbiol Infect*. 2008 May;14 Suppl 5:21-4. PMID: 18154543.
9. Hurst M, Lamb HM. Meropenem: a review of its use in patients in intensive care. *Drugs*. 2000;59(3):653-80. doi: 10.2165/00003495-200059030-00016.
10. Armstrong T, Fenn SJ, Hardie KR. JMM Profile: Carbapenems: a broad-spectrum antibiotic. *J Med Microbiol*. 2021;70(12):001462. doi: 10.1099/jmm.0.001462.
11. Wright GD. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005;29;57(10):1451-70.
12. Caruso C, Valluzzi RL, Colantuono S, Gaeta F, Romano A. β -Lactam Allergy and Cross-Reactivity: A Clinician's Guide to Selecting an Alternative Antibiotic. *J Asthma Allergy*. 2021; 14:31-46.
13. Pařízková RČ, Martínková J, Havel E, Šafránek P, Kaška M, Astapenko D, Bezouška J, Chládek J, Černý V. Impact of cumulative fluid balance on the pharmacokinetics of extended infusion meropenem in critically ill patients with sepsis. *Crit Care*. 2021 Jul 17;25(1):251. doi: 10.1186/s13054-021-03680-9. PMID: 34274013; PMCID: PMC8285835.
14. Leroy A, Fillastre JP, Borsa-Lebas F, Etienne I, Humbert G. Pharmacokinetics of meropenem (ICI 194,660) and its metabolite (ICI 213,689) in healthy subjects and in patients with renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992 Dec;36(12):2794-8. doi: 10.1128/AAC.36.12.2794. PMID: 1482147; PMCID: PMC245547.
15. Christensson BA, Nilsson-Ehle I, Hutchison M, Haworth SJ, Oqvist B, Norrby SR. Pharmacokinetics of meropenem in subjects with various degrees of renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992 Jul;36(7):1532-7. doi: 10.1128/AAC.36.7.1532. PMID: 1510451; PMCID: PMC191616.
16. Simon P, Petroff D, Busse D, Heyne J, Girrbach F, Dietrich A, Kratzer A, Zeitlinger M, Kloft C, Kees F, Wrigge H, Dorn C. Meropenem Plasma and

- Interstitial Soft Tissue Concentrations in Obese and Nonobese Patients-A Controlled Clinical Trial. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Dec 21;9(12):931. doi: 10.3390/antibiotics9120931. PMID: 33371322; PMCID: PMC7767385.
17. Norrby SR, Gildon KM. Safety profile of meropenem: a review of nearly 5,000 patients treated with meropenem. *Scand J Infect Dis*. 1999;31(1):3-10. doi: 10.1080/00365549950161808.
 18. Shah D, Narang M. Meropenem. *Indian Pediatr*. 2005 May;42(5):443-50. PMID: 15923690.
 19. Hnat M, Bawdon RE. Transfer of meropenem in the ex vivo human placenta perfusion model. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2005 Dec;13(4):223-7. doi: 10.1080/10647440500147992. PMID: 16338783; PMCID: PMC1784578.
 20. Tchirikov M, Ocker R, Seliger G, Chaoui K, Moritz S, Haase R. Treatment of mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM) with multi-resistant bacteria-colonized anhydramnion with continuous amnioinfusion and meropenem: a case report and literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Nov 18:1-8. doi: 10.1007/s00404-021-06319-w. Epub ahead of print. PMID: 34791511; PMCID: PMC8598399.
 21. Chimura T, Murayama K, Oda T, Igarashi Y, Morisaki N, Hirayama T, Kihara K. [Clinical effects of meropenem on infectious diseases in obstetrics and gynecology]. *Jpn J Antibiot*. 2001 Jan;54(1):1-7. Japanese. PMID: 11268733.
 22. Esposito S, Pinzani R, Raffaelli G, Lucchi T, Agostoni C, Principi N. A young infant with transient severe hypertriglyceridemia temporarily associated with meropenem administration: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Sep;95(38):e4872. doi: 10.1097/MD.0000000000004872. PMID: 27661029; PMCID: PMC5044899.
 23. Sauberan JB, Bradley JS, Blumer J, Stellwagen LM. Transmission of meropenem in breast milk. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Aug;31(8):832-4. doi: 10.1097/INF.0b013e318256f4bf. PMID: 22544050.
 24. Product Information: MERREM(R) intravenous injection, meropenem intravenous injection. AstraZeneca Pharmaceuticals LP (per FDA), Wilmington, DE, 2013.
 25. Product Information: MERREM(R) IV intravenous injection, meropenem intravenous injection. AstraZeneca Pharmaceuticals LP (per FDA), Wilmington, DE, 2018.

Barreras que contribuyen a la infranotificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAMs) por personal de salud de hospitales de México.

Arturo Juárez Flores¹, Candy Flores-Gracia²,
Jesús Morales Ríos^{1,3}, Omar F. Carrasco^{1,3}.

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v1i2.3> Ciudad de México

Resumen

La farmacovigilancia es la herramienta para la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro posible problema relacionado con los fármacos, sin embargo, a pesar de ser una herramienta que beneficie tanto a los pacientes como a futuras investigaciones, existen barreras que contribuyen a la infranotificación de SRAMs, por parte del personal de salud (médicos, enfermeras y químicos farmacéuticos) que trabajan en hospitales de México. Para favorecer el reconocimiento de estos factores y crear estrategias que incentiven el reporte, se realizó un estudio transversal analítico para determinar las barreras que impiden al personal sanitario

la notificación de SRAMs. Para superar esta situación, se propone un programa de capacitación asíncrono diseñado para cada perfil de profesional de la salud, así como, el seguimiento y realimentación de cada reacción adversa reportada por parte de personal especialmente asignado para este fin y la creación de especialistas de la salud responsables de la identificación y reporte de reacciones adversas a medicamentos.

Palabras clave:

farmacovigilancia, monitoreo, detección, reacciones adversas, hospitales, México

1 Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud, Facultad de Medicina, UNAM.

2 Facultad de Ciencias.

3 Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

Autor de correspondencia. Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, UNAM. E-mail: omar.carrasco.ortega@gmail.com ORCID: 0000-0001-7098-5069

Introducción

A través del tiempo, la humanidad ha contenido con diferentes desafíos para prevalecer como especie, entre estos los cuales, las enfermedades han ocupado un lugar destacado. Esta confrontación ha evolucionado en función de los retos de cada época, de tal manera que en la actualidad nos enfrentamos a la necesidad de vigilar los efectos de los medicamentos que hemos creado. Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) constituyen una de las diez principales causas de muerte y enfermedad en el mundo y representan casi el 10% de todos los ingresos hospitalarios¹.

La tragedia de la talidomida a mediados del siglo XX desencadenó una serie de actividades que formaron parte de un esfuerzo global para evitar que los medicamentos que ponemos a disposición de nuestras poblaciones causen daños a la salud. Actualmente la mayoría de las naciones del mundo se han sumado a la iniciativa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para identificar y analizar posibles riesgos asociados al uso de medicamentos a través de la farmacovigilancia, definida como “la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro posible problema relacionado con los fármacos”. La industria farmacéutica, el equipo de salud (químicos, enfermeros, médicos) y los pacientes deben nutrir de información a los centros nacionales de farmacovigilancia y éstos a su vez al centro de monitoreo de la OMS en Uppsala. Sin datos, no se puede tomar decisiones que protejan a la población de posibles riesgos vinculados con el uso de medicamentos.

En 1989, México inició su participación formal en el proceso de farmacovigilancia

con el Programa de Notificación Voluntaria de SRAMs, actualmente este proceso es obligatorio y la información es concentrada por el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Hace 10 años en nuestro país la población ascendía a un poco menos de 117 millones de habitantes, en 2012 se notificaron 22,339 SRAMs, considerando que la OMS ha establecido que se debe de reportar al menos 200 SRAMs por millón de habitantes nuestro país apenas cumple con esa meta².

La OMS establece que, incluso en algunas unidades de FV, la infranotificación puede ser tan alta como más del 90% y que en los países que logran la meta de 200 o más notificaciones anuales de SRAMs por millón de habitantes, sólo el 10% de los médicos las han realizado. De acuerdo con el CNFV, los reportes de SRAMs y RAMs en México son producidos principalmente en la industria farmacéutica con un total de 66%, con un rezago de las actividades de notificación por el sistema de salud público y privado. La infranotificación de sospechas de RAM por parte de los profesionales sanitarios, es un fenómeno común en todos los países. El médico, por sus habilidades diagnósticas, debe ser quien se encargue del llenado de los reportes de SRAMs, junto con el equipo clínico-terapéutico; sin embargo, pocos son los médicos que realizan notificaciones de SRAMs³.

Esto último ha motivado a la Universidad Nacional Autónoma de México en colaboración con Productos Roche S.A. de C.V. a crear un instrumento que permita identificar las barreras tanto intrínsecas como extrínsecas que influyen en el déficit de reportes de SRAMs. Como se describe en un documento de la OMS

para la seguridad del paciente, uno de los principales elementos de los programas para mejorar la seguridad de los pacientes es tener la capacidad y la calidad de captar la información más completa posible acerca de las reacciones adversas y errores de la medicación, para que pueda usarse como una fuente de conocimientos y como acciones de bases preventivas en el futuro⁴.

Método

Para determinar las barreras que contribuyen a la infranotificación de SRAM, por parte del personal de salud que trabaja en hospitales de México y favorecer el reconocimiento de estos factores para crear estrategias que incentiven el reporte, se realizaron en una primera etapa, tres diferentes tipos de entrevistas semiestructuradas en línea según el tipo de profesional de la salud: médico, enfermero, farmacéutico, cuya duración fue de aproximadamente 40 minutos, el fin de este acercamiento fue diseñar un cuestionario que permitiera analizar las barreras de notificación. Se codificaron y analizaron las respuestas emitidas por los participantes para identificar las barreras percibidas para el reporte.

Al obtener y validar el instrumento se aplicó el cuestionario en hospitales de México. El tamaño de muestra se calculó considerando los 187 hospitales de tercer nivel, 7902 hospitales de segundo nivel y las casi 10,000 clínicas o consultorios de primer nivel. En este estudio se alcanzó la meta estimada de participación con al menos 115 hospitales de tercer nivel, 364 de segundo nivel y 444 de primer nivel de atención. Esta muestra permite tener el poder estadístico suficiente para detectar una proporción de 5% hospitales con

barreras para farmacovigilancia con una probabilidad de error tipo 1 de 0.05.

La fórmula utilizada fue:

$$n = \frac{z^2 \times N \times p(1-p)}{e^2 \times (N \times R - 1) + (Z^2 \times p \times (1 - p))}$$

Donde:

N= Tamaño de muestra en hospitales

p= Proporción a estimar (5%)

z= Cuantil 97.5% de una distribución normal unitaria (Z=1.96)

e= Error de estimación máximo aceptado (precisión= 0.05)

R= Tasa de respuesta esperada (65%)

El análisis de datos se realizó en Stata®. Las variables categóricas se presentaron con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumieron en media \pm desviación estándar e intervalo. En las variables con distribuciones asimétricas se calculó la mediana (percentil 50) de la distribución y su intervalo intercuartílico. El análisis de la relación entre cada variable cualitativa se realizó por medio de una prueba de Xi cuadrada. Se consideró un nivel de significancia cuando p fue menor de 0.05.

Resultados de las entrevistas.

El cuestionario de evaluación se diseñó con base a un estudio cualitativo y cuantitativo realizado en una muestra por conveniencia. Las temáticas que se abordaron durante la entrevista se clasificaron en: 1) Conocimientos; 2) Prácticas; 3) Actitudes y Percepciones; y 4) Ambiente.

En cuanto a los conocimientos, la mayoría de los participantes reportaron que no se conocen todos los efectos adversos de

un medicamento cuando sale a mercado, debido a que no se estudió en la población mexicana, sin embargo, todos reportaron que han tenido conocimiento de que se ha retirado algún fármaco del mercado durante los años que llevan ejerciendo. No obstante, muchos de ellos no tienen claro cómo se generó la evidencia que llevó a retirar medicamentos y la contribución que tienen para ello los reportes de SRAMs. Generalmente se reporta su retiro debido a estudios específicos llevados a cabo por parte de la FDA, la COFEPRIS, los laboratorios, estudios epidemiológicos, estudios de caso o reportes internacionales. En su mayoría se reconoció que la COFEPRIS es la entidad encargada de emitir la decisión de retirar un medicamento del mercado. A su vez, gran parte de los participantes desconocen la Norma Oficial Mexicana de Farmacovigilancia en la que se especifica la obligación de los profesionales de la salud de notificar las SRAMs, únicamente tres participantes reportaron conocerla, trece consideran que debe existir una normativa respecto a las notificaciones de SRAMs, pero no conocen específicamente su nombre.

No obstante, la mayoría de los participantes indicó que los médicos y enfermeros son los responsables de realizar el reporte de SRAMs así como la sintomatología. Tanto médicos como pacientes reconocen los beneficios del reporte de SRAMs, ya sea para tener conocimiento de reacciones alérgicas como para evitar daños a otros pacientes al recibir un medicamento con fallas; así como para conocer los efectos a largo plazo o los efectos secundarios que no se han reportado previamente.

