



Fundamentos de Farmacología Oncológica

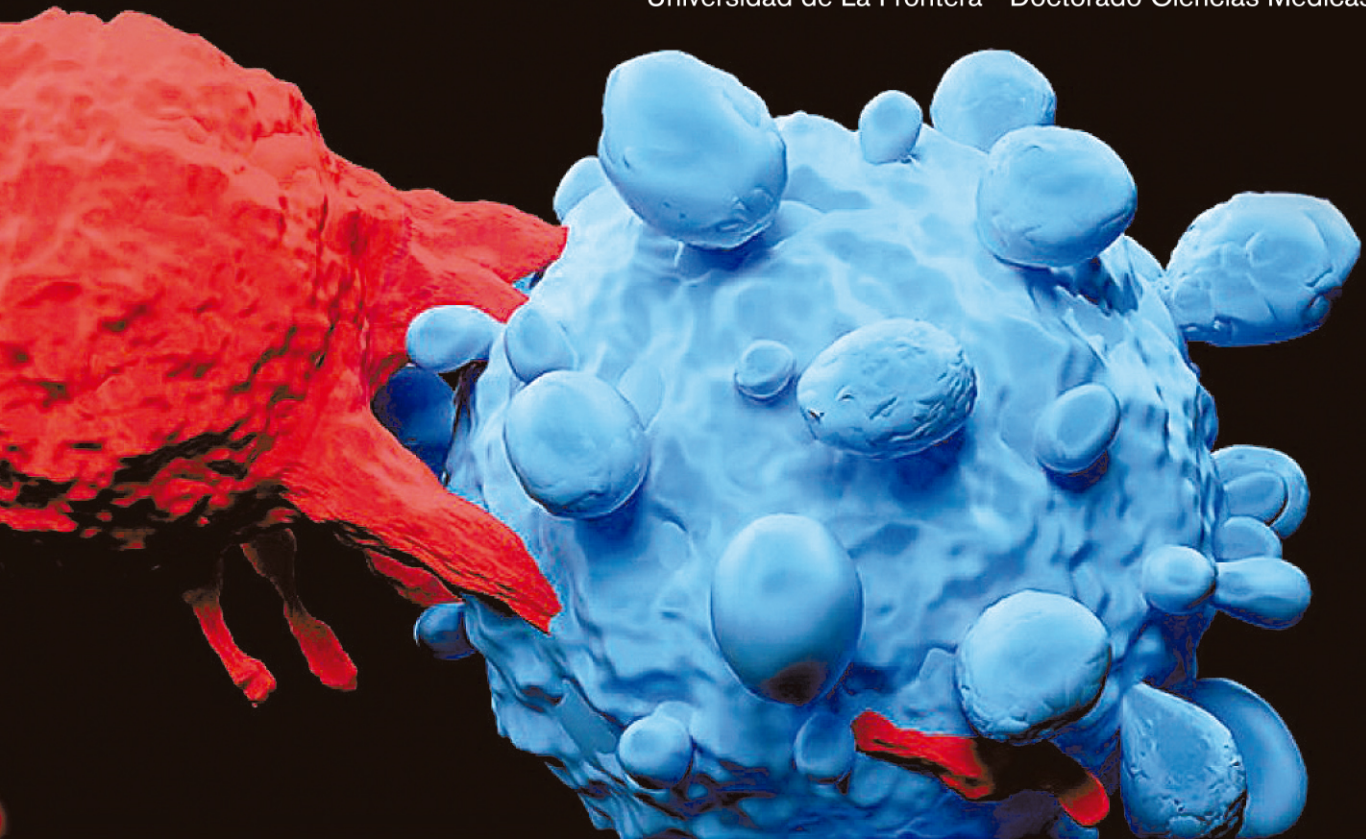
Dr. Edwin Cevallos Barrera

Universidad Central del Ecuador - Facultad de Ciencias Médicas

Dr. Galo Duque Proaño

Universidad del Azuay - Facultad de Medicina

Universidad de La Frontera - Doctorado Ciencias Médicas



Fundamentos de Farmacología Oncológica

Dr. Edwin Cevallos Barrera

Universidad Central del Ecuador - Facultad de Ciencias Médicas

Dr. Galo Duque Proaño

Universidad del Azuay - Facultad de Medicina

Universidad de La Frontera - Doctorado Ciencias Médicas

Francisco Salgado Arteaga, Ph.D.

RECTOR

Martha Cobos Cali, Ph.D.

VICERRECTORA ACADÉMICA

Jacinto Guillén García, Mgt.

VICERRECTOR DE INVESTIGACIONES

Toa Tripaldi Proaño, Mgt.

**DIRECTORA DE COMUNICACIÓN
Y PUBLICACIONES**

AUTORES

Dr. Edwin Cevallos Barrera
Universidad Central del Ecuador
Facultad de Ciencias Médicas

Dr. Galo Duque Proaño
Universidad del Azuay
Facultad de Medicina

ISBN: 978-9942-778-69-7

e-ISBN: 978-9942-778-70-3

DISEÑO y DIAGRAMACIÓN

Daniela Durán
Jhonn Alarcón

IMPRESIÓN

Imprenta digital
Universidad del Azuay

Cuenca - Ecuador, diciembre del 2018

PRÓLOGO

En los primeros días de octubre de 2018 recibimos la noticia de que dos inmunólogos, Tasuki Honio y James P. Allison, fueron galardonados por la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska de Estocolmo, con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por sus trabajos sobre inmunoterapia para el cáncer: cómo ayudar a que las defensas naturales que posee el organismo humano puedan vencer al cáncer.

Honio y Allison descubrieron las estrategias que utilizan las células cancerígenas para evitar a las defensas naturales y captar ciertas proteínas que neutralizan las células T, encargadas de combatirlos. Sus investigaciones han permitido el desarrollo de nuevas estrategias que están revolucionando el tratamiento de esta enfermedad y sin duda son buenas nuevas para el mundo y de forma particular para los pacientes.

Coincidió que, en esos días, recibí la petición del Decano de nuestra Facultad de Medicina, uno de sus autores, para realizar el prólogo de este libro. En la obra, un reconocido grupo de especialistas, expertos en las diversas áreas de la oncología, desarrollan a profundidad temáticas que abordan las bases de la farmacología oncológica, su relación con las fases de investigación en oncología, las técnicas para la administración de los medicamentos antineoplásicos, así como una revisión de su clasificación; pasando por los medicamentos clásicos para el tratamiento de esta enfermedad y llegando al abordaje de los medicamentos más actualizados, entre los que están los anticuerpos monoclonales y los de inmunoterapia y radioinmunoterapia, que son precisamente los que han sido motivo del reconocimiento de la Asamblea Nobel.

Los autores describen, con rigor científico y especial esmero, los objetivos del tratamiento oncológico, las formas de acción de los medicamentos antineoplásicos, los efectos secundarios, las complicaciones, y la farmacoeconomía de ellos, con el afán de acompañar a los lectores por el camino apropiado para la comprensión de la compleja diversidad temática que esta especialidad médica implica.

Los diferentes temas están abordados con la valiosa contribución de un gran número de expertos en el área, apoyados por médicos jóvenes que cursan la especialidad de oncología u otras, e incluso internos rotativos y estudiantes de grado, mostrando su importancia en todas las áreas del ejercicio de la medicina.

La obra constituye no solamente el esfuerzo y aporte de sus autores a la comunidad médico-científica de nuestro país, sino que es una contribución para el conocimiento de las posibilidades que actualmente existen en el mundo para el control de este grave mal que puede concebirse como una epidemia de este siglo y que ahora tiene mejores perspectivas de ser derrotada.

Prof. Francisco Salgado Arteaga, Ph.D.
RECTOR DE LA UNIVERSIDAD DEL AZUAY

PRÓLOGO

En el transcurso de los últimos años hemos sido testigos del desarrollo de una auténtica revolución en el diagnóstico de los procesos patológicos, debido a los grandes adelantos de los conceptos y la tecnología en biología molecular y celular, genética, inmunología, química, bioquímica y física. Esta revolución técnica se ha logrado por la introducción de métodos de diagnóstico que no se hubieran soñado hace treinta años. Estos avances tecnológicos y de laboratorio han aumentado extraordinariamente las posibilidades de evaluación diagnóstica, lo cual ha permitido una mayor precisión y confiabilidad del manejo de la medicina, especialmente a las nuevas generaciones médicas.

El propósito de este libro es proporcionar a los clínicos en ejercicio o en período de entrenamiento, a los investigadores y estudiantes una fuente fácil de información detallada concerniente al campo de la farmacología oncológica aplicada al hombre. Subrayando el enfoque bioquímico, farmacológico, fisiológico, terapéutico y gerencial del tema. Los autores de los artículos individuales han centrado su atención en la correspondencia de la farmacología de los procesos de la enfermedad con la historia natural de la misma, y sus exposiciones proporcionan los fundamentos de métodos terapéuticos, tomando en cuenta sus efectos secundarios. Aunque las remisiones completas, las supervivencias largas, y la curación de las enfermedades malignas se obtienen ahora con mayor frecuencia que en el pasado, todavía sucumbe una proporción considerable de pacientes, víctimas de la enfermedad.

Fundamentos de Farmacología Oncológica, nos proporciona, en sus diferentes capítulos una panorámica completa de los conocimientos actuales de los fármacos antineoplásicos, abordando con estilo característico, resumiendo con claridad los conocimientos modernos sobre los usos y mecanismo de acción de los mismos. Cada uno de los capítulos de este libro está sustentado por una amplia y actualizada bibliografía, por lo cual considero que la obra que tenemos en mano constituye un instrumento de valiosa ayuda para especialistas, médicos generales y estudiantes.

La finalidad de este libro es brindar al médico un enfoque práctico para algunos de los problemas oncológicos que entrañan desafío en el hombre. Se insiste en adelantos recientes que modifican el diagnóstico y la asistencia médica. Los datos implican observaciones básicas hasta implicaciones terapéuticas más complejas.

El Dr. Edwin Cevallos y su equipo de trabajo han logrado cristalizar con éxito este nuevo volumen científico que se viene a enriquecer el conocimiento médico ecuatoriano en beneficio final del paciente. Su contenido hace de esta obra una guía de orientación y consulta para el manejo más eficiente y práctico de la patología de naturaleza oncológica.

Dr. Carlos Proaño Viteri
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
HOSPITAL GENERAL DE FUERZAS ARMADAS - QUITO

FILIACIÓN DE AUTORES Y COAUTORES

AUTORES

1. Dr. Edwin Cevallos Barrera
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
 - Universidad de Sao Paulo
 - Hospital de Solca - Quito
 - Hospital General de FF.AA. HE-1 Quito
2. Dr. Galo Duque Proaño
 - Facultad de Medicina - Universidad del Azuay
 - Universidad de La Frontera - Chile

COAUTORES

1. Dr. Miguel Jerves Andrade
 - Facultad de Medicina - Universidad del Azuay
 - Instituto del Cáncer Solca - Cuenca
2. Dr. Diego Alejandro Díaz Salcedo
 - Facultad de Medicina - Pontificia Universidad Católica del Ecuador
3. Dra. Verónica Alejandra Nuñez
 - Universidad Internacional SEK
4. Md. Kevin Sidel Almache
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad de Las Américas
5. Md. Sofía Margarita Proaño Mosquera
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
 - Hospital General de FF.AA. HE-1 Quito
6. Dr. Andrés Andrade Galarza
 - Facultad de Medicina - Universidad del Azuay
 - Instituto del Cáncer Solca - Cuenca
7. Md. María Verenice Cóndor Simbaña
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
 - Hospital San Francisco - IESS
8. Dr. Luis Geovanny Mochas Torres
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
9. María Cristina Arias Cortéz
 - Facultad de Medicina - Universidad del Azuay
10. Md. Ángel Parrales Cevallos
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
11. Md. Delia Carrasco Paredes
 - Facultad de Ciencias de la Salud - Universidad Técnica de Ambato
12. Isaac Martínez Cornejo
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
13. Dayana Andrade Gutiérrez
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
14. Ivonne Rodríguez García
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador

15. Md. Andrea Abad Sojos
 - Facultad de Medicina - Pontificia Universidad Católica del Ecuador
16. Md. Alex Carrión Encalada
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
 - Hospital de Solca - Quito
17. Md. Carlos Andrés Puente Madrid
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
 - Hospital Carlos Andrade Marín - IESS
18. Sonia Guasgua Toapanta
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
19. Marco Vásquez Poveda
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
20. Janina Lascano Aguirre
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
21. Alexandra Pallo Suntaxi
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
22. Md. Eugenio Alexander Lascano Cisneros
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
23. Md. Luis Andrés Imbaquingo Cabrera
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
 - Hospital de Solca - Quito.
24. Md. Ximena Alexandra Guevara Narváez
 - Facultad de Medicina - Pontificia Universidad Católica del Ecuador
25. Md. Karina Zurita Vivero
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
26. Md. Alexander Eugenio Lascano Cisneros
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
27. Domenica Anahí Palacios Segarra
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
28. Eliana Guerrero Portilla
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
29. Karina Obregón Jiménez
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
30. Dra. María Fernanda Núñez Pérez
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
 - Hospital General de FF.AA. HE-1 Quito
31. Md. Alex Fonte Tulcanaza
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
32. Md. Gissela Inga Salazar
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
33. Md. Raúl Andrés Puente Vallejo
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
 - Hospital de Solca - Quito
34. Dra. Karen Mora Acosta
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
35. Dr. Cpfg. Patricio Hidalgo Dillon
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
 - Hospital de Solca - Quito

36. Dr. Jaime Palacios Salazar
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
37. Md. Jorge Pilco Romero
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
38. Dra. Glenda Cañarejo
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
39. Dra. Julia Soria Silva
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
40. Md. Estefanía Ramos
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
41. Md. Verónica Alexandra Pólit Guerrero
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
42. Dra. Janina Lascano Aguirre
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
43. Dra. Alexandra Pallo Suntaxi
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
44. Dr. William Andrade Segovia
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
 - Universidad Internacional del Ecuador
 - Hospital de Solca - Quito
45. Md. Ruth Centeno Pilaguano
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
46. Dra. Yuri Alejandra Betancourt Maldonado
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
 - Hospital De Solca - Quito
47. Dra. Cristina Núñez Silva
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
 - Universidad Internacional del Ecuador
 - Hospital de Solca - Quito
48. Dra. Carolina Jaramillo Gómez
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
 - Hospital de Solca - Quito
49. Dr. Carlos Eugenio Pilliza
 - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Central del Ecuador
 - Hospital Carlos Andrade Marín - IESS

REVISORES CIENTÍFICOS

- Dra. María Eugenia Jaramillo Churo
- Sociedad Ecuatoriana de Oncología
 - Hospital José Carrasco Arteaga - IESS
- Dr. Andrés Rodríguez Balarezo
- Sociedad Ecuatoriana de Oncología
 - Hospital José Carrasco Arteaga - IESS

PRESENTACIÓN

El cáncer afecta a más de un millón de latinoamericanos cada año. La incidencia mundial, y en la región de Latinoamérica va en aumento, debido principalmente a factores tales como la urbanización, el envejecimiento de la población, las radiaciones, los virus y la llamada occidentalización del estilo de vida. El estado actual del conocimiento muestra que el cáncer varía mucho en sus características moleculares y en la expresión genética.

Está claro que la prevención ha demostrado ser eficaz, y hoy en día se sabe que varios tipos de cáncer se pueden prevenir. Los cambios en la dieta (prevención primaria) son una herramienta importante en este sentido, y principalmente el fortalecimiento de las acciones de control del tabaco. Sin embargo, la implementación de nuevas formas o programas para la detección temprana (prevención secundaria) necesita tiempo para llegar a los que están en las primeras etapas de cáncer y se traduzcan en nuevas intervenciones terapéuticas, para mejorar las tasas de supervivencia.

En cuanto al acceso al tratamiento, las organizaciones de pacientes desempeñan un papel clave al guiar a la familia en su búsqueda de los recursos disponibles en las entidades públicas; informar a los pacientes sobre sus derechos y ayudarles a exigir estos derechos; hacer demandas de los pacientes visibles y acompañar a los pacientes y familias en todo el proceso.

En mayo de 2014, la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y la Sociedad de Oncología Médica Latinoamericana y del Caribe convocadas conjuntamente con 19 expertos médicos y representantes de asociaciones de pacientes de nueve países de América Latina, se reunieron en Bogotá, Colombia, con miras a promover un conocimiento multisectorial a través del intercambio y la colaboración entre los actores clave en el área de la oncología.

Las conclusiones de la primera reunión llamaron la atención sobre tres puntos clave para las acciones prioritarias para mejorar el control del cáncer en América Latina:

En primer lugar, reforzar los aspectos relacionados con la detección y la detección temprana de la enfermedad y el fortalecimiento de la educación de los profesionales de la salud, grupos de pacientes, y los defensores del área de salud, mejorando los procesos orientados hacia el diagnóstico precoz (en los niveles primario e intermedio de la atención).

En segundo lugar, mejorar el acceso al tratamiento en los sistemas de atención de salud, asegurando que el tratamiento se produce de la manera correcta y en el momento oportuno.

Y en tercer lugar, promover la atención y el tratamiento integral mediante la definición de estándares de mejores prácticas, protocolos o directrices para el diagnóstico y el tratamiento que se adaptan a América Latina, fomentando el apoyo multidisciplinario y estableciendo y apoyando el acceso a los cuidados paliativos para pacientes con cáncer, como política pública.

El desarrollo de nuevas drogas, los anticuerpos monoclonales, las pequeñas moléculas y prometedores radiofármacos han cambiado el estilo y eficiencia del tratamiento del cáncer. Surge entonces la necesidad de tener un instrumento de aprendizaje del manejo farmacológico del cáncer, y se propone este texto como un prototipo del mejoramiento del abordaje técnico y científico de esta enfermedad.

Actualmente la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) está liderando un nuevo y ambicioso desafío para apoyar a las ciudades a incrementar la equidad en el acceso a una atención oncológica de calidad.

El proyecto C/Can 2025: Desafío de Ciudades Contra el Cáncer, involucra a todos los actores relevantes del ámbito urbano en el diseño, planificación e implementación de las soluciones para el tratamiento del cáncer.

El objetivo es ir más allá de los compromisos políticos adquiridos a nivel global para obtener una mejora concreta y palpable del acceso a medicinas y tecnologías esenciales para el tratamiento del cáncer. El año 2025 representa un hito importante para las organizaciones trabajando en salud y desarrollo que interpela a avanzar conjuntamente en el camino hacia 2030 y al logro de las metas establecidas en los Objetivos de Desarrollo Sostenibles (ODS) de reducir en un tercio las muertes prematuras causadas por las enfermedades no transmisibles (ENT).

La vía para lograr una solución sostenible para el tratamiento del cáncer incluirá:

- Participación coordinada de todos los actores.
- Desarrollo de capacidades y asistencia técnica.
- Desarrollo de soluciones basadas en la evidencia.
- Infraestructura y servicios de calidad.
- Mecanismos de financiación sostenible.

En términos de tratamiento, existen barreras que limitan el acceso de los grupos más vulnerables de la región que dependen de la asistencia sanitaria pública. Las barreras son el resultado de los obstáculos burocráticos, la falta de información y la administración inadecuada, que conducen a la infrautilización de los recursos públicos disponibles. Muchos pacientes y profesionales de la salud, tienen concepciones erróneas con respecto a los tratamientos, como consecuencia de

la desinformación o tergiversación de la información existente, o simplemente carecen de la educación con respecto al sistema de atención de la salud y la enfermedad.

El costo de medicamentos hace que algunos pacientes se vean obligados a vender activos familiares o tomar préstamos para poder comprar los medicamentos que necesitan, lo que ocasiona un impacto serio en su patrimonio personal e incluso en los medios de subsistencia de sus familias. Además, es necesario tener en cuenta las limitaciones que deben enfrentar los pacientes que viven en zonas marginales con acceso restringido a los sistemas de atención de salud. En estas regiones, los índices de mayor mortalidad pueden ser consecuencia de la falta de acceso al sistema de atención de salud para el diagnóstico precoz y tratamientos específicos

Si se logra mejorar el acceso a la salud como mandato constitucional, viene el reto de educar a la población en general y sobre todo a los médicos en formación en el área de la Oncología, el cual es uno de los objetivos fundamentales de este texto.

Dr. Edwin Cevallos Barrera
Dr. Galo Duque Proaño

Tabla de contenido

1. BASES DE LA FARMACOLOGÍA ONCOLÓGICA.....20

Diego Alejandro Díaz, Verónica Alejandra Núñez,
Kevin Sidel Almache, Edwin Cevallos Barrera

1. Introducción
2. Ciclo Celular
3. Cinética del crecimiento tisular
4. Crecimiento gompertziano
5. Relación de la supervivencia con la dosis al tumor
6. Determinantes farmacológicos de la respuesta a la quimioterapia
7. Resistencia bioquímica
8. Resistencia genética
9. Poliquimioterapia
10. Formas secuenciales de administración
11. Inmunoterapia
12. Terapia blanco o de precisión (Terapia Target)
13. Terapia hormonal
14. Bibliografía

2. EVALUACIÓN CLÍNICO – FARMACOLÓGICA DE LOS ANTINEOPLÁSICOS.....42

Galo Duque Proaño, Edwin Cevallos Barrera,
Andrés Andrade Galarza, María Cristina Arias Cortez

1. Introducción
2. Evaluación de la farmacocinética, farmacodinámica y farmacogenética
3. Vigilancia terapéutica de los medicamentos neoplásicos
4. Farmacovigilancia
5. Estudios de la utilización de drogas
6. Farmacoepidemiología
7. Farmacoeconomía
8. Control de medicamentos biológicos y biosimilares
9. Biofarmacéuticos
10. Evaluación de biosimilares
11. Bibliografía

3. FASES DE LA INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA.....66

Galo Duque Proaño, Sofía Proaño, Edwin Cevallos Barrera,
Andrés Andrade Galarza, María Cristina Arias Cortez

1. Introducción
2. Fases de la investigación en la farmacología oncológica
3. Fases del estudio clínico de un fármaco nuevo
4. Tiempo y costo de los estudios clínicos
5. Fármacos «huérfanos»
6. Presente y futuro de los fármacos nuevos
7. Bibliografía

4. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DE LOS ANTINEOPLÁSICOS.....88

Verenice Córdor Simbaña, Luis Mochas Torres, Edwin Cevallos Barrera,
Miguel Jerves Andrade, Galo Duque Proaño, María Cristina Arias Cortez

1. Introducción
2. Mecanismos de acción
3. Principios básicos de farmacocinética
4. Absorción
5. Distribución
6. Metabolismo
7. Eliminación de los fármacos
8. Principios básicos de farmacodinámica
9. Intensidad de dosis
10. Densidad de dosis
11. Bibliografía

5. ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS, BOMBAS Y DISPOSITIVOS, PREVENCIÓN Y COMPLICACIONES.....110

Ángel Parrales Cevallos, Edwin Cevallos Barrera, Yuri Alejandra Betancourt

1. Introducción
2. Clasificación
3. Manejo y uso
4. Tratamiento de los desechos
5. Prevención
6. Guía del paciente
7. Recomendaciones a los pacientes
8. Bibliografía

6. ANTIMETABOLITOS.....130

Delia Carrasco, Isaac Martínez Cornejo,
Edwin Cevallos Barrera

1. Introducción
2. 5-Fluorouracilo (5 FU)
3. Capecitabina
4. Arabinósido de citosina
5. Azacitidina
6. Gemcitabina
7. Bibliografía

7. ANTIFOLATOS.....148

Delia Carrasco, Andrea Abad Sojos, Dayana Andrade Gutiérrez,
Ivonne Rodríguez García, Edwin Cevallos Barrera

1. Introducción
2. Metotrexate
3. Bibliografía

8. INHIBIDORES DE LOS MICROTÚBULOS.....166

Alex Carrión Encalada, Carlos Puente, Edwin Cevallos Barrera

1. Introducción
2. Docetaxel
3. Paclitaxel
4. Bibliografía

9. ALCALOIDES DE LA VINCA.....180

Sonia Guasgua, Edwin Cevallos Barrera

1. Introducción
2. Vincristina
3. Vinorelbina
4. Vinblastina
5. Bibliografía

10. MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA EN CÁNCER.....194

Marco Vásquez Poveda, Edwin Cevallos Barrera

1. Introducción
2. Interferón- α
3. Interleucina-2
4. Bibliografía

11. ALQUILANTES.....204

Isaac Martínez Cornejo, Edwin Cevallos Barrera

1. Introducción
2. Ciclofosfamida
3. Ifosfamida
4. Melfalán
5. Clorambucilo
6. Bendamustina
7. Aziridinas y epóxidos
8. Mitomicina C
9. Sulfonatos de alquilo
10. Tiotepa
11. Nitrosoureas
12. Busulfán
13. Bibliografía

12. COMPUESTOS ANTINEOPLÁSICOS DERIVADOS DEL PLATINO.....226

Janina Lascano Aguirre, Alexandra Pallo Suntaxi, Edwin Cevallos Barrera

1. Introducción
2. Cisplatino
3. Oxaliplatino
4. Carboplatino
5. Bibliografía

13. OTROS ANTINEOPLÁSICOS.....242

Eugenio Alexander Lascano Cisneros,
Isaac Martínez Cornejo, Edwin Cevallos Barrera

1. Talidomida
2. Bleomicina
3. L-asparaginasa
4. Bibliografía

14. INMUNOTERAPIA Y ANTICUERPOS MONOCLONALES.....270

Andrés Imbaquingo, Ximena Guevara, Karina Zurita,
Alexander Lascano, Doménica Palacios, Edwin Cevallos Barrera

1. Inmunoterapia del cáncer
2. Clasificación de anticuerpos monoclonales terapéuticos (mAbs)
3. Anticuerpos monoclonales en oncología
4. Rituximab
5. Alemtuzumab
6. Cetuximab
7. Panitumumab
8. Trastuzumab
9. Pertuzumab
10. Bevacizumab
11. Brentuximab
12. Bibliografía

15. PEQUEÑAS MOLÉCULAS: INHIBIDORES DE LA TIROSIN - QUINASA.....314

Karina Zurita Vivero, Andrés Imbaquingo, Eliana Guerrero, Karina Obregón, Fernanda Núñez Pérez,
Alex Fonte Tulcanaza, Gissela Inga Salazar, Miguel Jerves Andrade, Galo Duque Proaño,
Edwin Cevallos Barrera, María Cristina Arias Cortéz

1. Introducción
2. Gefitinib
3. Afatinib
4. Erlotinib
5. Crizotinib
6. Lenvatinib
7. Olaparib
8. Nintedanib
9. Pazopanib
10. Regorafenib
11. Sunitinib
12. Vemurafenib
13. Vismodegib
14. Sorafenib
15. Imatinib
16. Lapatinib
17. Axitinib
18. Bosutinib
19. Cabozantinib
20. Sonidegib
21. Dabrafenib
22. Bibliografía

16. AGENTES HORMONALES Y ANTIHORMONALES.....384

Raúl Andrés Puente Vallejo, Karen Mora Acosta,
Kevin Sidel Almache, Edwin Cevallos Barrera

1. Introducción
2. Glucocorticoides
3. Progestágenos
4. Estrógenos y andrógenos
5. Antiestrógenos
6. Inhibidores de la aromatasa
7. Antiandrógenos
8. Ablación tiroidea
9. Bibliografía

17. AGENTES ADYUVANTES EN ONCOLOGÍA.....432

Karina Zurita, Glenda Cañarejo, Estefanía Ramos, Patricio Hidalgo Dillón, Luis Soria,
Verónica Pólit, Jaime Palacios Salazar, Janina Lascano Aguirre,
Alexandra Pallo Suntaxi, Jorge Pilco, Edwin Cevallos, Ruth Centeno Pilaguano

Parte 1: ANTIEMÉTICOS EN ONCOLOGÍA.....448

1. Introducción
2. Bases farmacológicas para el tratamiento antiemético
3. Clasificación de los medicamentos antieméticos
4. Principales esquemas en el manejo de náusea y vómito inducidos por quimioterápicos
5. Tipos especiales de vómito
6. Bibliografía

Parte 2: SOPORTE HEMATÍNICO EN ONCOLOGÍA.....434

1. Introducción
2. Efectos secundarios de las transfusiones
3. Factores estimulantes de crecimiento de granulocitos
4. Factores trombopoyéticos
5. Conclusiones
6. Bibliografía

Parte 3: BIFOSFONATOS.....472

1. Introducción
2. Los bifosfonatos en oncología
3. Bibliografía

18. RADIOINMUNOTERAPIA.....481

Raúl Andrés Puente Vallejo, Karen Mora Acosta, Kevin Sidel Almache, Edwin Cevallos Barrera
Cristina Nuñez Silva, Carolina Jaramillo Gómez, Carlos Eugenio Pilliza, Galo Duque Proaño

- 1. Introducción
- 2. Ibritumomab tiuxetan
- 3. 131 i-tositumomab
- 4. Bibliografía

ABREVIATURAS491

1

Diego Alejandro Díaz
Verónica Alejandra Núñez
Kevin Sidel Almache
Edwin Cevallos Barrera

Bases de la farmacología oncológica

1. Introducción

El cáncer es una enfermedad que tiene la particularidad de considerarse local, pero también sistémica; la oncología médica es una disciplina que se especializa en el uso de diversas formas de tratamiento sistémico de pacientes con enfermedades neoplásicas (1).

El cáncer representa manifestaciones heterogéneas y aberrantemente proliferativas, compuestas por células (epi) genéticamente y fenotípicamente distintas con un origen clonal común. Las células madre del cáncer (CSC) constituyen una rara subpoblación con la notable capacidad de iniciar y propagar una enfermedad maligna. Además, las CSC muestran una mayor resistencia a la terapia, contribuyendo así a la recaída de la enfermedad; y su eliminación. Por lo tanto, es un objetivo crucial para diseñar tratamientos eficaces para la supervivencia a largo plazo de los pacientes (1). La Proteómica basada en espectrometría de masa proporciona una poderosa herramienta para descifrar los programas moleculares de las CSC. El conocimiento detallado de la regulación de los procesos de señalización en las CSC es un requisito previo para el desarrollo de tratamientos multimodales adaptados al paciente, incluyendo la eliminación de las CSC raras (1)(2).

Los cánceres que se producen a partir de defectos de reparación del ADN se pensaron que se limitaban a raras mutaciones heredadas (como BRCA1 o 2). Ahora parece que una fracción clínicamente significativa de los cánceres ha adquirido defectos de reparación del ADN. Las vías de reparación del ADN operan en redes relacionadas, y los cánceres que surgen de la pérdida de un componente de reparación del ADN típicamente se vuelven adictos a otros caminos de reparación para sobrevivir y proliferar (1) (3)(4).

El uso clínico de fármacos dirigidos a la reparación del ADN aumentará notablemente cuando se identifiquen de forma consistente la pérdida funcional y genética de los componentes de la reparación. Además, las terapias futuras explotarán la letalidad sintética artificial, donde las vías complementarias de reparación del ADN se dirigen simultáneamente a los cánceres sin defectos de reparación del ADN. (1) (3) (4)(5)

La cinética celular es el estudio del movimiento o, más generalmente, los cambios en la magnitud de tamaño, forma, distancia, velocidad, o de hecho cualquier cosa cuantificable en función del tiempo. Como ciencia, por lo tanto, la cinética debe considerarse el objetivo principal de la oncología (3).

El cáncer es, después de todo, un cambio en el número de células de cáncer, los sitios de implicación, y tamaños medios del tumor en función del tiempo. La morbilidad y la mortalidad por cáncer es una consecuencia de estos cambios, según lo medido por tiempo libre de recidiva, libre de progresión, y los tiempos de supervivencia global (6).

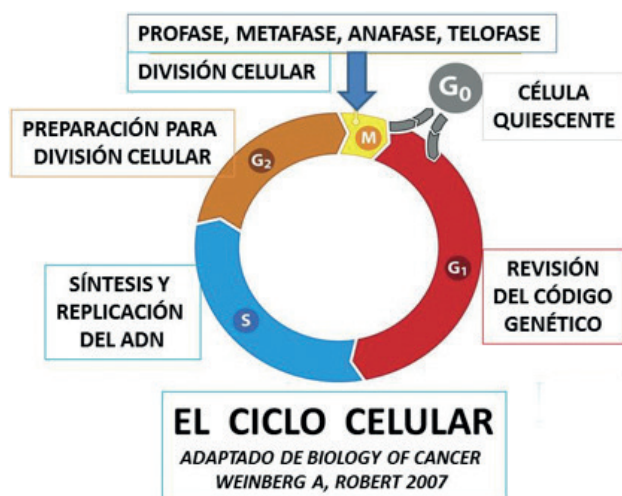
Por otra parte, el cáncer a nivel molecular no es un proceso estático, sino que implica aberraciones en la integridad del gen, el número de copias y la expresión, modificación después de la transducción, y de degradación del ARN y la producción de proteínas que son dependientes del tiempo (7)(8).

Este enfoque de la oncología médica en el tratamiento sistémico la diferencia de la oncología radioterápica y quirúrgica, que están preferentemente dirigidas a controlar localmente a la enfermedad (9)(10).

2. Ciclo Celular

El ciclo celular consiste en un conjunto de eventos que culmina con el crecimiento de la célula y su división, para reemplazar aquellas células que se pierden debido a lesiones o al envejecimiento normal. Dicho proceso debe seguir un correcto programa genético asociado a una distribución equitativa de la masa celular y una segregación precisa de cromosomas que permitan repetir el proceso de crecimiento y división (Ilustración 1) (1) (8) (10).

Ilustración 1: Ciclo celular normal.



La ejecución de eventos divide al ciclo celular en cinco fases:

Fase G₁: La energía celular se dirige a la síntesis de ARN y proteínas designadas a realizar su función específica; la célula se prepara para replicar su ADN. La duración puede variar de aproximadamente 6 horas a varios días o más (8) (11).

Fase S: Se replica el ADN. Esto asegura que al dividirse cada célula tenga una copia completa de ADN. La fase dura aproximadamente 8 horas (8) (11).

Fase G2: Continúa la síntesis de ARN y proteínas, la célula aumenta de tamaño e inicia su división celular. El inicio de la mitosis se marca por la condensación de cromosomas y se continúa con la segregación cromosómica y celular, apareciendo dos células hijas. La duración de la fase es de aproximadamente 2 horas (8) (11).

Fase M: Ocurre la división nuclear y celular. Los cromosomas se separan y ocurre la citocinesis, su duración es de aproximadamente 1 hora (8) (11) (12).

Fase G0: La célula no responde a las señales que normalmente facilitan el inicio de la síntesis de ADN, aunque continúan sintetizando ARN y proteínas, de esta manera pueden desarrollar algunas funciones normales de un tipo específico de células. La etapa puede durar desde unas pocas horas hasta algunos años. A menudo actúan como población de reserva que, administrando una señal apropiada, pueden proliferar y repoblar un tejido, pasando a la fase G1 (8) (11).

Un ciclo de división celular exitosa requiere de la transición ordenada y unidireccional de una fase del ciclo celular a la siguiente. En dicho proceso intervienen circuitos reguladores intrínsecos y extrínsecos responsables de la ordenación precisa de los eventos del ciclo celular. En los mecanismos de control participa la activación de enzimas intracelulares conocidas como quinasas dependientes de ciclinas (CDKs), importantes para la división celular normal, que a su vez tienen unidades de control (11)(12).

Cuando existe daño en el ADN nuclear las células normales inician una respuesta que incluye la activación de los puntos de control del ciclo celular, la muerte celular apoptótica, y la inducción de la transcripción de genes implicados en la reparación del ADN. Para mantener la homeostasis tisular y apoyar el desarrollo normal, cada órgano mantiene estrictos controles sobre la fracción de crecimiento, y la pérdida de células (8) (11) (12).

Algunos estímulos fisiológicos pueden modificar estos parámetros en los tejidos normales, lo que aumenta el crecimiento del tejido, pero este crecimiento cesará cuando el estímulo se retire o se alcance un nuevo estado de equilibrio. Sin embargo, las células neoplásicas continúan multiplicándose incluso en ausencia de señales proliferativas y regulatorias (1)(11)(13).

Mecanismos de enlentecimiento del crecimiento celular

1. Hipoxia
2. Descenso de nutrientes y factores de crecimiento
3. metabolitos tóxicos
4. Comunicación inhibitoria intercelular

3. Cinética del crecimiento tisular

26

Cuando se examinan los tumores como un tejido completo, lo que aparece enseguida como obvio es que no todas las células están proliferando (p. ej., no todas están «en ciclo»). De hecho, sólo una minoría está proliferando, con la mayoría de las células en fase G0, diferenciadas hasta un punto en el cual no tendrán más potencial de replicación, o simplemente morirán (13).

Además de tener el factor de crecimiento bajo, la mayoría de los tumores sufre de un alto porcentaje de pérdidas celulares, que limitan ulteriormente su fracción de crecimiento. El porcentaje de las nuevas células hijas que van a morir es alto, en parte como resultado de la inestabilidad genética inherente a las células malignas (13).

Además, los tumores tienden a formar su propio aporte vascular y de esta manera desarrollan grandes áreas de necrosis isquémica. Este desequilibrio entre la producción y la pérdida celular es la clave de la progresión tumoral(11) (13).

La importancia de este desequilibrio queda bien demostrado con la comparación de la leucemia mieloide crónica (LMC) con la leucemia mieloide

aguda (LMA). La LMA es rápidamente progresiva y causa la muerte de los pacientes en cuestión de semanas o meses, si no se tratan. Por otro lado, la LMC generalmente sigue un curso clínico indolente durante varios años. La diferencia es que los mieloblastos de la LMC en todos sus estadios, excepto en los terminales, son capaces de diferenciarse hacia una progenie más madura (Por ejemplo: los neutrófilos) en breves periodos. Los mieloblastos de la LMA raramente producen sucesores más maduros, que ofrecerían sus periodos de vida más alargados comparables con las células más maduras y de esta forma se acumulan rápidamente (13)(14).

4. Crecimiento gompertziano

El crecimiento del tumor cambia drásticamente con el tiempo, hecho que tiene importantes implicaciones para el tratamiento del cáncer, en general, y para la quimioterapia en particular (13)(15).

La hipótesis de Norton Simon señala que el crecimiento biológico de células normales y neoplásicas parece tener más células en división cuando el tamaño de la población es pequeño y menor número de células cuando este es más grande (1)(4) (5) (12).

La ecuación gompertziana utilizada para el cálculo del tiempo requerido por un tumor para alcanzar 10^9 células pone de manifiesto que la mayoría de las neoplasias humanas se originan antes de los dos años previos a su detección clínica. La medida del tiempo requerido para que el tumor se doble en tamaño puede permitir una estimación sobre el tiempo requerido para que el tumor alcance un determinado tamaño desde que comenzó como una única célula (1) (4) (5) (10).