En lo que respecta a las prácticas, gran parte de los participantes han realizado alguna vez un reporte, algunos de los motivos por los que consideraron reportar fue porque se presentaron efectos secundarios en niños, por petición de la

jefa de enfermeras o porque el participante ocupaba un cargo como responsable de Farmacovigilancia (FV). No obstante, no es habitual que se informe sobre los casos de SRAMs, aquellos reportados, se consideran situaciones aisladas que por algún motivo específico fue comunicada, ya sea por el tipo de población en que se presentó, o por un motivo externo, es decir, que alguien les solicitó que se hiciera. Incluso algunos mencionan que han tenido otros casos y no los han reportado.

El reporte se realizó en un formato en papel específico. La mayoría consideró que realizarlo es rápido, sin embargo, dos participantes estimaron que fue tardado dado que tuvieron que atender pacientes. Además, todos comentaron que lo asentaron en la nota médica. El personal de enfermería lo reportó en las hojas de enfermería y avisó al médico. Los participantes mencionaron que la parte más complicada de hacer el reporte es describir lo ocurrido, los signos y síntomas, historia clínica, enfermedades, medicación preexistente, el tipo de reacción adversa, si había acudido a otra atención médica o era la primera vez, transcribir el folio de la vacuna, recolectar varios datos como lote del medicamento o resultados de laboratorios clínicos. Una persona indicó que el formato no es amigable y da flojera llenarlo. Consideran que, para facilitar esta tarea, el formulario debería ser por medio electrónico, accesible, con opciones amplias en definiciones que puedan ser útiles para un acercamiento más preciso, ya que consideran que el formato es similar a hacer otro expediente médico. Asimismo, un participante mencionó que se hiciera el reporte de forma personal a un asistente médico o personal de enfermería, quienes serían los responsables de llenar el formato correspondiente.

De los participantes que indicaron que nunca han hecho un reporte (11), siete han tenido casos en los que se presentó alguna

SRAM, mencionaron que la mayoría han sido leves. Un participante indicó que ha tenido casos que se han presentado con SRAMs graves. Sin embargo, el principal motivo por el que no reportaron la SRAM fue porque son efectos adversos descritos en la literatura.

Destaca el caso de un participante que relató que anteriormente trabajaba en un Instituto Nacional de Salud, en el que formaba parte del comité de FV. Dicho participante llenaba los reportes de los casos de SRAMs que le notificaron de forma verbal. No obstante, desde que está en consultorio privado no ha notificado ninguna SRAM por motivos de falta de organización personal, debido a que no se sintió con la misma obligación que en la institución pública, por pereza o por falta de tiempo. Cabe destacar que la mayoría de los participantes indicaron que anotan la SRAMs en el expediente médico, ya que consideraron que al registrarlo en el expediente lo están reportando.

En aquellos participantes que no han realizado un reporte de SRAM o lo realizaron en otro hospital en el que ya no laboran, se sondeó el conocimiento sobre dónde y qué proceso se debe seguir. Aunque la mayoría saben que deben notificar en un formato en papel específico que maneja la institución, las principales barreras identificadas para notificar de una SRAM son la sensación de una inutilidad del informe y desconocimiento del seguimiento o proceso. Debido al desconocimiento de los procesos, en el caso de actitudes y percepciones, la mayoría de los participantes considera que los reportes de SRAMs tienen poca aportación, ya que no se les da seguimiento y se archivan. Dando como resultado la falta de fomento y valoración del reporte de SRAMs por los superiores. A su vez, varios consideran que el área encargada de realizar el seguimiento de éstos es epidemiología.

Algunos participantes indicaron que para documentar una SRAM se emplea un formato específico del hospital, que contiene tres secciones: efectos adversos, evento centinela y cuasi fallas. Lo cual podría considerarse que repercute en la percepción de los reportes como indicadores de incompetencia y eventuales sanciones. Con lo cual se identificó que existe confusión entre el término de SRAM y reacción alérgica, evento adverso, cuasi falla y evento centinela. De igual manera, el personal de enfermería considera que el notificar un caso de SRAM es vista como un indicador de incompetencia de su práctica clínica. Puesto que la mayoría de los participantes consideran que en el reporte de SRAM deben compartir sus datos de identificación, como nombre, cédula y firma; en las sanciones que creen que pudiesen recibir se mencionaron el miedo al despido, verse inmiscuidos en un tema legal, llamadas de atención, amonestaciones o demandas por mala praxis. Sólo un participante mencionó que hay sanciones si no reportan las SRAMs.

Por parte del ambiente se analizaron algunos de los factores físicos o los recursos que podrían incidir en la notificación de SRAM dentro de los principales contextos en México. A pesar de que todos los participantes cuentan con acceso al equipo necesario para realizar los reportes, ninguno de ellos cuenta con acceso a éstos, debido a que son destinados a otro objetivo o cuentan con fallas tanto de funcionamiento como de conectividad. A su vez, los participantes registraron una sobrecarga de trabajo, ya que atienden una mayor cantidad de pacientes de las que puede sostener el sistema en el que trabajan.

Existe una diferencia entre médicos y enfermeros respecto a la existencia de una Unidad de Farmacovigilancia (UFV) en su centro de trabajo, siendo que los primeros cuentan con dicha unidad mientras que

los segundos no. Sin embargo, una alta proporción de participantes indican que no han recibido capacitación en FV. En el caso de los que sí han recibido capacitación, mencionaron que los cursos no son frecuentes, son voluntarios, o se imparten a personas de cargos directivos. En general, no es habitual que se fomente la cultura del reporte de SRAM en otros contextos.

Resultados del cuestionario en hospitales de México

Se obtuvieron respuestas de profesionales de la salud de 1169 hospitales y centros de salud, fueron considerados 950 sitios de salud para este estudio (Tabla 1).

Tipo de sede	No	%	No de encuestas
Hospitales de tercer nivel	115	12	1035
Hospitales de segundo nivel	374	39	2274
Clínicas de primer nivel	461	49	1383

a Tipo de sede que participó en la investigación, número de unidades participantes, porcentaje de participación con respecto al total de sedes y número de encuestas que los hospitales enviaron.

La participación de sedes públicas fue ligeramente mayor que la de las sedes privadas, en ningún caso la diferencia fue estadísticamente significativa (Figura 1). En promedio el 55% correspondió a sedes públicas.

De los 4692 profesionales de la salud que participaron en el estudio, un poco más del 60% tienen entre 1 y 5 años de experiencia laboral, entre 13 y 15% de 6 a 20 años y 9% más de 20 (Figura 2).

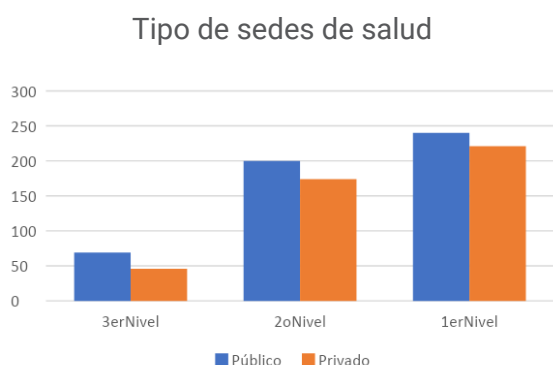


Figura 1. Distribución de sedes participantes por nivel de atención y por clasificación de pública o privada.

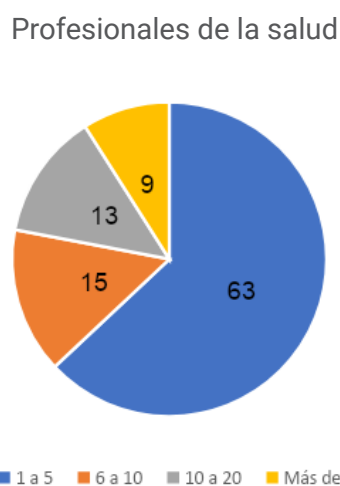


Figura 2. Años de experiencia de los profesionales de la salud que participaron. Valores mostrados en porcentaje.

Se incluyeron 1564 médicos, 1564 enfermeros y 1564 profesionales de farmacia. Entre los médicos 47% tiene especialidad, las especialidades que más participaron fueron medicina familiar, medicina interna y anestesiología. El 98% de los enfermeros son enfermeros generales. El 90% del personal de farmacia son químicos farmacéuticos biólogos (QFB).

Más del 90% de todos los profesionales de la salud aseguraron que reportar reacciones adversas es parte de sus responsabilidades y tiene un impacto para mejorar la seguridad de los medicamentos. La mayoría (54%) saben que las reacciones adversas no están completamente descritas al momento en que el medicamento sale al mercado.

Un porcentaje mayor a 80% de profesionales de la salud identificaron que las reacciones adversas a medicamentos no incluyen solamente reacciones alérgicas. El 70% conocen, de forma general, la información que se requiere para documentar la reacción adversa, sin embargo, más de 40% de médicos y enfermeras describe que no conocen una guía clara de notificación y 45% sólo lo hace en el expediente u hoja de enfermería.

Al explorar cuándo se debe comunicar la sospecha de reacción adversa, 70% de todos los profesionales de la salud expresaron que deben reportarla aunque la vida del paciente no se haya puesto en riesgo o le haya causado un daño significativo; más de 60% saben que se debe informar aunque la reacción se haya resuelto satisfactoriamente o si es una reacción adversa que ya se ha descrito y asociado a un medicamento; más del 50% de médicos y enfermeras respondieron que sólo se debe hacer cuando se tiene la certeza de la causalidad, mientras que el personal de farmacia aseveró que se debe de reportar cualquier sospecha. Por su parte, 70% desconoce cuál es el seguimiento que se hace a los reportes de SRAMs.

El 56% del personal de salud describieron que no hay Unidad de Farmacovigilancia en su entidad o lo desconoce. Menos del 20% han realizado un reporte en los últimos 2 años. El 63% del personal médico y de enfermería desconocen el proceso de reporte, entre las causas que evitan su ejecución se describe la falta de formatos. Además, el 55% de los profesionales de la salud indicaron que sus superiores jerárquicos promueven el reporte. A su vez, 43% de los profesionales de la salud teme a represalias legales si reporta una reacción adversa o le preocupa que se ponga en duda su práctica profesional al reportar una SRAM, 60% teme que la SRAM sea resultado a una prescripción incorrecta de su parte.

El 60% de los participantes afirmaron que toma mucho tiempo llenar los formatos de reporte y que sus actividades no les dejan tiempo para hacer reportes.

Más del 50% del personal médico y de enfermería perciben que el reporte no tiene impacto en su práctica profesional y sólo se archivan. El 75% de los profesionales no recibe retroalimentación de los reportes y esto no los incentiva a seguir haciéndolo, más del 70% preferiría hacer los reportes de forma anónima.

Los químicos de farmacia se destacaron en las preguntas de este instrumento, obtuvieron los puntajes más altos en conocimientos sobre farmacovigilancia. Por esa razón decidimos agregar una serie de preguntas extra que permitieran explicar la dinámica del reporte desde la perspectiva del personal de farmacia de cada unidad de salud. El personal médico reporta la SRAMs en un porcentaje de 80%. En 56% de las ocasiones los QFBs realizaron la búsqueda intencionada de SRAMs (revisión de expedientes, notas de enfermería, visita a pacientes, pregunta directa a médicos/enfermeros); a su vez, se reportó que en el 68% de los casos, la frecuencia de estos reportes es de una vez por semana.

En relación con la capacitación en FV, se reportó que (95%) no es obligatoria tanto para el personal de enfermería como para el personal de medicina.

Entre las razones por las que el personal farmacéutico no realiza un reporte de sospecha de reacción adversa, se encuentran con 65%, el no contar con la información completa para hacer el reporte y 30% por falta de tiempo.

Conclusiones

La farmacovigilancia es una actividad primordial de la salud pública, su misión es la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos y vacunas en seres humanos. Por lo tanto, es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los participantes vinculados con la cadena de prescripción de medicamentos y vacunas: integrantes del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, instituciones o establecimientos que realicen investigación en seres humanos, titulares del registro sanitario o sus representantes legales, distribuidores, comercializadores de los medicamentos y población civil. Sin embargo, nuestro país apenas cumple con la recomendación de la OMS en cuanto a notificaciones de SRAMs por millón de habitantes⁵.

La Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, instalación y operación de la farmacovigilancia es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal y local, así

como para las personas físicas o morales de los sectores social y privado, que formen parte del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, instituciones o establecimientos donde se realiza investigación para la salud, así como para los titulares de los registros sanitarios o sus representantes legales, distribuidores y comercializadores de medicamentos y vacunas. Por lo que todos los profesionales de la salud deben conocerla y aplicarla en su práctica profesional³.

Un porcentaje importante de la muestra no conoce ni se encuentra preparado para desarrollar actividades de FV, una de las posibles causas es la falta de capacitación en este tema vinculado al tren de trabajo de las instituciones de salud en nuestro país. A su vez, un argumento común ante la falta de apego a la normatividad en FV fue la falta de un resultado tangible de reportar las reacciones adversas, ya que no consideran que esto impacte en el paciente ni en su práctica clínica cotidiana; consideran que el reporte de SRAM tiene nula contribución, ya que consideran que se quedan archivado y no se les da seguimiento; desconocen cuál es el proceso que se lleva a cabo una vez que ellos emiten un reporte de SRAM, lo que fomenta la percepción de inutilidad del reporte de SRAM. Podemos concluir que las barreras que contribuyen a la infranotificación de SRAMs son: una sensación de inutilidad del reporte, limitaciones de tiempo por sobrecarga de trabajo, el hecho de que los reportes son vistos como indicadores de incompetencia, la falta de capacitación en cómo, qué y para qué reportar una SRAM, inaccesibilidad de los formatos de reporte, falta de procesos claros y el miedo a las repercusiones, como consecuencias legales.

Para superar esta situación, un programa de capacitación asíncrono diseñado para cada perfil de profesional de la salud permitiría que todos los involucrados accedan a la información que requieren independientemente de sus horarios de trabajo. Realimentar y dar seguimiento a cada reacción adversa reportada podría incentivar el reporte y brindar una perspectiva de utilidad inmediata.

Se debe crear un perfil de especialistas de la salud responsables de la identificación y reporte de reacciones adversas a medicamentos.

Referencias

1. Marlen Schuning. Böhme A. Scholl F. et. al. Adverse Drug Reactions (ADR) and Emergencies. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2018 [Consultado en junio de 2022];115(15):251-258.
2. Al-Hashar A, Al-Zakwani I, Eriksson T, Sarakbi A, Al-Zadjali B, Al Mubaihsi S, Al Za'abi M. Impact of medication reconciliation and review and counselling, on adverse drug events and healthcare resource use. *Int J Clin Pharm*. 2018 ; [Consultado en Junio 2022] 40(5):1154-1164.
3. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia [Internet]. 2017 [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017#gsc.tab=0
4. OMS. Indicadores de farmacovigilancia: un manual práctico para la evaluación de los sistemas de farmacovigilancia [Internet]. 2019. [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325851/9789243508252-spa.pdf?ua=1>
5. Madruga Sanz M. Jiménez G. Señales en farmacovigilancia para las Américas [Internet]. Red PARF; 2016. [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/senales-farmacovigilancia-10-16.pdf>
6. Vargesson N, Stephens T. Thalidomide: history, withdrawal, renaissance, and safety concerns. *Expert Opin Drug Saf*. 2021 Dec;20(12):1455-1457.

Actualidades en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica en el paciente con diabetes.

Luis Antonio Moreno-Ruiz^{1,2}, María Teresa de Jesús Arredondo-Garza^{1,3}

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v1i2.4> Ciudad de México

Resumen

La hipertensión arterial sistémica (HAS) y la diabetes mellitus (DM) son enfermedades crónico-degenerativas que lideran las causas de morbilidad y mortalidad en el mundo debido a sus complicaciones cardiovasculares. Ambos padecimientos comparten aspectos fisiopatológicos que explican la frecuencia de su asociación, tales como el incremento del estrés oxidativo, reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico, elevación de citocinas proinflamatorias, alteraciones en la regulación del sistema nervioso autónomo y del sistema renina-angiotensina-aldosterona que conducen a un incremento de grasa visceral, resistencia a la insulina y vasoconstricción. Los fármacos que se utilizan para el tratamiento de la HAS pueden tener efectos en la homeostasis de la glucosa, mismos que deben ser tomados en cuenta al momento de la prescripción.

El presente documento tiene la finalidad de presentar las recomendaciones más actuales que abordan el tratamiento de la HAS en sujetos con DM.

Palabras clave:

diabetes, hipertensión arterial, antihipertensivos.

¹ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

² Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

³ Autor de correspondencia. Hospital General La Perla Nezahualcóyotl, Instituto de Salud del Estado de México. E-mail: dra.arredondo@att.net.mx

Antecedentes

Se estima que en el mundo, 537 millones de adultos entre 20 y 79 años viven con diabetes mellitus (DM); tan solo en la región de América del Norte y Caribe (incluido México) se concentran 51 millones de enfermos y se espera que para el 2045 esta cifra llegue a los 63 millones.(1) La DM es un factor de riesgo cardiovascular (CV) plenamente documentado, cerca del 68% de los enfermos de más de 65 años fallecen por enfermedad cardíaca (infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca) y 68% por evento vascular cerebral. (2)

La hipertensión arterial sistémica (HAS) es la comorbilidad más frecuente en los enfermos con DM y se estima una prevalencia de aproximadamente 74 % cuando se toma en cuenta el punto de corte de ≥ 140 mm Hg de presión sistólica, ≥ 90 mm Hg de diastólica o bien el hecho de que se encuentren tomando fármacos antihipertensivos.(2)

La HAS también incrementa el riesgo de padecer micro o macroangiopatía en los sujetos con DM.(3) En la actualidad se han descrito diversos mecanismos fisiopatológicos que explican la asociación de ambas enfermedades, por ejemplo, el incremento de la grasa visceral en los sujetos con obesidad y la resistencia a la insulina (como componentes del síndrome metabólico), factores ambos que se asocian con un estado de estrés oxidativo, reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico e inflamación crónica que incrementa la liberación de angiotensina II y en consecuencia vasoconstricción periférica, incremento del tono vascular y rigidez arterial, retención de sodio, entre otros aspectos, según se muestra en la **Figura 1** y que tiene como resultado el aumento de la presión arterial (PA).(3) (4)

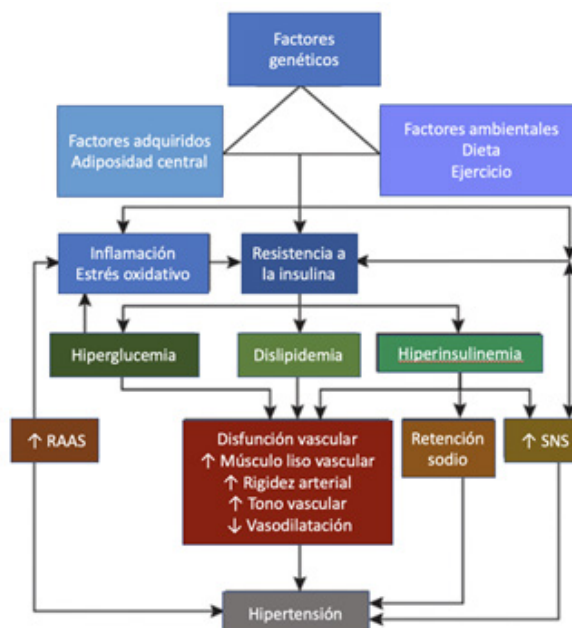


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la interacción de diabetes e hipertensión. SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona; SNS: sistema nervioso simpático. Modificado de: Cheung BMY, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? Curr Atheroscler Rep. abril de 2012;14(2):160–6.

También es frecuente que en sujetos con DM, se pierda la condición fisiológica del ritmo circadiano de la PA en donde se observa una reducción de las cifras de presión durante la noche, y en su lugar, se presenta el fenómeno “no dipper” o “no descendedor” o incluso el fenómeno de hipertensión enmascarada, ambos asociados con un incremento en el riesgo CV.(5)

Existe evidencia sustancial que demuestra los beneficios de la reducción de la PA en sujetos con DM, para disminuir las complicaciones micro y macrovasculares, por ejemplo, ralentizar el declive de la función renal, la frecuencia de retinopatía y albuminuria, así como la mortalidad por causa CV. (5)

La neuropatía periférica es una de las complicaciones frecuentes en los sujetos con diabetes y al momento de considerar el tratamiento para la HAS, es importante excluir la hipotensión postural, que puede presentarse en la neuropatía autonómica. (6)

Antihipertensivos y homeostasis de la glucosa

Algunos fármacos antihipertensivos (**Cuadro I**) tienen efectos sobre la homeostasis de la glucosa, situación que debe tenerse en cuenta al momento de seleccionar un tratamiento antihipertensivo, especialmente en sujetos con DM o síndrome metabólico. (7)

Diuréticos

Hace cuatro décadas surgió información sobre un efecto negativo de los diuréticos sobre la homeostasis de la glucosa, ya que se reportó un mayor riesgo de diabetes tipo 2 (DT2). (7)(8) (9)

Entre los posibles mecanismos a través de los cuales los diuréticos tiazídicos pueden afectar la homeostasis de la glucosa, se encuentra la hipokalemia que puede conducir a una disminución de la secreción de insulina por parte de las células β en respuesta a la glucosa sérica, así como la disminución del flujo sanguíneo en los músculos. Se ha encontrado una relación inversa entre la glucosa y potasio con el uso de las tiazidas. (7)(10)

Por otro lado la reducción en los niveles séricos de magnesio podría contribuir a los efectos desventajosos de los diuréticos sobre la homeostasis de la glucosa, ya que la hipomagnesemia es un predictor independiente de DT2. (7)

El tratamiento con tiazidas también se asocia con redistribución de grasa visceral, acumulación de grasa hepática e inflamación de bajo grado, que a su vez aumentan el riesgo de DM de nueva aparición. (7)

La hidroclorotiazida se ha asociado con un aumento de la glucosa sérica después de una prueba de tolerancia oral, aunque la clortalidona parece tener un perfil metabólico más favorable en comparación con otros diuréticos tiazídicos. La combinación de antihipertensivos con un diurético ahorrador de potasio como la amilorida o con hidroclorotiazida en dosis equipotentes, previene la intolerancia a la glucosa y mejora el control de la PA en comparación con la monoterapia. (10)

El tratamiento prolongado con combinaciones que incluyen un β bloqueador y una tiazida se asoció con aumento de la glucosa en ayuno e incrementó al doble el riesgo de desarrollar DM, motivo por lo cual esta combinación debería evitarse. (9)

En la actualidad los diuréticos son pilares en el tratamiento de la HAS, en particular las tiazidas (hidroclorotiazida) y los similares a tiazidas (clortalidona e indapamida), ya que ha surgido evidencia suficiente que soporta el uso terapéutico en los enfermos con DM. (11)

Una revisión sistemática y metanálisis con 26 ensayos clínicos y 16,162 sujetos incluidos demostró que los diuréticos similares a tiazidas están asociados con cambios pequeños en la glucosa en ayuno de sujetos hipertensos (+0.27 mmol/l) y que es un fenómeno dependiente de la dosis, ya que en aquellos sujetos que recibieron hidroclorotiazida o clortalidona a dosis < 25 mg al día tuvieron un cambio de +0.15 mmol/l vs aquellos con dosis más altas que presentaron un delta de +0.60 mmol/l. (12)

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Diferentes ensayos clínicos han revelado que los IECA se asocian con una menor incidencia de nuevos casos de DT2 en sujetos hipertensos. El tratamiento con captopril se ha asociado con menor frecuencia de diabetes y se ha visto que el ramipril no influye en la aparición de la misma, mientras que otros estudios han demostrado que los IECA tienen un efecto neutral sobre el metabolismo de la glucosa. (7)

Bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA)

Entre los miembros de la familia los BRA, algunos tienen la capacidad de activar parcialmente el PPAR γ , este efecto fue particularmente importante con telmisartán. Esta capacidad del telmisartán puede atribuirse, al menos parcialmente a su estructura parecida con la pioglitazona, una tiazolidinediona que funciona como agonista completo de PPAR γ . El telmisartán actúa como agonista parcial de PPAR γ y puede mejorar la sensibilidad a la insulina y el perfil de lípidos en pacientes con síndrome metabólico.(7,13,14)

Antagonistas de renina (AR)

Los AR como el aliskiren pueden aumentar los niveles de bradicinina, misma que promueve la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético. La angiotensina II disminuye la translocación del GLUT-4 (proteína transportadora de glucosa estimulada por la insulina hacia el músculo y tejido adiposo) a la membrana celular; como resultado de la inhibición producida por los AR podría promoverse la sensibilidad a la insulina. (7)

Bloqueadores β adrenérgicos

El tratamiento con β -bloqueadores se ha asociado con un mayor riesgo para el desarrollo de diabetes. Los β -bloqueadores no selectivos como el propranolol o selectivos β_1 como el atenolol o metoprolol disminuyen significativamente la sensibilidad a la insulina en pacientes hipertensos.(15)

El bloqueo β adrenérgico deja a los receptores α sin oposición produciéndose vasoconstricción y disminución del flujo sanguíneo al músculo esquelético, lo que en consecuencia lleva a una disminución de la utilización de la glucosa por estos tejidos. La actividad α sin oposición en presencia de bloqueo β podría resultar en un aumento de la producción de glucosa hepática, aumentando el riesgo de DT2.(15)

Los β -bloqueadores pueden disminuir la primera fase de la secreción de insulina de las células β pancreáticas, además, el aumento de peso corporal está fuertemente asociado con resistencia a la insulina, este efecto de los β -bloqueadores puede deteriorar aún más la homeostasis de la glucosa. (7,15)

Sin embargo, no todos los miembros de la clase de β bloqueadores tienen efectos similares sobre la homeostasis de la glucosa; tanto el carvedilol como el nebivolol han mostrado diferencias con respecto a otros fármacos de su clase. El carvedilol (no selectivo β) y el nebivolol (selectivo β_1), tienen efectos favorables sobre el control glucémico y la resistencia a la insulina debido a su efecto de vasodilatación, en el caso del carvedilol a través de antagonismo α_1 -adrenérgico y en el caso del nebivolol por liberación de óxido nítrico, esta vasodilatación aumenta el flujo al músculo estriado, que es importante en la regulación de la homeostasis de la glucosa.(7,15,16)

Bloqueadores α_1 adrenérgicos

El tratamiento con prazosina incrementa la sensibilidad a la insulina ya que la relajación de las arteriolas sistémicas aumenta el flujo de sangre a través del tejido muscular lo que mejora la respuesta del tejido a glucosa e insulina.(17)