En el primer momento que el tumor empieza a ser clínicamente detectable, se ha alcanzado una masa de aproximadamente 1g de células, donde el tumor ya ha realizado unos 30 doblamientos y su crecimiento deja de ser exponencial. (Ilustración 2) (1) (4) (5) (10) (13).

Los 10 doblamientos adicionales que se requieren para producir 10^{12} células, o 1 kg de tumor, se producen mucho más lentamente que los 30 doblamientos previos lo que representa una minoría del crecimiento tumoral. La mayoría de los agentes quimioterápicos de uso clínico ejerce sus efectos mediante la interferencia directa con la síntesis o la función del ADN, siendo generalmente más tóxicos para las células proliferativas, es decir, más eficaces contra tumores con una elevada fracción de crecimiento (10) (15).

En el momento en que los tumores se hacen clínicamente detectables, las células están en lo alto de la curva gompertziana, donde las fracciones de crecimiento son bajas. Sin embargo, si el número de células del tumor puede reducirse, lo que puede ocurrir mediante la reducción quirúrgica o radioterápica, el tumor puede ser llevado a un punto inferior de la curva gompertziana (4) (10) (16).

Existen también algunos factores relacionados con el entretimiento del crecimiento celular (6).

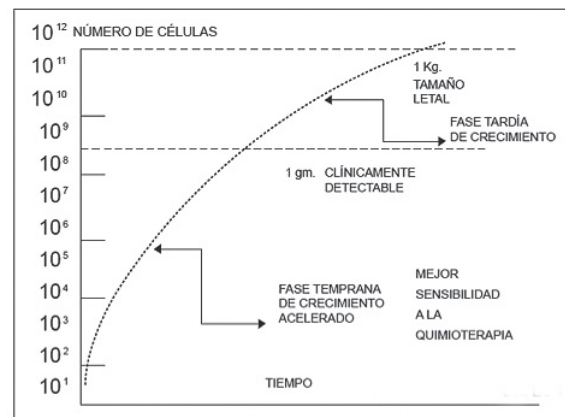


Ilustración 2: Curva de crecimiento gompertziano.

5. Relación de la supervivencia con la dosis al tumor

28

Para la mayoría de agentes quimioterápicos de uso común, las relaciones entre la supervivencia de las células tumorales y la dosis farmacológica son exponenciales. El número de células que sobreviven a una dosis de un medicamento es proporcional tanto a la dosis del fármaco como al número de células en riesgo de estar expuestas al fármaco que se puede apreciar en la siguiente formula: $N = N_0 \exp(-K(D-D_0))$ (N = número de células del tumor; D = dosis del fármaco; el subíndice 0 indica la dosis y el número de células inicial) (10)(15).

La relación exponencial entre la dosis de fármaco y la supervivencia de células tumorales decide qué proporción constante, y no qué número, de células tumorales morirán con cada ciclo de tratamiento. Al comienzo del tratamiento, un tumor contiene 10^{10} . Si cada ciclo de tratamiento produce la muerte del 99,9% de estas células y si se produce un crecimiento celular de un logaritmo entre dos ciclos de tratamiento, se necesitan cinco ciclos de tratamiento para eliminar la última célula (Ilustración 3)(10) (15).

Debe hacerse notar que este razonamiento supone una situación ideal en la cual todas las células son igualmente sensibles, que no existen células resistentes al fármaco al inicio ni durante el tratamiento.

También se demuestra que la respuesta clínica completa, obtenida característicamente cuando el número de células tumorales cae por debajo de 10^9 , no significa la curación. El tratamiento debe continuar a pesar de la ausencia de tumor macroscópico (5) (7) (10) (15).

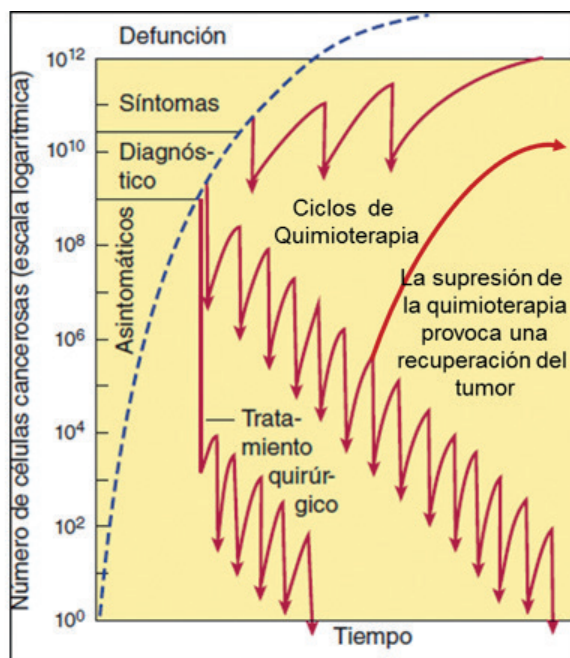


Ilustración 3: Relación de la supervivencia/dosis al tumor. Fuente: Lembart R., Osteen R., Gansler T. (2000). Clinical Oncology. P179

Continuar con un tratamiento que contiene fármacos potencialmente tóxicos cuando no existe evidencia clínica del tumor es difícil, tanto para pacientes como para oncólogos. Sólo raramente ocurre que los oncólogos obtienen el beneficio de tener para el seguimiento marcadores específicos del tumor sensibles (como ocurre a menudo en el tratamiento de hombres con cánceres de testículo no seminomatosos) para monitorizar los efectos del tratamiento después del momento de haber conseguido la respuesta completa (5) (10) (15).

A menudo, la reducción de la dosis terapéutica es inevitable debido a una toxicidad inadecuada sobre los tejidos sanos (ejm. mielodepresión, mucositis). Por lo tanto, el intento de administrar fármacos en dosis plenas (lo que implica tanto la cantidad como la frecuencia con la que se administra el fármaco) es un objetivo muy importante en el tratamiento de los pacientes (5) (10) (15).

6. Determinantes farmacológicos de la respuesta a la quimioterapia

Aunque la farmacocinética de agentes quimioterápicos individuales es importante para conocer las dosis y las pautas de la administración terapéutica que deben ser más efectivas en la clínica, estos agentes no suelen estar sujetos a monitorizaciones terapéuticas del fármaco. Por ejemplo, el arabinósido de citosina se administra en perfusión continua intravenosa durante un periodo de 7 días cuando se utiliza en el tratamiento de la LMA; sin embargo, la medida de las concentraciones plasmáticas de arabinósido de citosina durante su administración es poco frecuente; pero el aclaramiento renal bien conocido del carboplatino ha desembocado en el uso de varias fórmulas para la estimación de la concentración frente al tiempo de exposición a carboplatino en función de la tasa de filtración glomerular estimada (7) (10) (14) (15).

Quizás la única aplicación sistemática de monitorización farmacológica terapéutica en oncología se hace con el uso de MTX en dosis altas, que tiene unas indicaciones muy limitadas.

Para el resto de los agentes quimioterápicos utilizados en la práctica clínica cotidiana, la medida de las concentraciones séricas del fármaco merecería ser investigada. Antes que hacer mediciones de la concentración de fármacos los oncólogos usualmente monitorizan las dosis terapéuticas para conseguir un grado soportable de mielodepresión (5) (13) (14).

Así pues, la monitorización terapéutica de los fármacos desempeñará en el futuro un importante papel para decidir el uso de tratamientos antineoplásicos sistémicos (10) (15).

7. Resistencia bioquímica

Aunque una estrategia importante para superar la resistencia a la quimioterapia es el tratamiento con varios agentes que no posean toxicidad cruzada y con diferentes mecanismos de acción, el fenómeno de la resistencia múltiple a los fármacos puede contrarrestar esta estrategia (4) (10) (17).

En este campo, las generaciones sucesivas de células expuestas a concentraciones subletales de un agente quimioterápico citotóxico comienzan a ser resistentes, no sólo a ese fármaco sino a otros agentes quimioterápicos con distinto mecanismo de acción y diferente estructura química (4) (10)(17).

La causa de este fenómeno es la expresión incrementada de la glucoproteína P₁₇₀, cuya acción es reducir el cúmulo intracelular de estos compuestos mediante el incremento de la excreción desde la célula. Se trata de un mecanismo de defensa generalizado para reducir la exposición de las células a las toxinas del ambiente (Ilustración 4) (8)(10) (17).

Más recientemente se ha identificado una segunda proteína conocida como proteína de resistencia múltiple a fármacos, que también parece actuar sobre la extracción de agentes quimioterápicos de extracción naturales.

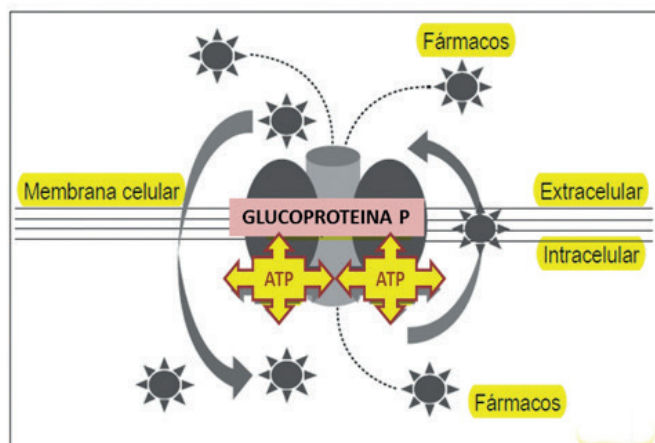


Ilustración 4: Glucoproteína P.
Fuente: Astudillo de la Vega,
Ruíz García, y Martínez Cedillo.
2010.

Las proteínas extractoras de fármacos no son el único mecanismo por el cual las células tumorales pueden hacerse resistentes a los agentes quimioterápicos (10) (17).

Por ejemplo, el glutatión, un tiol intracelular de aparición natural, puede ayudar a la detoxificación de radicales libres de oxígeno y se ha observado que concentraciones elevadas de glutatión pueden reducir la sensibilidad de las células tumorales a un gran número de agentes quimioterápicos, incluyendo bleomicina, adriamicina, melfalán y cisplatino (10) (17).

Aunque se ha generado un pesimismo en el campo de la resistencia a fármacos antineoplásicos por la diversidad de mecanismos que poseen las células tumorales para reducir la toxicidad de los agentes quimioterápicos, se ha suscitado un gran interés por el reciente reconocimiento de que las células comparten un mecanismo común para orquestar sus muertes, incluso cuando los estímulos sean diferentes (10) (17).

8. Resistencia genética

La resistencia genética, a diferencia de la resistencia cinética, es una función de la carga tumoral, y no simplemente la cinética de un foco metastásico en particular, debido a la resistencia genética resultante de mutaciones que se producen con la duplicación celular. Porque las micrometástasis son clones de células que han sufrido muchas divisiones previas en el seno del tumor primario, la resistencia genética se convierte en un factor dominante. Grandes tumores con muchas generaciones de células tumorales ofrecen el mejor potencial para la evolución de células clones resistentes (4) (8).

Varios investigadores han hecho hincapié en la evolución de tumores humanos por parte de la selección natural de esas mutaciones que predisponen a un crecimiento maligno. Es esencial para tales teorías la suposición de que los tumores tienen inherentemente mayor tasa de mutación que las células normales. Además, con la progresión, parece que hay un continuo aumento en la tasa de mutación(6) (8) (18).

Nuestra comprensión de la mayor tasa de mutación en el cáncer ha sido aumentada en gran medida por la caracterización de los mecanismos celulares que garantizan la integridad del genoma en condiciones normales (8) (10) (18).

El gen supresor de tumores p53 es uno de los mejores genes caracterizados de este tipo. En respuesta a diversos tipos de daños del ADN, los niveles de proteína p53 aumentan, causa un retraso en el ciclo celular, y permite la reparación del ADN. Cuando el daño al ADN es grave, el p53 induce apoptosis. Exactamente cómo el p53 se activa mediante el daño del ADN, no se conoce por completo. El p53 se inactiva en muchas células tumorales, y esto contribuye significativamente a una amplia variedad de cambios genéticos adicionales en estas células (8) (10) (17).

Las mutaciones de la línea germinal de genes de reparación son responsables de los síndromes de cáncer hereditario Lynch I, Lynch II, y el cáncer de colon hereditario sin poliposis (39) (19).

Debido a que la mutación es un evento al azar, el número de clones resistentes a los medicamentos es directo en función del número de divisiones celulares que se han producido en el tumor. Una fuerte evidencia ha encontrado que el tamaño del tumor primario en el mejor modelo humano de estudio, el cáncer de mama, está directamente relacionado con la incidencia de metástasis y la supervivencia (10)(17) (19).

Con mayor frecuencia, existen otros mecanismos diferentes de la fracción de crecimiento tumoral o de la ubicación de las células en el ciclo celular para explicar por qué las neoplasias son resistentes a la quimioterapia. Primero, las células tumorales pueden residir en los llamados santuarios terapéuticos, lugares inaccesibles para la mayoría de los fármacos (SNC, testículos) los cánceres en estos lugares frecuentemente recidivan, a pesar de la eficacia del tratamiento en otras localizaciones (20).

Segundo, la resistencia a los fármacos también puede parecer mayor de lo que es, como ocurre cuando un fármaco se absorbe de forma incompleta, se metaboliza y se excreta rápidamente, o falla al convertirse en su forma activa. La explicación más típica de fallo terapéutico está en las características genéticas y bioquímicas de las células malignas (17).

9. Poliquimioterapia

32

Mucho antes que la progresión del tumor fuese ampliamente entendida, la combinación de quimioterapia se descubrió empíricamente y se aplica ampliamente. Tres principios para el diseño de combinaciones fueron formulados casi por consenso.

En primer lugar, los fármacos conocidos por ser activos como agentes individuales deben ser seleccionados, especialmente los que han producido algunas remisiones completas.

En segundo lugar, los fármacos con diferentes mecanismos de acción se deben combinar. Esto debería, en teoría, permitir varios ataques a la bioquímica de la célula cancerosa, con aditivo, tal vez incluso un efecto sinérgico (12) (17).

Un ejemplo de esta última situación es el uso de leucovorín en combinación con 5-FU: el efecto de leucovorín es potenciar la capacidad del 5-FU para inhibir la enzima diana timidilato sintetasa.

El tercer principio es que fármacos con diferentes toxicidades limitantes de la dosis deben combinarse de manera que cada medicamento se puede dar en o cerca de dosis terapéuticas completas.

Con nuestra nueva comprensión de la resistencia a múltiples fármacos y el tipo de resistencia, se podría añadir un cuarto principio: medicamentos con diferentes patrones de resistencia se deben combinar (12) (15) (17).

Obviamente, necesitamos más conocimiento de los mecanismos precisos de la resistencia. Esto es particularmente cierto con la apoptosis, porque aún no está claro si algunos medicamentos, o algunas dosis de medicamentos, matan células sin inducir la muerte celular programada. (17)

10. Formas secuenciales de administración

Quimioterapia adyuvante

Se utiliza en pacientes con alto riesgo de recidiva después de la terapia local inicial (cirugía y radiación), con la intención de producir un incremento de su intervalo libre de la enfermedad y de la supervivencia global (21)(22).

Los criterios de riesgo de recurrencia pueden incluir localización anatómica, tamaño, patología, características biológicas del tumor primario, afectación ganglionar y, en algunos casos, la evaluación del riesgo genético (21) (22)(23)(24)(25) (26)(27).

Factores que favorecen la elevada quimiosensibilidad de la enfermedad micrometastásica incluyen la fracción de crecimiento elevada, aumento de la vascularización que permite una mejor penetración del fármaco a las células tumorales, y una disminución de la probabilidad de resistencia a los medicamentos (26)(27)(28).

Quimioterapia neoadyuvante

Se inicia después de un diagnóstico histológico establecido en pacientes con neoplasia localmente avanzada, antes de la terapia quirúrgica definitiva. Resulta eficaz en el contexto de que la vascularización tumoral no ha sido alterada por la cirugía, radioterapia u otros tratamientos locales. Además los pacientes afectados generalmente tienen un buen estado general al no ser expuestos a los efectos secundarios de otros tratamientos, lo que permite a los médicos valorar los resultados del tratamiento directamente, sin hacer

inferencias de las subsiguientes tasas de recidiva. Finalmente, consigue la reducción del tamaño de los tumores localmente avanzados permitiendo un procedimiento quirúrgico menos destructivo y una mejor recuperación(26) (28)(29).

Quimioterapia de inducción o conversión

Tiene su aplicación en la enfermedad avanzada, con la intención de reducir el tamaño o número de metástasis para convertirlas en operables, cuando inicialmente no lo son (27) (29).

Radio quimioterapia concomitante o terapia multimodal

Se administra con el fin de potenciar el efecto de la radiación y actuar sistémicamente con la quimioterapia. La atención del cáncer ha involucrado cada vez más el uso planificado de la cirugía combinada, radioterapia y quimioterapia en situaciones específicas de tratamiento, incluyendo el cáncer de mama de nodo positivo, y los enfoques de órganos con preservación de los sarcomas, cáncer de laringe, cáncer anal y cáncer de esófago (30)(31).

Quimioterapia de mantenimiento (consolidación)

Quimioterapia administrada en dosis menores para ayudar a prolongar una remisión. La quimioterapia de mantenimiento se usa únicamente para determinados tipos de cáncer, comúnmente leucemias linfocíticas agudas y leucemias promielocíticas agudas (32).

Quimioterapia de primera línea

Quimioterapia que, gracias a estudios de investigación y ensayos clínicos, se ha determinado como la de mejores probabilidades para tratar un cáncer dado. También se puede denominar terapia estándar (26)(33).

Quimioterapia de segunda línea

Quimioterapia que se administra cuando una enfermedad no responde o reaparece después de la quimioterapia de primera elección.

Los estudios de investigación y ensayos clínicos han determinado que la quimioterapia de segunda elección es eficaz para tratar un cáncer que no responde o reaparece después de la quimioterapia estándar. En algunos casos, se puede denominar terapia de rescate (26)(28)(33).

Quimioterapia paliativa

Es un tipo de quimioterapia que se administra específicamente para controlar los síntomas sin esperar que reduzca el cáncer de manera significativa (34).

11. Inmunoterapia

La inmunoterapia es un tipo de tratamiento del cáncer, que ayuda al sistema inmunitario a combatir el cáncer. El sistema inmunitario ayuda al organismo a combatir las infecciones y otras enfermedades como el cáncer. Está compuesto de glóbulos blancos de la sangre y órganos y tejidos del sistema linfático.

La inmunoterapia es un tipo de terapia biológica, que usa sustancias producidas por organismos vivos para tratar el cáncer.

Tipos de inmunoterapia

Muchos tipos diferentes de inmunoterapia se usan para tratar el cáncer. Estos son:

Anticuerpos monoclonales

Ellos son fármacos diseñados para unirse a blancos específicos en el cuerpo. Pueden causar una reacción inmunitaria que destruye células cancerosas. Otros tipos de anticuerpos monoclonales pueden “marcar” las células cancerosas para facilitar que el sistema inmunitario las encuentre y las destruya. Es posible referirse a estos tipos de anticuerpos monoclonales como terapias dirigidas. Vea Medicina de precisión y terapia dirigida, para más información (35).

Transferencia adoptiva celular

Es un tratamiento que intenta reforzar la capacidad natural de sus células T para combatir el cáncer. Las células T son un tipo de glóbulos blancos y pertenecen al sistema inmunitario. Los investigadores toman células T del tumor. Luego, ellos aíslan las células T que son más activas contra el cáncer que tiene usted, o modifican los genes en las células T para hacerlas más capaces de encontrar y destruir sus células cancerosas. Luego, los investigadores hacen crecer lotes grandes de estas células T en el laboratorio. Usted puede tener tratamientos para reducir sus células inmunitarias. Después de estos tratamientos, las células T que crecieron en el laboratorio serán regresadas a usted por medio de una aguja en su vena. El proceso de crecer sus células T en el laboratorio se lleva de 2 a 8 semanas, dependiendo de la rapidez con la que crecen (35)(36).

Citocinas

Ellas corresponden a proteínas producidas por las células de su cuerpo. Tienen funciones importantes en la reacción inmunitaria normal del cuerpo y en la capacidad del sistema inmunitario para responder al cáncer. Los dos tipos principales de citocinas usadas para tratar el cáncer se llaman interferones e interleucinas (35)(36).

Vacunas de tratamiento

Las cuales trabajan contra el cáncer al reforzar la reacción de su sistema inmunitario a las células cancerosas. Las vacunas de tratamiento son diferentes de las que previenen las enfermedades (37)(38)(39).

Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)

Es una inmunoterapia que se usa para tratar cáncer de vejiga. Es una forma debilitada de la bacteria que causa la tuberculosis. Cuando se inserta directamente en la vejiga con un catéter, el BCG causa una reacción inmunitaria contra las células cancerosas. También se está estudiando en otros tipos de cáncer (37).

12. Terapia blanco o de precisión

(Terapia Target)

La medicina de precisión usa la información sobre genes, proteínas y otras características del cáncer de una persona a fin de determinar el diagnóstico o el tratamiento de la enfermedad.

36

La mayoría de las terapias dirigidas utilizan medicamentos micro moleculares o anticuerpos monoclonales (35)(40).

Los medicamentos micromoleculares o de moléculas pequeñas son capaces de entrar fácilmente en las células debido a su tamaño pequeño y por ello se usan para que actúen sobre el objetivo o blanco del tratamiento que está en el interior de las células.

Los anticuerpos monoclonales son medicamentos que no pueden entrar a las células con facilidad. En lugar de actuar en el interior, se unen a blancos específicos que se encuentran en la superficie externa de las células cancerosas (35) (40).

La mayoría de las terapias dirigidas ayudan a tratar el cáncer al interferir con las proteínas específicas que promueven el crecimiento y la diseminación de los tumores en el cuerpo. Tratan al cáncer de varias maneras diferentes y pueden hacer lo siguiente:

Ayudar al sistema inmunitario a destruir las células cancerosas. Una de las razones por las cuales las células cancerosas se forman es porque logran esconderse del sistema inmunitario. Ciertas terapias dirigidas pueden marcar a las células cancerosas para que sea más fácil que el sistema inmunitario las encuentre y las destruya. Otras terapias dirigidas ayudan a fortalecer el sistema

inmunitario para que funcione mejor contra el cáncer (40).

Detener el crecimiento de las células cancerosas. Las células sanas del cuerpo generalmente se dividen para crear nuevas células solo cuando reciben señales fuertes para hacerlo. Estas señales se unen a las proteínas en la superficie de las células, indicando a las células que se dividan. Este proceso ayuda a la formación de células nuevas solo cuando el cuerpo las necesita. Pero algunas células cancerosas tienen cambios en las proteínas de su superficie que les indican que deben dividirse aunque no haya señales. Algunas terapias dirigidas interfieren con estas proteínas y así previenen que estas “digan” a las células que se dividan. Este proceso ayuda a disminuir el crecimiento descontrolado del cáncer (40).

Detener las señales que ayudan a la formación de vasos sanguíneos. Los tumores necesitan formar nuevos vasos sanguíneos para crecer más allá de determinado tamaño. Estos nuevos vasos sanguíneos se forman en respuesta a las señales que provienen del tumor.

Algunas de las terapias dirigidas están diseñadas para interferir con estas señales y prevenir la formación del suministro de sangre. Si no hay suministro de sangre, los tumores se mantienen pequeños. También puede suceder que si el tumor ya tiene suministro de sangre, estos tratamientos pueden causar la muerte de los vasos sanguíneos

lo que, a su vez, hace que el tumor se reduzca de tamaño (35)(40).

Llevar sustancias destructoras a las células cancerosas. Algunos anticuerpos monoclonales se combinan con toxinas, medicamentos de quimioterapia y radiación. Cuando los anticuerpos monoclonales se unen a los blancos en la superficie de las células cancerosas, estas absorben las sustancias destructoras y esto hace que mueran. Las células que no contienen el blanco de tratamiento no sufren daños.

Causar la muerte de las células cancerosas. Las células sanas mueren en forma controlada cuando están dañadas o ya no son necesarias. Pero las

células cancerosas tienen formas de evitar este proceso de muerte celular. Algunas terapias dirigidas pueden hacer que las células cancerosas pasen por el proceso de muerte celular (40).

Evitar que el cáncer reciba las hormonas que necesita para crecer. Algunos de los cánceres de seno (mama) y próstata necesitan de ciertas hormonas para crecer. Los tratamientos con hormonas son un tipo de terapia dirigida que funciona de dos maneras. Algunas terapias con hormonas previenen que el cuerpo produzca hormonas específicas. Otras previenen que las hormonas actúen sobre las células, incluidas las células cancerosas (40).

13. Terapia hormonal

La terapia hormonal está comprendida en dos grupos amplios, es decir, los que bloquean la capacidad del cuerpo para producir hormonas y los que interfieren en la forma como las hormonas se comportan en el cuerpo (41).

La terapia hormonal se usa para tratar cánceres de próstata y de seno (mama) que usan hormonas para crecer. La terapia hormonal se usa con más frecuencia junto con otros tratamientos del cáncer. Los tipos de tratamiento que usted necesite dependerán del tipo de cáncer que tiene, si se ha diseminado y hasta dónde, y si tiene otros problemas de salud (41).

Cuando se usa con otros tratamientos, la terapia hormonal puede:

- Reducir el tamaño de un tumor antes de la cirugía o de radioterapia. Esto se llama terapia neoadyuvante.
- Reducir el riesgo de que regrese el cáncer después del tratamiento principal. Esto se llama terapia adyuvante.
- Destruir las células cancerosas que han regresado o que se han extendido a otras partes de su cuerpo.

14. Bibliografía

1. Porth C. Fundamentos de Fisiopatología. Alteraciones de la salud conceptos básicos (capítulo 7 neoplasias). Tercera Ed. Estados Unidos: Lippincott; 2011.
2. Jiménez C, Verheul H. Mass spectrometry-based proteomics: from cancer biology to protein biomarkers, drug targets, and clinical applications. Europe PMC. 2014 January.
3. Rubio E, Conde J. Oncología Básica y Clínica. Primera Ed. Madrid: ARAN; 2000.
4. García M, Granados O. Oncología y Cirugía. Primera Ed. México: Manual Moderno; 2013.
5. Bast R, Croce C, Hait W, Hong WK, Kufe D, Gebhart MP, et al. Cancer Medicine. Sexta Ed. Houston: MC GRAW HILL; 2010.
6. Murphy G, Lawrence W, Lenhard R, salud OPdI, Society AC. Oncología Clínica: Manual de la American Cancer Society. Segunda Ed.: Organización Panamericana de la salud ; 2002.
7. Perry M. Chemoteraphy Source Book. Quinta Ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. ; 2012.
8. Nussbaum R, McInnes R, Willard H. Genética en Medicina. Séptima Ed. Estados Unidos ; 2008.
9. Cevallos E. Fundamentos de Radioterapia. Primera Ed. Quito: Sociedad de Lucha contra el cáncer ; 2005.
10. Longo D, Kasper D, Jameson L, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J. Principios de Medicina Interna (Capítulos 79, 80, 81, 86). Décimo octava ed. Estados Unidos : MC GRAW HILL; 2012.
11. Raby B. UpToDate (Principles of Molecular Genetics). [Online]. Estados Unidos; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/principles-of-molecular-genetics?source=search_result&search=Principes%20of%20Molecular%20Genetics&selectedTitle=1~150.
12. Clark M, Finkel R, Rey J, Whalen K. Farmacología. Quinta Ed. Harvey R, editor. Philadelphia : The Point ; 2012.
13. Etten R. UpToDate (Molecular genetics of chronic myeloid leukemia). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/molecular-genetics-of-chronic-myeloid-leukemia?source=search_result&search=Principes%20of%20Molecular%20Genetics&selectedTitle=3~150.
14. American Cancer Society. American Cancer Society (Leucemia Mieloide Aguda). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-aguda.html>.
15. Eaton K, Lyman G. UpToDate (Dosing of anticancer agents in adults). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/dosing-of-anticancer-agents-in-adults?source=search_result&search=quimioterapia&selectedTitle=2~150.
16. Bergquist JRea. SpringerLink (Is Chemotherapy or Radiation Therapy in Addition to Surgery Beneficial for Locally Advanced Rectal Cancer in the Elderly? A National Cancer Data Base (NCDB) Study). [Online].; 2016 [cited 2017 January. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00268-015-3319-7>.

17. Katzung B, Trevor A. Farmacología Básica y Clínica. Décimo tercera Ed. San Francisco: MC GRAW HILL; 2011.
18. Griend D. UpToDate (Molecular biology of prostate cancer). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/molecular-biology-of-prostate-cancer?source=search_result&search=cancer%20biology&selectedTitle=1~150.
19. Murphy K, Travers P, Walport M. Inmunobiología. Séptima Ed. San Francisco: MC GRAW HILL; 2009.
20. Gómez A, Cendoya I, López I, Olabarria I, Magrach L, De Lecea C, et al. Bases y fundamentos del tratamiento de la carcinomatosis peritoneal por cáncer colorrectal. Revisión actual y puesta al día. Revista española de Cirugía. 2005; Volumen setenta y siete(Uno).
21. Schirren R, Reim D, Novotny A. National Library of Medicine (Adjuvant and/or neoadjuvant therapy for gastric cancer? A perspective review). [Online].; 2015 [cited 2017 January. Available from: Adjuvant and/or neoadjuvant therapy for gastric cancer? A perspective review.
22. Thiels C, Bergquist J, Meyers A, Johnson C, all e. Pub Med (Outcomes with multimodal therapy for elderly patients with rectal cancer.). [Online].; 2016 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26662377>.
23. Moorcraft S, Ladas G, Bowcock A, Chau I. Pub Med (Management of resectable colorectal lung metastases). [Online].; 2016 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26659389>.
24. Inno A, Bogina G, Turazza M, all e. Pub Med (Neuroendocrine Carcinoma of the Breast: Current Evidence and Future Perspectives.). [Online].; 2016 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26659223>.
25. Hamy A, Belin L, Bonsang H, Paquet C, all e. National Library of Medicine (Pathological complete response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancers before and after trastuzumab era: results from a real-life cohort). [Online].; 2016 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4716543/>.
26. Dueñas A, Cetina L, Coronel J, Gonzales A. Pub Med (The safety of drug treatments for cervical cancer.). [Online].; 2016 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26650333>.
27. Kapalschinski N, Ole G, Kamran H, all e. National Library of Medicine (Plastic Surgery in the Multimodal Treatment Concept of Soft Tissue Sarcoma: Influence of Radiation, Chemotherapy, and Isolated Limb Perfusion on Plastic Surgery Techniques). [Online].; 2015 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4664665/>.
28. Gollins S, Sebag D. Pub Med (Neoadjuvant Treatment Strategies for Locally Advanced Rectal Cancer.). [Online].; 2016 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26645661>.
29. Marano L, Polom K, Patriti A, Roviello G, Falco G, all E. Pub Med (Surgical management of advanced

- gastric cancer: An evolving issue.). [Online].; 2016 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26632080>.
30. Omidvari S, Talei A, Tahmasebi S, Moaddabshoar L, Dayani M, all e. Pub Med (Lack of Prognostic Impact of Adjuvant Radiation on Oncologic Outcomes in Elderly Women with Breast Cancer.). [Online].; 2015 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26625803>.
31. Bolke E, Budach W, Matuschek C. National library of Medicine (Hypofractionated Radiotherapy as Adjuvant Treatment in Early Breast Cancer. A Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials). [Online].; 2015 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4608603/>.
32. Horton T, Steuber P. Up To Date (Overview of the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-acute-lymphoblastic-leukemia-in-children-and-adolescents?source=search_result&search=leucemia&selectedTitle=5~150.
33. Jacot W, Antoine E, Hacini M, Giron C, Riviere A, all e. Pub Med (Granulocyte- colony stimulating factor (G-CSF) use in clinical practice in patients receiving chemotherapy for breast cancer: The Opaline Study.). [Online].; 2015 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26597475>.
34. Smith A. Up To Date (Communication of prognosis in palliative care). [Online].; 2016 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/communication-of-prognosis-in-palliative-care?source=related_link.
35. Shoushtarii A, Wolchok J, Hellman M. Up To Date (Principles of cancer immunotherapy). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/principles-of-cancer-immunotherapy?source=search_result&search=inmunoterapia&selectedTitle=1~150.
36. Postow M, Wolchok J. Up To Date (Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/toxicities-associated-with-checkpoint-inhibitor-immunotherapy?source=search_result&search=inmunoterapia&selectedTitle=2~150.
37. Hibberd P. Up To Date (Immunizations in adults with cancer). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/immunizations-in-adults-with-cancer?source=search_result&search=vacunas%20en%20pacientes%20con%20cancer&selectedTitle=1~150.
38. Frumovitz M. Up To Date (Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=search_result&search=Invasive%20cervical%20c%C3%A1ncer.%20Epidemiology,%20Risk%20Factor,%20clinical%20manifestation%20and%20d.
39. Cox T, Palefsky J. Up To Date (Human papillomavirus vaccination). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-vaccination?source=search_result&search=Human%20Papilomavirus%20vaccination&selectedTitle=1~109.
40. National Cancer Institute. Targeted Therapy. [Online].; 2014 [cited 2017 January. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>.
41. National Cancer Institute. Hormone Therapy. [Online].; 2015 [cited 2017 January. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/hormone-therapy>.

42. Gruber W1 STAFHC. Understanding cell signaling in cancer stem cells for targeted therapy - can phosphoproteomics help to reveal the secrets? Cell Commun Signal. 2017 Mar 29; 15(1)(12).
43. Society. AC. cancer org. [Online].; 2015 [cited 2017 enero 19. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002304-pdf.pdf>, x

2

Galo Duque Proaño
Edwin Cevallos Barrera
Andrés Andrade Galarza
María Cristina Arias Cortez

Evaluación clínico-farmacológica de los antineoplásicos

1. Introducción

Existe un desarrollo muy importante en el conocimiento de los fármacos antineoplásicos en los últimos años, sin embargo dicho conocimiento no tiene relación directamente proporcional con un mejor control del cáncer, y por tanto no basta solo con un estudio a nivel molecular o llamado celular, sino la importancia que tiene la correlación terapéutica con cada paciente desde el estudio a nivel molecular o también llamado celular (bench) al estudio en la cabecera del paciente (bedside) (1) (2).

El primer reporte de la OMS sobre la farmacología clínica en 1970, en la sección dedicada a la investigación puso de relieve la necesidad de estudios que exploren los mecanismos de acción de los fármacos e identifiquen su farmacocinética en humanos. Dando prioridad por lo tanto a los ensayos clínicos.

La investigación en clínica ha tomado nuevos caminos y esto satisface muchos principios de la medicina traslacional definida como tomar datos científicos sobre las drogas para una atención racional al paciente. Sin embargo, debemos ser conscientes de que no todas las investigaciones en drogas caen dentro del ámbito de la medicina traslacional. El esfuerzo de un farmacólogo que trabaja en un entorno clínico es desarrollar métodos y estrategias que mejoren la calidad del manejo de las drogas en el paciente individualmente o en grupo (1).

Asimismo este conocimiento debe integrarse a los sistemas de salud global con el objeto de lograr una integración sólida que implique procesos

de baja como de alta complejidad, con los medicamentos existentes, sin que ninguna circunstancia genere perjuicio al paciente, la industria farmacéutica o la economía de cada país, siendo esto fundamental en el desarrollo de la salud (2).

Todos los aspectos de la investigación de los medicamentos antineoplásicos tienen un gran potencial para apoyar al personal de salud en su uso racional de medicamentos (RUM), por lo tanto, los medicamentos deben ser elegidos de acuerdo con la eficacia, las reacciones adversas a las drogas (ADR) y relación costo beneficio; pues todos estos parámetros son importantes (3).

El tratamiento del cáncer ha experimentado un notable desarrollo en los últimos años, pues en la actualidad un tratamiento tiende a ser personalizado con los llamados fármacos con blanco terapéutico, o la inmunoterapia. Ello ha sido el fruto de la intensa investigación que se está llevando a cabo en el área oncológica y la hematológica, orientadas a la consecución de mejores resultados terapéuticos, pero que a su vez demandan grandes inversiones que repercuten en costos elevados.

La investigación en farmacología clínica también incluye la investigación de las ADR, su farmacocinética y las interacciones con otros medicamentos. Este suele ser un proceso interdisciplinario con profesionales como farmacéuticos, químicos analíticos de drogas, biólogos moleculares, los estadísticos, ordenadores especialistas e investigadores clínicos de otras especialidades médicas (4).

2. Evaluación de la farmacocinética, farmacodinámica y farmacogenética

Si bien la farmacocinética es el estudio de la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco. El concepto más relevante es el aclaramiento de fármacos, o sea, la eliminación de fármacos del cuerpo.

46

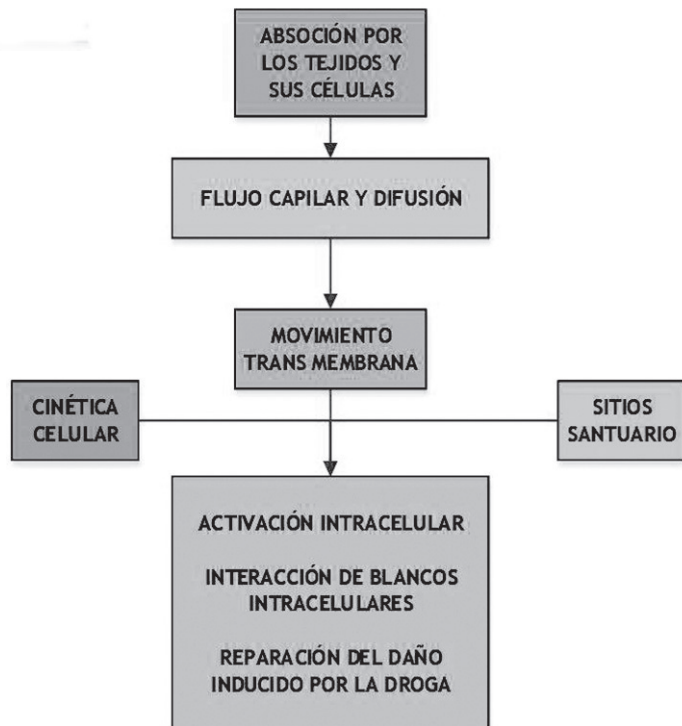
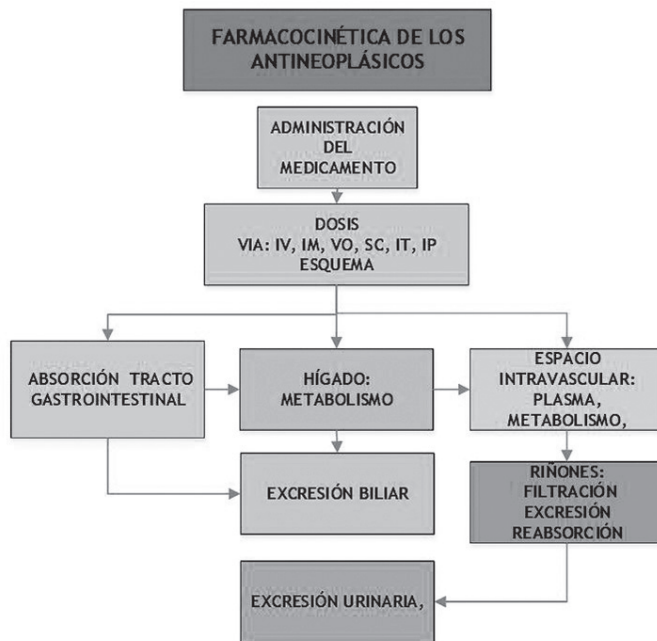
Esta investigación permite la comprensión de los mecanismos implicados en las acciones de los fármacos en un organismo o las acciones del organismo sobre los fármacos. Técnicamente es importante definir la AUC (el área bajo la curva), la misma que representa la exposición total a los fármacos integrada en el tiempo, y es un parámetro importante para los análisis de farmacocinética y farmacodinámica. Aunque el análisis farmacocinético puede llevarse a cabo sin especificar ningún modelo matemático (métodos no compartimentales), es útil usar tales modelos como guías en la toma de decisiones terapéuticas.

Las diferencias intra e interindividuales en la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos antineoplásicos, los mecanismos de tal variabilidad por lo general implican individualidades heredadas en los genes, que codifican objetivos farmacológicos, transportadores de fármacos y enzimas que metabolizan fármacos.

La farmacocinética es influenciada también por las condiciones clínicas de cada paciente. Por ejemplo, genéticamente no tienen polimorfismos para la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa conocida como DPD que metaboliza las fluoropirimidinas (5 fluorouracilo – capecitabina), es decir, son aptos para el metabolismo de estos antineoplásicos y por tanto no deberían tener toxicidades extremas con estos fármacos, pero ya se ha demostrado que a pesar de ser genéticamente tolerantes a los antineoplásicos, en la práctica clínica diaria es diferente, pudiendo presentar toxicidades muy serias por ser deficientes de la funcionalidad de la enzima DPD (5).

La farmacodinámica es el estudio de las relaciones dosis-respuesta a nivel de la célula.

Una interacción entre el antineoplásico y ciertos componentes celulares, proteínas, enzimas, receptor objetivo o blanco de la acción del fármaco (5). Los ejemplos incluyen la exposición de células tumorales in vitro a dosis variables de un nuevo agente para evaluar su relación dosis-respuesta, o un ensayo clínico de fase I para definir la dosis máxima tolerada y las toxicidades limitantes de dosis en pacientes.



Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition. Principles of Pharmacokinetics Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. Hamilton (ON): BC Dec-ker; 2003.

En el contexto de la reducción de la dosis existe una mayor posibilidad de respuesta en el paciente con farmacocinética anormal que en el paciente "sensible" con farmacodinámica anormal.

Los estudios de farmacogenética o también conocida como farmacogenómica, analizan la relación entre la disposición genética de una persona y cada respuesta individual del cuerpo a un medicamento. Estos estudios pretenden observar la respuesta de cada paciente frente a los fármacos, sobre la base de los patrones de variabilidad genética de cada paciente con el objetivo de administrar el fármaco más eficaz con el menor riesgo de efectos adversos. Si bien los estudios de farmacogenética ayudan a comprender los mecanismos moleculares, también permiten el desarrollo de test de fenotipificación o genotipificación que puedan ser aplicados para evaluar la respuesta de medicamentos modificadores genéticos y modificadores no genéticos de un tratamiento con determinado medicamento (6).

Ejemplos de esto constituye el test genético para la identificación de los pacientes susceptibles de presentar una elevada toxicidad por irinotecán, a fin de reducir la dosis inicial del fármaco. También se han comercializado chips genéticos para la genotipificación simultánea de 2 enzimas del citocromo P450. Otro ejemplo es el uso de Olaparib, en pacientes con mutaciones en uno de los dos genes (BRCA1 y BRCA2), dichos genes relacionados con el cáncer hereditario de mama y de ovario.

La farmacogenética por lo tanto permitirá identificar y definir poblaciones específicas de pacientes en quienes el beneficio terapéutico puede ser máximo, lo que supondrá un tratamiento más efectivo e individualizado (7).

Estos estudios permiten identificar genes que:

- 1.** Predisponen a enfermedades
- 2.** Modulan la respuesta a los medicamentos
- 3.** Alteran la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos
- 4.** Están asociados a reacciones adversas a los medicamentos

A menudo combina estudios experimentales in vivo, in vitro e in silico. Las técnicas in silico se utilizan para referirse a simulaciones, modelos, experimentos o análisis mediante el uso de ordenadores con algoritmos de simulación y predicción computacional, a menudo como sinónimo de in machina y/o virtual. El modelo in silico puede explicar en un 90% los resultados obtenidos de los experimentos in vivo (8).

3. Vigilancia terapéutica de los medicamentos neoplásicos

El monitoreo de drogas terapéuticas (TDM) es una tecnología médico científica de la farmacología clínica, que permite la medición de las concentraciones de los fármacos en la sangre o plasma, y se relaciona con la exposición a una dosis dada. Se define también como: el ajuste del régimen terapéutico de los pacientes basado en las mediciones de las concentraciones plasmáticas de la droga, y su relación con la dosis, el rango terapéutico esperado y la respuesta clínica.

La investigación TDM en muestras de rutina clínica ha sido importante para un uso más seguro de drogas específicas en los subgrupos de los pacientes en situación de riesgo: ancianos, niños y pacientes con insuficiencia renal o hepática. La investigación TDM también ha ayudado a detectar y controlar las interacciones fármaco-fármaco y comprender el impacto clínico de polimorfismos genéticos y vías de eliminación de drogas.

El mapeo del genoma humano y el desarrollo revolucionario de la biotecnología y la medicina molecular humana han sido de fundamental importancia a este respecto. La investigación tiene como objetivo principal la comprensión del papel de la variación genética en la capacidad o función de las enzimas que metabolizan las drogas, el transporte de las drogas, sus receptores y su relación con los efectos clínicos. Muchos laboratorios TDM ahora ofrecen servicios de genotipificación, además de TDM, y el rol del médico es crucial para una interpretación clínica individualizada.

Los farmacólogos clínicos necesitan entender el principio de los métodos de laboratorio que se utilizan, aunque pueden no necesariamente ser capaces de realizarlas. En estudios experimentales sobre TDM o farmacogenética, la responsabilidad principal del farmacólogo clínico es formular un problema clínicamente relevante, y diseñar el estudio que ayude a tener una mayor comprensión de este problema, pues es responsable médicamente de los voluntarios del estudio y de traducir los resultados a la práctica clínica.

4. Farmacovigilancia

La OMS define la farmacovigilancia (FV) como ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos o cualquier otro posible problema relacionado con medicamentos.

En la actualidad, la seguridad de los medicamentos se ha convertido en una preocupación mundial y, por lo tanto, se ha vuelto una prioridad. De hecho, es de los primeros problemas que debe evaluar una empresa farmacéutica al tratar de poner un medicamento a disposición en el mercado (9).

Para que un medicamento sea introducido en el mercado ha sido probado generalmente en 3.000 a 5.000 pacientes, y debe haber la documentación que demuestre que su beneficio es superior contra placebo o comparable o incluso mejor que el tratamiento existente (estudios fase III). Se debe conocer sus eventos adversos más comunes, en particular los que son predecibles a partir de sus propiedades farmacológicas básicas o que se explican fácilmente en el contexto de la misma.

Sin embargo, al momento de la comercialización, pueden reportarse raros ADR graves o incluso letales, que no pueden explicarse por la farmacología básica y que se producen en alrededor de 1 de cada 10.000 pacientes o incluso con menor frecuencia, aunque previamente puede no haber ocurrido o ser reconocido.

Comunicaciones espontáneas de reacciones adversas medicamentosas (RAM) se llevan a cabo con el fin de detectar la potencial toxicidad del fármaco. El método consiste en la recopilación de informes de casos individuales de sospecha clínica de reacciones adversas. Una base de datos dependiente de la OMS, que registra estos eventos adversos constituye VigiAcces Upsala Monitoring Centre WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (10). En dicha base de datos existe información sobre ADR, distribución geográfica, distribución por grupos de edad, por sexo, y por año.

Este proceso involucra a todos los sectores de la salud, según lo define la OMS (11).

- Profesionales responsables del desarrollo de políticas en todas las esferas de la salud, particularmente los que se ocupan de las políticas de medicamentos.
- Equipos y consultores de las autoridades reguladoras nacionales de medicamentos.
- Profesionales de la salud, incluidos médicos, enfermeros y farmacéuticos.
- Ejecutivos y científicos de las industrias farmacéuticas.
- Equipo profesional de los centros nacionales de farmacovigilancia.
- Editores de revistas médicas y científicas.
- Epidemiólogos.
- Economistas de la salud.
- Equipos profesionales de los centros de intoxicación y centros de información sobre medicamentos.
- Los administradores de la salud.
- Grupos de consumidores y grupos de apoyo a pacientes.
- Abogados del área de la salud.
- Las facultades de las ciencias de la salud; y afines.
- Público interesado.

5. Estudios de la utilización de drogas

La farmacología clínica juega un papel clave en la investigación de drogas y su utilización, que se puede definir como una ecléctica colección de los métodos descriptivo y analítico, así como teorías para la cuantificación, comprensión y evaluación de los procesos de la prescripción, dispensación y consumo de medicamentos.

Es de relevante importancia el conocimiento y desarrollo de este tipo de estudios con la finalidad de identificar, analizar, y emitir directrices para minimizar los errores de medicación, que deterioran la condición de los pacientes, a los diferentes centros de covigilancia. Una cooperación con centros nacionales o internacionales, así como la unificación de criterios y terminología de reportes.

Algunos de los estudios pretenden evidenciar aspectos como:

- Incidentes con pacientes en hospitales o centros de atención, prolongación en hospitalización, discapacidades, gastos adicionales.

- Incidentes con medicamentos o error de la medicación con daños temporales o permanentes e incluso la muerte. Por ejemplo: error de prescripción, error de dispensación, error en preparación del medicamento, error en la administración, error de monitoreo (12).

El tema también se refiere a las pruebas de las intervenciones para mejorar la calidad de estos procesos. Es común para cuantificar la utilización de las drogas por dosis diarias definidas, que por definición es la dosis de mantenimiento típico de la droga en un adulto para su indicación principal.

6. Farmacoepidemiología

La farmacoepidemiología puede definirse como la ciencia que estudia la utilización y las acciones de drogas en grandes poblaciones. Provee de la información sobre los efectos beneficiosos y dañinos de cualquier droga en grandes grupos de pacientes.

Otros autores la definen como “la ciencia que estudia el impacto de los fármacos en poblaciones humanas utilizando para ello el método epidemiológico” o “la aplicación del conocimiento, método y razonamiento epidemiológico al estudio de los efectos (beneficiosos y adversos) y usos de los fármacos en poblaciones humanas”(13).

El termino farmacoepidemiología incluye los estudios de farmacovigilancia, utilización de medicamentos, y farmaco economía. La farmacoepidemiología utiliza métodos de farmacología clínica y epidemiología. El propósito de la investigación puede ser la de detectar una señal, para estimar el riesgo de un ADR o para probar una hipótesis. Los resultados de la investigación pueden ser utilizados para dar asesoramiento a las organizaciones de salud y pacientes individuales o para formular una política sobre el uso óptimo de la droga.

Los estudios de cohorte se llevan a cabo mediante el registro de un efecto de un medicamento (curación, muerte, ADR) en una muestra de pacientes tratados con un fármaco particular (casos). Una muestra de pacientes no tratados con el fármaco se utiliza como grupo de control. Los ensayos clínicos aleatorizados y controlados ofrecen mejor información pues tienen un mayor rigor científico, que los estudios de cohorte o casos y controles. De otro lado, estos estudios se pueden desarrollar pre y post comercialización. (14)

El uso en pacientes con un síntoma sospechoso de ser un ADR se compara con el consumo de drogas en una muestra de pacientes sin el síntoma. Por lo tanto, la odds ratio (OR), para el desarrollo de un ADR puede ser calculado. Los estudios se llevan a cabo mediante la vinculación de bases de datos de individuos y de prescripción con modificación de su estado de salud. La farmacoepidemiología es un importante desarrollo en la farmacología clínica. Asimismo estos estudios permiten una adecuada regulación sanitaria de los medicamentos, conforme a la norma sugerida por la OPS.

7. Farmacoeconomía

Los medicamentos han constituido siempre un elemento importante en la vida del hombre y la sociedad; con ellos se trata de prevenir, proteger y preservar la salud. Pero desde el punto de vista del mercado un medicamento constituye una mercancía y un bien de transacción, producto de la industria moderna, objeto de comercio y venta. Como insumo para la salud, representa un costo que tiene repercusión en el presupuesto oficial y de las personas (15). La farmacoeconomía es considerada como una nueva ciencia, basada en la economía de la salud, que surge en los países desarrollados en el periodo de la posguerra, como una estrategia para optimizar los gastos en el sistema de salud.

Es la disciplina científica que describe y evalúa los aspectos clínicos, económicos y humanos de los productos farmacéuticos, servicios y programas; así como otras intervenciones de asistencia sanitaria. El objetivo es proporcionar información valiosa para los proveedores y los pacientes, para la toma de decisiones tendientes a alcanzar resultados óptimos y la asignación adecuada de recursos.

La farmacoeconomía incorpora la salud, la economía, las evaluaciones clínicas, el análisis de riesgos, la evaluación de la tecnología y la calidad relacionada con la salud, la epidemiología y la investigación en salud.

Algunos de los aspectos y soluciones determinadas de los estudios de la farmacoeconomía son (16):

- Elección del mejor medicamento para los pacientes.
- Desarrollo de medicamentos para la industria o para la población del país.
- Drogas que deben ser incluidas en un protocolo médico.
- Costo para mejorar la calidad de vida de una persona.
- Resultados del tratamiento en un paciente con varias modalidades de tratamiento y comorbilidades.

El rol principal de un investigador clínico es evaluar la calidad e idoneidad de los datos de los ensayos clínicos para la inclusión en el análisis global, con el fin de determinar si un nuevo medicamento tiene ventaja clínica sobre los tratamientos existentes. Es necesario llegar a una evaluación cuantitativa u objetiva del “beneficio” o “efectividad” en función de los modelos de costo-efectividad, que los economistas de la salud han desarrollado. Esto puede llevar a diferencias entre sus evaluaciones y las de la industria.

La ética es un tema importante que se debe tener en cuenta cuando hablamos de la farmacoeconomía en oncología, pues hay muchos productos nuevos promovidos por la industria.

8. Control de medicamentos biológicos y biosimilares

En la actualidad existe una creciente producción de una nueva generación de medicamentos denominados biológicos, que difieren categóricamente de los tradicionales medicamentos sintéticos. Las nuevas moléculas o medicamentos biológicos tienen en general características especiales: molecularmente son de menor tamaño, de estructuras complejas, inestables, de difícil e incompleta caracterización, de difícil manufacturación, imposibles de hacer copias idénticas, con múltiples patentes, e inmunogenicidad frecuente (17).

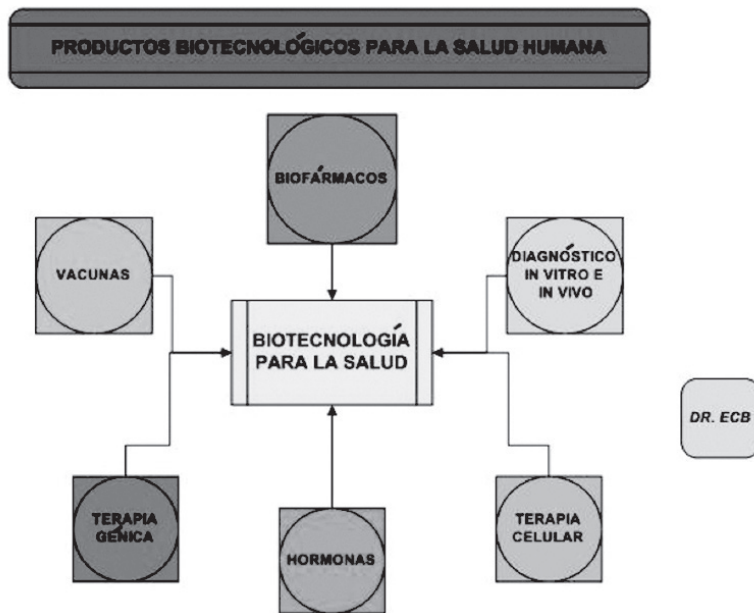
La creciente importancia de los productos biofarmacéuticos es un ámbito en el que la competencia del farmacólogo clínico se ha ampliado de forma muy significativa desde el documento de la OMS que apareció en 1970.

En las últimas tres décadas los medicamentos producidos o extraídos de fuentes biológicas (por ejemplo, productos recombinantes, anticuerpos monoclonales y vacunas recombinantes) tales como la insulina, la somatotropina, el interferón, los factores estimulantes de los granulocitos, los factores estimulantes de la eritropoyesis como epoetina, el factor de necrosis tumoral - alfa (TNF-alfa) y anticuerpos monoclonales como el infliximab, que se han desarrollado y aprobado para uso terapéutico.

9. Biofarmacéuticos

Son un grupo especial de drogas desarrolladas con tecnología de última generación, denominada biotecnología, que consiste en producir fármacos a partir de organismos vivos como levaduras, bacterias o sustancias como enzimas de microorganismos. La biotecnología por lo tanto es una ciencia que se relaciona y abarca una serie de especialidades de las ciencias básicas como son: la biología molecular, la microbiología, la biología celular, la genética, la genómica, la embriología, etc.; de la ciencia aplicada como la inmunología, la bioquímica, la fisiología, la microbiología, la parasitología y la química; así como la informática, la robótica y el control de procesos. En lo referente a la medicina permitió mejorar la calidad de antibióticos, hormonas, medicamentos, vacunas, reactivos de diagnóstico, etc. (18).

Si bien la inversión en el desarrollo de este tipo de medicamentos es sumamente alta, no es menos cierto que la rentabilidad de las compañías que realizan investigación y mercado también es alta. Según datos de la Asociación Española de Bioempresas (ASEBIO) un 50% de los productos en investigación y desarrollo de las empresas multinacionales que pertenecen al ámbito de la oncología, está sobre el área de significancia terapéutica, que representa solo un 15%.



Además, según el reporte anual de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de 2015, casi un 40% corresponde a nuevos productos e indicaciones para oncología y hematología.

Esta es, por tanto, una de las industrias más grandes y los sectores más atractivos, con más de \$ 100 mil millones en las ventas (Ver Ilustración 5) (58).

La mayoría de los productos biológicos son grandes y complejas moléculas o mezclas de moléculas. La producción está por lo general basada en tecnologías de ADN recombinante o de hibridomas, cuyo proceso es a menudo reservado. La técnica de ADN recombinante permite que fracciones de ADN de una especie sean insertados en el genoma de otra especie, posibilitando la producción de proteínas que pueden actuar en el tratamiento de algunas enfermedades. Entre los microorganismos que sintetizan una gran cantidad de moléculas con alta precisión de forma segura y sustentable más utilizados están la bacteria *Escherichia coli*, y una levadura, la *Sac-*

charomyces cerevisiae. Otros organismos son el *Bacillus gaterium*, *Lactococcus lactis*, *Trichoderma reesei*, *Physcomitella patens* y *Leishmania tarentolae* (59).

Los cambios en el proceso de producción, tales como líneas celulares de segunda generación, vectores, los medios y las condiciones pueden conducir a la formación de isoformas de proteínas, alteración de patrones de glicosilación y / o cambios en la estructura terciaria de las proteínas. Por lo tanto, a diferencia de los fármacos clásicos, y un medicamento producido por un proceso parecido con el fin de imitar un biológico ya autorizado es un producto que es similar pero no igual al medicamento innovador. Por lo tanto, un producto tal no se llama "genérico", sino "biosimilar" o "de origen biológico".

DIFERENCIAS ENTRE MEDICAMENTOS CONVENCIONALES (QUÍMICOS) Y BIOLÓGICOS

CARACTERÍSTICAS	CONVENCIONAL	BIOLÓGICO
PRODUCTO	Basado en químicos	Basado en proteínas
TAMAÑO	Tienen una estructura simple y pequeña que se puede caracterizar con facilidad.	Tienen una estructura compleja, que va desde el tamaño intermedio al grande, y que se caracteriza con dificultad.
ESTRUCTURA MOLECULAR	Estructura molecular	Estructura molecular
CARACTERIZACIÓN	Caracterización	Caracterización
HETEROGENEIDAD	Homogéneos: todas las estructuras son idénticas y bien definidas y tienen una estructura/propiedades químicas predecibles; fáciles de reproducir exactamente.	Heterogéneos: estructura mixta, propiedades y estructura biológicas menos predecibles; difíciles de reproducir exactamente.
PROCESO DE MANUFACTURA	Son producidos por un proceso sencillo de síntesis química. Se puede producir en pocos días.	Son producidos mediante un proceso de síntesis biológica usando células vivas modificadas a través de procesos de fermentación y purificación complejos, tienen ciclos de producción prolongados que duran semanas a meses.
CONTROL DE CALIDAD	Se necesitan verificaciones de calidad, pero únicamente sobre el desempeño del producto final.	Se necesitan verificaciones de calidad a lo largo del proceso de fabricación y sobre el desempeño del producto final.
ESTABILIDAD	Generalmente estables durante períodos prolongados.	Menos estables; los cambios en los procesos de fabricación, como temperatura alta o almacenamiento inadecuado, pueden llevar al deterioro del medicamento y afectar la seguridad y/o eficacia.
ALMACENAMIENTO Y CONDICIONES DE MANEJO	Estable.	Sensible.
IMUNOGENICIDAD	Es improbable que provoquen una reacción inmunitaria en el cuerpo por su pequeño tamaño.	Es más probable que provoquen una reacción inmunitaria en el cuerpo por su gran tamaño molecular y composición.
PRESCRIPCIÓN	Usualmente prescrito por el médico de cabecera o un médico de atención primaria.	Usualmente se utilizan para el tratamiento de enfermedades más graves y generalmente los recetan los especialistas.

AUTOMEDICACIÓN	A menudo se pueden autoadministrar en domicilio.	A menudo se administran en el hospital con la ayuda del personal médico o se autoadministran mediante inyecciones subcutáneas.
COPIAS DEL PRODUCTO DE REFERENCIA	Genérico: idéntico al producto de referencia.	Biosimilar: NO idéntico al producto de referencia.
COSTOS DE DESARROLLO ESTIMADOS EN US\$	Molécula pequeña original (nueva droga): 1.3 billones. Genérico: 1 a 4 millones.	Molécula biológica original (droga innovadora): 1.2 billones Biosimilar: 100 a 250 millones

FUENTE:Medicamentos biológicos: presente y futuro de la terapéutica. Con autorización del AutorAvailablefrom:https://www.researchgate.net/publication/316100087_Medicamentos_biologicos_presente_y_futuro_de_la_terapeutica [accessedSep 23, 2017]. (19)

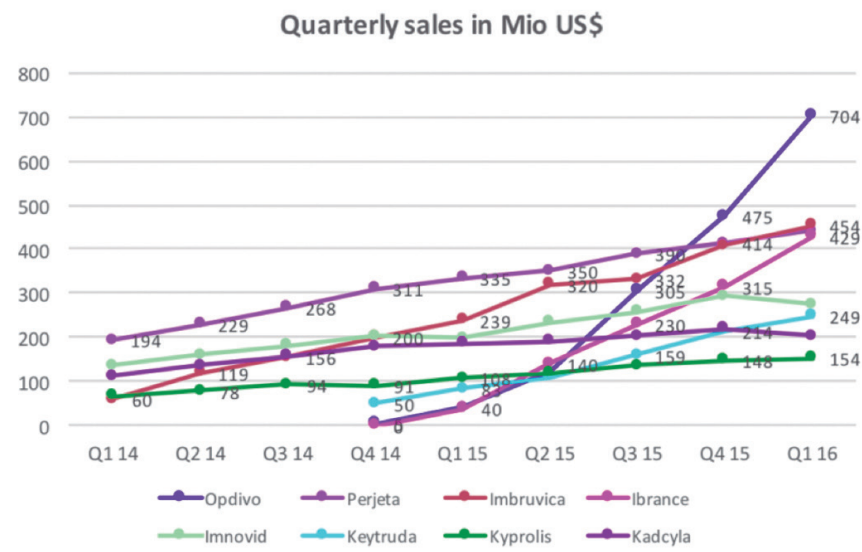


Ilustración 5: Ventas trimestrales de algunos productos oncológicos (20).

Debido a la complejidad científica involucrada, la European Medicines Agency (EMA), ha reconocido que el enfoque habitual de medicamentos genéricos científicamente no es apropiado para estos productos. Los farmacólogos clínicos que trabajan en este campo tienen la necesidad de adquirir conocimientos y habilidades en biología molecular y celular.

10. Evaluación de biosimilares

58

Como los biosimilares son productos diferentes de los biológicos existentes en términos de sus materias primas y de sus procesos de fabricación, tienen el riesgo potencial de causar problemas de inmunogenicidad que no fueron detectados en ensayos clínicos con el producto original del fabricante. Por lo tanto el concepto de intercambiabilidad surge de la necesidad de comprobar la eficacia y ausencia de eventos adversos de uno y otro fármaco. Para ejemplificar este problema en el proceso de manufacturación del Interferón α -2beta (INTRON A) existen 244 pasos analíticos, y alterar solamente uno, determinará una variación en la bioequivalencia de la copia comparado con el original. Por lo tanto, la EMA, la FDA, la OMS, y otras organizaciones han estipulado que debe ser establecido un marco regulatorio para reducir al mínimo el riesgo para los pacientes, requiriendo extensas pruebas antes de su aprobación, para garantizar que los biosimilares son seguros y efectivos (22).

Por otra parte, los biosimilares tienen que someterse a un estricto monitoreo post-comercialización. A diferencia de la EMA, la FDA tiene alguna flexibilidad para decidir la cantidad de datos y pruebas que son suficientes para establecer las normas fundamentales de seguridad y eficacia - similitud y la intercambiabilidad.

En particular, el fabricante de un biosimilar tiene que proporcionar un producto farmacéutico con un expediente muy bien detallado, que incluya datos sobre el proceso de fabricación, instalaciones de fábrica, puesta en práctica de bioensayos preclínicos, los estudios de toxicidad, de tolerancia local y estudios de fase I a fase IV, de comparación con el producto de referencia. De hecho, los ensayos clínicos que deben realizarse para evidenciar la comparabilidad de los medicamentos candidatos a bio-comparables incluyen estudios de farmacocinética, farmacodinámica, inmunogenicidad, seguridad, eficacia y farmacovigilancia (de acuerdo con la molécula en cuestión y la indicación terapéutica para la cual se requiera el registro).

La demanda cada vez mayor de terapias más eficientes en el tratamiento del cáncer, así como el vencimiento de las patentes de varios biofármacos, han desencadenado la necesidad de crear modelos precisos de evaluación para desarrollar medicamentos con alta probabilidad de poseer una seguridad y una eficacia comparable a las de los productos innovadores.

Generalmente se permite extrapolar los resultados en eficacia en un área terapéutica específica a otros, por ejemplo, de anemia renal, para el tratamiento sintomático, asociada a la anemia por quimioterapia. La inmunogenicidad es un importante problema de los productos biológicos

La evaluación preclínica de las formulaciones bio-comparables permite medir la actividad biológica (efecto) de las mismas y compararla con la actividad biológica del medicamento innovador. Esto puede llevarse a cabo in vitro (en líneas celulares) o in vivo (en modelos animales). En este punto se abren dos consideraciones importantes: durante los ensayos in vitro se observará sólo el efecto de la proteína contenida en las formulaciones, mientras que en los ensayos in vivo se observará el efecto de la formulación como tal, ya que el vehículo farmacéutico contribuye a la liberación-solubilización de la proteína y, por consiguiente, a su acción biológica (23).

Como son proteínas, la respuesta inmune y la formación de anticuerpos es más probable que con el producto farmacéutico convencional. Por lo tanto, en los pacientes tratados con epoetina alfa, una eritroblastopenia aislada (aplasia pura de células rojas) se ha producido como consecuencia la generación de anticuerpos neutralizantes contra la eritropoyetina.

En general, el potencial inmunogénico de los productos biofarmacéuticos depende del proceso de producción, y también en el modo de aplicación, dosis, duración del tratamiento y las características específicas de cada paciente. Por lo tanto, es necesario prestar atención en la farmacovigilancia, a las reacciones inmunológicas que pueden no tener consecuencias clínicas o, a veces, puede dar lugar a una pérdida de eficacia, sin causar reacciones adversas graves. Según las directrices de la EMA, al menos 300 pacientes deben ser observados durante al menos 12 meses con el fin para evaluar la posible inmunogenicidad y el perfil de los acontecimientos adversos de un biosimilar en comparación con la sustancia de referencia.

Como los datos de seguridad de los estudios de pre-autorización nunca son suficientes para obtener un perfil completo del potencial inmunogénico, tras la autorización, los estudios de seguridad y la preparación de planes de gestión de riesgos son obligatorios.

Para ilustrar las diferencias de aprobación, para los biosimilares de epoetina, Abseamed (Medicina, Iserlohn, Alemania) y Binocrit (Sandoz, Kundl, Austria) fueron aprobados en Europa, excepto para la inyección subcutánea en pacientes con insuficiencia renal crónica, pues los datos sobre la inmunogenicidad se consideran insuficientes para esta indicación. Esta excepción no existe para la epoetina alfa Hexal (Hexal, Holzkirchen, Alemania).

De todas maneras existen recomendaciones para el uso de los medicamentos biológicos, conforme lo propone el Sistema Nacional de Salud de España, tomando en cuenta incluso el AVAC Año de Vida Ajustado por Calidad.

- Estandarización metodológica, utilizando guías consensuadas de evaluación económica. Los protocolos y estándares metodológicos y las guías de consenso para los análisis de costo-efectividad ayudan a tomar decisiones y dan credibilidad a los ranking de intervenciones costo-efectivas.
- Regulación adecuada de la política científica por parte de los gobiernos; y de la política editorial por parte de las revistas, para evitar, en la medida de lo posible, los sesgos interesados de publicación.
- Mejora de la difusión y disseminación de la evidencia, con iniciativas como las bibliotecas existentes y con la participación en proyectos y redes nacionales e internacionales.
- Re-institucionalización de la evaluación de tecnologías, dando liderazgo a una gran agencia estatal (que no es sinónimo de central) independiente y con capacidad decisoria, al estilo del instituto británico NICE (National Institute for Clinical Excellence).

La llamada “cuarta barrera” consiste en exigir a los nuevos medicamentos, para ser autorizados o financiados con los presupuestos públicos de salud, que sean costo-efectivos, comparados con los medicamentos ya existentes en el mercado. Esto supone el reconocimiento explícito del costo-efectividad como principio de toma de decisiones, y es un avance objetivo que se ha conseguido gracias a la economía de la salud como profesión. Varios países exigen a los nuevos medicamentos que superen esa cuarta barrera (24).

11. Bibliografía

1. Díaz-Rubio E. La investigación traslacional en la oncología clínica. *Farm Hosp*. 2010; May; 34(Supl 1):(1-7).
2. OMS-CIOMS-Report-20120913v4.pdf. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/OMS-CIOMS-Report-20120913v4.pdf. [Online]; 2010 [cited 2017 09 01. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/OMS-CIOMS-Report-20120913v4.pdf.
3. Cruz Lopez L. Uso racional de medicamentos antineoplásicos e ações judiciais no Estado de São Paulo. *Rev. Saúde Pública*. 2010 Aug; vol.44 (no.4).
4. Lourdes C. Evaluación de estudios farmacogenéticos en investigación clínica: cuatro cuestiones, cuatro opiniones. *MedClin (Barc)*. 2010 Jun; 135(7)(326–329).
5. al AGE. Endogenous plasma and salivary uracil to dihydrouracil ratios and DPID gnotyping as predictors of severe fluoropyrimidine toxicity in patients with gastrointestinal malignancies. *Clinical Biochemistry*. 2016 July.
6. Metzger Ingrid F. FARMACOGENETIC: PRINCIPLES, APLICATIONS, AND PERSPECTIVES. *Medicina Ribeirao Preto*. 2006 Oct/Dec; 39(4).
7. Morán G JSDG. Farmacogenética en oncología. *MedClin* . 2008; 131(184-95).
8. Scior Thomas ea. Los modelos in silico, una herramienta para el conocimiento farmacológico. *Elementos Ciencia y Cultura*. 2007 oct; 14(68).
9. Athié Rubio J. Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2015 Mar-Abr; 14(2).
10. Centre UM. VigiAcces. [Online]; 2107 [cited 2017 09 19. Available from: www.vigiacces.org.
11. OPAS/OMS. A Importancia da Farmacovigilancia (monitorizacao da seguranca dos medicamentos). 4th ed. OMS O, editor. Brasilia: OPAS OMS; 2002.
12. OPS. REPORTING AND LEARNING SYSTEMS FOR MEDICATION ERRORS: THE ROLE OF PHARMACOVIGILANCE CENTRES. FRANCIA ed. OMS , editor. SUIZA: OMS; 2014.
13. ALVAREZ LUNA F. www.farmacare.com. [Online]; 2004 [cited 2017 09 10. Available from: <http://www.cipf-es.org/sft/vol-02/129-136.pdf>.
14. Cardozo de Castro L. A utilizacao da epidemiologia na regulacao sanitaria dos medicamentos. ScieloBooks ed. ScieloBooks , editor. Salvador de Bahia: EDUFBA; 2009.
15. Collazo Herrera M. Farmacoeconomía. Eficiencia y uso racional de los medicamentos. *Rev. Bras. Cienc. Farm*. 2004 Oct-Dic; 40(4).
16. ICTQ. ictq.com.br. [Online]; 2016 [cited 2017 09 22. Available from: www.ictq.co.br/industria-farmaceutica/268-farmacoeconomia-define-o-tratamiento.

17. Interfarma. Quais sao as prinipaaais diferencias entre medicamentos sinteticos e biologicos? In Burson-Marsteller , editor. Entendendo os Medicamentos Biologicos. SAO PAULO: Nebraska Composicao Grafica; 2012. p. 7-20.
18. ORT. ort.org.br. [Online].; 2017 [cited 2017 sep 20. Available from: www.ort.org.br/biotecnologia/o-que-e-biotecnologia/.
19. Fabricio GA. Una visión a la era de los medicamentos biológicos y de la biotecnología. In Fabricio GA, editor. Medicamentos Biológicos: presente y futuro de la terapéutica. Quito: Litocolor; 2017. p. 18-43.
20. talents p. pharma talents.es. [Online].; 2016 [cited 2017 Sep 22. Available from: www.pharmatalents.es/web/oncologia.
21. Patricia S. Ciencia Informativa. [Online].; 2017 [cited 2017 Sep 30. Available from: cienciainformativa.com.br/pt_BR/biofarmacos-da-insulina-ao-tratamento-de-cancer.
22. Saavedra Ivan QL. Intercambiabilidad de medicamentos de origen biológico (biofármacos) Consideraciones acerca de la aprobación de formulaciones biosimilares (biogénicos) en Chile. Rev. Med. Chile. 2006 Ene; 134(1586-1581).
23. Abraham EM. Modelos preclínicos in vitro e in vivo para la evaluación de la actividad biológica en estudios de biocomparabilidad. Gac Med Méx. 2015 Sep; 151(377-86).
24. Beatriz GL. BIOTECNOLOGIA Y ECONOMIA D ELA SALUD. Panorama Social. 2008 Jun; 7(107).
25. Nickoloff JA1 JDLSWEHR. Drugging the Cancers Addicted to DNA Repair. J Natl Cancer Inst. 2017 Nov ; 109 (11).
26. Gruber W1 STAFHC. Understanding cell signaling in cancer stem cells for targeted therapy - can phosphoproteomics help to reveal the secrets? Cell Commun Signal. 2017 Mar 29; 15(1)(12).
27. Society. AC. cancer org. [Online].; 2015 [cited 2017 enero 19. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002304-pdf.pdf>.
28. cancer.gov nci. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-hormonal>. [Online].; 2015 [cited 2017 Jan 17. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-hormonal>.
29. Helida A. enfermagen bio. [Online].; 2015 [cited 2017 09 15. Available from: enfermagembio.blogspot.com/2015/01/farmacocinetica-e-farmacodinamica.html.
30. Bast R, Croce C, Hait W, Hong WK, Kufe D, Gebhart MP, et al. Cancer Medicine. Sexta Edicion ed. Houston: MC GRAW HILL; 2010.
31. Murphy G, Lawrence W, Lenhard R, salud OPdl, Society AC. Oncologia Clinica: Manuel de la American Cancer Society. Segunda Edicion ed.: Organizacion Panamericana de la salud ; 2002.
32. Perry M. Chemoteraphy Source Book. Quinta Edicion ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. ; 2012.
33. Nussbaum R, McInnes R, Willard H. Genetica en Medicina. Septima Edicion ed. Estados Unidos ; 2008.
34. Cevallos E. Fundamentos de Radioterapia. Primera Ed. Quito: Sociedad de Lucha contra el cáncer ; 2005.

35. Longo D, Kasper D, Jameson L, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J. Principios de Medicina Interna (Capítulos 79, 80, 81, 86). Diez y ocho ed. Estados Unidos : MC GRAW HILL; 2012.
36. Clark M, Finkel R, Rey J, Whalen K. Farmacología. Quinta Ed. Harvey R, editor. Philadelphia : The Point ; 2012.
37. Raby B. UpToDate (Principles of Molecular Genetics). [Online]. Estados Unidos; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/principles-of-molecular-genetics?source=search_result&search=Principes%20of%20Molecular%20Genetics&selectedTitle=1~150.
38. Etten R. UpToDate (Molecular genetics of chronic myeloid leukemia). [Online]; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/molecular-genetics-of-chronic-myeloid-leukemia?source=search_result&search=Principes%20of%20Molecular%20Genetics&selectedTitle=3~150.
39. Amèrican Cancer Society. Amèrican Cancer Society (Leucemia Mieloide Aguda). [Online]; 2017 [cited 2017 January. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-aguda.html>.
40. Eaton K, Lyman G. UpToDate (Dosing of anticancer agents in adults). [Online]; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/dosing-of-anticancer-agents-in-adults?source=search_result&search=quimioterapia&selectedTitle=2~150.
41. Porth C. Fundamentos de Fisiopatología. Alteraciones de la salud conceptos básicos (capítulo 7 neoplasias). Tercera Ed. Estados Unidos: Lippincott; 2011.
42. Bergquist JRea. SpringerLink (Is Chemotherapy or Radiation Therapy in Addition to Surgery Beneficial for Locally Advanced Rectal Cancer in the Elderly? A National Cancer Data Base (NCDB) Study). [Online]; 2016 [cited 2017 January. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00268-015-3319-7>.
43. Griend D. UpToDate (Molecular biology of prostate cancer). [Online]; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/molecular-biology-of-prostate-cancer?source=search_result&search=cancer%20biology&selectedTitle=1~150.
44. Murphy K, Travers P, Walport M. Inmunobiología. Séptima Edición ed. San Francisco: MC GRAW HILL; 2009.
45. Gómez A, Cendoya I, López I, Olabarria I, Magrach L, De Lecea C, et al. Bases y fundamentos del tratamiento de la carcinomatosis peritoneal por cáncer colorrectal. Revisión actual y puesta al día. Revista española de Cirugía. 2005; Volumen setenta y siete(Uno).
46. Katzung B, Trevor A. Farmacología Básica y Clínica. Décimo tercera edición. San Francisco: MC GRAW HILL; 2011.
47. Schirren R, Reim D, Novotny A. National Library of Medicine (Adjuvant and/or neoadjuvant therapy for gastric cancer? A perspective review). [Online]; 2015 [cited 2017 January. Available from: Adjuvant and/or neoadjuvant therapy for gastric cancer? A perspective review.
48. Thiels C, Bergquist J, Meyers A, Johnson C, all e. Pub Med (Outcomes with multimodal therapy for elderly patients with rectal cancer). [Online]; 2016 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26662377>.