Agentes simpaticolíticos de acción central

Aunque la clonidina es un agonista α_2 antihipertensivo de acción central, puede causar hiperglicemia secundaria a la inhibición de la secreción de insulina.(18)

Experimentalmente los derivados de la *Rauwolfia serpentina* de donde se extrae la reserpina, han mostrado tener un efecto antidiabético.(19)

El guanabenz antihipertensivo agonista α_2 adrenérgico central reduce el contenido de triglicéridos y la hiperglicemia de manera dosis dependiente.(20)

Los adrenorreceptores α_2 son importantes reguladores de la homeostasis de la glucosa en sangre, ya que inhiben la secreción de insulina de las células beta pancreáticas

sin embargo, se ha visto que la α -metildopa agonista α_2 adrenérgico central aumenta la sensibilidad a la insulina.(21)

Bloqueadores de los canales de calcio (BCC)

Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) tienen en general un efecto neutro sobre el metabolismo de la glucosa. Sin embargo, se ha demostrado que la azelnidipina y el manidipino, tienen efectos benéficos sobre la homeostasis de la glucosa ya que pueden mejorar la resistencia a la insulina, aunque los efectos son más consistentes con el manidipino. (7,8)

El manidipino es una dihidropiridina de tercera generación, que bloquea los canales de calcio tipo L y T. Se ha sugerido que el manidipino aumenta la sensibilidad a la insulina estimulando la formación y la diferenciación de adipocitos además de preservar la actividad de PPAR- γ .(8)

Cabe destacar que la sobredosis de BCC se ha asociado con hiperglucemia y resistencia a la insulina a nivel celular debida principalmente al bloqueo en el páncreas de canales de calcio tipo L.(7)

Fármacos	Efectos biológicos
Diuréticos	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Potasio puede llevar a ↓ secreción de insulina ↓ Magnesio predictor de DT2 ↑ Riesgo de desarrollo de diabetes
IECA	Efecto neutro en el metabolismo de la glucosa
BRA	<ul style="list-style-type: none"> Activación parcial de PPARγ (Telmisartan) ↑ Sensibilidad a la insulina
AR	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Bradicinina ↑ Sensibilidad a la insulina
Bloqueadores β adrenérgicos	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Primera fase de secreción de insulina ↑ Producción de glucógeno hepático ↓ Flujo sanguíneo en músculo ↓ utilización de glucosa ↓ Sensibilidad a la insulina ↑ Riesgo de desarrollo de diabetes ↑ Vasodilatación ↓ resistencia a insulina (Carvedilol) ↑ Liberación de óxido nítrico (Nebivolol)
Bloqueadores α_1 adrenérgicos	Aumenta la sensibilidad a la insulina
Agentes simpaticolíticos de acción central	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Secreción de insulina ↑ niveles de glucosa (Clonidina) ↓ Niveles de glucosa ↑ insulina (Reserpina) ↑ Sensibilidad a la insulina (α-metildopa) ↓ Niveles de glucosa (Guanabenz)
BCC	<p>Efecto neutro en el metabolismo de la glucosa</p> <p>Algunos preservan la actividad de PPARγ ↓ resistencia a insulina</p> <p>Sobredosis se asocia a hiperglicemia y resistencia a la insulina</p>

Cuadro I. Fármacos con efecto sobre la homeostasis de la glucosa. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; BRA: bloqueadores del receptor de angiotensina; AR: antagonista de renina; BCC: bloqueadores de los canales de calcio.

Recomendaciones de tratamiento en DM asociada con HAS no complicada

Las condiciones comunes que coexisten con la DM como la HAS y la dislipidemia, son factores de riesgo claros para enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), además de que la DM, constituye en sí misma un factor de riesgo independiente de mortalidad por causa CV. Se ha reportado en numerosos estudios la eficacia del control

de los factores de riesgo CV individuales para prevenir o ralentizar la ECVA e incluso el beneficio es mayor cuando se abordan simultáneamente.(22)

La American Diabetes Association (ADA), en su publicación de los Estándares de Atención Médica 2022, señala que la PA debe medirse en cada visita clínica de rutina y si esta es >140/90 mmHg confirmarla mediante lecturas múltiples, incluyendo mediciones en días separados,

para concretar el diagnóstico de HAS. Cuando las cifras de PA son $\geq 180/110$ mmHg y/o existe ECVA el diagnóstico es inmediato. La meta de PA propuesta por la ADA para los enfermos con DT2 y alto riesgo cardiovascular es $< 130/80$ mm Hg y aquellos con riesgo bajo $< 140/90$ mm Hg.(22)

En todos los casos con DT2 la intervención inicial consiste en iniciar cambios en el estilo de vida como pérdida de peso, dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), reducción de sodio y aumento de la ingesta de potasio, moderar la ingesta de alcohol e incrementar la actividad física tal y como muestra la **Figura 2**.(22)

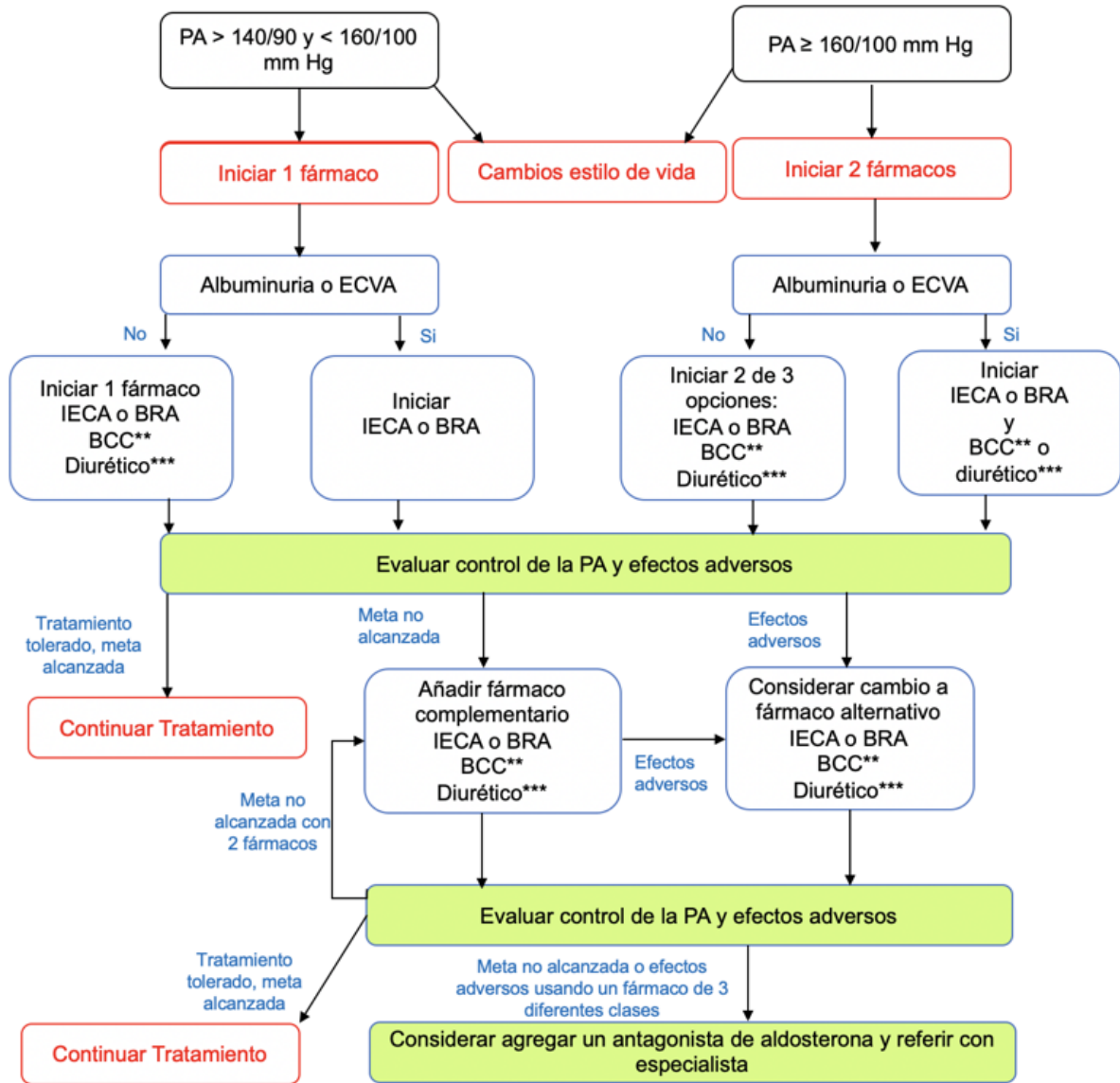


Figura 2. Recomendaciones de la ADA para el tratamiento de HAS en sujetos con DM. PA: presión arterial; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerosa; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; BRA: bloqueador del receptor de angiotensina; BCC: bloqueador de canales de calcio. Modificado de: *American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care 2022;45(Suppl 1):S144-74.*

En los enfermos con PA \geq 140/ 90 mmHg se debe iniciar y titular oportunamente la terapia farmacológica para alcanzar metas terapéuticas; si la PA es \geq 160/100 mmHg se recomienda iniciar terapia dual. En ambos casos, deben incluirse fármacos que han demostrado reducir el riesgo de ECVA en diabéticos, tales como IECA o BRA como primera línea incluso en aquellos sujetos con índice albumina creatinina urinaria \geq 300 mg/gr (indicación A) o 30-299 mg/gr (indicación B) según se muestra en la **Figura 2**. Con mucha frecuencia se requiere de tratamiento con múltiples fármacos, sin embargo, debe evitarse la combinación de IECA con BRA o con AR. En aquellos sujetos con uso de diuréticos es fundamental el monitoreo de electrolitos séricos al menos anualmente.(22)

El algoritmo de la ADA señala que una vez iniciado el tratamiento farmacológico debe

reevaluarse el caso para definir si existe cumplimiento de metas o si el enfermo presenta efectos adversos, en tal caso se debe considerar agregar otro fármaco de un grupo diferente. Cuando a pesar de contar con la combinación de tres fármacos de grupos diferentes, el enfermo persiste fuera de metas de PA, se sugiere agregar un antagonista de aldosterona y referir al especialista (**Figura 2**). (22)

La European Heart Society (EHS) recomienda iniciar el tratamiento antihipertensivo en sujetos con DM cuando la presión arterial es \geq 140/90 mm Hg (Recomendación Clase I, nivel de evidencia A), iniciando con los cambios en el estilo de vida y debido al riesgo CV (alto o muy alto), prescribir la combinación de un IECA o BRA más un diurético tiazídico o un BCC, de preferencia en presentación de una pildora (**Figura 3, paso 1**). (5)

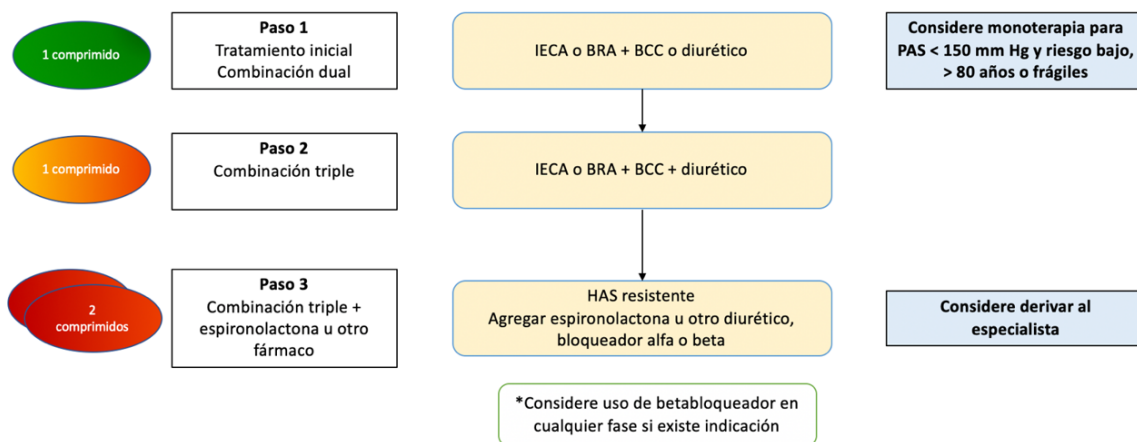


Figura 3. Recomendaciones de tratamiento en sujetos con HAS no complicada por la Sociedad Europea de Cardiología. HAS: hipertensión arterial sistémica; PAS: presión arterial sistólica; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; BRA: bloqueador del receptor de angiotensina; BCC: bloqueador de canales de calcio. Modificado de: Mancia G, Williams B, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39(33):3021–104.

Ettehad y cols., realizaron un metanálisis de 123 estudios con 613,815 participantes para evaluar la reducción del riesgo relativo de desenlaces CV mayores, proporcionales a la magnitud de la reducción de la presión

arterial. Por cada 10 mm Hg de reducción de la PA sistólica se logró una reducción de 20 % de eventos CV adversos mayores (RR 0.80, IC 95 % 0.77-0.83), enfermedad coronaria de 17 % (RR 0.83, IC 95 % 0-78-

0.88), evento vascular cerebral de 27 % (RR 0.73, IC 95 % 0.68-0.77) y de falla cardíaca de 28 % (RR 0.72, IC 95 % 0.67-0.78) así como reducción de 13 % de la mortalidad por todas las causas (RR 0.87, IC 95 % 0.84-0.91).(23)

La meta propuesta por la EHS para el adecuado control de la HAS en sujetos con DM, son una PA sistólica de < 130 mm Hg pero no menos de 120 mm Hg (Recomendación clase I, nivel de evidencia A), excepto en los mayores de 75 años, en donde se propone un rango de 130-139 mm Hg (Recomendación clase I, nivel de evidencia A), ello por su beneficio en la reducción de los eventos vasculares cerebrales, mientras que para la PA diastólica se espera mantener una presión < 80 mm Hg pero no menor de 70 mm Hg (Recomendación clase I, nivel de evidencia C).(5)

En caso de que el control de la presión no sea suficiente se escalan los fármacos de acuerdo al algoritmo de atención propuesto por la guía internacional, al combinar los tres fármacos: IECA o ARA, BCC y diurético tiazídico, de preferencia en una sola pildora (**Figura 3, paso 2**).(5)

Cuando la combinación de tres fármacos no es suficiente para alcanzar las metas de PA, entonces se agrega un antagonista de aldosterona, diurético de asa, alfa bloqueador o betabloqueador, mismo que puede utilizarse en cualquier paso si el enfermo padece insuficiencia cardíaca, angina de pecho, fibrilación auricular, infarto del miocardio o embarazo (**Figura 3, paso 3**).(5)

Esta aproximación de la guía europea asegura que el régimen de tratamiento incluya un IECA o un ARA, fármacos que han demostrado reducir la nefropatía y ralentizar el declive de la función renal por la DM (enfermedad renal asociada a diabetes o antes conocida como nefropatía diabética).(5)

La American Heart Association (AHA) y el American College of Cardiology (ACC) recomiendan iniciar tratamiento con antihipertensivos a una PA de 130/80 mm Hg o superior con un objetivo de tratamiento de < 130/80 mm Hg, con las mismas indicaciones respecto a los grupos de fármacos (IECA, ARA, diuréticos tiazídicos y BCC) pero con la precisión de que los IECA y los ARA tienen la mejor eficacia para prevenir la excreción de albúmina urinaria. (24)

Por su parte la Sociedad Internacional de Hipertensión (International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines) en su versión 2020, recomienda mantener metas de presión < 130/80 mm Hg y < 140/80 mm Hg en los adultos mayores con DM, incluyendo como primera línea el tratamiento con los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en asociación con un diurético tiazídico o un calcio antagonista sin olvidar las metas de tratamiento para dislipidemia.(25)

Conclusiones.

La asociación de DM y HAS es frecuente y confiere un mayor riesgo para presentar desenlaces CV mayores. Los antihipertensivos pueden tener efectos en la homeostasis de la glucosa, mismos que deben ser tomados en cuenta al momento de la prescripción. Las recomendaciones actuales para el tratamiento de la HAS en sujetos con DM incluyen fármacos que han demostrado tener impacto en la reducción de la morbimortalidad en sujetos con DM, sin embargo, debe individualizarse el tratamiento de cada enfermo con un proceso de prescripción que sea dinámico y que incluya la revaloración para evaluar cumplimiento de metas y efectos adversos, sin perder de vista el abordaje holístico de la multimorbilidad.

Referencias

1. IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf [Internet]. [citado el 20 de febrero de 2022]. Disponible en: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
2. Passarella P, Kiseleva TA, Valeeva FV, Gosmanov AR. Hypertension Management in Diabetes: 2018 Update. *Diabetes Spectr* 2018;31(3):218–24.
3. Pavlou DI, Paschou SA, Anagnostis P, Spartalis M, Spartalis E, Vryonidou A, et al. Hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Targets and management. *Maturitas* 2018;112:71–7.
4. Cheung BMY, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? *Curr Atheroscler Rep* 2012;14(2):160–6.
5. Mancia G, Williams B, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021–104.
6. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10- Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35(5):922–44.
7. Rizos CV, Elisaf MS. Antihypertensive drugs and glucose metabolism. *World J Cardiol* 2014;6(7):517–30.
8. SaizSatjes M, Martinez-Martin FJ. Manidipine: an antihypertensive drug with positive effects on metabolic parameters and adrenergic tone in patients with diabetes. *Drugs Context* 2018; 7:212509.
9. Karnes JH, Gong Y, Arwood MJ, Gums JG, Hall KL, Limacher MC, et al. Alteration in fasting glucose after prolonged treatment with a thiazide diuretic. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104(3):363–9.
10. Brown MJ, Williams B, Morant SV, Webb DJ, Caulfield MJ, Cruickshank JK, et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(2):136–47.
11. Scheen AJ. Type 2 Diabetes and Thiazide Diuretics. *Curr Diab Rep* 2018;18(2):6.
12. Zhang X, Zhao Q. Association of Thiazide-Type Diuretics With Glycemic Changes in Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *J Clin Hypertens* 2016;18(4):342–51.
13. Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, Cornoldi A, Tulli A, Fini M, et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4:6.
14. Ayza MA, Zewdie KA, Tesfaye BA, Gebrekirstos ST, Berhe DF. Anti-Diabetic Effect of Telmisartan Through its Partial PPAR γ -Agonistic Activity. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020; 13: 3627–35.

15. Sarafidis PA, Bakris GL. Do the metabolic effects of beta blockers make them leading or supporting antihypertensive agents in the treatment of hypertension? *J Clin Hypertens* 2006;8(5):351–6; quiz 357–8.
16. Egan B, Flack J, Patel M, Lombera S. Insights on β -blockers for the treatment of hypertension: A survey of health care practitioners. *J Clin Hypertens* 2018;20(10):1464–72.
17. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C. Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia* 1988;31(7):415–20.
18. Tosur M, Viau-Colindres J, Astudillo M, Redondo MJ, Lyons SK. Medication-induced hyperglycemia: pediatric perspective. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8(1):e000801.
19. Azmi MB, Qureshi SA. Methanolic Root Extract of *Rauwolfia serpentina* Benth Improves the Glycemic, Antiatherogenic, and Cardioprotective Indices in Alloxan-Induced Diabetic Mice. *Adv Pharmacol Sci* 2012;2012:376429.
20. Yoshino S, Iwasaki Y, Matsumoto S, Satoh T, Ozawa A, Yamada E, et al. Administration of small-molecule guanabenz acetate attenuates fatty liver and hyperglycemia associated with obesity. *Sci Rep* 2020;10(1):13671.
21. Kakoulidis I, Thomopoulos C, Ilias I, Stergiotis S, Togiatis S, Michou A, et al. Alpha-Methyl dopa May Attenuate Insulin Demand in Women with Gestational Diabetes Treated with Betamethasone. *Healthcare* 2022;10(1):135.
22. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl 1): S144–74.
23. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387(10022): 957–67.
24. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71(6):e13–115.
25. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75(6):1334–57.

Interferón pegilado A – 2

Dr. Leonel Ruiz Calderón¹

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v1i2.5> Ciudad de México

Resumen

Los interferones son proteínas o glicoproteínas que distintos tipos celulares producen como respuesta a estímulos diversos entre los que destacan las infecciones víricas¹ (Avendaño Solá, 2006). Se distinguen tres clases de interferones según sus características estructurales y biológicas: interferón α o tipo leucocitario, interferón β o tipo fibroblástico e interferón γ o tipo inmune, producido por linfocitos T y células NK1 (Avendaño Solá, 2006).

Los interferones α , de los que se han identificado diversos subtipos, son polipéptidos no glicosilados con pesos moleculares entre 16 y 23 kD mientras que los interferones β y γ son polipéptidos glucosados¹ (Avendaño Solá, 2006).

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB), a pesar de los avances en el tratamiento y prevención, representa un problema de salud pública mundial² (Simón Marco, 2006).

El conocimiento de la historia natural y de los factores pronósticos de la infección VHB es clave para el manejo y desarrollo de estrategias de tratamiento más eficaces² (Simón Marco, 2006).

Palabras clave:

Interferón, Farmacología, Embarazo, Teratogenia

¹ Autor de correspondencia. Hospital General de Zona 2A. Francisco del Paso y Troncoso. IMSS.
E-mail: leonelruizc82@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El interferón (IFN) se descubrió durante un estudio de la interferencia vírica en el cual la infección previa con un virus atenuado protegía el animal frente a la acción subsecuente de un virus más virulento. Se encontró que el virus que interfería producía una sustancia que confería protección contra la infección subsiguiente por otro virus. La asociación de esta sustancia con el fenómeno de interferencia dio lugar al nombre de «interferón»³ (Issacs A, 1957).

Desde el descubrimiento del interferón hasta su aplicación clínica en las enfermedades víricas y el cáncer transcurrió mucho tiempo. La investigación de esta sustancia estuvo llena de dificultades. En primer lugar, los investigadores comprobaron que cada especie animal produce su propio tipo de interferón, generalmente inactivo en células u organismos de otras especies. Así, para la protección de células humanas se precisa interferón producido por células de seres humanos o primates. En segundo lugar, se trataba de una sustancia escurridiza, producida en cantidades ínfimas y difícil de separar de otras proteínas presentes en cultivos celulares o líquidos orgánicos⁴ (ScheringPlough Corporation., 1989).

CLASIFICACIÓN

Existen dos tipos de interferón pegilado, el interferón pegilado alfa-2a y el alfa-2b, creando una amplia discusión sobre si la eficacia de cada uno de ellos podría ser diferente. Ambos interferones pegilados son interferones alfa, pero están unidos a moléculas de polietilenglicol de distintos tamaños y configuración⁵ (Buti, 2008). El interferón pegilado alfa-2a está unido a una molécula de PEG ramificada de 40

kDa de peso molecular, mientras que el interferón pegilado alfa-2b, lo está a una molécula lineal de 12 kDa⁵ (Buti, 2008).

Esta diferente estructura justifica las diferencias farmacocinéticas que existen entre ellos. El interferón pegilado alfa-2a, debido al mayor tamaño de su molécula, tiene una semivida más larga y menor acción antiviral, mientras que el alfa-2b tiene una semivida más corta y mayor acción antiviral en humanos⁵ (Buti, 2008).

PEGILACIÓN

La pegilación es la conjugación de una proteína y/o péptido con una o más moléculas de poli (etilen glicol). El poli (etilen glicol) es un polímero no tóxico, no inmunogénico y está aprobado por la FDA (Food and Drug Administration, USA)⁶ (Rito-Palomares, 2010).

En los últimos años, la PEGilación ha sido utilizada para mejorar las propiedades fisicoquímicas de proteínas y drogas terapéuticas, por lo que esta tecnología ha impactado fuertemente a la industria bio-farmacéutica. La PEGilación permite prolongar el tiempo de residencia en el cuerpo, mejorar la estabilidad, aumentar la solubilidad, disminuir la proteólisis y excreción renal. Desde el surgimiento de esta tecnología, diferentes proteínas han sido PEGiladas para el tratamiento de enfermedades como: hepatitis C, leucemia, artritis reumatoide, etc.⁶ (Rito-Palomares, 2010)

El término PEGilación ha sido utilizado desde 1977 después de que Abuchowsky y colaboradores describieron por primera

vez un método para adherir covalentemente una o varias moléculas de PEG a una proteína (Abuchowsky y col., 1977)⁶ (Rito-Palomares, 2010).

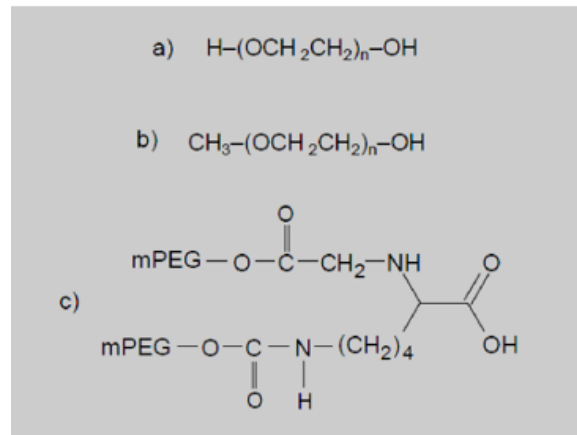


Ilustración 1 Formas estructurales del poli (etilen) glicol a) PEG, b) metoxi-poli(etilen glicol) lineal

ESTRUCTURA DEL INTERFERON PEGILADO 2 A

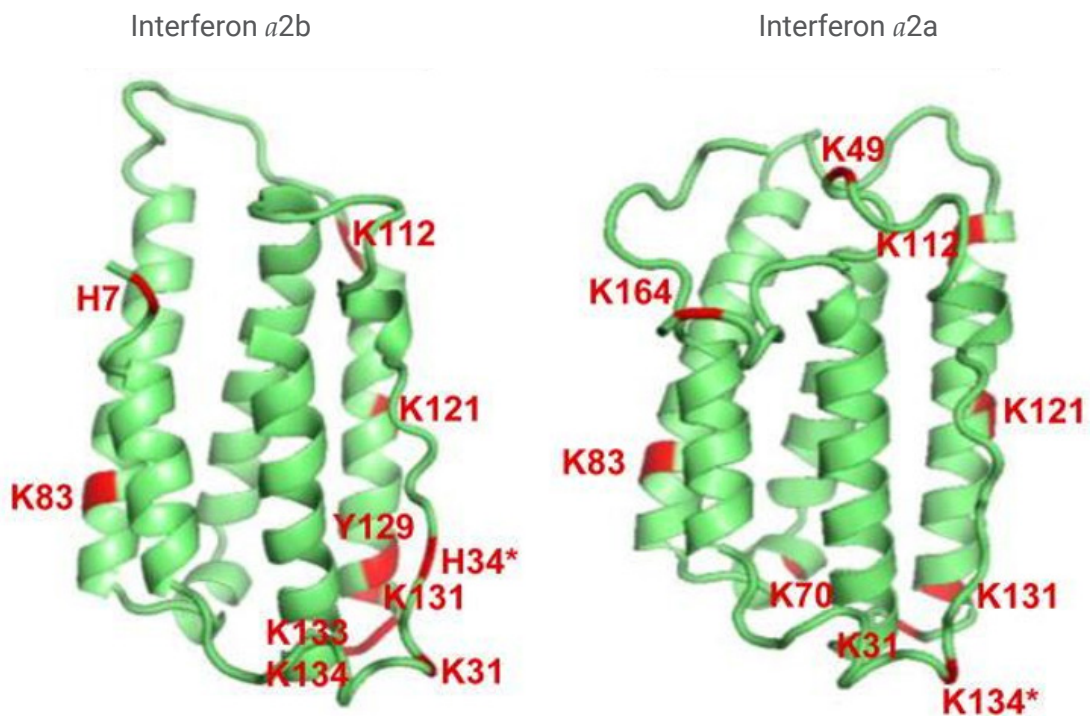


Ilustración 2 Estructuras de cinta de interferón $\alpha 2$ mono-PEGilado examinado. La localización de los aminoácidos PEGilados están indicados en rojo^[14, 15]. Los principales isómeros posicionales de PEG-Intron® y PEGASYS® son H34 y K134 respectivamente (*).