49. Moorcraft S, Ladas G, Bowcock A, Chau I. Pub Med (Management of resectable colorectal lung metastases). [Online].; 2016 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26659389>.
50. Inno A, Bogina G, Turazza M, all e. Pub Med (Neuroendocrine Carcinoma of the Breast: Current Evidence and Future Perspectives.). [Online].; 2016 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26659223>.
51. Hamy A, Belin L, Bonsang H, Paquet C, all e. National Library of Medicine (Pathological complete response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancers before and after trastuzumab era: results from a real-life cohort). [Online].; 2016 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4716543/>.
52. Dueñas A, Cetina L, Coronel J, Gonzales A. Pub Med (The safety of drug treatments for cervical cancer.). [Online].; 2016 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26650333>.
53. Kapalschinski N, Ole G, Kamran H, all e. National Library of Medicine (Plastic Surgery in the Multimodal Treatment Concept of Soft Tissue Sarcoma: Influence of Radiation, Chemotherapy, and Isolated Limb Perfusion on Plastic Surgery Techniques). [Online].; 2015 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4664665/>.
54. Gollins S, Sebag D. Pub Med (Neoadjuvant Treatment Strategies for Locally Advanced Rectal Cancer.). [Online].; 2016 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26645661>.
55. Marano L, Polom K, Patrìti A, Roviello G, Falco G, all E. Pub Med (Surgical management of advanced gastric cancer: An evolving issue.). [Online].; 2016 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26632080>.
56. Omidvari S, Talei A, Tahmasebi S, Moaddabshoar L, Dayani M, all e. Pub Med (Lack of Prognostic Impact of Adjuvant Radiation on Oncologic Outcomes in Elderly Women with Breast Cancer.). [Online].; 2015 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26625803>.
57. Bolke E, Budach W, Matuschek C. National library of Medicine (Hypofractionated Radiotherapy as Adjuvant Treatment in Early Breast Cancer. A Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials). [Online].; 2015 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4608603/>.
58. Horton T, Steuber P. Up To Date (Overview of the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-acute-lymphoblastic-leukemia-in-children-and-adolescents?source=search_result&search=leucemia&selectedTitle=5~150.
59. Jacot W, Antoine E, Hacini M, Giron C, Riviere A, all e. Pub Med (Granulocyte- colony stimulating factor (G-CSF) use in clinical practice in patients receiving chemotherapy for breast cancer: The Opaline Study.). [Online].; 2015 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26597475>.
60. Smith A. Up To Date (Communication of prognosis in palliative care). [Online].; 2016 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/communication-of-prognosis-in-palliative-care?source=related_link.

61. Postow M, Wolchok J. Up To Date (Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/toxicities-associated-with-checkpoint-inhibitor-immunotherapy?source=search_result&search=inmunoterapia&selectedTitle=2~150.
62. Shoushtarii A, Wolchok J, Hellman M. Up To Date (Principles of cancer immunotherapy). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/principles-of-cancer-immunotherapy?source=search_result&search=inmunoterapia&selectedTitle=1~150.
63. Hibberd P. Up To Date (Immunizations in adults with cancer). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/immunizations-in-adults-with-cancer?source=search_result&search=vacunas%20en%20pacientes%20con%20cancer&selectedTitle=1~150.
64. Frumovitz M. Up To Date (Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=search_result&search=Invasive%20cervical%20c%C3%A1ncer.%20Epidemiology,%20Risk%20Factor,%20clinical%20manifestation%20and%20d.
65. Cox T, Palefsky J. Up To Date (Human papillomavirus vaccination). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-vaccination?source=search_result&search=Human%20Papilomavirus%20vaccination&selectedTitle=1~109.
66. National Cancer Institute. Targeted Therapy. [Online].; 2014 [cited 2017 January. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>.
67. National Cancer Institute. Hormone Therapy. [Online].; 2015 [cited 2017 January. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/hormone-therapy>.
68. Jimenez C, Verheul H. Mass spectrometry-based proteomics: from cancer biology to protein biomarkers, drug targets, and clinical applications. Europe PMC. 2014 January.
69. Rubio E, Conde J. Oncología Básica y Clínica. Primera Ed. Madrid: ARAN; 2000.
70. García M, Granados O. Oncología y Cirugía. Primera Ed. México: Manuel Moderno; 2013.

3

Galo Duque Proaño

Sofía Proaño

Edwin Cevallos Barrera

Andrés Andrade Galarza

María Cristina Arias Cortez

Fases de la investigación oncológica

1. Introducción

El ensayo clínico es un experimento en el que los sujetos de la experimentación son los seres humanos (1). Por ello se realiza en condiciones de estricto control ético y científico, tutelado por agencias gubernamentales y evaluado por comités éticos de investigación clínica. Todo estudio clínico está obligado a seguir las normas de buena práctica. En este sentido el ensayo clínico en oncología no difiere conceptualmente de los ensayos clínicos realizados en otras áreas de la medicina (2).

Sin embargo, es cierto que la oncología tiene connotaciones debido al pronóstico ominoso que en ocasiones implica el diagnóstico de un proceso tumoral. Además, el estado actual del tratamiento del cáncer tiene mejoras importantes, debido al descubrimiento de una mayor eficacia y dirección del tratamiento a cada uno de los tumores, dependiente de las mutaciones que pueda tener el tumor, en lo que hoy por hoy se conoce como los blancos terapéuticos (2).

El proceso de descubrimiento de nuevos fármacos en enfermedades específicas como el cáncer amerita garantizar la eficacia, la seguridad y costo razonable para el paciente y la sociedad. Los científicos encargados de ello buscan sustancias químicas y biológicas del cuerpo humano que actúen ante las neoplasias. De este modo, recogen o crean moléculas únicas que podrían formar parte de medicamentos en el futuro.

El avance de la farmacología permite distinguir los principios activos de preparaciones o mezclas complejas de sustancias, y también determinar cuáles son los efectos que pueden causar en los organismos vivos. Un mayor número de enfermedades se benefician con la introducción de estos productos.

2. Fases de la investigación en la farmacología oncológica

Todo tipo de investigación debe pasar por diferentes fases, y se inician con pruebas preclínicas, que se realizan utilizando animales para descubrir si un medicamento, una biomolécula, un procedimiento o un tratamiento tienen posibilidades de ser útil. Los estudios preclínicos se llevan a cabo antes de realizar cualquier prueba en seres humanos, y se los realiza in vitro o en animales de experimentación.

El Consejo Internacional para Investigación Biomédica en Animales (CIOMS), fue establecido por la UNESCO en 1949 y determinó varios principios para la investigación en los animales, que a lo largo del tiempo se han ido reforzando, y que en la actualidad considera cada vez más los derechos de ellos, incluso buscando substituir el empleo del modelo experimental en animales por métodos alternos in vitro (3).

FASES DE LA INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA EN ONCOLOGÍA

FASES DE INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA	DURACIÓN	NÚMERO ANIMALES	SEGURIDAD	PROPÓSITO	EFFECTOS SECUNDARIOS
AGUDA	Horas	Pocos	Ninguna	Valorar dosis letal 50	Dosis letal 50
SUBAGUDA	Días - meses	Pocos	Ninguna	Efectos adversos en vida	Efectos adversos < 10% de vida
CRÓNICA	Más de 3 meses	Pocos	Ninguna	Efectos adversos en vida	Efectos adversos >50% de vida
CARCINOGENESIS	Años	Pocos	Ninguna	Inducción de tumores	Neoplasias
GENOTOXICIDAD	Años	Pocos	Ninguna	Inducción de mutaciones	Trastornos genéticos
TERATOGENICIDAD	Años	Pocos	Ninguna	Trastornos en el feto	Anomalías genéticas

En dichos animales se realizan estudios toxicológicos, de fase aguda, subaguda, y crónica.

Toxicidad aguda:

Exposición a una sola dosis mínima y dosis letal. El objetivo es obtener datos sobre los efectos producidos en el animal después de una única exposición del material de ensayo.

Toxicidad subaguda:

Exposición de dosis repetidas en un periodo de tiempo. El objetivo es obtener los efectos adversos que ocurren como resultado de una dosis diaria repetida de una sustancia química, o exposición a una sustancia química durante parte del ciclo de vida de un organismo (generalmente, no excede 10%). Con animales experimentales el período de exposición puede variar de unos pocos días a seis meses.

Toxicidad crónica:

Son los estudios en donde se observa los efectos adversos que ocurren como resultado de dosis repetidas con una sustancia química sobre una base diaria, o exposición a la sustancia química durante la mayor parte de vida de un organismo (generalmente, más del 50%). Con animales experimentales esto generalmente significa un período de exposición de más de tres meses. Los estudios con exposición crónica durante dos años, se hacen con ratas o ratones para evaluar el potencial carcinogénico de las sustancias químicas.

Carcinogenicidad:

Son los estudios en donde se observa la propiedad de producir cáncer en animales. Observa la incidencia de los tumores espontáneos.

Genotoxicidad:

Son los estudios en donde se observa la capacidad para causar daño al material genético; el daño puede ser de tipo mutágeno o carcinógeno. Pueden identificar agentes mutagénicos y cuantificar el peligro que estos pueden representar en cuanto se consideren inductores de daño genético transmisible por herencia.

72

Teratogenicidad:

Estudio de los efectos de las sustancias químicas en los sistemas reproductivos y neuroendocrinos del adulto y el embrión, el feto, el neonato y el mamífero prepuberal. Proporciona información sobre el comportamiento de acoplamiento, fertilidad, progreso del embarazo y posparto. Hay sustancias que pasan la barrera placentaria y que pueden influir directamente en el desarrollo y sobrevivencia del embrión in útero.



FOCOMELIA PRODUCIDA POR TALIDOMIDA

En términos generales, para que un medicamento pueda ser utilizado en seres humanos, debe haber sido aprobado por varias entidades regulatorias internacionales y locales, como son: la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos; la EMA (European Medicine Agency) en la Comunidad Europea; la MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare) en Japón; el Ministerio de Salud Pública en Ecuador, en base a un muy bien detallado expediente (dossier en inglés), que describe completamente y con detalle los resultados de los estudios preclínicos. En la actualidad mediante la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), la Comunidad Europea, los EEUU y Japón (y entre otros en carácter de observadores, Canadá y la Organización Mundial de la Salud), se han producido guías que unifican criterios sobre diferentes temas relativos a medicamentos. En el marco de la Conferencia Internacional de Armonización surgieron las Guías de Buenas Prácticas Clínicas, que definen una serie de pautas a través de las cuales los estudios clínicos pueden ser diseñados, implementados, finalizados, auditados, analizados e informados para asegurar su confiabilidad.

De ser aprobado por la agencia regulatoria correspondiente a la jurisdicción en donde se valora el expediente, le asignan al nuevo fármaco una aplicación que por ejemplo en la FDA denominan IND (Investigational New Drug Application) que autoriza al patrocinador, generalmente una compañía farmacéutica, a realizar los estudios clínicos.

El término de «nuevo fármaco» se utiliza en las siguientes situaciones:

- Cuando se trata de un fármaco que no se ha utilizado en humanos para el tratamiento de enfermedades.
- Combinaciones de fármacos ya aprobados.
- Fármacos ya aprobados, pero que requieren evaluación en otro tipo de enfermedad.
- Nueva forma de dosificación de un fármaco aprobado previamente.

3. Fases del estudio clínico de un fármaco nuevo

73

Un estudio clínico es una investigación sistemática, científica realizada con un ingrediente farmacéutico activo (IFA) aplicados sobre seres humanos voluntarios, sanos o enfermos, con el fin de descubrir o verificar sus efectos terapéuticos y/o identificar reacciones adversas y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo (biotransformación) y excreción de los IFA, con el objeto de establecer su eficacia y seguridad.

Desde el lado de la investigación terapéutica, las estrategias de la lucha contra el cáncer son básicamente tres: prevención y diagnóstico precoz, desarrollo de nuevos fármacos contra la enfermedad diseminada, y desarrollo de estrategias de combinación de las distintas modalidades terapéuticas (cirugía, radioterapia y quimioterapia). De ellas, el desarrollo y comercialización de nuevos fármacos recae casi exclusivamente en la industria farmacéutica que es la que, en último término, pone los productos a disposición de los pacientes.

De ahí que la actividad generada por los departamentos de investigación de la industria farmacéutica haya sido y sea crucial para la generación del arsenal terapéutico que luego se pone a disposición de los clínicos. No se entendería el desarrollo de la oncología en los últimos 50 años sin la participación industrial (3).

Cuando un fármaco nuevo posee la autorización gubernamental para su investigación en humanos, se inicia el estudio clínico a través de las fases de investigación.

FASES DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ONCOLOGÍA

FASES DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	DURACIÓN	PERSONAS O PACIENTES	SEGURIDAD	PROPÓSITO	EFFECTOS SECUNDARIOS
FASE I	1 mes	10-20 personas sanas	Seguro	Cómo procesa el organismo	Por determinar
FASE II	3-12 meses	50-75 pacientes	Seguro	Funciona bien	Ajuste de dosis
FASE III	6-12 meses	100-300 pacientes	Seguro	Funciona bien	Riesgo/ Beneficio
APROBACIÓN POR FDA	Presenta solicitud	Revisión de solicitud	Análisis de estudios	Aprobación del medicamento	Autorización de venta al público
FASE IV	3-12 meses	Más de 300 pacientes	Todavía parece más seguro	Efectos secundarios poco frecuentes	Costo beneficio comparativo

Existen varios términos que son importantes para comprender el contexto de los estudios de investigación.

Aleatorización

Es el método o mecanismo para asignar participantes a las diferentes ramas del estudio, de forma tal que el participante de la investigación tenga igual probabilidad de recibir cualquiera de las intervenciones previstas en el estudio clínico. Placebo es un ingrediente farmacológico no activo en investigación con la finalidad de actuar como comparador cuando las condiciones de la investigación lo requieran y los criterios para la protección del sujeto lo permitan.

Patrocinadores de los estudios en farmacología clínica

Son personas físicas o jurídicas responsables del inicio, gestión y financiación de un estudio en farmacología clínica.

Buenas prácticas clínicas (BPC)

Un estándar para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de estudios clínicos que proporciona una garantía de que los datos y los resultados reportados son creíbles y precisos y de que están protegidos los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del estudio.

Voluntarios o sujetos elegibles

Todas las personas sanas o enfermas que reúnan todos los criterios de elegibilidad para participar en el estudio en farmacología clínica propuesto. Los criterios de elegibilidad comprenden:

- Criterio de inclusión: Es el conjunto de condiciones que debe reunir una persona para que pueda incorporarse a un determinado estudio en farmacología clínica.
- Criterios de exclusión: Es el conjunto de condiciones cuya presencia determina que esa persona no deba ser incluida en el estudio en farmacología clínica.
- Criterios de retiro o discontinuación: Es el conjunto de condiciones que determinan que un participante sea retirado del estudio, habiendo comenzado su participación en el mismo, por razones de seguridad.

Beneficio o perjuicio de las personas que participan de un estudio

Todas las personas que participen de un estudio en farmacología clínica deben saber que el mismo se lleva a cabo porque existe una razonable presunción de beneficio para la salud, por la intervención en estudio. Esto no asegura que recibirá algún beneficio por participar, incluso podría producirse un perjuicio.

Instituciones que llevan a cabo estudios en farmacología clínica

Los estudios en farmacología clínica se llevan a cabo en instituciones públicas o privadas, que han sido previamente presentadas por el patrocinador y autorizadas por la ANMAT (Administración Nacional Argentina de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica).

Requisitos que se deben tener en cuenta a la hora de decidir la participación

Comprender claramente todas las razones y fundamentos por los cuales ha sido invitado a participar de un estudio en farmacología clínica, así como las pautas que deberá cumplir en el curso del estudio. Todo ello debe constar en el informe escrito que debe recibir por parte del médico del estudio (médicos investigadores que son parte del equipo de investigación) previamente a la firma del consentimiento de participación (consentimiento informado). No debe firmar el consentimiento de participación si no ha entendido claramente la información brindada. Se aconseja además, conversar los detalles con el médico o consultar al comité de ética participante.

Consentimiento informado

Proceso por el cual una persona confirma su decisión de participar en una investigación en salud humana, después de haber sido informada acerca de todos sus aspectos relevantes. El consentimiento informado se documenta por medio de la firma de un formulario específico.

Los elementos del consentimiento informado son:

- El estudio que involucra la investigación.
- El objetivo o propósito del estudio.
- El/los tratamiento(s) del estudio, la forma y la probabilidad de asignación a cada tratamiento.
- El/los procedimientos del estudio que se van a seguir, incluyendo todos los procedimientos invasivos.
- Las responsabilidades de la persona.
- Los aspectos experimentales del estudio.
- Los riesgos o molestias razonablemente previstos para la persona y, cuando sea el caso, para el embrión, feto o lactante.
- Los beneficios razonablemente esperados. Cuando no se pretende un beneficio clínico para la persona, quien tendrá que estar consciente de esto.
- El/los procedimiento(s) o tratamiento(s) alternativo(s) disponible(s) para la persona y sus beneficios potenciales importantes.
- La compensación y/o tratamiento disponible para la persona en caso de una lesión relacionada con el estudio.
- El pago prorrateado anticipado, si lo hubiera, a la persona por participar en el estudio.
- El pago de los gastos o costos anticipados, si los hubiera, a la persona por participar en el estudio.
- La participación de la persona en el estudio es voluntaria y la persona puede rehusarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin penalización o pérdida de los beneficios a que tuviere derecho.
- El permiso de acceso directo a monitor(es), auditor(es), al CEI/CRI y a la(s) autoridad(es) reguladora(s) a los registros médicos originales de la persona para verificación de los procedimientos y/o datos del estudio clínico, sin violar la confidencialidad de la persona hasta donde lo permitan las leyes y regulaciones aplicables y que, al firmar el documento de consentimiento escrito, la persona o su representante están autorizando dicho acceso.
- Los registros que identifican a la persona se mantendrán en forma confidencial y, hasta donde lo permitan las leyes y/o regulaciones aplicables, no se harán de

conocimiento público. Si los resultados del estudio se publican, la identidad de la persona se mantendrá en secreto.

- La comunicación oportuna a la persona o a su representante legalmente aceptable de cualquier información nueva que pudiera ser relevante para el deseo de la persona de continuar su participación en el estudio.
- Las personas a quien contactar para ofrecer mayor información referente al estudio y a los derechos de las personas del estudio y a quien contactar en caso de algún daño relacionado con el estudio.
- Las circunstancias y/o razones previstas bajo las cuales se puede dar por terminada la participación de la persona en el estudio.
- La duración esperada de la participación de la persona en el estudio.
- El número aproximado de personas que se espera participen en el estudio.

Monitoreo

Los objetivos del monitoreo de un estudio son el verificar que:

- Los derechos y el bienestar de los seres humanos estén protegidos.
- Los datos reportados del estudio estén completos, sean exactos y se puedan verificar en los documentos fuente.
- La conducción del estudio esté en conformidad con el protocolo/enmienda(s), aprobado(s), con las BPCs y con el (los) requerimiento(s) reguladores(s) aplicable(s).

Evento adverso (EA)

Se entiende por efecto adverso a cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o sujeto de una investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso (EA) puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto medicinal (de investigación), esté o no relacionado con éste (véase la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para el Manejo de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Estándares de un Reporte Inmediato).

Evento adverso serio (EAS) o reacción adversa medicamentosa seria (RAM seria)

Cualquier ocurrencia desfavorable que a cualquier dosis:

- Resulta en fallecimiento.
- Amenaza la vida, requiere hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización existente.
- Da como resultado incapacidad/invalidez persistente o significativa, o es una anomalía congénita/defecto de nacimiento.

78

OTROS TÉRMINOS DE IMPORTANCIA

AC: Aseguramiento de la calidad.

ANMAT: Administración Nacional Argentina de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

ARN: Autoridad reguladora nacional.

BPC: Buenas prácticas clínicas.

CC: Control de calidad.

CEI: Comité de ética independiente.

CIMD: Comité independiente de monitoreo de datos.

CRI: Consejo de revisión institucional.

EA: Evento adverso.

EAS: Evento adverso serio.

FRC: Formulario de reporte de casos.

GT/BPC: Grupo de trabajo en buenas prácticas clínicas.

ICDRA: Conference of Drug Regulatory Authorities (Autoridades Reguladoras de Medicamentos).

ICH: International Conference on Harmonization (Conferencia Internacional de Armonización).

OIC: Organización de investigación por contrato.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

POE: Procedimiento operativo estándar.

RAM: Reacción adversa medicamentosa.

Red PARF: Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (10).

ESTUDIOS FASE I

Los estudios son realizados principalmente en un pequeño grupo de voluntarios sanos y, dependiendo del tipo de fármaco, puede ser según el tipo de fármaco, lo cual es definido por investigadores capaces de evaluar datos farmacológicos y toxicológicos.

La fase I significa el primer contacto del producto con los humanos y dado que la mayoría de los agentes antitumorales tienen un margen terapéutico estrecho se suele empezar con la décima parte de la mediana de la dosis que produce la muerte del 10% de los animales de experimentación, o DL10, expresada en mg/m². Se estima que esta dosis es la máxima dosis tolerable en las especies animales en que se estudia. El objetivo principal de esta fase es determinar la máxima dosis tolerable (MDT o DMT) que se puede administrar a los pacientes sin causar toxicidad mortal o irreversible. Como puede deducirse, se trata de un desarrollo guiado por la toxicidad. Por este motivo, este tipo de fármacos generalmente no puede estudiarse en voluntarios sanos. Otro objetivo de la fase I es conocer el perfil de toxicidad del producto, es decir, identificar cuál o cuáles son las toxicidades limitantes de dosis (TLD), supervivibilidad, reversibilidad y correlación con el nivel de dosificación. Es importante tener en cuenta que estos ensayos no tienen finalidad terapéutica, aunque se produzcan respuestas ocasionales durante su ejecución (2).

La escalada de dosis se realiza generalmente administrando la dosis de entrada (1/10 de la DL10), por ejemplo a tres pacientes. Posteriormente se administran dosis progresivamente crecientes a cohortes sucesivas con el mismo número de pacientes. Este proceso continúa hasta que aparece TLD en algún nivel. Entonces se añaden tres pacientes más en ese nivel. Si no aparece más TLD se continua la escalada. En caso contrario se detiene. Si la incidencia de TLD es mayor del 33% en cualquier nivel también se detiene la escalada. Se suele establecer la dosis recomendada para la fase II como la dosis más alta en la que la incidencia de TLD es menor del 33%. De forma empírica se viene utilizando el esquema modificado de Fibonacci en el que la dosis para el segundo nivel es el doble del primer nivel, el tercer nivel es un 67% superior al segundo, el cuarto un 50% mayor que el tercero y cada nivel posterior un 33% mayor que el anterior. Otro sistema más sofisticado de escalada se basa (6) en la hipótesis de que exposiciones similares al fármaco de los órganos diana producirán efectos tóxicos similares en roedores y humanos.

Los objetivos principales de esta fase son:

- Revisar la seguridad al valorar la presencia de efectos dañinos.
- La tolerabilidad al establecer los límites probables de valores de dosis clínicas seguras.
- La farmacocinética al valorar la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco en estudio.

En ocasiones en esta fase, las pruebas son realizadas en voluntarios enfermos, sobre todo cuando se espera toxicidad del fármaco, como ocurre con los agentes antineoplásicos, y no es ético exponer a voluntarios sanos a efectos tóxicos predecibles. En la fase I las pruebas no son ciegas, es decir, tanto los sujetos en estudio como los investigadores conocen el medicamento que se está administrando.

ESTUDIOS FASE II

80

Cuando en la fase I son obtenidos resultados confiables, por primera vez el fármaco es estudiado en pacientes con una enfermedad determinada. Los estudios de fase II en su mayoría son estudios experimentales aleatorizados y tienen como propósito valorar la eficacia del fármaco nuevo en la enfermedad para la cual es diseñado.

En esta fase, el fármaco es administrado a un número relativamente reducido de pacientes con la enfermedad (20 – 80 o entre 5 - 75 personas), con revisión cuidadosa de personal calificado para determinar la eficacia y seguridad del fármaco. En esta fase, el clínico necesita estar familiarizado con la patología que se está tratando, y diseña con frecuencia un estudio ciego en donde los pacientes desconocen el tratamiento.

Además del grupo que recibe el fármaco nuevo, se incluye otro grupo que recibe el fármaco de referencia (control positivo). Probablemente esta fase es la prueba más crucial en el desarrollo y evaluación de un fármaco nuevo. La decisión para proceder con ensayos clínicos en grandes poblaciones se toma en esta fase que emplea un número limitado de pacientes. La carencia de eficacia clínica es una razón común para continuar el estudio.

La metodología debe ser muy precisa para poder determinar los méritos de la combinación en ensayo con respecto a los componentes individuales. Una variante de ensayo clínico de fase II es el ensayo fase II aleatorizado que se usa, por ejemplo, cuando se dispone de diversas combinaciones de quimioterápicos y se necesita alguna pista sobre sus bondades relativas y perfiles de toxicidad.

Aunque no tienen capacidad propiamente comparativa, estos estudios permiten afinar el desarrollo posterior de dichas combinaciones. Las conclusiones de un estudio de fase II deben recoger el grado de actividad en el tumor estudiado, una descripción lo más completa posible de la toxicidad aguda, subaguda y acumulativa, la idoneidad de la vía, la dosis y el esquema de administración del fármaco, las causas de interrupción precoz del ensayo si ese fuera el caso y declarar la aptitud o no del agente investigado para pasar a la fase III (1,7,8).

ESTUDIOS FASE III

Los estudios de la fase I y II proveen de información razonable para discontinuar o continuar con el desarrollo del nuevo fármaco.

Si esto último fuera el caso, el patrocinador se reúne con el personal de las agencias regulatorias y discuten los planes para la fase III. En esta fase, los ensayos clínicos controlados son conducidos por investigadores calificados que controlan una gran población de pacientes, con el propósito de obtener datos que sustenten o no la eficacia y la seguridad del nuevo fármaco con respecto a un fármaco de referencia. Más de 150 clínicos pueden participar y supervisarán a más de 1,000 a 3,000 pacientes. Por esta razón los ensayos que se diseñan tratan de disminuir los errores ocasionados por el sesgo de ambos.

Estos estudios son difíciles de organizar y extremadamente costosos, y a menudo duran de 2 a 10 años con un promedio de cinco, particularmente si el tratamiento es diseñado para retardar la progresión de una enfermedad crónica.

En la fase III, la población incluida debe ser lo más representativa posible de la población real afectada por la enfermedad. Para conseguir los criterios de inclusión deben evitar las restricciones innecesarias, especialmente para aquellos criterios que probablemente sean obstáculos importantes en poblaciones concretas. La aplicabilidad de un determinado tratamiento es probablemente mayor cuando las pruebas de eficacia se generan en un contexto multicéntrico, e incluso internacional, que cuando se obtienen en un único centro con una forma muy homogénea de aplicar los tratamientos.

Otros objetivos de la fase III son continuar el estudio del perfil toxicológico del fármaco o combinación de fármacos, aprovechando el mayor número de pacientes expuestos en esta fase. Además, un perfil toxicológico más favorable puede ser decisivo a la hora de cambiar un estándar de tratamiento por otro. Lógicamente, en la fase III se pueden comparar unas monoterapias con otras, el efecto de la adición de un fármaco a otro en relación con la eficacia de uno o los dos por separado, o dos o más esquemas de poliquimioterapia entre sí (1-9). En este último caso los requerimientos muestrales y de organización son más exigentes.

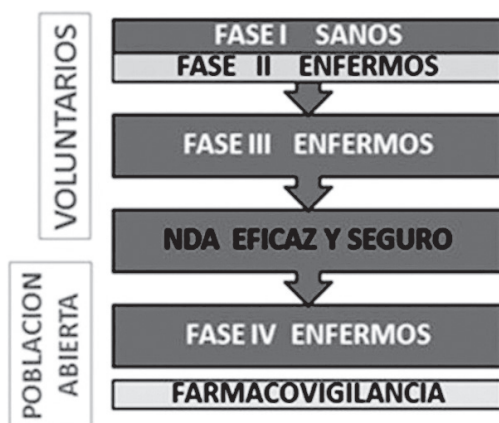
La fase III en oncología tiene otros niveles adicionales de complejidad. La utilidad de una estrategia terapéutica debe probarse, pasando al menos por las fases II y III, en cada nuevo tipo de cáncer que se investigue (no todos los agentes son igualmente útiles en cada tumor diferente). Por ejemplo, la Gemcitabina fue aprobada para uso primero en cáncer de páncreas, después en cáncer de pulmón, ahora acaba de completarse el estudio en cáncer de vejiga y posiblemente habrá otras indicaciones posteriormente. Además, un rasgo típico de la práctica oncológica es que dentro de cada tipo de tumor nos encontramos con pacientes en distintos estadios de extensión de la enfermedad e implicaciones pronósticas muy diferentes. Es frecuente que los nue-

vos tratamientos se investiguen primero en situaciones de enfermedad avanzada, y además en pacientes que ya han recibido algún tipo de tratamiento previo. Sólo si se demuestra eficacia en este contexto se pasa a comparar el nuevo tratamiento con el estándar vigente en pacientes no tratados o menos tratados. (1-9)

En la mayoría de los casos, los nuevos tratamientos consiguen aumentar la supervivencia y/o la calidad de vida de los pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad, pero no curaciones (1).

Algunas reacciones adversas pueden observarse por primera vez en esta fase, como por ejemplo los efectos tóxicos producidos por procesos inmunológicos.

El proceso completo de los ensayos clínicos se realiza apegado a guías internacionales publicadas por la Conferencia Internacional de Armonización por sus siglas en inglés (ICH) International Conference on Harmonization, en las cuales se logra un acuerdo sobre una buena práctica clínica.



Estas guías contienen una mezcla de políticas, principios y procedimientos con calidad ética y científica internacional, para diseñar, dirigir, registrar e informar acerca de estudios clínicos.

Su cumplimiento en los estudios de investigación clínica asegura que los derechos, seguridad, métodos de colección de datos, registro de información, documentación y análisis estadístico estén bien sustentados, pero sobre todo sean creíbles.

TIPOS DE APLICACIONES DE VALORACIÓN A LOS FÁRMACOS POR FDA

APLICACIÓN (EN INGLES)	SIGNIFICADO DE LAS SIGLAS	FÁRMACO
IND	INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION	EN INVEST. CLÍNICA
NDA	NEW DRUG APPLICATION	NOMBRE COMERCIAL
ANDA	ABBREVIATED NEW DRUG APPLICATION	GENÉRICO
OCD	OVER THE COUNTER DRUGS	DE VENTA LIBRE
DRUGS HORPHADS	IDEM	DE USO LIMITADO
SUPPLEMENTS	IDEM	ADICIONADO

83

Por esta razón las agencias regulatorias las toman como guías para normar y regular los estudios clínicos.

Las guías de las buenas prácticas clínicas mantienen las normas unificadas entre la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos para facilitar la aceptación mutua de los datos clínicos por las autoridades reguladoras en esas jurisdicciones.

Con este código ético, científico y regulatorio se anticipa la protección del ser humano. Cuando el patrocinador está convencido de que los datos obtenidos en la fase III justifican aprobar el fármaco como eficaz y seguro para el uso propuesto, solicita una aplicación de un nuevo fármaco. En Estados Unidos es la FDA quien aprueba y otorga la aplicación NDA (por sus siglas en inglés New Drug Application). El expediente para la aplicación NDA contiene una extensa y detallada compilación de datos preclínicos y clínicos que han sido colectados desde el descubrimiento del nuevo fármaco.

Las agencias regulatorias requieren de muestras del fármaco en estudio, el etiquetado y el inserto del envase que lo acompañará en todos los embarques a médicos y farmacias.

Todo ello para satisfacer las normas de manufactura, y proveer al público de las guías aprobadas por las agencias regulatorias sobre cómo utilizar el nuevo medicamento.

ESTUDIOS FASE IV

La responsabilidad del patrocinador y de las agencias regulatorias sobre el medicamento aprobado no termina con la comercialización y venta del producto, sino que continúa durante todo el periodo de su uso clínico. Aunque no hay una definición aceptada sobre la fase IV, este término comúnmente se aplica a todos los aspectos de la investigación que son posteriores al otorgamiento de la aplicación NDA, y a la disponibilidad del nuevo fármaco para su extenso uso clínico en población abierta.

84

Durante esta fase, las solicitudes del patrocinador de que la eficacia y seguridad del nuevo medicamento aparezcan en folletos en inglés (brochures) y anuncios, son revisadas y aprobadas por las agencias regulatorias. Pero más importante, esta fase se refiere a la vigilancia continua de la seguridad del nuevo medicamento en las condiciones reales de uso en un gran número de pacientes.

Es de gran importancia que el patrocinador informe a las agencias regulatorias cada 3 meses, durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo y posteriormente cada año, sobre los estudios clínicos realizados con el nuevo medicamento, sobre la cantidad de medicamento distribuido y anuncios de los mismos, sobre los efectos colaterales, daños, reacciones alérgicas o tóxicas y fracasos que ha tenido el nuevo medicamento para ejercer su acción farmacológica esperada. También es importante señalar que las publicaciones periódicas indizadas en el MedLine son la principal fuente de información clínica acerca de los nuevos medicamentos.

Esta información puede incluir indicaciones, contraindicaciones o datos nuevos de toxicidad grave, que debe ser reconocida no sólo por las compañías farmacéuticas y las agencias regulatorias, sino también por los clínicos que emplean el nuevo fármaco. El profesional de la medicina debe estar familiarizado con estas fuentes de información y capacitado para valorarlas.

Toda la información recopilada por el patrocinador durante esta fase debe ser transmitida a las agencias regulatorias, las que tienen la responsabilidad de asegurar que los nuevos medicamentos son eficaces y seguros en el uso clínico cotidiano. El análisis de la presentación informada sobre la identificación de importantes efectos adversos (farmacovigilancia), puede limitar el uso del nuevo medicamento a un grupo de pacientes particulares, o definitivamente retirarlo del mercado.



4. Tiempo y costo de los estudios clínicos

El tiempo que transcurre entre la presentación de una solicitud de patente, y la aprobación para la venta de un nuevo medicamento, puede ser hasta de 12 años y el costo asciende de 500 a 1,000 millones de dólares.

85

Aun considerando que tanto el tiempo como el costo, puedan estar conscientemente sobreestimados por las compañías farmacéuticas para encarecer el precio del medicamento, ambos factores no dejan de ser determinantes para que una empresa decida investigar un mayor número de nuevos fármacos.

El factor tiempo es fundamental debido a que la patente del fármaco en la mayor parte de los países tiene una vigencia de 20 años, durante los cuales la compañía farmacéutica tiene los derechos sobre la venta del medicamento. Cuando la patente expira, otras compañías que no han asumido el costo de la investigación clínica son libres para manufacturar el fármaco y venderlo como producto genérico sin pagar regalías al propietario original de la patente.

Los laboratorios productores de genéricos, solicitan a las agencias regulatorias de su jurisdicción, la aplicación de genéricos para colocarlos dentro del mercado. Uno de los requerimientos solicitados para que las agencias regulatorias aprueben la venta de dichos productos es la realización de pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia.

En los Estados Unidos la FDA otorga la aplicación ANDA (Abbreviated New Drug Application) a los genéricos que cumplen con los requerimientos. Ante esta competencia, la compañía farmacéutica patrocinadora protege legalmente su marca comercial por tiempo indefinido, y apuesta al impacto post-mercadeo que deja el nombre comercial del fármaco en los médicos y consumidores.

En consecuencia, la industria farmacéutica invierte más en campañas de comercialización, dando a sus nuevos medicamentos nombres comerciales que se recuerden con facilidad, más que en la investigación de nuevos fármacos.

5. Fármacos «huérfanos»

Con este nombre se designa a los fármacos que se investigan para aplicarlos en el tratamiento de enfermedades poco frecuentes. La complejidad de la enfermedad tratada, y el limitado potencial de consumo que tendrá el fármaco huérfano, hacen difícil la investigación, el desarrollo y la venta de estos productos.

Por tales motivos la FDA mantiene una oficina que brinda especial asistencia y da concesiones a científicos interesados en desarrollar y obtener la aplicación de un nuevo fármaco huérfano.

6. Presente y futuro de los fármacos nuevos

No obstante que ha mejorado la tecnología para valorar nuevos fármacos, y a pesar de los costos escalonados, el número de nuevos fármacos con aplicación NDA año tras año ha declinado. Las causas de este hecho no han sido establecidas, y las especulaciones publicadas involucran a la industria farmacéutica y a las agencias regulatorias. Un punto de vista optimista señala que los pocos fármacos aprobados para la venta, son mejores debido a que su desarrollo se apega estrictamente a las normas éticas, científicas y regulatorias que rigen los ensayos clínicos. Además, recientemente nuevos fármacos sintéticos se han desarrollado en nuevos blancos, y su aplicación clínica ha demostrado que tienen una mayor contribución en el cuidado de los pacientes. Ejemplo de ello son los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina o los anticuerpos monoclonales diseñados por ingeniería genética. Además, con el rápido desarrollo de la biología molecular, la genómica y la informática se tiene una alta expectativa de descubrir y desarrollar más y mejores fármacos. Se espera que en un futuro cercano la biotecnología, la robotización, la nanotecnología y el estudio del blanco farmacológico en los ensayos farmacológicos impacten el desarrollo de nuevos medicamentos que serán mejores para el bienestar del ser humano.

7. Bibliografía

1. SimonRM, Cancer: Principles and Practice of Oncology, Fifth Edition; edited by Vincent T. De-Vita, Jr. M.D.; Samuel Hellman, M.D., Steven A. Rosenberg, M.D. Ph.D.; Chapter 20, pp 513-542 Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997
2. ANTONIO G. GARCÍA, LUIS GANDÍA: EL ENSAYO CLÍNICO EN ESPAÑA; 1era editado por LUIS GANDÍA, ANTONIO G. GARCÍA; capítulo 9, pp 149-160 EL ENSAYO CLÍNICO EN ONCOLOGÍA. DR. JOSÉ ENRIQUE ALÉS MARTÍNEZ Hospital Ruber Internacional. Madrid. publicado en Madrid 2001
3. CARDOZO, C. A. y MRAD, A. Ética en investigación con animales: una actitud responsable y respetuosa del investigador con rigor y calidad científica. En: Revista Latinoamericana de Bioética. 2008. Vol. 8, N°2, p. 46-71
4. Ignacio García Ribas: I. LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ONCOLOGÍA DESDE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA: EL PAPEL DE LOS ESPECIALISTAS MÉDICOS EN EL DESCUBRIMIENTO Y DESARROLLO DE NUEVOS MEDICAMENTOS. Rev Oncol 2004;6(9):547-51. Departamento Médico de Lilly. Unidad de Oncología. Madrid 2004.
5. Gil Alfonso MG, Marte Lorenzana-Jiménez RevFacMed UNAM Vol. 52 No. 6 Noviembre-Diciembre, 2009
6. OMS file:///C:/Users/Lenovo/Documents/FARMACO/OMS- FARMACOLOGIA CLINICA.pdf
7. Collins JM, Grieshaber CK, Chabner BA. Pharmacologically guided Phase I clinical trials based on preclinical drug development. JNCI 1990;82:1321
8. SJ Pocock and DR Elbourne. Randomized trials or observational tribulations? N Engl J Med 2000;342:1907-1909. 3. Benson K et al. A comparison
9. Koji Takeda, et al. Randomized phase II study of docetaxel (doc) plus cisplatin (cddp) versus doc plus irinotecan in advanced non-small-cell lung cancer (nsccl); a west japan thoracic oncology group (wj -tog) study. Proceedings ASCO 2000, abst. 1944
10. J H Schiller, et al (Eastern Cooperative Oncology Group). A randomized phase III trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Proceedings ASCO 2000. Plenary session.
11. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas Clínicas. Documento de las Américas who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf
12. CARDOZO, C. A. y MRAD, A. Ética en investigación con animales: una actitud responsable y respetuosa del investigador con rigor y calidad científica. En: Revista Latinoamericana de Bioética. 2008. Vol. 8, N°2, p. 46-71

4

Verenice Cóndor Simbaña
Luis Mochas Torres
Edwin Cevallos Barrera
Miguel Jerves Andrade
Galo Duque Proaño
María Cristina Arias Cortez

Farmacocinética y farmacodinámica de los antineoplásicos

1. Introducción

Los antineoplásicos son medicamentos que se utilizan para la destrucción de células tumorales. La OMS recomienda que existan los recursos técnicos adecuados y la supervisión de un especialista como requisitos para la administración de este grupo de fármacos. Para su uso adecuado se requiere de experiencia específica, precisión diagnóstica, individualización de la dosis y equipos especiales, en ciertos casos.

Para algunos tumores la quimioterapia con un solo fármaco puede ser adecuada, pero para muchas neoplasias una combinación permite una mejor respuesta. Algunos ejemplos de terapia combinada son: FAC, TAC, TCH, FOLFOX, FOLFIRI, CHOP, ABVD, etc. (siglas que resultan generalmente de la unión de las iniciales de los fármacos que participan en la combinación).

La relación entre la dosis de una droga administrada a un paciente y su utilidad en el tratamiento de una enfermedad son aspectos que se describen por las dos áreas principales de la farmacología:

La farmacocinética puede definirse como el enfoque cuantitativo del comportamiento de los fármacos en el organismo, y abarca los mecanismos por los cuales este último influye en la concentración de aquellos, sea introduciéndolos y distribuyéndolos por el sistema (absorción y distribución), modificándolos (metabolismo, biotransformación) y/o desechándolos (excreción). Estos procesos fármaco cinéticos son descritos frecuentemente

con el acrónimo ADME (A: Absorción, D: Distribución, M: Metabolismo, E: Excreción). Expresando el concepto de una manera algo diferente, la farmacocinética puede considerarse como la descripción cuantitativa de una droga y de su concentración en el organismo o en sus compartimientos a lo largo del tiempo.

La farmacodinámica, en contraste, incluye el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de la drogas, así como el de sus mecanismos de acción.

Por EFECTO se entiende toda modificación bioquímica o fisiológica que produce una droga sobre el organismo. Los medicamentos no crean nuevas funciones sino que modifican funciones existentes.

Como MECANISMO DE ACCIÓN se considera a las modificaciones que ocurren a nivel molecular.

Puede entenderse, entonces, que la farmacocinética estudia lo que “el organismo le hace a la droga” y la farmacodinámica, “el efecto que el fármaco tiene sobre el organismo” (lo que la droga le hace al organismo).

2. Mecanismos de acción

Los efectos terapéuticos de los fármacos se deben a sus interacciones con las moléculas del paciente. La mayor parte de los fármacos actúa al vincularse con macromoléculas específicas, de tal manera que se alteran las actividades bioquímicas o biofísicas de las macromoléculas. Esta idea, que ha perdurado más de un siglo, está implícita en el término receptor: el componente de una célula o un organismo que interactúa con un fármaco e inicia la cadena de fenómenos que precipita los efectos observados de un medicamento.

92

Los receptores se han convertido en el centro de investigación de los efectos farmacológicos y sus mecanismos de acción (farmacodinámica).

El concepto de receptor, extendido a la endocrinología, inmunología y biología molecular, ha sido esencial para explicar muchos aspectos de la regulación biológica. Ya se han aislado y caracterizado con detalle muchos receptores para fármacos, lo que ha abierto la posibilidad de comprender con exactitud las bases moleculares de la acción farmacológica.

El concepto de receptor tiene consecuencias prácticas e importantes para desarrollar fármacos y tomar decisiones terapéuticas en la práctica clínica. Estas consecuencias constituyen la base para entender las acciones y aplicaciones clínicas de los fármacos descritos en casi todos los capítulos del libro. De manera sinóptica, puede resumirse de la siguiente manera.

a. Los receptores determinan en gran medida las relaciones cuantitativas entre la dosis o la concentración del fármaco y los efectos farmacológicos. La afinidad del receptor para unirse con un fármaco determina la concentración requerida de un compuesto para formar una cantidad significativa de complejos fármaco-receptor; el número total de receptores puede limitar el efecto máximo posible de un fármaco.

b. Los receptores explican la selectividad de la acción farmacológica. El tamaño, forma y carga eléctrica de un fármaco establecen si puede unirse y con qué afinidad a un receptor particular, entre una gran variedad de sitios de unión con diferencias químicas existentes en una célula, tejido o persona. Por consiguiente, los cambios de la estructura química de un fármaco pueden aumentar o disminuir en gran medida las afinidades de un nuevo fármaco por distintas clases de receptores, con alteraciones consecuentes sobre los efectos terapéuticos y tóxicos.

c. Los receptores median las acciones de los agonistas y antagonistas farmacológicos. Algunos fármacos y muchos ligandos naturales, como

las hormonas y neurotransmisores, regulan la función agonista de las macromoléculas receptoras; esto significa que pueden activar al receptor para que emita una señal como resultado directo de su unión con él. Algunos agonistas activan a un solo tipo de receptor para producir todas sus funciones biológicas, mientras que otros inducen una función selectiva del receptor más que otra.

Otros fármacos actúan como antagonistas farmacológicos, es decir, se unen con receptores;

pero no activan la generación de una señal. Por consiguiente, interfieren con la capacidad de un agonista para activar al receptor. El efecto de uno de estos antagonistas “puros” en una célula o en un individuo depende por completo de que impida la unión de moléculas agonistas y bloquee sus acciones biológicas. Otros antagonistas suprimen las señales basales (“constitutivas”) de los receptores, además de prevenir la unión del agonista. Algunos de los compuestos más útiles en la medicina clínica son los antagonistas farmacológicos.

3. Principios básicos de farmacocinética

El término farmacocinética que significa análisis matemático de los tiempos de absorción, distribución y eliminación de los fármacos fue introducido por Dost en un libro publicado en Leipzig en 1953. Este enfoque de la acción de los fármacos es de gran valor para elaborar esquemas posológicos que proporcionen una acción terapéutica óptima, reduciendo al mínimo los efectos secundarios indeseables por acumulación excesiva de los fármacos en el organismo.

Propiedades generales de los fármacos que influyen en su farmacocinética

Los fármacos pueden cruzar una barrera membranosa en tres formas principales:

Difusión acuosa

Las sustancias hidrosolubles se pueden difundir a través de los conductos acuosos o “poros” de las membranas celulares y entre las células epiteliales de las mucosas. Su ritmo de difusión está gobernado por la Ley de Fick (para moléculas pequeñas el coeficiente de difusión es inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular. Para macromoléculas el coeficiente de difusión acuosa es inversamente proporcional a la raíz cúbica del peso molecular).

Difusión lipídica

Las células que forman barreras de membrana, se comportan como una fase lipídica que separa dos fases acuosas.

Difusión facilitada

por un portador y transporte activo. Fue estudiada en el curso de fisiología.

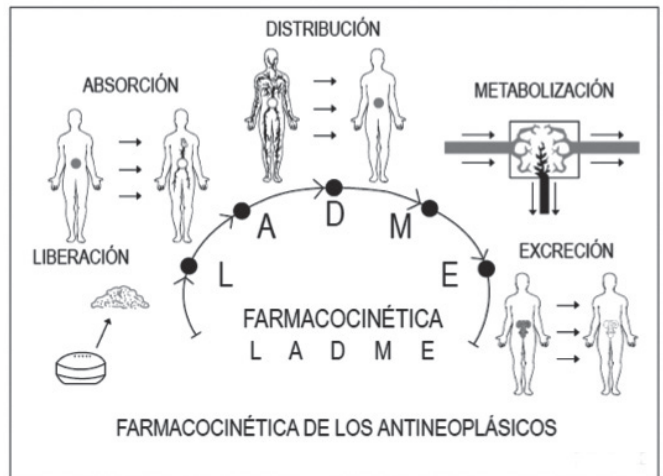
La farmacocinética explica los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos relacionados con el tiempo que permanece el fármaco en el organismo o en uno o más de sus compartimientos. Dichos procesos se pueden explicar con el acrónimo LADME (Liberación, Absorción, Distribución, Metabolización, Excreción).

94

4. Absorción

Es el paso de las sustancias a la circulación desde el exterior del organismo. Los principales factores que rigen la absorción de un fármaco hacia el torrente circulatorio son sus propiedades fisicoquímicas y farmacológicas, su formulación y el sitio donde se aplica.

Las principales vías de administración son: bucal, sublingual, rectal, colónica, uretral, vaginal, nasal, conjuntival, epidérmica. Parenteral (subcutánea, intra muscular, intravenosa, intra arterial, intratecal).



5. Distribución

La distribución de un fármaco en todo el organismo depende de su afinidad con los diversos componentes de los tejidos, incluyendo su hidrosolubilidad, liposolubilidad, unión a sustancias extracelulares y captación intracelular.

Los fármacos al llegar al torrente sanguíneo tienden a unirse o fijarse a proteínas (en especial albúminas por su mayor superficie frente a las globulinas). Esta fijación de los fármacos reduce su actividad y aumenta la solubilidad de los fármacos en el plasma.

6. Metabolismo

Los cambios enzimáticos que sufre un fármaco en el organismo suelen causar disminución o pérdida de su actividad farmacológica. El término detoxificación se refiere al resultado de estos cambios metabólicos. Sin embargo, no es la única posibilidad: puede formarse un metabolito farmacológicamente activo a partir de un precursor inactivo o pro-droga; o los metabolitos de un fármaco pueden tener una acción farmacológica diferente de la del producto original.

95

El principal órgano relacionado con el metabolismo de los fármacos es el hígado, y muchos son sustratos para sistemas enzimáticos microsómicos de los hepatocitos. Riñón, pulmones, mucosa intestinal, plasma y tejido nervioso también contienen enzimas metabolizantes de fármacos importantes.

Los fármacos pueden sufrir dos tipos de transformaciones metabólicas:

Reacciones de fase I

Son las que causan un cambio en la molécula del fármaco. Por ejemplo oxidación, reducción e hidrólisis.

Oxidación:

Donde hay adición de oxígeno o pérdida de hidrogeniones. Entre las clases de oxidación tenemos:

- Oxidación propiamente dicha, como en el caso de la clorpromazina, que pierde su acción tranquilizante cuando se oxida.
- Hidroxilación, como con el fenobarbital que pierde su acción hipnótica cuando se oxida en el organismo para generar para-hidroxifenobarbital.
- Desalquilación, como cuando la fenacetina se transforma en N-acetil-p-aminofenol que es analgésico y antipirético.

Reducción:

Donde hay pérdida de oxígeno o aumento de hidrogeniones. Se observa en casos de aldehídos, cetonas, compuestos azoicos y ésteres del ácido nítrico y por lo general activan un compuesto. Este es el caso de la sulfacrisoidina inactiva in vitro; que en el organismo se reduce a sulfanilamida, un quimioterápico antibacteriano.

Hidrólisis:

Descomposición de una sustancia por intermedio del agua. Así sucede con la procaina, un anestésico local, que en el torrente circulatorio se hidroliza formando ácido para-aminobenzoico y dietilamino etanol, que son inactivos.

Reacciones de fase II

Son aquellas en las cuales se forma un conjugado con un fármaco (o su metabolito producido en la reacción de la fase I).

Denominada también síntesis es la combinación de una droga con otras sustancias que se forman en el organismo constituyendo el proceso más claro de detoxificación, lo que da origen a sustancias ionizadas y que por lo general son ácidos de fácil excreción por el riñón. Por ejemplo: conjugados glucurónidos, conjugados de sulfato, conjugados de acetilo, conjugados de aminoácidos, conjugados de metilo.

7. Eliminación de los fármacos

La principal vía de eliminación de fármacos y sus metabolitos es la orina; la siguiente en importancia son las heces. Las sustancias volátiles se eliminan principalmente por el aire espirado. Las pérdidas de fármacos por secreciones externas son insignificantes (sudor, leche).

Los principales mecanismos relacionados con la excreción urinaria son:

Filtración glomerular: el paso de un fármaco (o su metabolito) al filtrado glomerular depende de su peso molecular y su concentración en el agua del plasma. La unión a las proteínas retrasa su filtración. La supresión de la unión a las proteínas la facilita.

Secreción tubular: las células de los tubos contorneados proximales transportan activamente una gran variedad de sustancias del plasma a la orina. Aparte de los mecanismos de transporte específicos (por ejemplo para la glucosa y los aminoácidos), hay dos sistemas de transporte relativamente inespecíficos; uno para aniones y otro para cationes.

Resorción tubular o reabsorción tubular. Hay mecanismos de transporte específicos para la recaptación hacia el plasma de diversos constituyentes de la orina tubular, pero la mayor parte de fármacos que se reabsorben pasan a través del epitelio tubular distal por difusión pasiva.



La vía de eliminación es la pulmonar a través del epitelio alveolar. Es importante ya que aquí se excretan las drogas tipo gas o líquidos volátiles y aún otras drogas en base a su liposolubilidad y a una gradiente de presión. La eliminación por vía pulmonar es rápida.

8. Principios básicos de farmacodinámica

97

Acción y efecto de las drogas

Denominamos ACCIÓN a la condición previa que da origen al efecto; y EFECTO a las alteraciones de las funciones de una estructura o un sistema sobre el que actúa una droga. Es importante indicar que muchas veces el efecto se produce en un lugar distante del sitio de acción.

Mecanismo de acción

Es el proceso íntimo celular que explica la acción del medicamento. Cualquier acción metabólica o fisiológica ocasiona un mecanismo de acción. Asimismo, el mecanismo de acción en muchas drogas es aún desconocido.

Selectividad

Es la mayor respuesta o afinidad de una droga por determinada célula o tejido en donde se produce un efecto mayor.

Factores que modifican la acción farmacológica de las drogas

Factores intrínsecos del medicamento

Comprenden todas las características físicas y químicas que el medicamento debe poseer en base al principio activo en el lugar y concentración adecuada para su absorción.

Factores intrínsecos (fisiológicos) del paciente

Edad:

Los niños son una entidad desde el punto de vista farmacocinético diferente del adulto. Los sistemas enzimáticos no están desarrollados de igual manera. Los sistemas de excreción renal hacen que el tiempo de excreción sea mucho mayor que el del adulto, pudiéndose producir fenómenos tóxicos, por lo que en niños y en ancianos o personas con deterioro de la función renal se debe realizar un ajuste de dosis.

Peso:

Depende de la concentración del reaccionante, el peso de la droga y el peso del organismo (a mayor peso, mayor dosis y viceversa). El efecto depende de la cantidad de droga administrada y esto en función del peso que va concomitante con la cantidad de agua (mayor peso, cuanto mayor sea el agua corporal total, mayor es el líquido extracelular, por lo que el medicamento se diluye en mayor volumen, disminuyendo la concentración plasmática por lo que se necesita una mayor dosis. Este principio tiene sus limitaciones en pacientes obesos. Hay medicamentos que son muy hidrosolubles y al haber mayor cantidad de grasa, disminuye el agua corporal, por lo que se concentra mucho más el medicamento, pudiendo aparecer fenómenos tóxicos.

Sexo:

No es un factor que tenga mucha importancia, pero se le considera como tal. En algunos medicamentos como las benzodiacepinas y los barbitúricos, las mujeres son más susceptibles que los hombres, ya que en estos últimos la testosterona aumenta la actividad enzimática.

Embarazo:

Existen variaciones farmacocinéticas que acompañan al vaciamiento gástrico alterado así como la filtración glomerular, lo que obliga a reajustes de dosis porque la concentración plasmática del fármaco cae y en muchos casos se prefiere evitar a la embarazada la administración de fármacos.

Ritmo cardíaco o biorritmo:

Muchas funciones biológicas varían en las horas del día. Por ejemplo, la temperatura corporal no es la misma a todas horas del día; la sensibilidad del sistema nervioso central cambia durante el día y la presión arterial al variar influye sobre el efecto del medicamento. Esto se puede observar cuando se administran los hipnóticos de noche; a estas horas los individuos son más susceptibles que de día debido al sueño, que normalmente se da en esas horas. El biorritmo se pone de manifiesto asimismo cuando los individuos viajan de un continente a otro o de un país a otro en el cual hay cambios bruscos en el horario.

Factores farmacológicos**Dosis:**

es la cantidad de droga o agente terapéutico que se administra una sola vez a un ser vivo para producir un efecto determinado. Por ejemplo: la atropina administrada en dosis bajas produce estimulación del vago y por tanto bradicardia. Si se administra en dosis más elevadas inhibe el mismo produciendo taquicardia. La morfina en dosis elevadas actúa como un potente depresor del centro bulbo respiratorio pudiendo producir la muerte; mientras que en dosis normales se la utiliza en casos de asma cardíaco ó en cuadros agudos de disnea.

Absorción y excreción de las drogas:

la absorción general de las drogas varía en su intensidad proporcionalmente a la velocidad de su

absorción. Por ejemplo: si la vía de administración del sulfato de magnesio la hacemos por vía oral, el mismo provoca distensión del tubo intestinal, aumento del peristaltismo y por ende, acción purgante. Si lo hacemos por vía endovenosa la acción del mismo es de un anestésico general. En lo que al tiempo de absorción se refiere, es mayor en ayunas. Hay que tener en cuenta el momento del día en que se administran los fármacos (un hipnótico tiene mejor efecto en las noches); y tener mucho cuidado con los fenómenos de acumulación (como con los digitálicos).

Tolerancia:

es una resistencia exagerada e inusitada del individuo, de carácter duradero a responder a dosis

ordinarias de una droga. Esta puede ser de varios tipos: de especie (conejo a la atropina por poseer la enzima atropinasa); individual; adquirida o de adaptación y cruzada.

Taquifilaxia:

es un fenómeno particular de tolerancia que se desarrolla rápidamente en el transcurso de experimentos agudos de laboratorio y que es también rápidamente reversible.

Mecanismos de acción de los fármacos

El mecanismo de acción de un fármaco puede considerarse en los cuatro niveles siguientes:

1. Sistemas corporales
2. Componentes tisulares
3. Células constituyentes
4. Moléculas

Es así pues que, la frase “mecanismo de acción” tiene por tanto, diferentes significados según su nivel de complejidad (es decir, sistémico, tisular, celular y molecular).

Por ejemplo, el propanolol es un fármaco útil para tratar la angina de pecho, un trastorno resultante de isquemia relativa (es decir, de flujo sanguíneo insuficiente) en una porción del corazón:

A nivel sistémico, el propanolol reduce la respuesta normal del corazón al aumento de actividad del sistema nervioso simpático, esto es, un aumento de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de contracción.

A nivel tisular, el propanolol es inotrópico y cronotrópico en sentido negativo (reduce la fuerza contráctil y la frecuencia cardíaca, respectivamente) como consecuencia de bloquear las acciones de los neurotransmisores liberados por el sistema nervioso simpático cardíaco.

A nivel celular, el propanolol impide la elevación del adenosín mono fosfato cíclico (AMPC) intracelular, la fosforilación de proteínas, la movilización del Ca^{2+} y el metabolismo oxidativo inducidos por la actividad del sistema nervioso simpático.

A nivel molecular, el propanolol actúa mediante antagonismo competitivo, reversible, de la unión de adrenalina y noradrenalina a los receptores beta 1 adrenérgicos.

Blancos moleculares de los fármacos

Para producir un efecto, un fármaco tiene que interaccionar, en primer lugar, con una diana molecular: proteolipídico de una membrana celular, y también hay otros fármacos que actúan directamente sobre los ácidos nucleicos.

La diana de la mayoría de los fármacos es una proteína; no obstante, para algunos es un componente macromolecular lipídico.

El tipo más frecuente de proteínas con las que interaccionan los fármacos son receptores, canales iónicos, enzimas y moléculas transportadoras.

Se puede concluir que las dianas o blancos moleculares de los fármacos son:

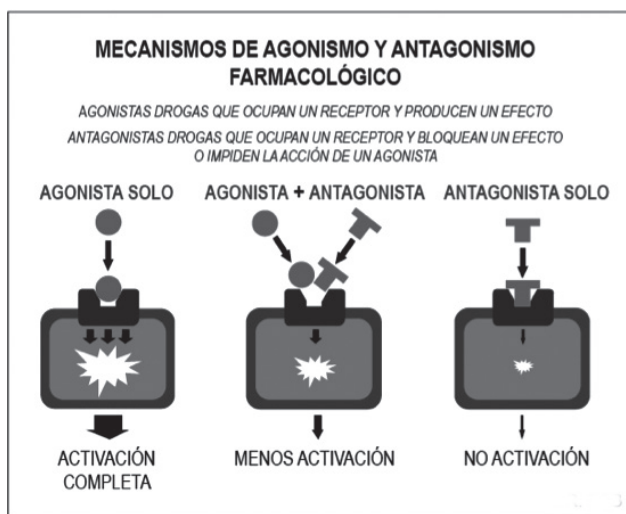
- Receptores
- Enzimas
- Moléculas portadoras (cotransportadores o antitransportadores)
- Canales iónicos (accionados por ligando o accionados por voltaje)
- Dianas peculiares (iones metálicos, proteínas del surfactante, contenidos gastrointestinales)
- Ácidos nucleicos

Es importante pues, tener en cuenta tres conceptos fundamentales:

Afinidad: es la tendencia a unirse a receptores.

Eficacia: es la relación entre la ocupación de receptores y la capacidad para iniciar una respuesta en los niveles molecular, tisular y sistémico.

Actividad intrínseca: es la capacidad de un sólo complejo fármaco - receptor para evocar una respuesta.



DIANAS MOLECULARES DE LOS FÁRMACOS

RECEPTOR	Componente del organismo con el que interacciona el fármaco, modulando las funciones ya existentes
ENZIMA	Molécula de naturaleza proteica y estructural que cataliza reacciones químicas
MOLÉCULAS PORTADORAS	Acoplan el transporte de un ión a favor de gradiente de concentración, con el movimiento de otra sustancia que va en contra de su gradiente
CANALES IÓNICOS	Proteínas transmembrana que permiten el paso selectivo de iones
DIANAS PECULIARES	Moléculas biológicas de naturaleza protéica que sirven de lugar de reconocimiento de sustancias endógenas
ÁCIDOS NUCLEICOS	Receptores intracelulares que interaccionan con el ADN, reconocen secuencias de bases que activan genes específicos, aumenta o disminuyen la síntesis de proteínas específicas

101

Agonismo

Es la producción de una respuesta molecular y celular a una interacción entre un fármaco (agonista) y un receptor al que activa. La actividad intrínseca de un agonista completo se define como igual a 1.

Agonismo parcial

Tiene lugar cuando un fármaco interacciona con un receptor y produce en promedio una respuesta molecular menor que 1. La actividad intrínseca molecular media está comprendida entre 0 y 1.

Antagonismo

Se produce cuando un fármaco interacciona con un receptor para inhibir la acción de un agonista. La actividad intrínseca molecular es 0.

Agonismo inverso

Tiene lugar cuando un fármaco interacciona con un receptor para reducir su nivel de reposo de actividad molecular. La actividad intrínseca molecular es igual a -1.

Agonismo inverso parcial

Tiene lugar cuando un fármaco interacciona con un receptor para reducir su nivel de reposo de actividad molecular. La actividad intrínseca molecular está comprendida entre 0 y 1.

Canales iónicos accionados por voltaje y por receptor

Los canales iónicos desempeñan un importante papel como dianas moleculares de los fármacos (y en muchos casos, como componentes de transducción). Los canales iónicos son proteínas que se extienden a través de la membrana (proteínas "trans-membrana") y permiten el paso selectivo de iones específicos cuando el canal se abre.

El paso de iones tiene lugar cuando la estructura molecular del canal lo permite. La estructura molecular define por tanto el estado de éste que puede ser:

Canal en reposo: es decir, cerrado, pero susceptible de abrirse en respuesta a un estímulo.

Estado activado: abierto.

Estado inactivado: es decir, cerrado, pero no susceptible de abrirse en respuesta a un estímulo.

Interacciones farmacológicas con canales de Na⁺

Los canales de sodio de neuronas, músculo cardíaco y músculo esquelético difieren ligeramente en estructura y composición de proteínas. Los fármacos que dificultan la apertura del canal de sodio durante la despolarización de la membrana suelen denominarse bloqueantes de canales de

Na⁺ y, en cierta medida, discriminan entre los diferentes subtipos.

Por ejemplo, la tetrodotoxina (una toxina que se encuentra en el pez globo, en algunas salamandras y en un tipo de pulpo) puede bloquear los canales de sodio en las neuronas y el músculo esquelético a concentraciones tan bajas como 10 nM, pero la concentración necesaria para bloquear los canales de sodio del músculo cardíaco es 100 veces mayor.

Los anestésicos locales y los fármacos antiarrítmicos de la clase I bloquean los canales de sodio.

Anestésicos locales como la lidocaína y la bupivacaína pueden tener alguna selectividad relativa para la forma neuronal del canal de sodio, pero esta selectividad no es muy notable. Las pruebas actuales indican que la mayoría de los anestésicos locales interaccionan con la localización de reconocimiento del ligando sobre la superficie intracelular del canal y que el fármaco tiene que acceder al espacio intracelular para alcanzar su lugar de acción.

Este mecanismo difiere del de la tetrodotoxina, molécula altamente cargada que accede a su lugar de reconocimiento de ligando cerca de la superficie extracelular del canal.

Actualmente se cree que los fármacos antiarrítmicos de la clase I, empleados para tratar ciertas formas de arritmia cardíaca, interaccionan principalmente con un lugar de reconocimiento de ligando de localización intracelular. Parecen dividirse en tres clases (clases Ia, Ib y Ic), según la forma en que su actividad depende del estado del canal iónico y de la cinética aparente de unión y disociación (llamada desunión en este contexto) con el canal en sus tres estados.

Interacciones farmacológicas con los canales de Ca²⁺

Al menos cuatro tipos de canal de calcio en la membrana plasmática permiten selectivamente la entrada de iones de calcio en las células. Estos canales de calcio se encuentran en muchos tipos diferentes de tejidos. El mejor caracterizado y más importante desde el punto de vista clínico es el canal de calcio de tipo L (del inglés large, grande) que se abre durante la despolarización y después se inactiva (más despacio que el canal de sodio), mediante accionamiento dependiente del voltaje. Es el canal de calcio predominante en el músculo cardíaco y el músculo liso, y es bloqueado por diversos fármacos importantes en clínica.

Hay tres clases comunes de antagonista de Ca²⁺ de tipo L clínicamente importantes:

- Los derivados de la benzodiacepina (por ejemplo el diltiazem).
- Las fenetilalquilaminas (por ejemplo el verapamilo).
- Las 1,4 dihidropiridinas (por ejemplo nifedipino, amlodipino).

Otros tipos de canales de calcio, a saber N, P y T pueden ser bloqueados selectivamente por diversos compuestos, en especial por péptidos obtenidos a partir de ciertos venenos de moluscos. Pueden surgir fármacos originales con eficacia farmacoterapéutica en seres humanos a partir del bloqueo selectivo de esos canales.

Interacciones farmacológicas con los canales de K⁺

La apertura con acción selectiva para el potasio conduce a la generación de corrientes dirigidas hacia fuera (hiperpolarizantes). Hay muchos tipos de canales de potasio y constituyen un grupo muy heterogéneo, en lo que se refiere a su dependencia de voltaje y tiempo y a su accionamiento por ligando.

Hay más de diez tipos diferentes, cuya expresión varía según el tipo de tejido. A su vez, algunos tejidos expresan numerosos tipos.

Otros canales iónicos accionados por voltaje

Aunque la mayoría de la bibliografía científica sobre canales iónicos se ha concentrado en los canales de cationes (sodio, calcio y potasio), recientemente se ha hecho más evidente que existen canales accionados por voltaje para aniones, por ejemplo el Cl⁻. Los canales de cloruro se encuentran tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Algunos no son selectivos para un sólo ion, como por ejemplo el canal que permite el flujo iónico de los iones sodio y calcio en el corazón.

Es así que podemos indicar que los receptores se pueden reunir en cuatro grandes superfamilias, a saber:

1. Canal accionado por receptor
2. Receptores ligados a proteínas G
3. Receptores que son enzimas
4. Receptores ligados al ADN

Otra vía de eliminación es la biliar y la fecal. Cuando algunos medicamentos son vertidos por la bilis a la luz del intestino pueden eliminarse por las heces o reabsorberse por el riñón. Algunos metabolitos conjugados en el intestino por acción de enzimas bacterianas o intestinales sufren procesos de hidrólisis lo que deja libre a la droga activa, la que nuevamente es absorbida, prolongando la acción del medicamento.

Otras vías de excreción menor las constituyen el sudor, la saliva, las lágrimas y aún la leche materna (algunos medicamentos excretados por esta vía pueden ser fuente de intoxicación para el lactante).

Principios farmacológicos para el tratamiento antineoplásico

La estrategia para el descubrimiento de fármacos antineoplásicos ha sufrido una transformación espectacular en los últimos 15 años, con base en gran medida en avances en la comprensión sobre las bases moleculares de la transformación maligna.

La mayor parte de los fármacos descubiertos de este modo interactúan con el DNA o sus precursores, inhibiendo la síntesis de nuevo material genético y ocasionando el daño amplio al DNA en células normales y malignas.

Los compuestos utilizados en quimioterapia de enfermedades neoplásicas son muy variados en estructura y mecanismos de acción, lo que incluye fármacos alquilantes; antimetabolitos análogos del ácido fólico, de la pirimidina y de la purina; productos naturales; hormonas y antagonistas de hormonas y diversos fármacos dirigidos a objetivos moleculares específicos.



Ilustración 6: Paul Ehrlich

Es esencial la comprensión amplia de su farmacología, lo que incluye sus interacciones medicamentosas y farmacocinética clínica para su uso seguro y eficaz en seres humanos.

El tratamiento antineoplásico tiene dos distintos objetivos:

- Control local por medio de cirugía y radioterapia.
- Erradicar enfermedad sistémica: quimioterapia, inmunoterapia, hormono terapia y terapias blanco.

El término quimioterapia fue acuñado por Paul Ehrlich cerca de la década de 1920, en la búsqueda de compuestos que actuaran como bolas mágicas en el tratamiento de infecciones bacterianas.

Los agentes alquilantes fueron las primeras drogas quimioterapéuticas y nacieron de la observación del efecto supresor de médula ósea del gas mostaza en soldados expuestos en la segunda Guerra Mundial. Estos compuestos fueron aplicados a pacientes con leucemias y se obtuvo respuestas dramáticas.

El requisito inicial para la acción del fármaco es la adecuada liberación del fármaco en su sitio de destino. Esto depende en gran medida del flujo de sangre en el lecho del tumor y las características de difusión de la droga en el tejido. Sin embargo, la entrega también puede estar influenciada por el grado de unión a proteínas plasmáticas, para los medicamentos administrados por vía oral, por la absorción, efecto de primer paso del metabolito en el hígado y la activación por diversos mecanismos.

El flujo de sangre a través de un lecho capilar es directamente proporcional a la diferencia de presión arteriovenosa e inversamente proporcional a las resistencias geométricas y viscosas. La resistencia geométrica de flujo de sangre aumenta con el aumento de tamaño del tumor, un factor que puede limitar la administración de fármacos y oxígeno a los tumores grandes, y por lo tanto disminuir la eficacia del tratamiento con quimioterapia. La ruta más común de la administración del fármaco para el tratamiento, tanto de la enfermedad localizada como diseminada, es por infusión IV, que por definición hace 100% del fármaco disponible en la sangre.

La entrega del fármaco a la célula diana también depende de la velocidad de eliminación de la sangre. La excreción, ya sea por los riñones o por la vía biliar, constituye un mecanismo de eliminación importante. Además, muchos fármacos se transforman por el metabolismo a metabolitos inactivos o menos eficaces. La unión a las proteínas plasmáticas también puede disminuir eficazmente la concentración de fármaco libre, que está disponible para la entrada en las células diana, a una pequeña fracción de la concentración total en la sangre.

Consideraciones farmacocinéticas

Como se ha descrito en párrafos anteriores, se debe tomar en consideración diferentes variables biométricas y su correlación, positiva o negativa, con la variabilidad en la farmacocinética de la dosificación de los fármacos antineoplásicos. Por lo tanto se evidencia que otros factores pueden ser importantes para explicar la alta variabilidad observada en los parámetros determinantes de su dosificación individualizada y de su respuesta (efectividad y seguridad). Entre estos parámetros cabe destacar los siguientes:

- El área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática-tiempo.
- El aclaramiento corporal del fármaco.
- La concentración plasmática en estado estacionario.
- La concentración plasmática pico.
- El tiempo de exposición corporal al fármaco por encima de un valor diana de concentración del fármaco en plasma.

Estas variables farmacocinéticas diana u objetivo representan, por una parte, una medida indirecta de la disposición del fármaco en el organismo, como por ejemplo el valor de la concentración plasmática (total o libre), en estado estacionario o no; también lo representa la exposición sistémica al fármaco por medio del valor de AUC del fármaco total o libre y, finalmente, proporcionan conocimiento sobre la relación existente entre la concentración plasmática del fármaco y su velocidad de eliminación por los órganos correspondientes, según el valor del aclaramiento corporal del fármaco (Cl).

En consecuencia, las estrategias para la mejor caracterización del comportamiento farmacocinético de los fármacos antineoplásicos en el organismo (absorción, distribución, metabolismo, excreción e interacciones farmacológicas) son una meta fundamental durante el proceso de su desarrollo clínico porque optimizan la respuesta en el paciente oncológico.

El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) de los fármacos (total, libre o unido a glóbulos rojos) es, posiblemente, el parámetro farmacocinético o predictor farmacocinético más frecuentemente utilizado por su demostrada correlación con la efectividad, con la toxicidad o con ambas respuestas, para diferentes antineoplásicos.

La respuesta de los fármacos antineoplásicos, tanto en términos de efectividad como de toxicidad (seguridad), no siempre se relaciona con el AUC o con el aclaramiento corporal total, particularmente cuando se trata de profármacos porque la adaptación de la dosis con éste único parámetro puede generar sesgos importantes en el cálculo.

Consideraciones farmacodinámicas

El balance entre eficacia y toxicidad en el paciente oncológico, establecido a partir de las concentraciones plasmáticas de los fármacos, presenta comportamientos específicos respecto de otras enfermedades, porque las diferencias de concentración que determinan la sensibilidad entre las células tumorales y las células normales son muy estrechas. Aún cuando la generalización en este contexto se acompaña de una carga importante de empirismo, excepto cuando se dispone de un modelo validado, cabe señalar algunas de las exigencias básicas para su asunción.

Se conoce una concentración umbral extracelular para cada tejido u órgano diana que debe superarse para garantizar su respuesta.

Cada tejido u órgano presenta un tiempo umbral de exposición que debe excederse para que aparezca el efecto y que no es independiente de la concentración extracelular.

Los valores umbral de concentración y tiempo varían ampliamente según su diana terapéutica.

Desde estas premisas, la disponibilidad de la concentración plasmática de los fármacos y la estimación de los correspondientes parámetros farmacocinéticos, permite definir su correlación con la respuesta fármaco- dinámica de modo que para algunos antineoplásicos es el AUC posiblemente el parámetro mejor estudiado desde el punto de vista farmacodinámico y de hecho se conocen relaciones bien documentadas con la predicción de la respuesta, mayoritariamente de toxicidad, al ser su medida mucho más objetiva, temprana y fácil de cuantificar que la medida de la eficacia clínica, generalmente más diferida en el tiempo.

9. Intensidad de dosis

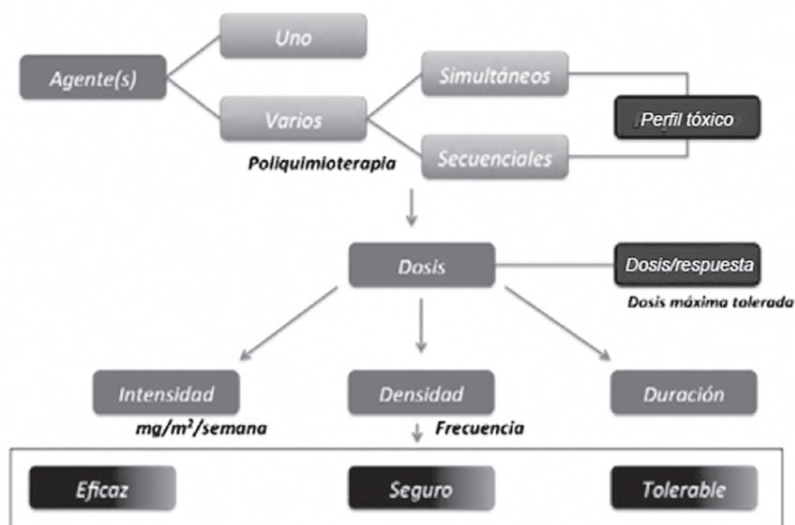
Uno de los principales factores que limitan la capacidad de la quimioterapia y la radiación para lograr la cura es la dosificación eficaz. La curva de dosis-respuesta en los sistemas biológicos es generalmente sigmoideal, con un umbral, una fase de latencia, una fase lineal, y una fase de meseta. Para la quimioterapia y radiación, la selectividad terapéutica es significativamente dependiente de la diferencia entre las curvas de dosis-respuesta de los tejidos normales y los tejidos tumorales.