Consideraciones fisiológicas y farmacológicas tienden actualmente a destacar la diferencia entre el interferón α y los demás, en el sentido de que están codificados en distinto cromosoma, actúan

en dos tipos distintos de receptores celulares y provocan una respuesta celular diferente. Esto reduce la clasificación a dos tipos únicos, llamados I y II. La tabla siguiente ilustra las diferencias⁷ (Desconocido, 2018).

	Interferones tipo I	Interferones tipo II
Subtipos comercializados	Interferón alfa2 a Interferón alfa-2a pegilado Interferón alfa-2b Interferón beta-1a Interferón beta-1apegilado Interferón beta1b	Interferón gamma 1b
Estructura molecular	Cadena única de aminoácidos	Dímero. Dos cadenas de AA (Aminoácidos) iguales entre sí y diferentes de las de tipo I.
Producción en el organismo	INF α : En casi cualquier célula infectada por virus, pero especialmente en las del sistema inmunitario: macrófagos y linfocito B. INF β : En fibroblastos, células epiteliales y macrófagos.	En células del sistema inmune: linfocitos T y células NK.
Estimulo de la producción	INF- α : células extrañas: bacterias, células tumorales o células tumorales o células infectadas por virus INF- β : material genético de origen viral u otra procedencia extraña.	Mitógenos y sustancias que producen estímulo antigénico de los linfocitos T. Interleucinas.
Efecto principal	Inducen la producción de proteínas inhibitoras de la replicación de virus y células	Se comportan básicamente como citokinas: activan la inmunidad mediada por células.

TABLA 1. DIFERENCIAS ENTRE INTERFERONES⁷

Tanto el peginterferón alfa-2a (o interferón alfa-2a pegilado) como el peginterferón alfa-2b (o interferón alfa-2b Pegilado) son conjugados covalentes, respectivamente, de interferón alfa-2a y alfa-2b recombinantes con PEG monometoxi polietilenglicol (PEG). El peso molecular de la porción PEG de la molécula es variable, superior a 12.000 Dalton, mientras el de la parte proteica ronda los 20.000 daltons⁷.

El proceso químico de pegilación de los interferones alfa-2a y alfa-2b conduce a una disminución de su aclaramiento renal, con el subsiguiente aumento de la semivida de

eliminación. De hecho, el objetivo de esta modificación estructural es el de conseguir un menor número de administraciones⁷.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los interferones reaccionan con receptores en la membrana celular pero el efecto ocurre en el núcleo. Inducen, mediante un mecanismo intermedio relativamente sencillo, la expresión de determinados genes (con la correspondiente síntesis de proteínas) y la represión de otros.

Se han identificado más de 30 proteínas inducidas por interferones. Esto significa que, aunque el mecanismo de acción sea conocido y sencillo, el resultado es complejo y no se conoce del todo. Pero los efectos se pueden agrupar en cinco grandes apartados:

- **Producción de proteínas inhibidoras del proceso de replicación.** Que afecta principalmente a la proliferación viral, pero también a la replicación de células cancerosas y posiblemente a las células sanas. La acción antiviral se realiza sobre todo a nivel de RNA. Las proteínas inducidas por los interferones unas veces destruyen la cadena de nucleótidos, otras veces bloquean la transcripción del mensaje genético. Como consecuencia, los RNA-virus son en general más sensibles a la acción de los interferones que los DNA-virus.
- **Inhibición de la expresión genética.** Es el mecanismo contrario al anterior y subyace en varias de las acciones antiproliferativas de los interferones. Alargan la duración del ciclo de división celular por varios mecanismos inhibidores de la acción de oncogenes y factores de crecimiento celular.
- **Depleción de metabolitos esenciales.** Por inhibición de síntesis de los enzimas productores, o bien por inducir la producción de los enzimas que los degradan. Puede tener un papel antineoplásico y en la acción frente a parásitos intracelulares.
- **Modulación del sistema inmunitario mediado por células.** Los interferones tipo II son más potentes en este aspecto. Es importante la inducción de síntesis de proteínas que intervienen en las reacciones antígeno-anticuerpo mediadas por linfocito T, pero podemos incluir aquí una gran variedad de acciones que son típicas de citoquinas: activación de los macrófagos, estímulo de la fagocitosis, de la quimiotaxis de neutrófilos, etc.

- **Acción citotóxica.** La tienen todos los interferones y el mecanismo es mal conocido. Probablemente involucra la síntesis de sustancias capaces de producir la lisis de la célula.

FARMACOCINÉTICA⁸

(Agencia Europea de Medicamentos, 2022)

Absorción

Tras la administración de una inyección subcutánea única de 180 microgramos de peginterferón alfa-2a a individuos sanos, las concentraciones séricas son medibles entre las 3 a 6 horas. Dentro de las 24 horas, se alcanzó alrededor del 80 % de la concentración sérica máxima. La absorción de peginterferón alfa-2a es sostenida con concentraciones séricas máximas que se alcanzan entre las 72 a 96 horas tras la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de peginterferón alfa-2a es del 84 % y es similar a la observada con interferón alfa-2a.

Distribución

El peginterferón alfa-2a se encuentra predominantemente en el flujo sanguíneo y en el fluido extracelular según se ha determinado por el volumen de distribución en el estado de equilibrio (Vd) de 6 a 14 litros en el ser humano tras la administración intravenosa. De acuerdo con los estudios realizados de balance de masas, de distribución tisular y de autorradioluminografía corporal total llevados a cabo en ratas, el peginterferón alfa-2a se distribuye en el hígado, riñón y médula ósea además de encontrarse en concentración alta en la sangre.

Eliminación

En humanos, el aclaramiento sistémico de peginterferón alfa-2a es alrededor de 100

veces menor que el del interferón alfa-2a nativo. Tras administración intravenosa, la semivida terminal de peginterferón alfa-2a en sujetos sanos es aproximadamente de 60 a 80 horas mientras que los valores para el interferón convencional son de 3-4 horas. La semivida terminal tras administración subcutánea en pacientes es más larga con un valor medio de 160 horas (de 84 a 353 horas). La semivida terminal puede reflejar no sólo la fase de eliminación del compuesto, sino que puede reflejar también la absorción sostenida de peginterferón alfa-2a.

REACCIONES ADVERSAS⁹ (CARRETERO COLOMER, 2006)

La frecuencia y gravedad de las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente con PEG-I es similar a las comunicadas con interferón alfa-2a. Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente con PEG-I 180 µg fueron en su mayoría de gravedad leve-moderada y se trataron sin necesidad de modificación de dosis o discontinuación del tratamiento.

Muy frecuentes: anorexia, depresión, insomnio, ansiedad, cefalea, mareos, dificultad para concentrarse, disnea, tos, diarrea, náuseas, dolor abdominal,

alopecia, dermatitis, prurito, sequedad de la piel, mialgia, artralgia, pirexia, astenia, fatiga, irritabilidad, reacción en el lugar de la inyección. Estas reacciones adversas fueron frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en pacientes con HBC tratados con interferón alfa-2a en monoterapia (Agencia Europea de Medicamentos, 2022).

Frecuentes: Bronquitis, infección de las vías respiratorias altas, candidiasis oral, herpes simple, infecciones fúngicas, víricas y bacterianas. Trombocitopenia, anemia, linfadenopatía. Hipotiroidismo, hipertiroidismo. Agresividad, alteraciones del estado de ánimo, trastornos emocionales, nerviosismo, disminución de la libido. Síncope, migraña, alteración de la memoria, debilidad, hipoestesia, hiperestesia, parestesia, temblores, alteraciones del gusto, pesadillas, somnolencia. Visión borrosa, dolor ocular, oftalmítis, xeroftalmia. Vértigo, otalgia. Taquicardia, edema periférico, palpitaciones. Disnea de esfuerzo, epistaxis nasofaringítis, congestión sinusal, congestión nasal rinitis, dolor de garganta. Vómitos, dispepsia, disfagia, ulceración bucal, hemorragia gingival, glosítis, estomatítis, flatulencia, sequedad de boca. Dolor torácico, enfermedad pseudogripal, malestar general, letargia, sofocos, sed.

RECCIONES ADVERSAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones		Mononucleosis infecciosa, faringitis estreptocócica, influenza, gastroenteritis viral, candidiasis, gastroenteritis, absceso dental, orzuelo, infección del tracto, urinario, nasofaringitis.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia
Trastorno del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Hiper glucemia, diabetes mellitus tipo 1
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión, ansiedad, alucinación, comportamiento anormal, agresión, reacción de ira, déficit de atención/trastorno de hiperactividad.
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo, alteración de la atención, migraña
Trastornos oculares		Ceguera transitoria, exudados retinianos, alteración visual, irritación ocular, dolor ocular, prurito en el ojo
Trastornos del oído y del laberinto		Dolor de oídos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Trastorno gastrointestinal	Dolor en la zona superior del abdomen, estomatitis aftosa, alteración oral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, prurito, alopecia	Hinchazón de cara, erupción medicamentosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético	Dolor de espalda, dolor en una extremidad
Trastornos renales y urinarios		Disuria, incontinencia, trastorno del tracto urinario
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Secreción vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Enfermedad de tipo gripal, reacción en la zona de inyección, irritabilidad, fatiga	Pirexia, hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo, dolor
Exploraciones complementarias		Evaluación psiquiátrica anormal
Procedimientos médicos y quirúrgicos		Extracción dental, colecistectomía
Circunstancias sociales		Problema de enseñanza

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

(CARRETERO COLOMER, 2006)

El interferón- α -2a recombinante fabricado mediante ingeniería genética a partir de *Escherichia coli* se conjuga con bis-[monometoxipolietilenglicol] de peso molecular, Pm, 40000. PEG-I está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica con antígeno HBe positivo o antígeno HBe negativo en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación viral, ALT aumentada e inflamación del hígado comprobada histológicamente y/o fibrosis. El PEG-I también está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica con VHC-ARN sérico del virus, incluidos aquellos con cirrosis compensada y/o coinfectados con VIH clínicamente estable.

En los pacientes con hepatitis C crónica, el modo óptimo en que debe utilizarse PEG-I es en combinación con ribavirina. Esta combinación está indicada tanto en pacientes no tratados anteriormente como en los que han respondido con anterioridad al interferón alfa y que han recaído después de suspender la terapia.

La monoterapia está indicada fundamentalmente en caso de intolerancia o contraindicaciones frente a la ribavirina.

ANTICANCEROSOS

LEUCEMIA MIELÓGENA CRÓNICA: Se usa interferón α en dosis de 5 millones de U/m² al día. La eficacia depende mucho del estadio de la enfermedad. Es escasa en la fase crónica tardía (más de un año entre diagnóstico y tratamiento) o en la fase acelerada, pero es bastante alta si el tratamiento comienza en la fase temprana de la enfermedad. La remisión hematológica completa se consigue en un

75-80% de los casos tempranos, y en un 40-50% hay un efecto citogenético parcial o completo (reducción o desaparición del cromosoma Filadelfia). El efecto citogenético se correlaciona con las expectativas de supervivencia, la cual se alarga considerablemente en los casos de respuesta citogenética completa.

TRICOLEUCEMIA: La eficacia del interferón α es muy alta, en el 80-90% de los casos se produce la normalización hematológica. Sin embargo suelen permanecer células vellosas en la médula ósea: hay sólo un 5%-10% de respuestas completas. La recurrencia es la norma y muchas veces es necesario repetir periódicamente los tratamientos para mantener la remisión. Las dosis actuales oscilan entre 2 y 4 millones de U/m² tres a siete veces por semana, durante un año.

MECANISMOS DE TERATOGENESIS

(Agencia Europea de Medicamentos, 2022)

Uso con ribavirina

Se han demostrado efectos teratogénicos y/o embriogénicos significativos en todas las especies animales expuestas a ribavirina. El tratamiento con ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas. Se deberá tener una precaución extrema para evitar el embarazo en pacientes o en las parejas de pacientes masculinos que estén tomando peginterferón alfa-2a en combinación con ribavirina. Las pacientes femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la finalización del mismo. Los pacientes

PREVENCIÓN

(Agencia Europea de Medicamentos, 2022)

masculinos o sus parejas femeninas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 7 meses siguientes a la finalización del mismo.