107

En modelos experimentales in vivo, la curva de dosis-respuesta es por lo general empinada en la fase lineal, y hay una reducción en la dosis cuando el tumor está en la fase lineal de la curva dosis-respuesta. Esto casi siempre resulta en una pérdida en la capacidad de curar el tumor de manera efectiva y una reducción en la actividad antitumoral.

La mielosupresión y particularmente neutropenia y complicaciones asociadas, incluso neutropenia febril, siguen representando la principal toxicidad limitante de dosis de quimioterapia contra el cáncer.

Las complicaciones por la neutropenia, están asociadas a una elevada morbilidad, mortalidad y costos, además de reducciones y retrasos en dosis y frecuencia. La reducción de la intensidad de la dosis de tratamiento potencialmente puede poner en peligro el control de la enfermedad y la supervivencia a largo plazo en las neoplasias sensibles y potencialmente curables.



Los factores de crecimiento o factores estimulantes de colonias (CSF) mieloide, han demostrado reducir la incidencia, duración y gravedad de los acontecimientos neutropénicos y representan una alternativa a la atenuación de dosis de quimioterapia. Otras causas de la reducción de las dosis y los retrasos en el tratamiento incluyen anemia y la fatiga asociada, trombocitopenia y el riesgo asociado de hemorragia, así como numerosas toxicidades no hematológicas, tales como náuseas, vómitos, mucositis y la disfunción renal.

El concepto de intensidad de la dosis fue propuesto por Hryniuk et al., quien definió intensidad de la dosis como la cantidad de fármaco liberado por unidad de tiempo. Específicamente, esto se expresó como miligramos por metro cuadrado por semana, independientemente de la programación o vía de administración.

La intensidad de la dosis de cada régimen de medicamentos se determina entonces basándose en el período de tiempo en que se administra el programa de tratamiento.

Eventualmente la intensidad de la dosis propuesta inicialmente en el régimen de tratamiento, difiere de la intensidad de la dosis recibida, lo que refleja un impacto directo de las reducciones de dosis y retrasos en el tratamiento impuestas en la práctica real. Una relación positiva entre la intensidad de la dosis y la tasa de respuesta ha sido documentada en el tratamiento de varios tumores sólidos, que incluyen el cáncer avanzado de ovario, de mama, de pulmón, de colon así como linfomas.

Un ejemplo de este concepto que evidencia el impacto en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, es el presentado por Bonadonna en un estudio de 386 pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos en las que a mayor intensidad de dosis se observó mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Por lo tanto, el concepto de intensidad de dosis hace referencia a la eficacia de un esquema de tratamiento de quimioterapia.

10. Densidad de dosis

A pesar del avance de las terapias dirigidas en cáncer de mama metastásico, la quimioterapia sigue siendo de importancia fundamental.

A una mayor dosis hay una mayor eficacia. En la enfermedad metastásica, la preservación de la calidad de vida es igualmente importante. Debido a esto, los regímenes semanales son una piedra angular en el tratamiento de la enfermedad metastásica. Los taxanos tales como paclitaxel o paclitaxel-nab así como antraciclinas se utilizan a menudo en el tratamiento paliativo en dosis fraccionadas.

Otros avances para aumentar la densidad de dosis han dado lugar al concepto de horarios metronómicos diarios con fármacos quimioterapéuticos orales como ciclofosfamida, capecitabina, o vinorelbina. La quimioterapia metronómica afecta la angiogénesis del tumor y también debilita las células T reguladoras, inmunosupresoras, habiendo un mejor control de la progresión del tumor. Los regímenes semanales o diarios de dosis densas son un compromiso razonable entre eficacia y toxicidad para mejorar el índice terapéutico. Esto es más importante para el tratamiento de la enfermedad crónica en la que la paliación y la preservación de la calidad de vida son vitales.

11. Bibliografía

1. Buxton ILO. 2007. Farmacocinética y Farmacodinámica. En: Brunton LL; Lazo JS, Parker KL, ed. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11ma Edición. McGraw - Hill. México. pp: 1 - 39.
2. Lanfear DE, Mcleod HL. 2007. Pharmacogenetics: Using DNA to Optimize Drug Therapy. Am Fam Physician; 76: 1179 - 82.
3. Mark von Zastrow (2012). Receptores para fármacos y farmacodinámica. En Bertram G. Katzung (12 ed). Farmacología básica y clínica (p 15 - 6). México DF. México. The McGraw-Hill Companies, Inc.
4. Richard A. Harvey. (2012). Farmacología (5 Ed). España: Lippincott Williams & Wilkins
5. Bruce A. (2012). Principios de tratamiento antineoplásico. En Goodman & Gilman's (12 ed). The Pharmacological Basis of Therapeutics. (p 1667-69). México DF. México: The McGraw-Hill Companies, Inc.
6. William k. Plunkett Jr. Mark R. (2010). Pharmacology. En Holland-Frei (8 ed). Cancer medicine. Shelton, Connecticut: People's medical publishing house.
7. Lyman GH. Impact of Chemotherapy Dose Intensity on Cancer Patient Outcomes J Natl Compr-Canc Netw 2009;7:99-108
8. Gary H. Lyman, MD, MPH, FRCP (EDIN) Chemotherapy Dose Intensity and Quality Cancer Care. Review Article | December 01, 2006 | Oncology Journal, Cancer Complications, Palliative and Supportive Care. <http://www.cancernetwork.com/oncology-journal/chemotherapy-dose-intensity-and-quality-cancer-care>
9. Alberto P. Dose intensity in cancer chemotherapy: definition, average relative dose intensity and effective dose intensity. Bulletin of Cancer. 1995;82 Suppl 1:3s-8s.
10. Schmidt M. Dose-Dense Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer: Shortening the Time Interval for a Better Therapeutic Index Breast Care 2016;11:22-26

5

Ángel Parrales Cevallos
Edwin Cevallos Barrera
Yuri Alejandra Betancourt

Administración de fármacos antineoplásicos

Bombas y dispositivos

Prevención y complicaciones

1. Introducción

La cirugía sigue siendo el método terapéutico que ofrece, en forma aislada, la mejor oportunidad de curación y juega el papel más importante de la oncología. Este papel tiene significación histórica, ya que hasta el desarrollo de la radioterapia a principios del siglo pasado y del manejo sistemático con drogas y hormonas iniciado hace seis décadas, la cirugía fue el único método efectivo en el tratamiento del cáncer.

Actualmente, con el advenimiento de la tecnología y el desarrollo de nuevos fármacos para el manejo del cáncer, es necesario conocer qué tipo de sustancias son aquellas y cuál es el cuidado que debe tener el personal de salud al manejar estos nuevos fármacos.

Dentro de los fármacos usados en las quimioterapias se encuentran los citostáticos, los que se pueden definir como sustancias citotóxicas. Este mecanismo hace que, a su vez, sean por sí mismas carcinógenas, mutágenas y/o teratógenas.

El buen resultado obtenido por los fármacos citostáticos en el tratamiento de patologías oncológicas ha provocado un aumento de su utilización en los últimos años. De forma paralela a su uso, también ha aumentado la preocupación por los riesgos que implica su manejo.

Conociendo estas características es imprescindible que se conozca cuál debe ser el manejo adecuado desde su preparación, administración, su correcta eliminación y la profilaxis, en caso de extravasación.

ANTINEOPLÁSICO:

Se puede definir como fármacos capaces de inhibir o impedir el crecimiento desordenado de las células tumorales, alterando la división celular y por ello son activos frente a células que se multiplican más rápidamente. Este mecanismo hace que, a su vez, sean por sí mismas carcinógenas, mutágenas y/o teratógenas. Por estos motivos este tipo de fármacos se usan en el tratamiento farmacológico (quimioterapia) de enfermedades neoplásicas, como terapia única o asociada con otras medidas: cirugía, radioterapia, hormonoterapia, o inmunoterapia.

2. Clasificación

Desde el punto de vista farmacológico se pueden clasificar a los citostáticos de diferentes formas, dependiendo de sus características, aunque la más habitual está basada en sus mecanismos de acción:

Agentes alquilantes:

Son sustancias muy reactivas, que bloquean la función biológica del ADN. La mayoría se administra por vía intravenosa. Los de uso más habitual son: Mecloretamina, Ciclofosfamida, Melfalán, Tiotepa, Carmustina, Estreptozotocina, Dacarbacina.

Antimetabolitos:

Producen inhibición de la síntesis de las bases nitrogenadas y el ADN por un bloqueo enzimático a través de sustancias análogas a los metabolitos habituales. Pueden usarse por vía oral, intramuscular e intravenosa. Los más importantes son: Metotrexate, Citarabina, 5-Fluorouracilo.

Antibióticos antitumorales:

Son antibióticos que actúan sobre el ADN o el ARN inhibiendo su duplicación o transcripción. En este grupo se encuentran: Bleomicina, Mitomicina, Dactinomicina.

Alcaloides de las plantas:

Los alcaloides de la vinca detienen la mitosis porque impiden la formación del huso acromático. Son fármacos muy tóxicos, por lo que no pueden ser manejados fuera del ambiente hospitalario. Incluyen: Vimblastina, Vincristina, Vindesina, Etopósido.

Agentes varios:

Son un grupo de fármacos de difícil clasificación. Entre ellos están los derivados del platino como el Cisplatino o el Carboplatino.

Los citostáticos, por alterar el funcionamiento celular, son fármacos citotóxicos aunque no los únicos, ya que existen otros medicamentos como, por ejemplo, la pentamida o la ribavirina, que también son tóxicos para el metabolismo celular y requieren medidas específicas de prevención.

FUENTE DE EXPOSICIÓN Y EFECTOS SOBRE LA SALUD

Los agentes citostáticos se usan principalmente para el tratamiento de procesos oncológicos. Así los trabajadores pueden estar expuestos durante la fabricación, preparación, distribución o transporte interno, administración, tratamiento de contaminaciones accidentales y derrames, o eliminación de los residuos procedentes de las actuaciones anteriores, y excretas. Se pueden poner en contacto con el personal a través de la piel y mucosas, de forma inhalatoria, por vía oral y parenteral.

115

Las vías de penetración de estas sustancias son:

Inhalación de los aerosoles y micro gotas:

Éstas se desprenden durante la preparación de las soluciones de citostáticos y durante su administración, o por rotura de ampollas, al purgar el sistema, al retirar la aguja de un vial, al inutilizar agujas usadas, etc.

Por contacto directo

Por penetración del medicamento a través de la piel o de las mucosas. Durante la manipulación de residuos, contacto con excrementos de pacientes, etc.

Por vía oral:

Ingestión de alimentos, bebidas, cigarrillos contaminados. Es la vía menos frecuente.

Por vía parenteral:

Por introducción directa del medicamento a través de pinchazos o cortes producidos por rotura de ampollas.

Los efectos sobre la salud de los trabajadores pueden ser locales e inmediatos, asociados a exposiciones accidentales, cutáneas o mucosas, o sistémicos o a largo plazo producidos por exposiciones continuas y repetidas a bajas dosis por vía cutánea, mucosa, inhalatoria, etc.

Efectos locales: se producen como consecuencia de vertidos, cortes con material contaminado o accidentes que ponen en contacto la piel o mucosa con el citostático. En función del fármaco utilizado pueden producirse irritación local (citotóxicos irritantes) o ulceración y posterior necrosis en la zona (citotóxicos vesicantes). Otros pueden provocar alergias (citotóxicos alérgicos).

Efectos sistémicos: se producen en un periodo largo de tiempo por exposiciones repetidas a bajas dosis, y por ello es muy difícil demostrar epidemiológicamente la relación causa-efecto entre la exposición laboral a estos fármacos y los efectos sistémicos. Sin embargo, aunque existen divergencias entre distintos autores por las dificultades que plantea su estudio, se puede considerar

que los fármacos citostáticos son potencialmente mutagénicos, teratogénicos y carcinogénicos. En lo que se refiere a la producción de efectos sistémicos no todos los citostáticos son iguales de agresivos y, según los estudios realizados, los que tienen mayor potencial carcinogénico y teratogénico son los agentes alquilantes y los derivados de la vinca, y los menos agresivos los antimetabolitos (Metotrexate, Citarabina, Fluoruracilo).

3. Manejo y uso

El manejo de citostáticos es un conjunto de operaciones que comienza en la recepción del medicamento y termina con la eliminación de los residuos. El correcto manejo debe realizarse de modo de asegurar la protección del paciente, del ambiente y del personal de salud encargado de la manipulación de estos fármacos.

RECEPCIÓN

Esta tarea la llevará a cabo personal instruido en la manipulación de citostáticos, así como en las medidas que se tomarán en caso de rotura. Para ello sería recomendable que estos medicamentos vinieran convenientemente identificados del laboratorio como medicamento citostático.

El personal instruido no solo recepta como tal el medicamento citostático, también debe realizar su almacenamiento y circulación por el hospital. El almacenamiento será el adecuado para evitar la caída y rotura de los envases, sin pasar por altas posibles condiciones especiales que requieren algunos de estos medicamentos.

Este lugar será señalizado convenientemente (7). En cuanto a la circulación del fármaco por el hospital, se procurará la protección del personal que los transporte y del ambiente en caso de rotura, para ello, utilizaremos bolsas de plástico rotuladas que indiquen su contenido y envases que protejan al medicamento de posibles roturas.

PREPARACIÓN

Todos los medicamentos citostáticos deben ser dosificados y reconstituidos en un lugar específicamente diseñado para este propósito, siendo lo más apropiado disponer de una unidad centralizada en el servicio de farmacia, dotada de una cabina de flujo laminar vertical de clase II, tipo B (30% aire circulante y 70% aire exterior). Este

tipo de cabina evita la contaminación del lugar de trabajo y la formación de aerosoles, favorece además la asepsia del fármaco. Si no se dispone una de cabina, el lugar de preparación de los citostáticos debe ser de acceso limitado a personal autorizado, destinado exclusivamente a la preparación de este tipo de fármacos. No se debe comer, fumar, masticar chicle, etc. mientras se trabaja. Debe estar aireado; pero sin corrientes de aire, disponer de un lavabo con agua corriente, y tener superficies lisas que permitan mejor su limpieza.

El manipulador tomará las medidas de protección oportunas, que consisten en: lavado de las manos, bata, guantes quirúrgicos, gafas con protectores laterales, mascarilla, etc. Los medicamentos citotáticos pueden presentarse en viales o en ampollas. Las ampollas se deben abrir con una gasa estéril impregnada en alcohol de 70% alrededor del cuello de la misma, para evitar cortes y salpicaduras. Si se presenta en vial, limpiaremos el tapón del vial con alcohol de 70%. Una vez terminados todos los tratamientos, se procederá a la retirada de todo el material que haya dentro de la cabina y todos los residuos de las preparaciones se recogerán en contenedores especiales a prueba de perforaciones. El proceso de preparación de las dosis finalizará con un correcto etiquetado de los envases y jeringas preparadas.

Ilustración 7: Proceso de preparación del vial.



EFECTOS LOCALES DE LOS CITOSTÁTICOS

VESICANTES	IRRITACIÓN LOCAL	POCO IRRITANTES	ALERGÉNICO
Clormetina, Dactinomicina Doxorrubicina Epirubicina Estreptozocina Lomustina Mecloretamina Mitomicina Mitramicin Vinblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina Actinomicina D	Carmustina Dacarbacina Mitoxantrona Tiotepa	Bleomicina Busulfan Carboplatino Ciclofosfamida Cisplatin Citarabina Estramustina Etoposido Fludarabina 5-Fluorouracilo Hidroxiurea Ifosfamida Melfalan Metotrexato Paclitaxel	Bleomicina Cisplatino Ciclofosfamida Doxorubicina 5 Fluoruracilo Metotrexato

ADMINISTRACIÓN

Durante la administración del medicamento al enfermo se utilizarán bata y guantes análogos a los de la preparación. Los pasos que se seguirán para la correcta administración del fármaco son: seleccionar el lugar de infusión, administrar 5 ml de suero fisiológico y retirar una pequeña cantidad de sangre para comprobar la integridad de la vena y el flujo, a fin de evitar extravasación. Si se produce extravasación, seleccionar otro lugar evitando un punto distal en la misma vena, después de tomar las medidas oportunas para impedir la extravasación. Administrar el medicamento según prescripción médica vigilando frecuentemente la correcta canalización de la vena durante el paso del fármaco. Si se tienen que administrar varios citostáticos, se debe inyectar primero los vesicantes para que los que sean administrados después los arrastren. Si todos son vesicantes se inyectará primero el que tenga menor cantidad de diluyente. Se separará la administración de dos citostáticos administrando 3-5 ml de suero fisiológico entre ambos. Tras la administración, introducir 10 ml o más de suero fisiológico para lavar el equipo y la vena y evitar la acumulación del fármaco.





Ilustración 8: Sistema de administración de quimioterapia (Implantofix).

Ilustración 9: Filtro especial para administración de quimioterapia.

Ilustración 10: Bombas de infusión de quimioterapia.

EXTRAVASACIÓN

Ante una extravasación debemos seguir los siguientes pasos: suspender inmediatamente la administración sin retirar la aguja, extraer de 3 a 6 ml de sangre para retirar algo del medicamento extravasado. Inyectar por la misma aguja el antídoto recomendado en cada caso, si lo hubiera. Inyectar corticoides (hidrocortisona) por vía subcutánea recomendado en cada caso. Mantener elevada la extremidad para disminuir edemas. Registrar en la historia clínica todos los datos referentes a la lesión y a las medidas adoptadas.

CONTAMINACIÓN

Durante toda la vida del medicamento en el hospital, éste sigue una serie de fases y en cualquiera de ellas puede producirse una contaminación del personal manipulador, del paciente o del ambiente. En estos casos debemos tomar una serie de medidas: en caso de contacto directo con el medicamento, lavar inmediatamente con agua y jabón la zona afectada durante un mínimo de 10 minutos. Si el contacto se produce con los ojos, lavar inmediatamente con abundante agua, durante al menos 15 minutos, y consultar al médico oftalmólogo rápidamente. Si se produce una inoculación accidental en el manipulador, actuar como si se tratara de una extravasación. Si se contaminan los guantes o ropa protectora, se cambiarán inmediatamente y se procederá al lavado de la zona afectada. En caso de derrames por accidentes durante la preparación, se procederá a neutralizar el citostático, si es posible. Los restos se recogerán utilizando paños absorbentes embebidos en neutralizante o agua. El área contaminada se limpiará cuidadosamente con agua y detergente. El personal responsable de la limpieza se vestirá con bata, mascarilla y guantes dobles de cloruro de polivinilo, que aunque ofrecen menor manejabilidad proporcionan mayor protección que los de látex.

4. Tratamiento de los desechos

Se considera residuo citostático al resto de medicamento antineoplásico no apto para su uso terapéutico, a todo el material sanitario de un solo uso que haya estado en contacto con el medicamento (agujas, jeringas, bolsas, guantes, batas, etc.) y a las excretas de los pacientes que han recibido tratamiento con este tipo de fármacos.

121

TRATAMIENTO DE LOS RESIDUOS CITOSTATICOS

Los residuos deben acumularse separados del resto de residuos generados por el hospital y en envases exclusivos para ellos. Todo el material contaminado se desechará en recipientes estancos (contenedores) y a prueba de perforaciones para evitar su fácil apertura. Estos recipientes deberán estar bien rotulados, de forma que adviertan claramente del material que contienen. Estos residuos no deben acumularse en las habitaciones de los enfermos ni en zonas donde se realicen actividades directas con enfermos. Los contenedores serán de polietileno o poliestireno y de un solo uso, de manera que permitan la incineración completa. Además deberán ser resistentes a agentes químicos y materiales perforantes y dispondrán de cierre hermético. Los residuos citostáticos no se pueden reutilizar ni reciclar y han de ser obligatoriamente incinerados a 1000° C en hornos dotados con filtros de alta seguridad (HEPA). La carga del horno se hará sin ninguna manipulación directa de los residuos por parte de los operarios. Si no se pueden incinerar se ha de realizar una destrucción química (mediante neutralizantes químicos) o enterrarlos en un vertedero de residuos peligrosos autorizado por el correspondiente organismo de protección del ambiente.



TRATAMIENTO DE LAS EXCRETAS

Las excretas de los pacientes tratados con citostáticos pueden contener una cantidad elevada del medicamento o de sus metabolitos. Cuando se utilicen para realizar pruebas analíticas, la recogida, almacenamiento y manipulación deberán realizarse con especial precaución. El personal sanitario deberá tomar medidas de protección al eliminar las excretas llevando guantes y bata para evitar la contaminación. Es recomendable que las excretas sean eliminadas, si es posible, a través de sistemas de evacuación independientes del resto de residuos, o bien que las excretas sean tratadas, en función del citostático, con un neutralizante químico antes de ser vertidas a la red de desagües, muy diluidas con agua. También se deben extremar las precauciones cuando se manipulen muestras sanguíneas o fluidos biológicos de pacientes tratados con antineoplásicos. Es conveniente rotularlas con alguna señal que avise de la presencia de citostáticos.

122

5. Prevención

Todas las operaciones de manipulación de citostáticos entrañan un riesgo de exposición para el personal implicado en ellas, y por ello deben registrarse como personal expuesto y estar sometidos a un protocolo de vigilancia y seguimiento.

REGISTRO DEL PERSONAL EXPUESTO

Debe elaborarse un registro de personal profesional expuesto a agentes citotóxicos para estar sometido a una vigilancia especial por parte del servicio de riesgo laboral. Antes de incorporarse a su trabajo, el personal que vaya a manipular estos productos ha de recibir una exhaustiva información oral y escrita sobre los aspectos detallados anteriormente.

tes situaciones: embarazadas y mujeres que deseen quedarse embarazadas. Mujeres durante el puerperio y la lactancia. Personal considerado de alto riesgo (con antecedentes de abortos o malformaciones congénitas). Personal tratado previamente con citotóxicos, con radiaciones ionizantes o ambos.

EXCLUSIÓN DE TRABAJADORES SENSIBLES

Estos fármacos no deben ser manipulados por los profesionales que se encuentren en las siguientes

Personal del que se sospeche daño genético. Personas con antecedentes de alergias a medicamentos citostáticos. El personal manipulador no debe ser expuesto a niveles de radiación superiores a 1 milisievert/año, debido al efecto sinérgico citotóxico de ambos agentes.

VIGILANCIA DE SALUD DEL PERSONAL EXPUESTO

Cada trabajador profesionalmente expuesto deberá disponer de una historia de salud laboral, en la que constarán sus antecedentes personales y laborales, características del puesto de trabajo, examen médico previo, tiempo en el puesto de trabajo, revisiones periódicas, exposiciones accidentales, etc.

PROTECCIÓN OPERACIONAL

La protección personal debe considerarse el último recurso que se debería usar para evitar la exposición del trabajador, pero en la manipulación de estos fármacos es, en muchos casos, la única protección posible.

El equipo de protección individual del personal que maneja citostáticos debe constar de guantes, bata, mascarilla y gafas. Sin embargo, no siempre es necesario el uso de todas estas prendas; hay que valorar la agresividad del fármaco utilizado, si el medicamento está ya preparado y sólo hay que administrarlo o tenemos que reconstituirlo, si estamos ante un derrame del fármaco, etc.

En cada una de estas situaciones se usará el equipo que ofrezca mayor protección valorando el impacto psicológico que puede causar en el paciente la utilización de mascarilla y gafas, etc.

6. Guía del paciente

OBJETIVOS DE LA QUIMIOTERAPIA

Dependiendo del tipo de cáncer que usted tenga y de cuánto haya crecido o se haya extendido, la quimioterapia puede:

- Curar el cáncer

Esto ocurre cuando la quimioterapia destruye tantas células cancerosas que su doctor ya no las puede detectar en el cuerpo.

- Controlar el cáncer

La quimioterapia puede evitar que el cáncer se extienda, o progrese más lentamente. También puede destruir las células cancerosas que se han extendido a otras partes del cuerpo.

- Mejorar los síntomas del cáncer

(esto también se conoce como atención paliativa). Esto ocurre cuando la quimioterapia reduce el tamaño de los tumores que están causando dolor o presión.

FORMAS Y DISPOSITIVOS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS ANTINEOPLÁSICOS

La quimioterapia se puede dar en muchas formas:

Inyección intramuscular

Inyección es la quimioterapia que se inyecta en un músculo de brazos (deltoides), muslos (cuádriceps), o en los glúteos. Esta última, es la más utilizada, por ejemplo Acetato de Leuprolide mensualmente.

Inyección subcutánea

Se puede inyectar debajo de la piel, en tejido celular subcutáneo: brazos, tórax posterior, piernas, abdomen. Un ejemplo de esta vía es los factores estimulantes de colonias o analgésicos.

Intraarterial

Intraarterial ("IA" en inglés) es la quimioterapia que va directamente a la arteria que está nutriendo el cáncer, es decir, que está conectada al órgano que padece el cáncer. Un ejemplo de esta vía es la quimioterapia intraarterial en retinoblastoma con agentes como Melfalán, Carboplatino y Topotecan.

Intraperitoneal

Intraperitoneal ("IP" en inglés) es la quimioterapia que va directamente a la cavidad peritoneal (el área que contiene órganos como los intestinos, el estómago, el hígado y los ovarios). Un ejemplo es el uso de carboplatino en cáncer de ovario.

Tópicamente

La quimioterapia viene en una crema que se puede frotar sobre la piel. Un ejemplo es el uso de Imiquimod o 5 fluoruracilo en cáncer de piel.

Oralmente

La quimioterapia viene en pastillas, cápsulas o líquido que usted puede tomar por la boca.

Intravenosa

Intravenosa ("IV" en inglés) es la quimioterapia que va directamente a una vena. En términos generales, lo más frecuente es que la quimioterapia se administre a través de una aguja fina que se coloca en una vena de la mano o del antebrazo. Se inserta la aguja al principio de cada tratamiento, y se retira cuando éste termine. Si hay dolor o ardor mientras se administra la quimioterapia intravenosa, debe reportarse de inmediato al médico o enfermera.

La quimioterapia que se da en una vena muchas veces se inyecta por medio de un catéter o portal. Esto a veces se hace con la ayuda de una bomba.

Los catéteres

Un catéter es un tubito suave y delgado. Un cirujano coloca una de las puntas del catéter en una vena grande, muchas veces en el área del pecho. La otra punta del catéter queda fuera del cuerpo. La mayoría de los catéteres se dejan puestos hasta que usted termina todos los tratamientos de quimioterapia. Los catéteres también se pueden usar para:

- Dar otras medicinas que no son de quimioterapia
- Sacar sangre

Debe estar pendiente de cualquier señal de infección alrededor del catéter.

Las bombas

Las bombas a menudo se conectan a los catéteres o a los portales. Se usan para controlar la cantidad de quimioterapia que pasa al catéter o al portal, y la rapidez con la que pasa. Las bombas pueden ser internas o externas. Las bombas externas se quedan fuera del cuerpo y para la mayoría de las personas son portátiles. Las bombas internas se colocan debajo de la piel durante una cirugía.

Otra forma de administración es la emboloterapia guiada por imágenes basadas en catéter, como la quimioembolización transarterial (TACE), representan el estándar de atención y la terapia principal, según lo recomendado y aprobado por una variedad de guías. El principal beneficio de estas terapias se explica por el suministro preferencial de sangre arterial a los tumores como por ejemplo los tumores hepáticos, lo que permite administrar la terapia anticáncer directamente a la arteria de alimentación del tumor mientras se evita agredir al tejido sano (1).

Los efectos secundarios de la quimioterapia, dependiendo del tipo de medicamentos pueden ser: fatiga, náusea, vómito, neutropenia, alopecia, mucositis, neuropatía, entre otros.

La quimioterapia destruye las células cancerosas que crecen rápidamente. Pero también puede afectar a las células sanas que crecen rápidamente. La quimioterapia causa efectos secundarios cuando daña las células sanas, tales como: la mucosa de la boca, intestinos, médula ósea, la cual produce las células en la sangre, las que le hacen crecer el pelo.

Además, a veces la quimioterapia causa efectos secundarios permanentes. Estos son efectos secundarios que no desaparecen. Estos efectos pueden dañar: el corazón (Adriamicina), pulmones (Bleomicina), los nervios (Oxaliplatino), riñones (Cisplatino), órganos reproductores (varios medicamentos) o incluso causar una segunda neoplasia.

7. Recomendaciones a los pacientes

Práctica de buenas medidas de higiene

- Baño diario
- Cuidar la preparación de los alimentos
- Mantener la habitación limpia.
- Tomar abundantes líquidos. Si prefiere agua hervir por 10 minutos
- Si disminuye el apetito, comer en pocas cantidades, varias veces al día (5 veces).
- Si hay dolor en el sitio de la aplicación de la quimioterapia, comunicar al médico y mientras tanto colocarse paños tibios con sulfato de magnesio, o sal de cocina (tres veces al día).
- No tomar ningún tipo de medicamento, sin antes consultar con su médico
- No tomar aspirina, ni Alkazeltor o anti-inflamatorios
- No fumar
- No ingerir licor
- Evitar el contacto con personas resfriadas o con alguna infección
- Evitar asistir a lugares concurridos como iglesias, teatros, buses, reuniones
- Use zapatos todo el tiempo, aunque esté dentro de la casa o del hospital
- Tenga cuidado cuando use tijeras, cuchillos (navajas) u otros objetos afilados
- No use ropa que tenga cuellos, puños ni cinturones apretados

Para evitar náuseas y vómito

- Ingerir alimentos secos en la mañana (galletas)
- Comer despacio, mastique los alimentos completamente
- Tomar pequeñas cantidades de alimentos durante el día, en lugar de hacerlo tres veces al día
- Evitar alimentos con mucha grasa, dulces, o muy condimentados
- Ingerir sorbos pequeños de líquidos muy fríos (agua, gelatina o helado)
- Si el médico prescribe antieméticos (medicamentos para evitar el vómito, tomarlo según recomendación)

Para prevenir irritaciones en la boca o garganta

- Mantener buena higiene bucal
- Hacer enjuagues con agua bicarbonatada tres veces al día
- Ingerir alimentos blandos, fríos, gelatinas, jugos no ácidos
- Evitar alimentos ácidos, salados, muy condimentados, calientes

En caso de diarrea

- Disminuir el consumo de alimentos como fréjol, repollo, verduras cocinadas
- No comer frutas enteras, ni verduras crudas
- No tomar leche, ni alimentos que la contengan como sus derivados (queso, mantequilla, yogurt)
- Consumir alimentos preparados en casa
- Evitar comer en expendios públicos

127

Prevención del estreñimiento

- Comer alimentos ricos en fibra como verduras cocidas, frutas enteras bien lavadas
- Tomar abundante líquido
- Preparar sus alimentos con aceite (preferiblemente aceite de oliva)

Consultar al médico

- Fiebre superior a 38.5°C
- Escalofríos fuertes
- Respiración difícil
- Ulceraciones en la boca que le impiden tragar
- Estreñimiento o diarrea severa
- Sangrado por encías, nariz, recto, etc. persistente
- Dolor marcado o molestias en el sitio de aplicación de la quimioterapia
- Dolor o ardor al orinar

Recomendaciones para el sangrado de encías

- Cepillarse los dientes con un cepillo de cerdas muy suaves
- Suavice las cerdas del cepillo poniéndolas bajo un chorro de agua tibia antes de cepillarse
- Suénense (soplese) la nariz suavemente
- Use una afeitadora (rasuradora) eléctrica en vez de una navaja
- Aplique presión suave pero firme en sitios de sangrado, hasta que cese el mismo
- No use hilo dental ni palillos
- No practique deportes ni haga otras actividades durante las cuales se pueda hacer daño
- No use tampones
- No use enemas (lavativas), supositorios, ni termómetros en el ano

Productos que no se deben consumir

- eBbidas que sean de temperatura muy caliente o muy fría: deje que las bebidas frías pierdan un poco el frío y que las bebidas calientes se refresquen antes de tomarlas
- Bebidas alcohólicas: cerveza, vino y otros tipos de bebidas alcohólicas
- Leche y productos lácteos: helado o nieve, batidos (licuados), crema y queso
- Alimentos picantes: salsas picantes y chiles picantes
- Alimentos fritos o grasosos: papas fritas, hamburguesas y chicharrones
- Alimentos y bebidas con caféina: café regular, té negro, chocolate y sodas (gaseosas) con cafeína
- Alimentos y bebidas que produzcan gas: frijoles (habichuelas), col, brócoli, leche de soya
- Alimentos que tengan mucha fibra: frijoles (habichuelas), frutas y vegetales crudos, nueces, así como panes y cereales integrales.

8. Bibliografía

- 1.-<http://www.ajnr.org/content/33/8/1608.full.pdf> Klufas MA, et al Intra-Arterial Chemotherapy as a Treatment for Intraocular Retinoblastoma: Alternatives to Direct Ophthalmic Artery Catheterization
- 2- <http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertypes/Ovary/Treatingovariancancer/Chemotherapy.aspx> Chemotherapy for ovarian cancer Chemotherapy uses anti-cancer (cytotoxic) drugs to destroy cancer cells. Cytotoxic means toxic to cells.
- 3.-<http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/ovarian-cancer/treatment/drugs-used-for-ovarian-cancer>
- 4.-http://www.cancer.org/cancer/ovarian_cancer/detailedguide/ovarian-cancer-treating-chemotherapy Chemotherapy for ovarian cancer
- 5.-<http://www.dana-farber.org/Newsroom/News-Releases/intraperitoneal-chemotherapy-shown-to-improve-survival-for-patients-with-advanced-ovarian-cancer.aspx>
- 6.- ESPAÑA, COMISIÓN DE SALUD PÚBLICA DE. AGENTES CITOSTÁTICOS. AGENTES CITOSTÁTICOS. Madrid, España : Graffoffset, S.L., 19 de Enero de 2003.
- 7.- España, Sindicato de Enfermería de. Guía para el Manejo Seguro de Citostáticos. Manejo Seguro de Citostáticos. 2006.
- 8.- http://www.um.edu.uy/docs/bioseguridad_rcb.pdf. Armas, Fabiana de. BIOSEGURIDAD FRENTE AGENTES CITOSTÁTICOS. [En línea] 11 de Agosto de 2014. [Citado el: 27 de Noviembre de 2015.]
- 9.- <http://www.boloncol.com/boletin-24/manipulacion-de-medicamentos-citotoxicos.html>. Castellote M^a Jesús, M^a José Goded, Alfonso Yubero, Anabel Gimeno y María Ibáñez. Boletín Oncológico. Manipulación de medicamentos Citotóxicos. [En línea] 25 de Julio de 2007. [Citado el: 29 de Noviembre de 2015.]
- 10.-<http://enfermeria.pisa.com.mx/la-seguridad-en-el-manejo-de-los-farmacos-citotoxicos/>. Farmacéutica, Pisa. La Seguridad en el Manejo de los Fármacos Citotóxicos. [En línea] 29 de Agosto de 2012. [Citado el: 29 de Noviembre de 2015.]
- 11.-<http://www.cancer.org/espanol/index/>. Society, American Cancer. American Cancer Society. American Cancer Society. [En línea] 2015. [Citado el: 29 de Noviembre de 2015.]
- 12.-<http://www.enfervalencia.org/ei/antiores/articulos/rev52/artic04.htm>. García J. Buedo, I. López López. CITOSTÁTICOS EN EL HOSPITAL: MANEJO Y PRECAUCIONES. CITOSTÁTICOS EN EL HOSPITAL: MANEJO Y PRECAUCIONES. [En línea] 2004. [Citado el: 29 de Noviembre de 2015.]
- 13.-<http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/citostaticos/guia-manejo-citos.pdf>. Oncología, Pfizer. www.pfizer.es. www.pfizer.es. [En línea] 2002. [Citado el: 29 de Noviembre de 2015.]
14. Plan de cuidados estandarizados de quimioterapia y catálogo de actividades de enfermería. Sofía, Hospital Universitario Reina. Córdoba, España : s.n., 2000.
15. Alert Preventing Occupational Exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in Health Care settings. NIOSH-CDC. s.l. : Publicación de NIOSH, 2004.

6

Delia Carrasco

Isaac Martínez Cornejo

Edwin Cevallos Barrera

Antimetabolitos

1. Introducción

El término metabolito se refiere a una sustancia o molécula producida tras varias reacciones químicas que ocurren en el organismo, destinadas a formar proteínas, ADN y otras estructuras celulares. Estos compuestos pueden ser convertidos en estructuras más simples para ser reutilizadas en las células del organismo, como por ejemplo: las vitaminas y los aminoácidos. Los metabolitos, que son los productos finales de un proceso son excretados por el organismo. Un ejemplo es la urea, que es el producto final del metabolismo de las proteínas, y se elimina por la orina (1).

Los antimetabolitos son similares estructuralmente a los metabolitos, pero no pueden ser usados por el cuerpo de una manera productiva. La presencia de los antimetabolitos “señuelos” previene a las células de realizar sus funciones vitales como crecer y sobrevivir. Aunque los conceptos iniciales de los antimetabolitos fueron enfocados en el tratamiento de la malaria, Hitching y Elion, reconocieron su utilidad en el tratamiento del cáncer, dado que interfieren con la producción de los ácidos nucleicos, ARN y ADN. En 1988 se les otorga el Premio Nobel y en 1991, Elion se convierte en la primera mujer en ingresar al Salón de la Fama de los Inventores Nacionales (2).

Los anti metabolitos son agentes que dañan a las células durante la fase S, cuando se copian los cromosomas de la célula, ejercen su acción principalmente sobre tumores en rápido crecimiento. Se usan comúnmente para tratar leucemias, cánceres de seno y del tracto intestinal, así como otros tipos de cáncer. Estos fármacos inhiben la acción de las enzimas relacionadas con la síntesis de purinas y pirimidinas, lo que resulta en la depleción celular de éstas y en la alteración de la síntesis de los ácidos nucleicos (2).

Entre estos se encuentran:

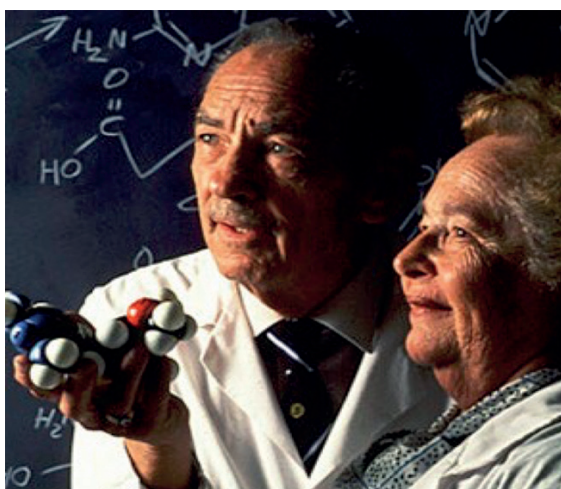
- Los análogos de pirimidinas (5-fluorouracilo, fluoropirimidinas orales, arabinósido de citosina, 5 azacitidina, gemcitabina) (1).
- Los análogos de las purinas (6-mercaptopurina, la tioguanina, la deoxi-conformicina, la fludarabina, la pentostatina, la cladribina, y la hidroxiurea) (1).

134

Duschinsky y Heidelberger, en 1957, introdujeron 5-fluorouracilo (5-FU) que actúa como una base de pirimidina, que contiene un átomo de flúor en la posición 5 del anillo de carbono. El uracilo es una base pirimidínica natural que se utiliza en la síntesis de ácido nucleico, que posteriormente se convierte en timidina por la acción de una enzima que convierte al uracilo en timidina, lo hace mediante la adición de un grupo metilo en el quinto carbono del anillo de pirimidina. El 5-FU es similar en estructura al uracilo y se convierte en dos metabolitos activos (FdUMP y FUTP) que inhiben la actividad de la enzima timidilatosintetasa, así 5-FU imita la base natural y funciona para inhibir la síntesis de ADN ya que el grupo de carbono no puede ser añadido a causa del átomo de flúor en la posición cinco por lo que dUTP y FdUTP se incorporan en el ADN y por lo tanto falla la síntesis de ADN normal (2).

Además, FUTP se incorpora en el ARN, que lleva a traducción defectuosa del ARN. Por lo tanto, la síntesis de múltiples formas de ARN ribosomal (mensajero, transferencia, y los pequeños ARN nucleares) está bloqueada. Estas acciones combinadas en el ADN y el ARN son citotóxicas a las células cancerosas que se dividen rápidamente (2).

Estos agentes se utilizan para el tratamiento del cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, osteosarcoma, leucemias, linfomas, cáncer colorrectal, enfermedad trofoblástica gestacional, cáncer de pulmón no microcítico, mesotelioma, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de ovario, entre otras indicaciones (2).

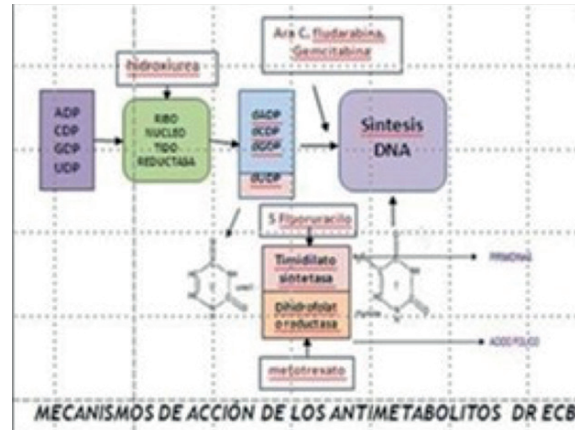


Gertrude Elion (1918-1999) y George Hitchings (1905-1998) DR ECB TOMADO de Nature.com

2. 5-Fluorouracilo (5 FU)

Nace de la observación de una incorporación del uracilo en ratas con hepatocarcinoma. En estas condiciones había que investigar el metabolismo de este fenómeno, y por lo tanto considerarse algún mecanismo de acción que favoreciera su uso como antineoplásico. Posteriormente se comprobó la utilidad de este medicamento en varias neoplasias (3).

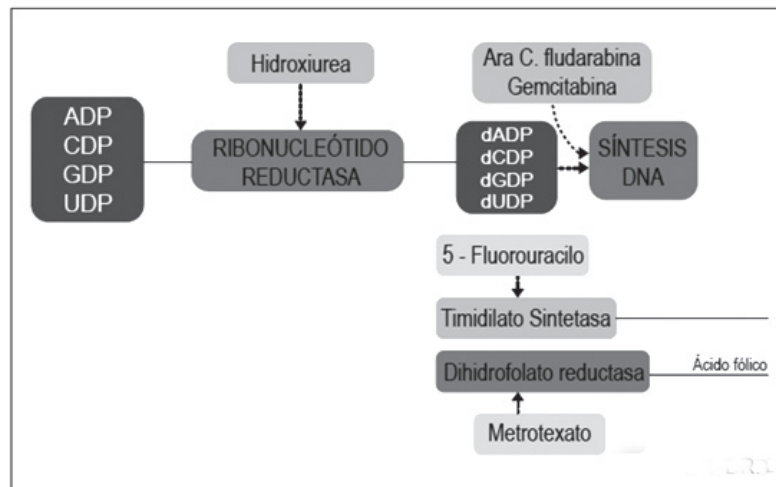
El 5-fluorouracilo, para su anabolismo, tiene varias rutas posibles de activación de nucleótidos en los tejidos normales, pero la vía principal es la competencia con orotato para la condensación con pirofosforilribosa-5-PO₄ (PRPP) a través de la orotidilatiropirofosforilasa para formar 5-fluorodilato, y por otras rutas finalmente inhiben el crecimiento celular (3).



135

MECANISMOS DE ACCIÓN

Existen numerosos sitios de acción del 5-FU, que actúa en el ARN y en el ADN, en forma directa o a través de sus derivados.



MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIMETABOLITOS

Sobre el ARN: Estos ocasionan un error en la codificación de la síntesis de proteínas y la inhibición de la maduración o la transformación del ARN ribosomal, aunque también causan la inhibición de la maduración del ARN nuclear en algunas especies, o la inhibición de la poliadenilación del ARNm y los efectos sobre la primasa de ADN (3).

Sobre la timidilato sintetasa: Inactivación covalente de la timidilato sintetasa por FdUMP.

Sobre el ADN: Una glicosilasa muy activa puede permitir la incorporación del 5-FU o nucleótido derivado en lugar de la timina del ADN y retardar su eliminación (3).

No es posible conocer la relevancia de los diferentes mecanismos de acción: incorporación del ARN, agotamiento de dTTP por inhibición de la timidilato sintetasa, incorporación al ADN. Pero todos contribuyen a su función como antineoplásico.

Modulación de la terapia: El leucovorin es un medicamento que favorece la formación del complejo ternario FdUMP timidilato sintetasa, y coenzimas del folato, lo que ocasiona una mayor disponibilidad del medicamento y menor toxicidad (1,3).

RESISTENCIA

El mecanismo más prominente visto en tumores experimentales es el anabolismo del análogo a la forma de nucleótido. Esto puede reflejar la condensación alterada con PRPP o activación a través de la vía de recuperación en dos etapas, que implica la ribosa-1-fosfato o desoxirribosa-1-fosfato y la nucleósido fosforilasa, con la posterior fosforilación del nucleósido resultante por uridina o timidina quinasa. Otros mecanismos bien documentados de resistencia reflejan los cambios en la timidilatosintasa, con afinidad reducida para FdUMP, o aumentos en la tasa de la síntesis y la actividad de la enzima, posiblemente asociado con la amplificación de genes o alteración en la tasa efectiva de la enzima (3).

FARMACOCINÉTICA

Ya que debe existir un equilibrio del anabolismo y catabolismo de la droga, la conversión de esta a sus derivados nucleótidos tiene relación con su actividad antineoplásica. El 80% de la medicación es degradada, y catabolizada. La dosis utilizada generalmente varía según el esquema y puede ir de 400-600 mg/m² o 11000-2000 mg/m²/día. La toxicidad más frecuente es la mucositis, con mielosupresión mínima. Dado que este medicamento se combina con otros antineoplásicos como leucovorina y metotrexate es importante modificar la dosis para reducir los efectos secundarios (3,4).

La tasa de aclaramiento es de 10-20 minutos y oscila entre 500 y 1500 ml/min, pero infusiones mayores a 800 mg/m² pueden hacer que disminuya su aclaramiento. La infusión arterial puede condicionar hepatitis colestásica o química. El catabolismo del 5-fluorouracilo, se realiza en el hígado mediante la enzima dihidro-deshidrogenasa uracilo, pero también en pulmones, y riñones. La dihidropirimidina sintetasa es el paso inicial del catabolismo, y el déficit de esta puede causar toxicidad extrema y mortal (3).

POSOLOGÍA

Las dosis del medicamento dependen de su utilización en bolo o en infusión intravenosa continua, de la indicación, de su aplicación como monodroga, o combinado con otros antineoplásicos y de la vía de administración (5,6).

Algunas de las indicaciones son:

- Tratamiento del cáncer colorrectal:
 - Administración intravenosa (bolo)
 - Administración intravenosa (infusión continua)
- Como adyuvante en el tratamiento del cáncer colorrectal en estadio III en combinación con leucovorina
 - Administración intravenosa (bolo)
- Como adyuvante en el tratamiento del cáncer colorrectal en estadio III en combinación con radioterapia.
- Tratamiento del cáncer de estómago
- Tratamiento del cáncer pancreático
- Tratamiento del cáncer de mama
- Tratamiento de cáncer de cuello uterino
- Tratamiento del cáncer de ovario
- Tratamiento del cáncer de cabeza y cuello
- Tratamiento de la queratosis actínica (queratosis solar) (tópico)
- Tratamiento del carcinoma superficial de células basales (tópico)
- Administración intra o peri lesional en cáncer de piel

Como ejemplo, en el tratamiento del cáncer colorrectal se puede administrar:

Administración intravenosa (bolo):

ADULTOS: las dosis de 5-fluorouracilo en forma de bolo intravenosa oscilan en 300 y 500 mg/m²/día durante 4 o 5 días cada 4 semanas, o 600-1500 mg/m² IV una vez a la semana en semanas alternadas.

En un estudio en pacientes con cáncer colorrectal avanzado, el tratamiento con una combinación de 5-fluorouracilo, doxorrubicina y mitomicina ocasiona una respuesta completa en el 26% y parcial en el 37% de los pacientes con metástasis hepáticas. Las dosis de 5-fluorouracilo administradas fueron de 600 mg/m² los días 1, 8, 29 y 36 repetidas cada 8 semanas (2).

Administración intravenosa (infusión continua)

ADULTOS: las dosis oscilan entre 300 y 1000 mg/m²/día durante 4-5 días en forma de infusión continua cada 4 semanas, o 300 mg/m²/día indefinidamente. Se han llegado a administrar dosis de hasta 3000-4000 mg/m² en 24-72 horas, si bien se manifestaron importantes síntomas de neurotoxicidad y leucopenia (2).

REACCIONES ADVERSAS DEL 5 FLUORURACILO

Trastornos gastrointestinales	Infecciones e infestaciones
La sangre y del sistema linfático	En investigación
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Respiratorios, torácicos y mediastínicos
Piel y del tejido subcutáneo	Trastornos vasculares
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos cardiacos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos

FUENTE: ADAPTADO DE VigAccess WHO Collaborating Centre For International Drug Monitoring 2018

3. Capecitabina

Es una prodroga de 5-fluorouracilo, el metaanálisis de infusión versus bolos 5-FU concluye que la infusión de dosis bajas prolongadas de 5-FU se ha traducido en una mayor tasa de respuesta (22% vs. 14%), con una mejoría en la sobrevida. La administración por vía oral de 5-FU podría reducir el costo del tratamiento y ser más conveniente para el paciente. Su uso oral se ha visto obstaculizado por una biodisponibilidad incompleta y variable. En los últimos años muchas fluoropirimidinas orales han sido evaluadas clínicamente, ya que varios de estos medicamentos tenían atributos farmacológicos potencialmente deseables. Las toxicidades fueron también similares a una infusión continua de 5-FU, con diarrea, mucositis, pero el síndrome mano-pie es frecuente con capecitabina (3,7).

139

MECANISMO DE ACCIÓN

Se lo considera el primer carbamato de fluoropirimidina que se puede administrar por vía oral. Posterior a su administración, se absorbe a nivel intestinal rápidamente como molécula intacta, impidiendo la liberación de 5-FU en el tubo digestivo. Posee varias etapas, en la primera se hidroliza por carboxilesterasa a nivel del hígado, convirtiéndose en desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR). La segunda etapa se da igualmente en el hígado gracias a la citidina-desaminasa (de gran actividad en tejido tumoral) convirtiendo la 5'DFCR en 5-desoxi-5-fluoruridina. Después la timidina-fosforilasa lo convierte en 5-FU, liberándolo selectivamente en el tejido tumoral y volviéndolo muy específico para la acción requerida (7-9).

INDICACIONES

Tratamiento del cáncer colorrectal

En monoterapia prolonga la supervivencia. El tiempo libre de enfermedad es mayor que al usar 5FU+leucovorina.

Tratamiento del cáncer de mama

Se utiliza combinado con docetaxel en pacientes metastásicos con antecedente de fracaso al usar antraciclinas.

Tratamiento del cáncer de estómago

Como complemento a la quimioterapia basada en platinos en pacientes con cáncer avanzado (7,10).

REACCIONES ADVERSAS DE LA CAPECITABINA

Trastornos gastrointestinales	Trastornos del metabolismo y la nutrición
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Infecciones e infestaciones
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
	Trastornos cardíacos

FUENTE: ADAPTADO DE VigAccess WHO Collaborating Centre For International Drug Monitoring 2018

4. Arabinósido de citosina

El arabinósido de citosina (citarabina o Ara-C) es un análogo del nucleósido de deoxicitidina. Representa un importante medicamento en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA). También es activa contra la leucemia linfocítica aguda y, en menor grado, es útil en leucemia mielocítica crónica y linfoma no Hodgkin (1).

No ha demostrado ser particularmente útil en el tratamiento de neoplasias no hematológicas. La mielosupresión y la mucositis son los principales efectos tóxicos de Ara-C. El uso de altas dosis de los regímenes de Ara-C, producen efectos tóxicos adicionales, tales como colestasis intrahepática y la toxicidad del sistema nervioso central (SNC).

El metabolismo Ara-C se desamina rápidamente por la citidina-desaminasa a un compuesto mucho menos activo, uracilo arabinosil (Ara-U), Ara-C entra en las células a través de un proceso mediado por portador o por difusión simple. Después se metaboliza principalmente por las enzimas desoxicitidina o, en algunos casos, citidina (1).

MECANISMO DE ACCIÓN

En general, la inhibición del crecimiento celular se correlaciona bien con el grado de la incorporación de Ara-C en el ADN celular. La mayoría de los incorporado ara-CMP son enlaces internucleótidos en el ADN.

La proporción relativa de Ara-C en internucleotídico, en comparación con las posiciones de la cadena-terminal, depende de la concentración de Ara-C. Cuanto mayor es la concentración de Ara-C al que están expuestas las células, menor será la cantidad relativa de residuos de internucleotídicos Ara-C.

Esto podría ser el resultado de la mayor probabilidad de que Ara-CMP sea incorporada en el ADN, lo que detiene la elongación de la cadena de ADN catalizada por la ADN polimerasa y ADN polimerasa . La cantidad de Ara-CMP que se incorpora en el ADN depende también de la proporción relativa de Ara-CTP a dCTP. Las disminuciones en el pool intracelular de dCTP puede aumentar la cantidad de Ara-CMP que se incorpora. Exonucleasas tales como el recientemente identificado TREX 1 TP53 podría eliminar Ara-C incorporadas en posiciones terminales para limitar los efectos citotóxicos (2).

RESISTENCIA

Las células podrían volverse resistentes a Ara-C, debido a:

- La disminución de las actividades del transportador de Ara-C y de la desoxicitidina quinasa citoplasmática.
- El aumento de catabolismo de Ara-C a través de la acción de la citidina deaminasa.
- Aumento de la formación de dCTP por la ribonucleótidoreductasa y NDP quinasa.
- Disminución de la actividad de dCMPdesaminasa, lo que podría conducir a una mayor competencia entre dCTP y Ara-CTP para su incorporación en el ADN.
- Un aumento de la actividad de 3' a 5' exonucleasa, lo que podría eliminar ara-CMP-terminal de la cadena de ADN, también se ha sugerido (11)with Farber's discovery that aminopterin could cause remission in acute leukaemia. In the following 10 years, methotrexate, 6-mercaptopurine and 5-fluorouracil (5-FU).

5. Azacitidina

La 5-azacitidina (5-AC) fue sintetizado por primera vez en 1963, y más tarde se aisló como un producto natural de cultivos de hongos. Su utilidad clínica se encuentra en el tratamiento de la leucemia mielocítica aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos (SMD), donde en una dosis baja es capaz de causar la diferenciación parcial o completa en la hematopoyesis en la mayoría de los pacientes; de vez en cuando, la respuesta clínica se ha observado en pacientes con tumores sólidos. Se ha encontrado principalmente leucopenia y en menor grado, trombocitopenia, como consecuencia de la toxicidad. Se ha reportado hepatotoxicidad, en particular en pacientes con disfunción hepática preexistente (11).

MECANISMO DE ACCIÓN

La 5-AC entra en las células de mamíferos por un mecanismo de transporte facilitado de nucleósidos, que se comparte con otros nucleósidos. El paso inicial en su activación es la conversión de 5-azacitidina monofosfato (5-ACMP) por uridina-citidinacinasas. La 5-ACMP es adicionalmente fosforilada a difosfato y trifosfato por las quinasas CMP-UMP-dCMP y nucleósidos difosfato quinasas, respectivamente. La 5-AC trifosfato de 5-AC se puede incorporar en el ARN, pero su vía para la incorporación en el ADN no está bien definida. La 5-azacitidina difosfato (5-ACDP) probablemente se reduce por la ribonucleótido reductasa para el difosfato de desoxinucleótido correspondiente. Este difosfato es fosforilado por quinasas tipo-nucleósidos difosfato a 5-azadeoxicitidinadifosfato (5-AdCTP), que se puede incorporar de manera eficiente en el ADN por ADN polimerasas y (12).

El monofosfato de 5-azadeoxicitidina (5-AdCMP) incorporado en el extremo 3' de ADN tiene menos efecto sobre la posterior elongación de cadena de ADN que el incorporado Ara-CMP en el extremo 3' de ADN. La 5-Azadeoxicitidina (5-AdC) también se estabiliza frente a la degradación hidrolítica por la incorporación en el ADN, lo que podría dar como resultado, en parte, un blindaje hidrofóbico del anillo de triazina a partir de agua y otros nucleótidos polares dentro de la doble hélice del DNA (11).

En resumen, 5-AC es más citotóxica para las células en la fase de síntesis del ADN del ciclo celular. Se podría inhibir tanto la síntesis de ADN y ARN. La incorporación en el ARN puede inhibir el procesamiento de ARN ribosomal a partir de especies de mayor peso molecular, el desmontaje de polirribosomas, y marcadamente inhibir la

síntesis de proteínas. Un efecto importante y bien documentado es la inhibición de la metilación del ADN debido a la estequiometría de unión con el ADN metiltransferasa después de la incorporación. El análogo de nucleósido 5-azacitidina (Vidaza) y su derivado 5-aza-2'-desoxicitidina / decitabina (Dacogen) han sido aprobados por la FDA en los últimos 2-3 años para tratamiento de los SMD (11).

Estas parecen reducir la hipermetilación e inducir reexpresión de los genes supresores de tumores clave en los SMD, en comparación con la atención de apoyo, ambos agentes muestran una mejora de la respuesta global (60% vs 5%), más tiempo para la progresión a LMA o muerte, la mejora de la calidad de vida, pero aún con limitada ventaja en la supervivencia global.

Otros estudios recientes han indicado que las dosis más bajas y la administración más prolongada de los inhibidores de la metilación del ADN pueden ser más eficaces que con las dosificaciones más altas y con toxicidad reducida. Entre los mecanismos de resistencia tenemos que las células pueden volverse resistentes a 5-AC por la reducción o eliminación de uridina-citidina quinasa (12).

La disminución del transporte de nucleósidos por el mecanismo de la difusión facilitada, también puede disminuir la sensibilidad a 5-AC, y la citosina desaminasa puede jugar un papel importante en la sensibilidad de las células. En modelos animales, las células tumorales que son resistentes a Ara-C debido a la eliminación de la actividad citoplásmica desoxicitidina quinasa mecanismo frecuente de resistencia celular a Ara-C, son más susceptibles a 5-AC que es la madre del tumor (13).

6. Gemcitabina

El 2'-Difluoro-2'-desoxicitidina (dFdC) es un análogo de la desoxicitidina con dos átomos de flúor en la posición 2. En primer lugar esta molécula se sintetiza en 1986, y fue desarrollada inicialmente como un agente antiviral debido a su potente actividad inhibidora en contra de ambos ADN y ARN viral. Posteriormente, su amplio espectro de actividad en tumores murinos y xenoinjertos de tumores humanos ha conducido a la evaluación de esta actividad antineoplásica en ensayos clínicos (14).

La Gemcitabina (dFdC) fue aprobada por la FDA en 1996 como tratamiento de primera línea de pacientes con adenocarcinoma metastásico o localmente avanzado del páncreas. Posteriormente, dFdC ha recibido la aprobación de la FDA para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico inoperable, localmente avanzado o metastásico, en combinación con cisplatino (14).

La Gemcitabina (dFdC) se ha encontrado útil en el tratamiento del cáncer de mama cuando se combina con cisplatino en pacientes tratados previamente con antraciclina y taxane. También se ha encontrado que tienen actividad en el carcinoma de mama en combinación con taxanos y recientemente fue aprobado para la terapia en el establecimiento de primera línea en combinación con paclitaxel. También se ha demostrado eficaz en el cáncer de vejiga y en cáncer de ovario. La dFdC fue aprobada recientemente para el tratamiento de segunda línea de carcinoma de ovario avanzado en combinación con carboplatino, también ha demostrado un efecto prometedor en el linfoma no Hodgkin, en la enfermedad de Hodgkin y en pacientes con linfoma cutáneo de células T con recaída o refractario (2).

METABOLISMO

La Gemcitabina (dFdC), 2'-difluoro-2'-desoxicitidina, requiere de la fosforilación por la desoxicitidina quinasa para ejercer su actividad citotóxica. El principal metabolito intracelular es 2', 2'-difluoro-2'-desoxicitidinatrifosfato (dFdCTP); cantidades menores de monofosfato (dFdCMP) y el difosfato (dFdCDP) están también presentes. La eliminación celular de dFdCTP sigue un curso bifásico, con una vida media corta inicial seguida de una segunda fase más lenta de degradación.

La eliminación bifásica de DFD-CTP difiere de la cinética lineal monofásica que se exhibe por el trifosfato de Ara-C, 181 adenina arabinosil, 182 y arabinosil-2-fluo-

roadenina. Deaminasadesoxicitidina inactiva la dFdC a 2', 2'-difluoro-2' desoxiuridina (dFdU), que no tiene actividad antitumoral. El monofosfato de dFdC también puede ser desaminado al uracilo monofosfato 2'difluoro-desoxiuridina derivada por desoxicitidilatodeaminasa (11).

Los estudios farmacocinéticos durante la fase 1 de pruebas clínicas han mostrado una vida media muy rápida (8 min) para dFdC debido a la desaminación de un amplio intervalo de dosajes.

La concentración de dFdCTP en células mononucleares aumenta en proporción con la dosis de dFdC infundido, hasta a 250 mg/m². Por encima de esta dosis, el proceso muestra saturación en la acumulación del derivado trifosfato (11).

MECANISMO DE ACCIÓN

La 2', 2'-difluoro-2' desoxicitidina ejerce su actividad inhibidora de la síntesis de ADN a través de varios mecanismos. La acumulación de dFdCTP causa una reducción en el desoxirribonucleótido dCTP a través de la inhibición directa de la ribonucleótido-reductasa, causada principalmente por dFdCDP. Otro mecanismo importante es la incorporación de dFdCTP en el ADN. La dFdCTP compite con dCTP para su incorporación en los sitios C de ADN catalizada por ADN polimerasas α y β (11).

La extensión del cebador hace una pausa con un desoxinucleótido para la incorporación de dFdCMP, además, la actividad exonucleasa de la polimerasa α es incapaz de formar nucleótidos especiales a partir de ADN que contiene dFdCMP ya sea en el extremo o en la posición interna. La actividad citotóxica de dFdC se correlaciona fuertemente con la cantidad de monofosfato que se incorpora en el ADN celular. La incorporación de dFdC en ARN se ha detectado en líneas de células tumorales, pero el alcance de esta incorporación fue de 2 a 10 veces menor que en DNA (11).

La toxicidad limitante de la dosis de dFdC en ambos estudios de agente y de combinación individual es mielosupresión de leve a moderada. La toxicidad no hematológica es moderada, con náusea, vómito, erupción en la piel de vez en cuando, la alopecia y neumonitis. Se han reportado casos raros de síndrome hemolítico urémico (2).

RESISTENCIA

Hasta la fecha dos ejemplos de resistencia a dFdC han sido reportados. Células de carcinoma de ovario humano expuestas a concentraciones crecientes de dFdC se convirtió en altamente resistente al fármaco y presentan resistencia cruzada a Ara-C y 2-clordesoxiadenosina, y son modestamente resistentes a la Doxorubicina, Vincristina y Cisplatino.

Las células resistentes no poseen actividad quinasa desoxicitidina; por lo tanto, no fueron capaces de fosforilar dFdC, así como los otros dos análogos de nucleósidos. Otro mecanismo de resistencia se ha informado recientemente. Células tumorales KB humanas podrían llegar a ser resistentes a la dFdC como resultado de aumento de la expresión de la unidad de M2 de la ribonucleótido reductasa.

La resistencia conduce a la actividad elevada de la misma enzima, así como un pool de dCTP intracelular aumentado, lo que podría evitar la fosforilación de dFdC por desoxicitidina quinasa (11).

REACCIONES ADVERSAS DE LA GEMCITABINA

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Trastornos del sistema nervioso
Trastornos gastrointestinales	Trastornos del metabolismo y la nutrición
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)
	Trastornos vasculares
Infecciones e infestaciones	Trastornos cardíacos

FUENTE: ADAPTADO DE VigiAccess WHO Collaborating Centre For International DrugMonitoring 2018

7. Bibliografía

1. Tessler J, Varela Y, Rosso. D. Quimioterapia, Antineoplásicos e Inmunosupresores. 2004;
2. Salud E De. Fármacos antineoplásicos (I). 2006;20(I).
3. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-Fluorouracil: Mechanisms of Action and Clinical Strategies. Nat Rev Cancer. 2003;3(May):330-8.
4. Diasio RB, Harris BE. Clinical Pharmacology of 5-Fluorouracil. Clin Pharmacokinet. 1 de abril de 1989;16(4):215-37.
5. Khuri FR, Nemunaitis J, Ganly I, Arseneau J, Tannock IF, Romel L, et al. A controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer. Nat Med. agosto de 2000;6(8):879.
6. Kang Y-K, Kang W-K, Shin D-B, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol. 1 de abril de 2009;20(4):666-73.
7. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: A review. Clin Ther. 1 de enero de 2005;27(1):23-44.
8. Calzas J, Fernández B, Arrieta JM, García C. Capecitabina: un quimioterápico oral en la lucha contra el cáncer de mama y colorrectal metastásico. Farm Hosp. 2003;27(3):171-8.
9. Maciá Escalante S, Rodríguez Lescure A, Martínez Banaclocha N, Gallego Plazas J, Carrato Mena A. Anemia hemolítica en una paciente en tratamiento con capecitabina: Descripción de un caso y revisión de la literatura. An Med Interna. marzo de 2006;23(3):147-8.
10. Equipo de redacción IQB. Capecitabina. En: Vademecum [Internet]. 1.a ed. Argentina: IQB; 2008. (Oncología). Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c019.htm>
11. Kaye SB. New antimetabolites in cancer chemotherapy and their clinical impact. Br J Cancer. 1998;78 Suppl 3:1-7.
12. Bowne WB, Michl J, Bluth MH, Zenilman ME, Pincus MR. Treatment of Cancer. Cancer Ther. 2007;5B(718):331-44.
13. Ewald B, Sampath D, Plunkett W. Nucleoside analogs: molecular mechanisms signaling cell death. Oncogene. 2008;27(50):6522-37.
14. Chemistry N, York N, York N. The Mechanism of Action Effects I . Biochemical. 1965;

A large, bold, blue number 7 is positioned on the left side of the page. To its right is a thin vertical black line.

Delia Carrasco
Andrea Abad Sojos
Dayana Andrade Gutiérrez
Ivonne Rodríguez García
Edwin Cevallos Barrera

Antifolatos

1. Introducción

El metotrexate (MTX), es el antifolato más reconocido por su historia y espectro. A principios de 1940 se observó que los pacientes con leucemia a menudo tienen deficiencia de folato, y los megaloblastos presentes en la deficiencia de ácido fólico eran similares a los blastos leucémicos, lo que inducía a pensar que la leucemia podría ser el resultado de un déficit de ácido fólico, pero luego se descartó esa hipótesis y más bien se demostró que su administración agravaba la situación. No obstante, surgió la idea de usar antifolatos en el tratamiento de las leucemias (1).

La aminopterina (AMT) fue el primer antifolato que demuestra este beneficio, pero en 1950 el Metotrexate (MTX) reemplaza a la Aminopterina, pues ésta última tiene efectos secundarios mayores al MTX (1).

Los llamados antagonistas del ácido fólico o antifolatos son fármacos citotóxicos utilizados como antineoplásico, antimicrobianos, anti-inflamatorio, y agentes inmunosupresores. Aunque varios antagonistas de folato se han desarrollado, el metotrexato (ácido 4-amino-4-desoxi-10-N-metil-pteroilglutámico; MTX), es el antifolato con la más amplia historia y más amplio espectro de uso.

El MTX es un fármaco esencial en los regímenes de quimioterapia curativos utilizados para tratar pacientes con leucemia linfoblástica aguda, el osteosarcoma y el coriocarcinoma, y es un agente importante en la terapia de pacientes con linfoma, cáncer de mama, cáncer de vejiga y cáncer de cabeza y cuello. Además, se utiliza para los pacientes con enfermedades no malignas, tales como la artritis reumatoide, psoriasis, enfermedades autoinmunes, y enfermedad injerto contra huésped (2).

2. Metotrexate

A principios de 1940, los pacientes con leucemia aguda, a menudo tenían deficiencia de folato y megaloblastos. La deficiencia de folatos en la médula ósea de pacientes se asemeja morfológicamente a los blastos leucémicos, los cuales incitaron a algunos investigadores a postular que la leucemia podría ser el resultado de una deficiencia de esta vitamina B.

152

Sin embargo, rápidamente se hizo evidente que la administración de ácido fólico a los pacientes con leucemia no sólo era ineficaz, sino que, a menudo aceleraba el curso de la enfermedad. Para tratar estas leucemias la aminopterina (4-amino-4-desoxi PGA; AMT) fue el primero de estos análogos para producir remisiones temporales en 5 de 16 pacientes con leucemia aguda (3).

Desde ese estudio inicial, que indica la utilidad de AMT en el tratamiento de la leucemia aguda de la infancia, se ha mostrado interés en los antagonistas de folato. Aunque se sabe que es menos potente, MTX suplantó a AMT en la clínica en la década de 1950 debido a que la toxicidad causada por AMT fue mayor. Los análogos del folato diseñados racionalmente o MTX, se han sintetizado ya sea en un esfuerzo para superar la resistencia celular a MTX o para apuntar procesos alternativos dependientes del folato. Algunas de estos nuevos antifolatos han sido aprobados como antimicrobianos o agentes antineoplásicos, y otros todavía están en ensayo clínico (3).

MECANISMOS DE ACCIÓN

Los antagonistas del folato funcionan de varias maneras: compiten con folatos para la absorción en las células, mediante la inhibición de la formación de las coenzimas del folato, o mediante la inhibición de una o más reacciones que están mediadas por las coenzimas del folato. Hasta el momento, los análogos del folato antineoplásicos clínicamente importantes parecen trabajar principalmente mediante la inhibición de la dihidrofolato reductasa (DHFR) o la timidilato sintasa (TS).

El inhibidor de DHFR antifol prototípico es un compuesto sustituido pterin-4-amino, tal como MTX o AMT. La sustitución de un grupo amino de los restos 4-hidroxi en un análogo de ácido fólico con un aumento de mil veces en la afinidad por varios DHFR. La K_i de MTX para DHFR es inferior a 10^{-10} M, muy por debajo del sustrato natural KM, dihidrofolato, que está en el rango micromolar.

Mediante la inhibición de DHFR estequiométricamente con un pH ligeramente ácido, el MTX bloquea la capacidad de las células para reponer un suministro de folatos reducidos necesarios para la síntesis de novo del timidilato. En las células que se dividen rápidamente, la inhibición de la biosíntesis de timidilato conduce a una disminución en reservas de timidina trifosfato, una disminución de la síntesis de ADN, y, finalmente, muerte de la célula (3).

El metabolismo intracelular de antifolatos clásicos como MTX a poliglutamato afecta considerablemente a su función y mecanismos de citotoxicidad. El folilpoliglutamato sintetasa (FPGS), añade residuos de glutamato en enlace γ -carboxilo a ambas coenzimas de folato y antagonistas de folato clásicos (los que tienen un resto de glutamato). Esta adición de hasta siete u ocho moléculas de glutamato adicionales sirve para añadir masa y la carga negativa, lo que reduce notablemente el flujo de salida y el aumento de la acumulación intracelular total al estado constante. Tanto en las diferencias cuantitativas como en las cualitativas en la expresión de FPGS, existen diferencias en la función de FPGS entre los tejidos neoplásicos y no neoplásicos, lo que puede explicar la selectividad de algunos antifolatos para las células neoplásicas. Una relativa falta de FPGS puede explicar la observación de que una población celular con un gran número de células G0 sería menos afectado por la misma concentración y tiempo de exposición al MTX de una población con células que se dividen activamente (3).

Los poliglutamatos MTX son más potentes inhibidores de la DHFR, que el compuesto original, ya que, a pesar de que se unen a DHFR tan fuerte como lo hace MTX, se disocian menos rápidamente. Además, los poliglutamatos de MTX también son potentes inhibidores de otras enzimas de folato que requieren de la limitación de velocidad de los pasos de síntesis de novo de purina: glicinamida ribonucleótido (GAR) y aminoimidazol carboxamida ribonucleótido (AICAR) transformilasas; estas dos enzimas también son potentemente inhibidas por poliglutamatos de DH y 10-formil-DH poliglutamatos, que aumentan después de MTX inhibe DHFR. Como resultado, la inhibición de la síntesis de novo de purina puede ser al menos tan relevante como la inhibición de DHFR a los efectos citotóxicos de MTX en células de cáncer y acción anti-inflamatoria del MTX en pacientes con enfermedad reumatológica (3).

Otros dos posibles mecanismos por los cuales el MTX ejerce acción antineoplásica o anti-inflamatoria son dignos de mención. En primer lugar, mediante la inhibición de la biosíntesis de metionina folato-dependiente, el MTX provoca niveles intracelulares de sustrato, la homocisteína (Hcy) aumenta, lo que resulta en una elevación secundaria en S-adenosil-homocisteína (SAH), un potente inhibidor de muchas reacciones de metilación dependientes del folato. La exposición al MTX, por lo tanto, puede bloquear la localización de membrana de un miembro de una familia de proteínas de transducción de señales críticas activadas constitutivamente en un número de cánceres humanos (3).

A la luz del reciente interés en la angiogénesis como un importante objetivo para la terapia antineoplásica, vale la pena tener en cuenta que los efectos anti-inflamatorios de MTX y algún componente de su actividad antineoplásica, se pueden basar en su capacidad para inhibir la proliferación de células endoteliales a concentraciones ba-

jas. Los datos preclínicos confirman que dosis bajas de metotrexato puede inhibir el crecimiento de la enfermedad metastásica microscópica a través de sus propiedades antiangiogénicas (3).

FARMACOCINÉTICA

El MTX es uno de los pocos agentes contra el cáncer para el que los datos farmacocinéticos se utilizan habitualmente en la práctica clínica para modular el equilibrio entre eficacia y toxicidad. El análisis retrospectivo de los niños con LLA muestra que un clearance inferior y superior y concentraciones de MTX se asocian con un menor riesgo de recaída. Aún más intrigante son los datos de un estudio prospectivo aleatorizado en pacientes con LLA con una dosificación BSA comparando con la dosificación individualizada basada en los datos farmacocinéticos, que mostró una mejora en forma significativa de las tasas de remisión completas continuas en la terapia individualizada (3).

154

ABSORCIÓN

Después de la administración oral las concentraciones plasmáticas máximas pueden ocurrir 1-5 horas después de una dosis de 15-30 mg/m². La absorción puede ser relativamente pobre e impredeciblemente afectada por los alimentos, antibióticos no absorbibles, sales biliares, y un tiempo de tránsito del intestino corto. Por lo tanto, se sugiere que el fármaco se tome con el estómago vacío, con líquidos claros. Sin embargo, a la dosis y el horario de 25 mg/m², administrada por vía oral cada 6 horas por cuatro dosis, la concentración de MTX en plasma superior a 0,5 M se observa en más del 85% de los pacientes pediátricos con LLA, lo que indica la fiabilidad de este régimen oral; por otra parte, continuar el tratamiento con MTX en combinación con mercaptopurina no indujo la mala absorción durante un periodo de 18 meses (3).

DISTRIBUCIÓN

Después de la administración intravenosa (IV) del MTX, el volumen inicial de distribución (V_d) es aproximadamente de 0,18 L/kg de peso corporal. El estado de equilibrio V_d es entre 0,4 y 0,8 L/kg. La fase inicial de distribución tiene una T media de 30 a 45 minutos; la beta de t 1/2 es de 3-4 horas (3).

Después de altas dosis del MTX (> 3 g/m²; HDMTX) se lograron concentraciones séricas máximas en el rango de 10⁻⁴-10⁻³ M. A estas concentraciones, el transporte transmembrana está saturado, lo que limita aún más la afluencia de difusión pasiva del MTX. La absorción de folatos reducidos, inclusive leucovorina (LV), se inhibe. Los estudios del metabolismo del MTX en linfoblastos in vitro también han demostrado

que una concentración extracelular de fármaco demasiado alta puede impedir el metabolismo del MTX (3).

La unión del MTX a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina, es de aproximadamente 50%. El metabolito 7-hidroxi de MTX es unido 90% a las proteínas plasmáticas, pero aparentemente no interfiere con la unión a proteínas plasmáticas del MTX a concentraciones clínicamente observadas. Las mayores concentraciones tisulares y plasma que se encuentran en los seres humanos están en el hígado y el riñón, seguido por el tracto gastrointestinal. Los niveles plasmáticos prolongados después de las infusiones de dosis altas del MTX en los seres humanos se han atribuido a la disminución de la tasa de tránsito secundaria a la obstrucción gastrointestinal (3).