Los estudios no clínicos de toxicidad con peginterferón alfa-2a han sido limitados debido a la especificidad de especie de los interferones. Se han efectuado estudios de toxicidad aguda y crónica en monos cynomolgus y los resultados hallados en los animales que recibieron peginterferón se asemejaron, en su naturaleza, a aquellos observados entre los tratados con interferón alfa-2a.

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad con peginterferón alfa-2a sobre la función reproductora. Como ocurre con otros interferones alfa, se ha descrito una prolongación del ciclo menstrual tras la administración de peginterferón alfa-2a a monas. El tratamiento con interferón alfa-2a provocó un incremento estadísticamente significativo de la actividad abortiva de los monos rhesus. Aunque no se han observado efectos teratógenos en la descendencia nacida a término, no se pueden descartar efectos adversos en el ser humano.

Embarazo

No hay o hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de peginterferón alfa-2a en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales tratados con interferón alfa-2a han mostrado toxicidad para la reproducción y se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. Peginterferón alfa-2a sólo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si peginterferón alfa-2a o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a posibles reacciones adversas en lactantes, se debe interrumpir la lactancia antes de iniciar el tratamiento.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de peginterferón alfa-2a en la fertilidad en las mujeres. En monas se ha observado una prolongación del ciclo menstrual con peginterferón alfa 2a.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Agencia Europea de Medicamentos. (2022). Ficha técnica . Agencia Europea de Medicamentos.
2. Avendaño Solá, C. (2006). Interferones: tipos y acciones. Gastroenterología y Hepatología, 29(Supl 2), 125-8. Recuperado el 10 de 05 de 2022
3. Buti, M. (2008). ¿Es el tipo de interferón pegilado importante en la respuesta al tratamiento de la hepatitis crónica C? Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 125-6.
4. CARRETERO COLOMER, M. (2006). PEG-interferón Tratamiento de la hepatitis C Crónica. Actualidad Científica. Medicamentos de vanguardia, 116-118.
5. INTERFERONES. (2018). Recuperado el 10 de 05 de 2022, de chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2018/12/4/129863.pdf
6. Issacs A, L. J. (1957). The interferon. Proc Roy Soc, 147: 258-273. [
7. Rito-Palomares, K. P.-D. (2010). PROTEINAS PEGILADAS: PRODUCCION, PURIFICACION Y APLICACIONES. Revista Mexicana de Ingeniería Química, 17-27.
8. ScheringPlough Corporation. . (1989). INTERFERONES: CONOCIMIENTOS BÁSICOS . USA: ScheringPlough Corporation.
9. Simón Marco, M. (2006). Historia Natural. Gastroenterología y Hepatología, 7-10.

Marihuana y fertilidad masculina.

Brigitte Esmeralda Gutiérrez-Alejandro¹, Rebeca Marlen Flores-Martínez¹,
Yadira Libertad Hernández-Rueda¹; Víctor M. Torres-Flores²

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v1i2.6> Ciudad de México

Resumen:

Objetivos: Realizar una búsqueda de información sobre los efectos negativos de la marihuana en la fertilidad masculina y determinar cómo esto afecta la reproducción humana.

Métodos: Se realizó una búsqueda electrónica mediante MEDLINE, PUBMED, Embase, ClinicalKey, LILACS, UpToDate y la Biblioteca Cochrane, en toda la literatura publicada hasta julio de 2021.

Resultados: El cannabis, usualmente conocido como marihuana, es la droga de mayor consumo, cultivo y tráfico de todo el mundo; si bien esta droga se consume inhalada o ingerida en alimentos o bebidas debido a sus efectos psicoactivos en el organismo (euforia y relajación), hay que considerar que tiene otros efectos sobre el organismo, una preocupación que ha surgido en los últimos años es el efecto de esta droga sobre el sistema reproductor masculino y cómo esto afectará en la reproducción humana. Se ha demostrado que el uso episódico de marihuana se ha asociado a una disminución de la liberación de hormonas sexuales, reducción del recuento de espermatozoides, movilidad,

viabilidad, morfología e inhibición de la reacción acrosómica.

Conclusiones: se ha concluido que el THC como droga puede afectar las funciones cruciales de los espermatozoides y afectar negativamente a la fertilidad masculina. Dado que el consumo de la marihuana está en aumento y esto continuará progresivamente en años futuros es imperativo observar y analizar su implicación en la fertilidad y reproducción humana.

Palabras Clave:

Revisión sistemática. Marihuana. Reproducción. Fertilidad masculina. Sistema endocannabinoide. Espermatozoides. Cannabis. THC. Infertilidad.

Abreviaturas: THC (delta-9-tetrahidrocannabinol)

¹ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria, CP 04510. Apartado Postal 70-297 México, D.F., México.

² Autor de correspondencia Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria, CP 04510. Apartado Postal 70-297 México, D.F., México. Celular: (5255) 1385-1597, oficina: (5255) 5623- 2164, e-mail: victor_tf2002@yahoo.com.mx

INTRODUCCIÓN

La infertilidad es un padecimiento que afecta a muchos hombres en el mundo, por lo tanto se ha intentado identificar los factores que predisponen a este padecimiento, como son la susceptibilidad genética, la nutrición, el peso, el ejercicio físico, el estrés psicológico, la exposición prenatal y posnatal a los disruptores endocrinos químicos ambientales y los factores ocupacionales, ya que se considera que tienen efectos deletéreos sobre la función reproductiva masculina. Del mismo modo, las adicciones, como el tabaquismo, el consumo de drogas ilícitas y el consumo de alcohol y cafeína, pueden afectar negativamente a la fertilidad.

Pero... ¿y la marihuana? ¿Cómo se relaciona la marihuana con la fertilidad masculina?

El cannabis, usualmente conocido como marihuana, es la droga de mayor consumo, cultivo y tráfico de todo el mundo; si bien esta droga se consume inhalada o ingerida en alimentos o bebidas debido a sus efectos psicoactivos en el organismo (euforia y relajación), hay que considerar que tiene otros efectos sobre el organismo. En los últimos años ha disminuido el tabú social de su consumo, por lo que se ha aceptado cada vez más su uso tanto espiritual, como recreativo, y se han abierto puertas hacia su consumo medicinal; dando paso a su legalización en distintos países como Estados Unidos.

En la actualidad hay opositores y defensores de la idea de la legalización de esta droga, se sustenta que tiene usos benéficos sobre pacientes con padecimientos crónicos, un ejemplo, son los pacientes con cáncer, aquellos que padecen dolor crónico, epilepsia, trastornos como la demencia, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson, el trastorno de ansiedad social,

la depresión, el trastorno por consumo de tabaco y el dolor neuropático, con diversos grados de éxito; sin embargo los opositores afirman que hay que prever efectos adversos no conocidos de esta droga en la fisiología humana, lo que genera una preocupación e interrogante; una preocupación que ha surgido en los últimos años es el efecto de esta droga sobre el sistema reproductor masculino y cómo esto afectará en la reproducción humana.

Sus efectos psicoactivos se producen por la liberación del compuesto cannabinoides, dentro de los que se destaca el tetrahidrocannabinol (THC), que se produce mediante la descarboxilación del ácido tetrahidrocannabinólico contenido en la marihuana, el THC que se unen a los receptores cannabinoides que forman parte del sistema endocannabinoide (ECS). En el cuerpo hay lípidos endógenos que imitan a los compuestos cannabinoides, se conocen como endocannabinoides, se han caracterizado cuatro, el éter de araquidonoilglicerol, virodhamina, N-araquidonoiletanolamina o anandamida (AEA) y 2-araquidonoilglicerol (2-AG). AEA y 2-AG son los miembros mejor caracterizados que pertenecen a esta familia de biolípidos, y ambos son considerados como los principales endocannabinoides del cuerpo humano. Algo importante de destacar es que el sistema endocannabinoide se ha identificado en diferentes niveles del tracto reproductivo masculino, y por lo tanto se considera que este sistema está involucrado en la fisiología de la función testicular endocrina y exocrina y, en consecuencia, en la fertilidad masculina. Hasta el momento se han descrito dos subtipos de receptores cannabinoides (CB1 y CB2) y ambos pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G transmembrana, la estimulación de estos

receptores puede conducir a la inhibición de la adenilato ciclasa y la disminución de los niveles de c-AMP y/o la inhibición de ciertos canales de calcio, reduciendo así la entrada de calcio. Los CB1 están principalmente en sistema nervioso central, se ubican en el área preóptica del hipotálamo, donde se localizan las neuronas secretoras de la hormona luteinizante, aunque también se encuentran en ovario, endometrio, vejiga; y en el sistema reproductor masculino se ubica en testículos, próstata y conductos deferentes. Por otro lado, los receptores CB2 se ubican principalmente en el sistema inmunológico, células periféricas y neuronales. Tanto los receptores CB1 como CB2 están presentes en los espermatozoides. El CB1 se ha localizado en la membrana plasmática de la región acrosómica, la pieza intermedia y el flagelo del espermatozoide, mientras que los receptores CB2 se localizan principalmente en la región post acrosomal, así como en la pieza intermedia y el flagelo.

El ingrediente activo de la marihuana, THC, actúa como antagonista sobre estos receptores, pudiendo alterar la vía de señalización de los cannabinoides endógenos y por lo tanto, las funciones de reproducción.

Como sabemos se necesita un eje HPG (Hipotálamo-hipófisis-gonada) completamente funcional para mantener adecuadamente el proceso de espermatogénesis. La GnRH se libera del hipotálamo que, a su vez, estimula núcleos específicos en la pituitaria para sintetizar y liberar la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH). FSH estimula las células de Sertoli para apoyar el desarrollo de los espermatozoides, mientras que la LH conduce a la liberación de testosterona de las células de Leydig. Se

ha demostrado que la liberación de GnRH (gonadotropina coriónica humana) en los hombres es inhibida por AEA y THC a través de la interacción con GABA y otros sistemas, lo que altera todo el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Se han observado muchos estudios controversiales sobre los efectos del cannabis sobre las hormonas sexuales, no obstante, se ha identificado que los niveles de FSH, LH y testosterona se ven disminuidos tras el consumo de esta droga, principalmente en consumidores crónicos.

De igual manera se ha observado que una exposición prolongada al cannabis redujo el peso de la próstata ventral, la vesícula seminal y el epidídimo tanto en ratas como en ratones.

Algo interesante y a la vez preocupante, es lo encontrado recientemente en un estudio de casos y controles. Se observó una asociación específica entre el consumo de marihuana y el riesgo de tumores testiculares (no seminoma e histología mixta). Los autores advirtieron que el uso recreativo y terapéutico de cannabinoides por hombres jóvenes puede conferir potencial maligno a las células germinales testiculares.

Otro hallazgo encontrado es una relación negativa entre el consumo de marihuana y la función sexual, se ha demostrado que el consumo agudo de marihuana aumenta el deseo sexual, pero se informó que el consumo crónico de marihuana reduce la libido en los hombres. Abel se hizo eco de estos sentimientos y afirmó que una cantidad menor de cannabis puede mejorar la actividad sexual, pero cantidades mayores pueden impedir la motivación sexual. En un gran estudio suizo (n > 9000), el cannabis se asoció indirectamente

tanto con la eyaculación precoz como con la disfunción eréctil (DE). Es importante destacar que los hallazgos sobre este punto son controversiales y son necesarios más estudios para corroborar los hallazgos.

Se han reportado diversos efectos de la marihuana en los espermatozoides, principalmente un recuento bajo de estos posterior a una exposición de manera regular, a la vez parece existir una relación inversamente proporcional en cuanto al recuento de espermatozoides y la cantidad de sustancia consumida. Otros estudios, consideran a la marihuana como un factor de riesgo para la presencia de alteraciones en la morfología de los espermatozoides, pero estas anomalías están mejor documentadas en estudios sobre animales. Estudios recientes afirman que la principal alteración inducida por el cannabis sobre la fertilidad masculina, se ve reflejada en diferentes parámetros del semen. El uso de THC en sus diferentes dosis, ya sea terapéutica (0.032 μ M) y recreativas (0.32 y 0.48 μ M) han demostrado reducción dependiente de la dosis, en el número de espermatozoides progresivamente móviles, principalmente se concluye que el consumo como droga recreativa puede afectar negativamente a la fertilidad masculina.

Otros estudios informan sobre el consumo de cannabis entre los hombres en edad fértil en comparación con los hombres que no lo consumen da como resultado una alteración sustancial en el metiloma del ADN de sus espermatozoides a su vez indican que el principal efecto epigenético de la exposición al cannabis puede deberse al componente THC.

El consumo de marihuana en dosis altas (8-20 cigarrillos por día) se asoció con una disminución significativa en la concentración de espermatozoides, que fue precedida por una disminución de la movilidad de los espermatozoides y una

reducción de la morfología normal de los espermatozoides.

También hay estudios donde se concluyó que el consumo de cannabis podría tener efectos nocivos sobre la calidad nuclear de los espermatozoides en hombres infértiles al aumentar las anomalías cromosómicas numéricas y la fragmentación del ADN. El consumo de cannabis induce estos efectos perjudiciales sobre la progresión de la espermatogénesis desde las etapas meióticas hasta la espermiogénesis y, potencialmente, sobre la maduración post-testicular de los espermatozoides en hombres infértiles, pero se deben seguir realizando más estudios.

Como podemos observar que diversos estudios experimentales han demostrado que el uso episódico de marihuana se ha asociado a una disminución de la liberación de hormonas sexuales, reducción del recuento de espermatozoides, movilidad, viabilidad, morfología e inhibición la reacción acrosómica, por lo que se ha concluido que el THC como droga puede afectar las funciones cruciales de los espermatozoides y afectar negativamente a la fertilidad masculina, especialmente en aquellos que ya se encuentran en el límite de la infertilidad.

Dado que el consumo de la marihuana está en aumento y esto continuará progresivamente en años futuros es imperativo observar y analizar su implicación en la fertilidad y reproducción humana.

De hecho, en México se eliminó la prohibición absoluta del cannabis, reformando el artículo 237 de la Ley General de Salud donde se permiten la siembra, producción y cosecha, prescripción médica, transporte, posesión y uso del cannabis exclusivamente con fines médicos y científicos con una previa autorización de la Secretaría de Salud. A su vez, se habilitó el uso medicinal de THC,

reclasificando de la fracción I (sustancias sin valor terapéutico y de grave problema de salud pública) a la fracción II (con valor terapéutico y de grave problema de salud pública) de artículo 245 de la Ley General de Salud.

México aprobó el consumo medicinal de la marihuana en 2017 y comenzó a preparar una ley para el uso recreativo desde 2019 por mandato de la Corte Suprema, que desde 2015 ha reiterado que es inconstitucional prohibir su consumo y ha ido amparando a quien interponía un recurso.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda electrónica mediante MEDLINE, PUBMED, Embase, ClinicalKey, LILACS, UpToDate y la Biblioteca Cochrane, en toda la literatura publicada hasta julio de 2021.

RESULTADOS

La presente revisión sistemática sugiere que el uso de cannabinoides de forma crónica, induce una alteración negativa en la fertilidad masculina, principalmente sobre los valores del semen.

CONCLUSIONES

Se obtuvo información relevante acerca de las consecuencias nocivas del consumo de marihuana sobre la fertilidad masculina.

Referencias

1. Sharma R., Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Factores de estilo de vida y salud reproductiva: tomar el control de su fertilidad [Internet]. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013 [Citado 1 de noviembre de 2021]; 11: págs.66. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-66>
2. du Plessis, S. S., Agarwal, A., & Syriac, A. . Marijuana, phytocannabinoids, the endocannabinoid system, and male fertility [Internet]. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2015 [Citado 1 de noviembre de 2021]. 32 (11), 1575–1588. Recuperado a partir de: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s10815-015-0553-8>.
3. Cacciola, G., Chioccarelli, T., Ricci, G., Meccariello, R., Fasano, S., Pierantoni, R., & Cobellis, G. The endocannabinoid system in vertebrate male reproduction: a comparative overview [Internet]. *Molecular and cellular endocrinology.* 2008 [Citado 25 de octubre de 2021]. 286 (1-2 Suppl 1), S24–S30. Recuperado a partir de: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.mce.2008.01.004>
4. Payne, K. S., Mazur, D. J., Hotaling, J. M., & Pastuszak, A. W. Cannabis and Male Fertility: A Systematic Review [Internet]. *Journal of Urology.* 2019 [Citado 1 de diciembre de 2021]. 202(4), 674–681. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000000248>
5. Howlett, A. C., Qualy, J. M., & Khachatrian, L. L. Involvement of Gi in the inhibition of adenylate cyclase by cannabimimetic drugs [Internet]. *Molecular pharmacology.* 1986 [Citado 2 de noviembre de 2021]. 29(3), 307–313. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2869405/>
6. Agirregoitia, E., Carracedo, A., Subirán, N., Valdivia, A., Agirregoitia, N., Peralta, L., Velasco, G., & Irazusta, J. The CB (2) cannabinoid receptor regulates human sperm cell motility. *Fertility and sterility.* 2010 [Citado 2 de diciembre de 2021]. 93(5), 1378–1387. Recuperado a partir de: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.fertnstert.2009.01.153>
7. Rossato, M., Ion Popa, F., Ferigo, M., Clari, G., & Foresta, C. Human sperm express cannabinoid receptor Cb1, the activation of which inhibits motility, acrosome reaction, and mitochondrial function [Internet]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2005 [Citado 5 de diciembre de 2021]. 90(2), 984–991. Recuperado a partir de: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1210/jc.2004-1287>
8. Aquila, S., Guido, C., Santoro, A., Perrotta, I., Laezza, C., Bifulco, M., & Sebastiano, A. Human sperm anatomy: ultrastructural localization of the cannabinoid1 receptor and a potential role of anandamide in sperm survival and acrosome reaction [Internet]. *Anatomical record (Hoboken, N.J.:* 2007). 2010 [Citado 8 de diciembre de 2021]. 293(2), 298–309. Recuperado a partir de: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/ar.21042>
9. Shalet SM. Normal testicular function and spermatogenesis. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 [Citado 1 de noviembre de 2021]; 53(2):285–8. Recuperado a partir de: [doi:10.1002/pbc.22000](https://doi.org/10.1002/pbc.22000)

10. Murphy, L. L., Muñoz, R. M., Adrian, B. A., & Villanúa, M. A. Function of cannabinoid receptors in the neuroendocrine regulation of hormone secretion [Internet]. *Neurobiology of disease*. 1998 [Citado 9 de diciembre de 2021]. 5(6 Pt B), 432–446. Recuperado a partir de: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1006/nbdi.1998.0224>
11. Fujimoto GI, Morrill GA, O'Connell ME, Kostellow AB, Retura G. Effects of cannabinoids given orally and reduced appetite on the male rat reproductive system. *Pharmacology*. 1982 [Citado 1 de diciembre de 2021]; 24(5):303. Recuperado a partir de: doi:10.1159/000137611
12. Lacson JC, Carroll JD, Tuazon E, Castela EJ, Bernstein L, Cortessis VK. Population-based case-control study of recreational drug use and testis cancer risk confirms an association between marijuana use and nonseminoma risk [Internet]. *Cancer*. 2012 [Citado 1 de noviembre de 2021];118 (21): 5374–83. Recuperado a partir de: doi:10.1002/cncr.27554.
13. Harclerode J, Nyquist SE, Nazar B, Lowe D. Effects of cannabis on sex hormones and testicular enzymes of the rodent. *Adv Biosci*. 1978 [Citado 1 de diciembre de 2021]; 22–23:395–405. Recuperado a partir de: doi:10.1016/b978-0-08-023759-6.50035-4
14. Yassa HA, Dawood Ael W, Shehata MM, Abdel-Hady RH, Aal KM. Subchronic toxicity of cannabis leaves on male albino rats. *Hum Exp Toxicol*. 2010 [Citado 1 de noviembre de 2021]; 29(1):37–47. Recuperado a partir de: doi:10.1177/0960327109354312.
15. Mandal TK, Das NS. Testicular toxicity in cannabis extract treated mice: association with oxidative stress and role of antioxidant enzyme systems. *Toxicol Ind Health*. 2010 [Citado 1 de diciembre de 2021]; 26(1):11–23. Recuperado a partir de: doi:10.1177/0748233709354553.
16. Lacson JC, Carroll JD, Tuazon E, Castela EJ, Bernstein L, Cortessis VK. Population-based case-control study of recreational drug use and testis cancer risk confirms an association between marijuana use and nonseminoma risk. *Cancer*. 2012 [Citado 15 de diciembre de 2021];118 (21): 5374–83. Recuperado a partir de: doi:10.1002/cncr.27554.
17. Chowdhury AR. Effect of pharmacological agents on male reproduction [Internet]. *Adv Contracept Deliv Syst*. 1987 [Citado 12 de diciembre de 2021]; 3(4):347–52. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12341906/>
18. Abel EL. Marihuana and sex: a critical survey [Internet]. *Drug Alcohol Depend*. 1981 [Citado 12 de diciembre de 2021]; 8(1):1–22. Recuperado a partir de: [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(81\)90082-x](https://doi.org/10.1016/0376-8716(81)90082-x)
19. Mialon A, Berchtold A, Michaud PA, Gmel G, Suris JC. Sexual dysfunctions among young men: prevalence and associated factors. *J Adolesc Health*. 2012 [Citado 15 de diciembre de 2021]; 51(1):25–31. Recuperado a partir de: doi:10.1016/j.jadohealth.2012.01.008.
20. Kolodny RC, Masters WH, Kolodner RM, Toro G. Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marijuana use. *N Engl J Med*. 1974 [Citado 1 de diciembre de 2021];290(16):872–4. Recuperado a partir de: doi:10.1056/nejm197404182901602.

21. Pacey AA, Povey AC, Clyma JA, McNamee R, Moore HD, Baillie H, et al. Modifiable and non-modifiable risk factors for poor sperm morphology. *Hum Reprod.* 2014 [Citado 12 de diciembre de 2021]; 29(8):1629–36. Recuperado a partir de: doi:10.1093/humrep/deu116.
22. Whan, L., West, M., McClure, N., & Lewis, S. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive cannabinoid in marijuana, on human sperm function in vitro. *Fertility And Sterility.* 2006 [Citado 13 de diciembre de 2021]. 85(3), 653-660. Recuperado a partir de: doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.08.0277.
23. Verhaeghe, F., Di Pizio, P., & Bichara, C. Cannabis consumption might exert deleterious effects on sperm nuclear quality in infertile men [Internet]. *RBMO.* 2020 [Citado 1 de diciembre de 2021]. 40(2), 270–280. Recuperado a partir de: https://www-clinicalkey-es.pbidi.unam.mx:2443/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1472648319308016.pdf?locale=es_ES&searchIndex=.
24. Ernesto, S., Arroyo, C., De, P., Directiva, L., De, S., República PRESEN, L., El, T., Mario, S., & Carrillo, D. (n.d.). INICIATIVA CON PROYECTO DE DECRETO QUE EXPIDE LA LEY GENERAL PARA EL CONTROL DEL CANNABIS Y SUS DERIVADOS; Y REFORMA DIVERSAS DISPOSICIONES DE LA LEY GENERAL DE SALUD; EL CÓDIGO PENAL FEDERAL; Y LA LEY DEL IMPUESTO ESPECIAL SOBRE PRODUCCIÓN Y SERVICIOS. [Citado 15 de diciembre de 2021] Recuperado a partir de: <https://cannabis.senado.gob.mx/images/pdf/iniciativas/senado/4.%20Iniciativa%20Mario%20Delgado%20Ley%20General%20Cannabis.pdf>
25. Associated Press. México: ¿Cómo va el proceso de legalización de la marihuana? *San Diego Union-Tribune En Español; San Diego Union-Tribune en Español.* 2021, April 15 [Citado 16 de diciembre de 2021] Recuperado a partir de: <https://www.sandiegouniontribune.com/en-espanol/noticias/story/2021-04-15/mexico-como-va-el-proceso-de-legalizacion-de-la-marihuana>.

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. 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.
- Dr. 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. Montañón Ramírez**
Farmacología del Asma.
Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dr. Jesús E. Morales Ríos**
Farmacología del Asma.
Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dr. Luis Antonio Moreno Ruíz**
Cardiología.
Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dr. Joel Nava Rangel**
Medicina del Deporte.
Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dr. José de Jesús Rivera Sánchez**
Medicina Interna y Geriatria.
Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
- Dr. J. Alfredo Saldívar González**
Neurofarmacología.
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.

Apoyo editorial

- Ingrid Amalinalli Ortiz Reyes**
Médico Interno de Pregrado de la Licenciatura de Médico Cirujano. Facultad de Medicina, UNAM. Hospital General de Subzona con UMF 26°, CSL. Baja California Sur.
- Sofía Dolores Guzmán Ballesteros**
Médico Interno de Pregrado de la Licenciatura de Médico Cirujano. Facultad de Medicina, UNAM. Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".
- Janis Jacqueline Serrano Ortega**
Médico Interno de Pregrado de la Licenciatura de Médico Cirujano. Facultad de Medicina, UNAM. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
- Guillermo Antonio Zuñiga Aquino**
Médico Interno de Pregrado de la Licenciatura de Médico Cirujano. Facultad de Medicina, UNAM. Hospital General de Xoco.
- Mariana Escobar Pacheco**
Médico Interno de Pregrado de la Licenciatura de Médico Cirujano. Facultad de Medicina, UNAM. Hospital General de México.
- PONG DISEÑO Y COMUNICACIÓN**
Diseño editorial y maquetación.
- Angela Nikoll Castañeda Rosas**
Estudiante de 8° semestre (4° año) de la Licenciatura de Médico Cirujano. Facultad de Medicina, UNAM. Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro.
- Héctor Daniel Ávila López**
Médico Interno de Pregrado de la Licenciatura de Médico Cirujano, Facultad de Medicina, UNAM. Hospital General de Zona No. 11 Nuevo Laredo, Tamaulipas.
- Raziel Eunice Moreno Ortega**
Médico Interno de Pregrado de la Licenciatura de Médico Cirujano, Facultad de Medicina, UNAM. Departamento de Farmacología.



DIRECCIÓN

Facultad de Medicina, Edificio "D", primer piso,
Ciudad Universitaria, C.P. 04510, Ciudad de México

TELÉFONOS

55 5623-2167
55 5616-1489