Debido a la barrera hematoencefálica y mecanismos de flujo que eliminan activamente el MTX del SNC, 35% de líquido cefalorraquídeo (CSF) concentraciones del MTX son aproximadamente 1% de aquellos en el plasma. Las concentraciones citotóxicas por lo tanto no se obtienen en el LCR después de dosis convencionales, sino sólo con dosis de 500 mg/m² y más. Después de la administración HDMTX, el LCR lumbar y concentraciones en el LCR ventricular fueron similares. El HDMTX se sugirió como una posible alternativa a intratecal de fármacos para el tratamiento de pacientes con enfermedad leptomeníngea no leucémicos. Sin embargo, un reciente meta-análisis de la terapia dirigida al SNC para los niños con leucemia linfoblástica aguda llegó a la conclusión de que los esfuerzos para aumentar la penetración en el LCR utilizando HDMTX no tienen el resultado deseado de reducir la tasa de recaída del SNC en esta población (3).

Aunque el MTX se acumula poco en el LCR, incluso pequeñas dosis de LV administrados por vía oral pueden aumentar significativamente los folatos. Cuando se inyecta un catéter ventricular, el MTX alcanza concentraciones terapéuticas reproducibles de fármaco ($> 10^{-6}$ M) durante al menos 48 horas (3).

Un programa de dosis mejorada que utiliza la administración de múltiples dosis pequeñas del MTX intratecal ha sido sugerida. Después de la administración intratecal, el MTX sale lentamente en la circulación sistémica con un promedio de 8-10 horas. Se puede observar toxicidad sistémica si las dosis múltiples del MTX intratecal se administran sin LV de rescate. La farmacología del MTX intratecal y la cantidad de MTX intraventricular puede ser alterada por la leucemia meníngea abierta y la posición del paciente en el momento de la punción lumbar. La observación clínica de que la irradiación seguida por tratamiento con MTX puede predisponer a los pacientes a la neurotoxicidad puede ser una consecuencia del efecto de la radioterapia (3).

Los pacientes con derrame pleural y peritoneal pueden estar en mayor riesgo de desarrollar toxicidad para el HDMTX como resultado del "tercer espacio", o métodos de captura de la infusión de MTX y de la liberación lenta que conduce a concentraciones de MTX sostenidas en suero. En estas circunstancias, las dosis más altas de LV y rescate de LV prolongada pueden ser necesario, hasta que el nivel en suero del MTX disminuye a menos de $0,05 \times 10^{-6}$ M (3).

METABOLISMO

El principal metabolito del MTX, producido por la acción del aldehído oxidasa hepática, es 7-hidroxi MTX (7-OH MTX), que es sólo el 1% como potente inhibidor de DHFR. El 7-OH MTX también es menos soluble en agua que el MTX y puede contribuir a la toxicidad renal después del HDMTX (4).

Una segunda vía, menos importante del metabolismo del MTX se produce en el intestino. El MTX es hidrolizado por las bacterias (ácido 4-desoxi-4-amino-N¹⁰-metil ptericoico; Dampa) y ácido glutámico. 7-OH MTX, Dampa es también un metabolito relativamente inactivo con aproximadamente 1/200a la afinidad del MTX para DHFR. La excreción de Dampa en la orina sólo representa un pequeño porcentaje de la dosis administrada (<5%) (4).

El tercer producto metabólico del MTX es MTX poliglutamato. Los poliglutamatos MTX son al menos tan potentes inhibidores de DHFR como es MTX y tienen una menor tasa de disociación de DHFR, que lo hacen los poliglutamatos MTX. El MTX no se encuentra en el plasma o en la orina debido a la abundante actividad de hidrolasa(s) -glutamil (GGH) en el plasma que convierten el folyl y el MTX en poliglutamatos a monoglutamato. Al igual que el MTX, el metabolito 7-OH MTX también es intracelularmente poliglutamilado, y la retención de estas formas de poliglutamato podrían contribuir a incrementar la citotoxicidad del MTX (4).

Se ha propuesto que el cumplimiento de los regímenes de MTX orales se puede controlar mediante la medición de las concentraciones del MTX-poliglutamato dentro de los eritrocitos circulantes (GR) (4).

Los precursores nucleados de RBC dentro de la médula ósea se acumularán y metabolizarán el MTX circulante. Los poliglutamatos MTX resultantes se mantendrán dentro de los glóbulos rojos maduros a lo largo de su vida útil. La mayoría del MTX administrado (y sus metabolitos 7-OH MTX y Dampa) se excreta sin cambios en la orina. Debido a la secreción activa en los túbulos proximales, el aclaramiento renal de creatinina del MTX puede exceder el clearance. Existe una gran variabilidad entre pacientes en el aclaramiento del MTX, que no se correlaciona perfectamente con la función de la excreción renal. El MTX a través de transportadores de ácidos orgánicos puede ser inhibido por probenecid o competitivamente bloqueados por otros ácidos orgánicos débiles, tales como la aspirina o la penicilina G. La eliminación del MTX se incrementó en los fármacos que bloquean la reabsorción tubular distal, tal como el ácido fólico, algunas cefalosporinas, y sulfametoxazol (4).

Después de la administración IV de dosis de 30-80 mg/m², 0,4 a 20% de la dosis administrada se excreta a través del ácido transportador canalicular multiorgánico (TMAOc; ABCC2; MRP2) en la bilis. Menos de 10% de MTX es típicamente recuperado. La actividad anormal de ABCC2 puede afectar la farmacocinética y perfil farmacodinámico de camptotecinas, CDDP y alcaloides de la vinca; la sobreexpresión de MRP2 se ha demostrado que confiere resistencia al MTX in vitro mediante la mejora de eflujo del fármaco (4).

INTERACCIONES CON LA DROGAS

Como se indicó anteriormente, varios fármacos utilizados en pacientes con cáncer, inclusive los antibióticos, pueden alterar la excreción renal del MTX mediante el aumento de la toxicidad o la disminución de la eficacia. Las reacciones perjudiciales e incluso fatales se han reportado entre MTX y fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, en particular, con el naproxeno y ketoprofeno.

Este aumento de la toxicidad puede ser debido a la disminución de la eliminación renal, posiblemente como resultado de la competencia para la secreción renal. Otros fármacos orgánicos utilizados comúnmente también pueden potenciar la toxicidad del MTX, tales como fenilbutazona, salicilato, y probenecid. El probenecid aumenta la eficacia del MTX en ratones portadores de tumores, pero no ha sido utilizado clínicamente con este objetivo (5).

También se informó de una mayor toxicidad cuando se utilizó el agente antibacteriano trimetoprim junto con MTX. Es de suponer que esta antifolato, con una débil afinidad de unión a los mamíferos DHFR, disminuye las reservas de folato, especialmente en pacientes con deficiencia de folato subclínico, por lo que las células de médula más susceptibles al MTX inducen toxicidad. El alcohol debe evitarse en pacientes tratados con MTX, debido al riesgo de fibrosis hepática y cirrosis (5).

LA FARMACOGENÓMICA

Una creciente cantidad de datos implica la variación en los genes de las enzimas responsables del metabolismo del ácido fólico en la variabilidad en la respuesta antifolato o toxicidad. Polimorfismos funcionales se han descrito ya sea en el promotor o regiones de los genes que codifican para DHFR, metilen tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), aminoimidazol carboxamida ribonucleótido transformilasa (ATIC), el transportador de folato reducido (RFC), -glutamyl hidrolasa (GGH), metionina sintetasa (MTR), metionina sintetasa reductasa (MTRR), metilen tetrahidrofolato deshidrogenasa (MTHFD), serina hidroximetiltransferasa (SHMT) y timidilato sintasa (TS).

158

Muchos de estos polimorfismos están presentes con una frecuencia significativa entre la población, y algunos se han relacionado con mayores tasas de recaída o la toxicidad en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda o artritis reumatoide. En caso de repetirse en poblaciones más grandes, estos datos sugieren la posibilidad de individualización de la terapia de MTX basada en el genotipo de cada paciente (5).

Sin embargo, las interacciones genético-ambientales pueden modular los efectos de la variación genotípica en la toxicidad. Para centrarse en un ejemplo relevante, algunas de las variaciones observadas en la homocisteína sérica (un marcador de la deficiencia funcional del folato) se explica por dos polimorfismos funcionales comunes en la metilen tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), el gen C677T y A1298C, pero sólo bajo condiciones de disminución de la ingesta de folato en la dieta alimentaria adecuada, en la época actual de la administración de suplementos de folato exigidos por la FDA, por tanto, podría borrar los efectos de los polimorfismos genéticos (5).

APLICACIÓN CLÍNICA

Esquema de dosificación clínica:

El MTX se ha administrado en una variedad de programas de dosificación desde su introducción en la clínica hace cinco décadas (6).

En un ensayo del MTX en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con 50, 500 ó 5.000 mg/m² con LV "rescate", se observó una tendencia hacia la sensibilidad a la dosis (5 de 24, 5 de 16, o 9 de 18). Algunas respuestas se observaron con el régimen de dosis /m² 5000 mg en pacientes que no se benefician en bajas dosis (6).

INDICACIONES

- Los usos actuales del MTX en el tratamiento de la enfermedad neoplásica incluyen:
- Leucemia linfoblástica aguda (6)
- Leucemia mielógena aguda (7)
- Linfoma (7)
- Coriocarcinoma (8)
- Cáncer de mama (8)
- Cáncer gastrointestinal (7)
- Cáncer genitourinario
- Cáncer de cabeza y cuello
- Cáncer de pulmón
- Osteosarcoma o sarcoma osteogénico
- Meningitis neoplásica

EFECTOS SECUNDARIOS

Toxicidad hematológica

La expresión de muchas enzimas dependientes del folato, dirigidos por el MTX son específicas del ciclo celular, en consonancia con su papel en la síntesis de ADN. Los tejidos que poseen auto-renovación, con una fracción de la fase S superior, por lo tanto, sufren el mayor riesgo de daños por el antagonista del ácido fólico. Las células progenitoras de la médula ósea de todos los linajes se ven afectados por el MTX, pero la neutropenia suele predominar, después de 10 días de la administración del fármaco y la recuperación típicamente entre los días 14 y 21 (7).

Los efectos sobre la médula ósea están relacionados con la dosis, pero no existe una considerable variabilidad entre los pacientes. La deficiencia de folato subclínica, insuficiencia renal, una médula dañada debido a la terapia previa, radiación, quimioterapia o infección, y el uso de trimetoprim-sulfametoxazol por *pneumocystis carinii*, la profilaxis puede predisponer a los pacientes a toxicidad hematológica (y gastrointestinal). Los pacientes jóvenes suelen tolerar el MTX mejor que los individuos de mayor edad, un hecho presumiblemente relacionado con el aclaramiento del fármaco por los riñones. La administración de LV puede prevenir o disminuir la toxicidad del MTX y permitir dosis más grandes del antifolato que ha de administrarse (7).

Toxicidad gastrointestinal

Las náuseas y los vómitos, incluso con altas dosis de MTX, son generalmente de leve a moderada intensidad. Sin embargo, la mucositis es un efecto secundario común. La mucositis por lo general se manifiesta en 3-5 días después de la exposición al fármaco. Esta es una señal temprana de la toxicidad del MTX, y el medicamento debe interrumpirse cuando se produzca. La toxicidad gastrointestinal más severa se ma-

nifiesta por diarrea, que puede progresar a diarrea severa con sangre. Cuando esto ocurre en asociación con neutropenia, los pacientes están en alto riesgo de tiflitis, sepsis y muerte.

Estos efectos secundarios graves se producen generalmente en un entorno de daño renal, por lo general una consecuencia de las altas dosis de MTX (≥ 500 mg/m²/dosis), pero también pueden ocurrir en los pacientes tratados con las dosis convencionales. Los niveles en sangre del MTX y los niveles de creatinina en el suero se deben seguir, y las dosis apropiadas de LV administrar, junto con las medidas de soporte (7).

La toxicidad renal

La toxicidad renal se produce ocasionalmente con regímenes de dosis altas, pero es poco frecuente durante el tratamiento con dosis más bajas de MTX. Cuando esto ocurre, la toxicidad renal causa eliminación del MTX retardada y posteriormente toxicidad ósea y gastrointestinal grave, que puede ser fatal, sobre todo en adultos.

Se cree que esta toxicidad puede deberse a la precipitación del MTX y su metabolito menos soluble 7-OH MTX en los túbulos, así como a un posible efecto directo de este fármaco sobre el túbulo renal; el uso de hidratación enérgica, a menudo con la diuresis osmótica y la alcalinización de la orina para aumentar la solubilidad del MTX y 7-OH MTX, ha mejorado notablemente este problema. Algunos pacientes, incluso con este tratamiento presentan insuficiencia renal. A través de una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de creatinina y del MTX, se pueden identificar los pacientes en riesgo, que requieren de una dosis mayor y de duración prolongada de LV, necesaria para prevenir la toxicidad (7).

Las metilxantinas, tales como la cafeína o aminofilina, pueden ser útiles en el ajuste de la separación del MTX retrasado. La administración del MTX se ha demostrado que aumenta las concentraciones de adenosina en suero, lo cual reducirá los antagonistas de filtración glomerular. El receptor de adenosina competitivo, tales como las metilxantinas, pueden actuar como diuréticos dirigidos a aumentar la eliminación de MTX (7).

Los niveles extremadamente altos de MTX ($> 10^{-3}$ M) son difíciles de rescatar, incluso con altas dosis de LV. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal han demostrado ser ineficaces para disminuir considerablemente los niveles plasmáticos del MTX. Columnas de carbón de hemoperfusión han sido utilizadas con éxito en un número pequeño de carbón vegetal. Timidina (1-3 g/m²/día) es también capaz de rescatar a los pacientes de la toxicidad del MTX, pero este metabolito no está disponible. Generalmente la carboxipeptidasa G1 o más recientemente, la forma recombinante, G2, una enzima capaz de escindir el enlace peptídico en MTX resultando en glutamato y Dampa, también se ha utilizado para los niveles de MTX rápidamente más bajos, pero Dampa es incluso menos soluble que el MTX. Cuando se administra en combinación con timidina y LV, carboxipeptidasa G2 es muy eficaz en pacientes con alto riesgo de desarrollar toxicidad por MTX (7).

CUIDADO PARA USO DE ALTAS DOSIS DE METOTREXATO (MTX)

Tratamiento:

En el pretratamiento de hidratación y alcalinización: 8-12 horas antes del tratamiento, los pacientes deben recibir 1,5 l/m² de solución salina o glucosa al 5% con 100 mEq de HCO₃ y 20 mEq de KCl/L.

Continuar la hidratación hasta que el pH de la orina sea de 7,0 o mayor antes de la administración de MTX

Supervisión:

Los niveles del MTX deben ser monitoreados a las 24 h después de la finalización de la infusión del MTX. La creatinina sérica debe ser medida pre-tratamiento, a las 24 horas y a las 48 h.

LEUCOVORIN rescate adicional:

Se requiere para un nivel mayor que el MTX 10⁻⁶ M a las 24 h. Aumento de la dosis LV a 100 mg/m² q 6 h para niveles por encima de 10⁻⁶ M y 200 mg/m² q 6 h para los niveles por encima de 5 x 10⁻⁶ M. niveles. Monitor del MTX diarias y continuar hasta LV concentración del MTX plasma sea de menos de 10⁻⁸ M.

Central de toxicidad del sistema nervioso

El MTX intratecal y la administración intravenosa de HDMTX se han asociado con neurotoxicidad aguda, que van de leves a severos. En los casos de sobredosis inadvertida (> 100 mg por vía intratecal), se ha informado de víctimas mortales. Una mayor comprensión de la fisiopatología de la neurotoxicidad inducida por el MTX está empezando a llevar a intervenciones terapéuticas para prevenir o tratar esta complicación de la terapia (7).

El efecto secundario inmediato más común de la administración del MTX intratecal, se manifiesta por dolor de cabeza, fiebre, meningismo, vómitos y pleocitosis CSF. Se cree que está causada por un aracnoiditis química, o quizás por la liberación de adenosina, que es un potente autocoide en el SNC. Este efecto de la adenosina se ha mejorado por la administración sistémica de las dosis bajas de las metilxantinas, tales como aminofilina y teofilina, que actúan como antagonistas competitivos en el ajuste de la dosis de los receptores de adenosina, o cambiar a arabinósido de citosina puede ser necesario si estos síntomas persisten. La toxicidad aguda se produce varios días después del tratamiento con altas dosis sistémicas de MTX, que se manifiesta con dolor de cabeza, paresia, afasia, o convulsiones. Por lo general es transitoria (7).

La neurotoxicidad subaguda (7-14 días después de la administración) se ha observado en 5-18% de los pacientes que recibieron MTX intratecal y/o MTX de alta dosis intravenosa. En su condición más severa, que se presenta con parálisis motora de las extremidades, parálisis de los nervios craneales, convulsiones e incluso coma.

Aunque la patogénesis de la neurotoxicidad subaguda antifolato inducida es probablemente multifactorial, el aumento de homocisteína puede desempeñar un papel fundamental. Mediante la inhibición de remetilación a metionina, la terapia del MTX conduce a una mayor cantidad de homocisteína en el plasma y LCR de los pacientes tratados con MTX (7).

Se observa un aumento de homocisteína CSF en los pacientes con síntomas de neurotoxicidad inducida por el MTX, que entre los pacientes asintomáticos que reciben terapia. Aminoácidos (aa) similares a los de homocisteína y sus metabolitos son los aminoácidos excitotóxicos (análogas glutamato) que activan el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). Se ha sugerido que la neurotoxicidad subaguda del MTX se puede mejorar por un antagonista del receptor de NMDA, tales como dextromethorphan (7).

Un retraso en la neurotoxicidad inducida por el MTX puede estar asociada con encefalopatía desmielinizante crónica en hasta el 80% de los niños con leucemia linfoblástica aguda, y la magnitud de los cambios radiográficos parece correlacionarse con el número y la dosis de la tomografía computarizada IV por MTX. Se ha mostrado un adelgazamiento cortical, dilatación ventricular, y calcificaciones intracerebrales difusas. Aunque más comúnmente atribuido a la combinación de radiación craneal con MTX intratecal. Además encefalopatía se ha informado en pacientes tratados sólo con HDMTX. La patogénesis de la neurotoxicidad retardada puede ser el resultado de la metilación alterada dependiente del folato (7).

En los pacientes que reciben una sobredosis del MTX intratecal (> 100 mg), la eliminación inmediata de LCR con la perfusión intratecal ventricolumbar está indicada. La carboxipeptidasa G2, disminuye la mortalidad notablemente en los animales que recibieron una dosis letal de MTX intratecal y puede ser el tratamiento de elección para esta complicación. El MTX intratecal o LV sistémica no está indicada en estos casos, ya que es poco probable que esta toxicidad sea atribuible a la inhibición de DHFR (7).

Toxicidad pulmonar

Aunque no es común, una toxicidad pulmonar debido al MTX se ha observado en pacientes tratados crónicamente con MTX por vía oral en dosis bajas. El cuadro clínico general consiste de tos, disnea, fiebre, e hipoxemia; las radiografías de pecho son inespecíficas, pero pueden mostrar infiltrados intersticiales irregulares.

El *P. carinii* debe descartarse, especialmente en pacientes que también recibieron esteroides. Los exámenes histológicos muestran infiltrados intersticiales difusos linfocíticos, células gigantes, y granulomas no caseificantes. En algunos pacientes se observa una eosinofilia periférica, aumentando la posibilidad de que esta sea una neumonitis alérgica. El proceso puede progresar a fibrosis, y es importante suspender el MTX, aunque la toxicidad pulmonar sea reversible. Algunos pacientes se han retirado sin recurrencia del problema (7).

Toxicidad de la piel

Una toxicidad de la piel ante el MTX se produce en el 5-10% de los pacientes. Se manifiesta como una erupción eritematosa, característicamente observada en el cuello y parte superior del tronco. La erupción puede ser pruriginosa y relativamente insignificante y por lo general tiene una duración de varios días. Una vasculitis cutánea después del MTX a dosis intermedia también ha sido reportada, en el contexto de toxicidad severa sistémica después de MTX HD-MTX o sobredosis, las manifestaciones cutáneas pueden progresar a la formación bullosa severa y descamación (7).

Efectos teratogénicos y mutagénicos

La deficiencia de folato altera la expresión de genes provocando la hipometilación de ADN e incrementa roturas de la cadena de ADN, lo que causa la incorporación errónea de uracilo en lugar de timina. Por consiguiente, la deficiencia de folato puede producir directamente carcinogénesis. El MTX es conocido por ser un potente abortivo, especialmente si se administra durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, no hay evidencia directa de que el MTX tenga algún efecto mutagénico ni cancerígeno (7).

REACCIONES ADVERSAS DEL METOTREXATE

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Trastornos gastrointestinales	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Infecciones e infestaciones	Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
	Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos hepatobiliares

Fuente: VigiAccess Uppsala Monitoring Centre WHO Collaboring Centre of International Drug Monitoring 2015 Enero 2018

Toxicidad Varios

La osteoporosis se ha reportado con administración de MTX en dosis baja crónica y puede ser el resultado de la inhibición osteoblástica directa, caracterizada por fiebre, convulsiones, hipersensibilización a la radiación, fototoxicidad, reacciones anafilácticas. Se han reportado con la administración de dosis altas dolor pleurítico izquierdo y en el cuadrante superior, presumiblemente atribuibles a la inflamación de la cápsula esplénica. Se ha reportado con un régimen moderado de dosis alta una anemia hemolítica aguda debido a un anticuerpo IgG-3 que reacciona con eritrocitos sólo en la presencia de MTX (7).

3. Bibliografía

1. Tessler J, Varela Y, Rosso. D. Quimioterapia, Antineoplásicos e Inmunosupresores. 2004;
2. Rusillo JPM. Antifolatos como agentes terapéuticos. 2014.
3. Puig L. Metotrexato : novedades terapéuticas. 2014;105(6):1–7.
4. Tanaka K, Oshikawa G, Akiyama H, Ishida S, Nagao T, Yamamoto M, et al. Acute myeloid leukemia with t(3;21)(q26.2;q22) developing following low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and expressing two AML1/MDS1/EVI1 fusion proteins: A case report. *Oncol Lett*. 2017;97–102.
5. Hobani Y, Jerah A, Bidwai A. A comparative molecular docking study of curcumin and methotrexate to dihydrofolate reductase. *Bioinformation*. 2017;13(3):63–6.
6. Diaz B, Bejarano O. Estudio por espectroscopia de absorción en la región infrarroja del complejo de inclusión de un compuesto antineoplásico (metotrexato) en un cargador de fármacos magnéticamente dirigido. *Rev la Fac Ciencias Básicas*. 2006;4:20–9.
7. Jaime-Fagundo JC, Forrellat-Barrios M, Arencibia-Narvaez A. Urgencias hematológicas. III. Toxicidad por metotrexato. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter*. 2012;28(3):246–52.
8. Soriano García JL, Lima Pérez M, González González J, Batista Albuerne N, López Soto M V., Rodríguez Menéndez M, et al. Quimioterapia metronómica con ciclofosfamida y metotrexato en pacientes con cáncer de mama metastásico en progresión. *Rev Cubana Med*. 2009;48(2):1–14.
9. Ordóñez Obando Elizabeth. Sensibilidad antimicrobiana de escherichia coli en infecciones del tracto urinario en la atención primaria de salud. *Comunidad Pascuales*. 2015;
10. Navarre (Spain). Departamento de Salud. B. Anales del sistema sanitario de Navarra. [Internet]. Vol. 29, Anales del Sistema Sanitario de Navarra. Gobierno de Navarra, Departamento de Salud; 2006 [cited 2018 Jan 12]. 207-218 p. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1137-66272006000400017&script=sci_arttext&lng=pt
11. García Ruiz AJ, Montesinos Gálvez AC, Pérez Costillas L, Rebollo P. Comparación de leflunomida y metotrexato subcutáneo en el tratamiento de la artritis reumatoide: una aproximación basada en el número de pacientes que es necesario tratar. *Reumatol Clínica [Internet]*. 2009 Mar 1 [cited 2018 Jan 12];5(2):66–70. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X09000175>

8

Alex Carrión Encalada
Carlos Puente
Edwin Cevallos Barrera

Inhibidores de los microtúbulos

1. Introducción

Algunos antineoplásicos actúan a través de los microtúbulos, ya sea al causar estabilización desorganizada de ellos en zonas alejadas del centriolo o al desestabilizar el huso mitótico, e interferir en la mitosis.

169

Los alcaloides de la vinca son eficaces para tratar cánceres de la sangre, mama, células germinales y cánceres de pulmón, en tanto que los taxanos se han tornado los agentes prioritarios en el tratamiento de los cánceres de ovario, mama, cabeza y cuello, y pulmones. La introducción de los taxanos a mediados de la década de los noventa marcó un avance significativo en el tratamiento del cáncer de mama (1,2).

El paclitaxel es un derivado vegetal del tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*) y un potente agente estabilizador de microtúbulos citotóxicos. Se ha encontrado que es eficaz en el tratamiento de una serie de cánceres humanos que incluyen cáncer de ovario, cáncer de mama, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, y otros tumores malignos. Sin embargo, se ha vuelto obvio que muchos pacientes tratados con paclitaxel presentan de novo o adquirirán resistencia a este medicamento.

El docetaxel es considerado como un taxano de segunda generación. Se deriva semisintéticamente de la esterificación de una cadena lateral a 10-desacetil-beccatin III. El estado químico de los dos taxanos es casi idéntico. El docetaxel se administra típicamente en un vehículo con baja hipersensibilidad. Ambos comparten farmacocinética similar y no idéntica y efectos secundarios relacionados (3).

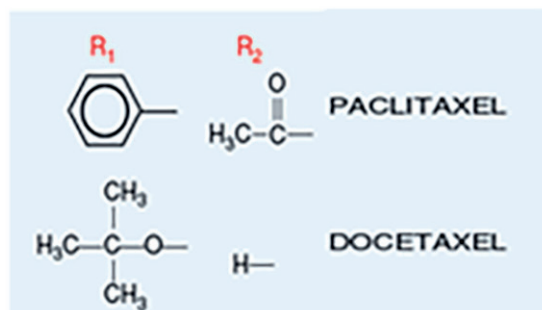
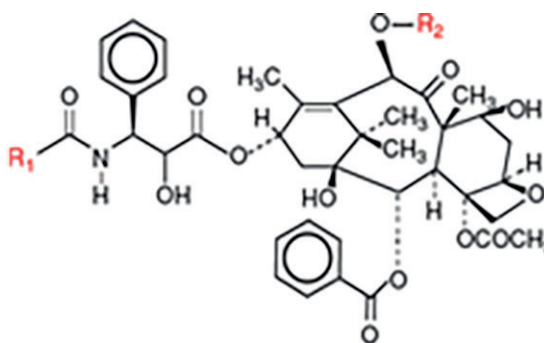


Ilustración 11: Adaptado de las Bases de Farmacología Terapéutica 12 Ed. Goodman y Gilman.

2. Docetaxel

El docetaxel es un producto semisintético obtenido del tejo *Taxus baccata*.

El paclitaxel y el docetaxel, un congénere semisintético, poseen propiedades farmacológicas peculiares como inhibidores de la mitosis, y en este sentido difieren de los alcaloides de la vinca y de los derivados de la colquicina, en que se unen a un sitio diferente de la tubulina y en vez de inhibir, promueven la formación de microtúbulos. Los taxanos tienen importancia primaria en el tratamiento de los cánceres de ovario, mama, pulmones, tubo digestivo, vías genitourinarias, y cabeza y cuello (1).

170

ASPECTOS QUÍMICOS

El docetaxel, más soluble que el paclitaxel, se administra en mezcla con polisorbato 80 y se ha acompañado de una incidencia menor de reacciones de hipersensibilidad que el paclitaxel disuelto en aceite de ricino polioxietilado/etanol. Sin embargo, la administración previa de dexametasona durante tres días, empezando el primer día antes de la terapia, es una medida necesaria para evitar la retención progresiva de líquidos y llevar al mínimo la intensidad de las reacciones de hipersensibilidad (1).

MECANISMO DE ACCIÓN Y RESISTENCIA

Los taxanos poseen la capacidad para inducir la formación de microtúbulos a temperaturas frías. El principal mecanismo de acción de los taxanos implica la inhibición de la división celular, la separación de las cromátidas, el crecimiento y finalmente la muerte celular (5).

Se liga específicamente a la subunidad de tubulina de los microtúbulos en su porción N-terminal y antagoniza el desensamblado de esta proteína clave del citoesqueleto y como resultado aparecen haces de microtúbulos y estructuras aberrantes derivadas de ellos en la fase mitótica del ciclo celular. Como paso siguiente, se detiene el ciclo en mitosis. La destrucción celular depende de la concentración del fármaco y de la duración de la exposición de la célula (1).

Como consecuencia, favorecen la polimerización de la tubulina en microtúbulos estables, pero poco funcionales: carecen de la flexibilidad necesaria para cumplir su función dinámica, tanto durante la división celular como en otros muchos procesos de la célula, por lo que la célula muere. La actividad del docetaxel es unas 2,5 veces mayor que la del paclitaxel (4).

En células neoplásicas cultivadas, la resistencia a los taxanos es propia de algunas líneas celulares con mayor expresión del gen *mdr-1* y su producto, la glucoproteína P; otras células resistentes muestran mutaciones de la tubulina- y estas últimas pueden presentar una sensibilidad mucho mayor a los alcaloides de la vinca. Otras líneas celulares resistentes muestran un incremento de la survivina, un factor antiapoptótico, y de la aurora cinasa, una enzima que estimula la finalización de la mitosis. Los taxanos se unen preferentemente a la subunidad de β -tubulina de los microtúbulos, y en consecuencia las células adquieren resistencia por regulación ascendente de la isoforma β III de la tubulina. Se desconoce el origen de la resistencia clínica al fármaco (1).

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética del docetaxel es lineal si se usan dosis ≤ 155 mg/m². Se une intensamente a las proteínas plasmáticas y tiene una disposición corporal compleja porque muestra una cinética de eliminación que es saturable: las bajas concentraciones son eliminadas con mayor rapidez que las altas. La eliminación es principalmente por metabolismo hepático, utilizando dos isoformas de citocromo P-450: CYP3A y CYP2C. Se elimina por metabolización hepática, con una $t_{1/2}$ de unas 11 horas. La eliminación es más lenta en los pacientes con anormalidades en la función hepática, por lo que se ha sugerido disminuir la dosis y se utilizarán dosis de 50 a 75% de los taxanos si existen metástasis hepáticas >2 cm de diámetro o en pacientes con bilirrubina sérica anormal. Los fármacos que inducen la actividad de CYP2C8 o CYP3A4 como la fenitoína y el fenobarbital, o medicamentos que inhiban los mismos citocromos como los imidazoles, modifican de forma importante la eliminación y los efectos tóxicos del fármaco (1,4).

USOS TERAPÉUTICOS

- Carcinoma de mama localmente avanzado o metastásico.
 - Agente único
 - En combinación con capecitabina después del fracaso de la quimioterapia con antraciclina previa
 - En combinación con doxorubicina como terapia de primera línea, para pacientes con enfermedad potencialmente mortal (como la enfermedad metastásica pulmonar).
- Cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico
 - Monoterapia
 - En combinación con agentes de platino.
- Carcinoma de células escamosas recurrente y/o metastásico de la cabeza y el cuello.
- Monoterapia después del fracaso de la quimioterapia previa.
- Carcinoma metastásico del ovario después del fracaso de la quimioterapia de primera línea o posterior.

- Cáncer de próstata metastásico independiente de andrógenos (hormono-refractario).
- En combinación con prednisona (o prednisolona).
- Tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos operables en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.

TOXICIDADES

El docetaxel ocasiona grados más profundos de neutropenia que el paclitaxel, pero neuropatía periférica y astenia menos intensas e hipersensibilidad, con menor frecuencia.

Las reacciones de hipersensibilidad graves que se caracterizan por hipotensión, broncoespasmo o exantema/eritema generalizados pueden ocurrir a los pocos minutos de las infusiones de docetaxel. Todos los pacientes que reciben docetaxel deben ser premedicados con dexametasona oral y deben ser observados de cerca para detectar reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y la segunda infusión. Dependiendo de la gravedad de los síntomas, el tratamiento apropiado para las reacciones de sensibilidad asociadas con docetaxel puede incluir una disminución en la velocidad de la infusión, interrupción inmediata de la infusión, administración IV de difenhidramina con o sin dexametasona y/o epinefrina según sea necesario, medicamentos con antihistamínicos orales o IV antes del siguiente ciclo de docetaxel, o interrupción del tratamiento con docetaxel.

La retención de líquidos es acumulativa en gravedad e incidencia, generalmente reversible, pero puede ser grave con ascitis, derrames pleurales o pericárdicos; progresivo con múltiples ciclos de terapia. La administración de una dosis oral de 8 mg de dexametasona/día comenzando un día antes de la infusión intravenosa de docetaxel y que se continúa durante tres días, aminora extraordinariamente la retención de líquido.

En casos raros, el docetaxel puede ocasionar neumonitis intersticial progresiva y si se continúa la administración del fármaco aparecerá insuficiencia respiratoria.

Se producen los habituales trastornos gastrointestinales, vómitos y náuseas de moderada intensidad y son controlables. Las reacciones cutáneas son dependientes de la dosis y acumulativas, caracterizadas por una erupción cutánea, que incluye erupciones localizadas principalmente en pies y manos (disestesia palmo-plantar), pero también en brazos, cara o tórax, y pueden estar asociadas con prurito. Por lo general, las erupciones ocurren una semana después de la infusión de docetaxel, y generalmente se resuelven antes de la siguiente infusión. La terapia para la eritrodiestesia generalmente ha sido sintomática. Un desorden severo de la uña (acumulativo) puede ocurrir. La alopecia está relacionada con la dosis, pero puede ser permanente (1,4).

Las manifestaciones musculoesqueléticas generalmente son transitorias, y ocurren unos pocos días después de la administración de docetaxel durante aproximadamente 4 días.

El docetaxel puede causar una neuropatía sensorial reversible relacionada con la dosis. Los síntomas severos son menos comunes pero requieren de modificaciones de dosis.

El edema macular cistoide (CME) se ha notificado en pacientes tratados con docetaxel, así como con otros taxanos.

Los pacientes que presenten problemas de visión durante el tratamiento con docetaxel deben someterse a un examen oftalmológico rápido. El CME asociado a docetaxel puede no estar asociado con fugas vasculares. Por lo general, la CME es reversible luego de la interrupción de los taxanos; en algunos casos, puede requerirse el tratamiento de CME.

REACCIONES ADVERSAS DEL DOCETAXEL

Trastornos gastrointestinales	Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Trastornos del metabolismo y la nutrición
	Trastornos del sistema nervioso
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Infecciones e infestaciones	Trastornos renales y urinarios
Trastornos vasculares	Trastornos cardíacos

FUENTE: VigiAcces Uppsala Monitoring Centre
WHO Collaborating Center for International Drug
Monitoring 2018

3. Paclitaxel

Es un agente quimioterápico que se lo usa como primera línea de tratamiento para varios tumores malignos como los de ovario, pulmón, mama, cabeza-cuello e inclusive angiosarcomas y sarcomas de Kaposi. Fue aprobado por la Food and Drugs Administration (FDA, por sus siglas en inglés) en 1992 como uno de los primeros de su clase (9). La denominación taxano se deriva del nombre científico dado al tejo, *Taxus brevifolia*, que es el recurso natural en la síntesis de este medicamento.

174

El botánico estadounidense Arthur S. Barclay aisló este fármaco del tallo de una planta que crecía (y todavía lo hace) en toda la región norte del océano Pacífico, El Tejo en 1962 (7).

MECANISMO DE ACCIÓN

Se une a la subunidad beta de la proteína tubulina para promover la formación de microtúbulos compactos y así lograr que la célula se detenga en la fase G2 y profase de la mitosis debido al desequilibrio que se originará por la formación de microtúbulos que solo estén generados en una de las subunidades de tubulina. Eso dará origen a una muerte celular programada que es también una propiedad adicional de paclitaxel, es decir, contribuir a la activación de múltiples vías de señalización como son las proteínas de las familias MAP, Janus, JNK cinasas, p38, NF de líneas pro apoptóticas.

Como información adicional pero aún no comprobada, este fármaco inhibidor de microtúbulos podría inducir a la formación de especies de oxígeno reactivas e incrementar la producción de hidróperóxido al aumentar la actividad del fosfato de adenina nicotinamida (NADPH).

Otra propiedad de utilidad del paclitaxel es la inhibición de la angiogénesis. Ésta se logra por lo siguiente:

Un efecto citostático a bajas dosis del fármaco y uno citotóxico con altas dosis (7). El efecto citotóxico está involucrado en las vías de señalización que irrumpen la mecánica tumoral: detención en la fase G2/M del ciclo celular, incremento de la señalización de vías pro apoptóticas y permeabilización mitocondrial.

El efecto citostático, en cambio, involucra la inhibición en la proliferación de células endoteliales sin la inducción de apoptosis ni modificación estructural del microtúbulo.

En resumen, el bloqueo de la angiogénesis involucra la irrupción en la formación de los microtúbulos y sus sub unidades dentro de los vasos sanguíneos (8).

Bonezzi y colaboradores encontraron que el paclitaxel incrementó los niveles de tubulina acetilada que llevó a una disminución pronunciada de la motilidad celular; pero no de la proliferación la cual ocurría a altas dosis de la droga.

Otro mecanismo incluye la disminución en la producción de proteínas que favorecen la expresión y supervivencia en una célula endotelial como angiopoyetina (1) que es un ligando para proteínas asociadas con receptores tirosin cinasa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

175

El paclitaxel es una sustancia poco soluble en el agua, lipófila. Más del 90% de este fármaco se une a las proteínas plasmáticas, por lo que se distribuye ampliamente en riñón, pulmón, bazo y líquidos extracelulares (ascítico y pleural). Los medicamentos pre quimioterapia como ranitidina y dexametasona no alteran su concentración en plasma. Tiene una vida media de 1,3 a 8,6 horas (promedio 5 horas).

Su metabolismo es hepático a través de las enzimas CYP3A – CYP2C8. La bio-disponibilidad del fármaco es pobre por vía oral por eso se utiliza la vía intravenosa. Menos del 10% del fármaco es excretado por la orina sin alteraciones, mientras el 90% lo hace por las heces.

La exposición al paclitaxel es relativamente alta en tejidos tumorales comparados con otros. No hay evidencia de la acumulación de este fármaco con múltiples cursos de tratamiento. Los pacientes que reciben un agente de platino antes de su administración tienen un bajo aclaramiento –clearance- renal que con aplicaciones previas de paclitaxel.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

No está del todo claro pero se lo puede dilucidar en lo siguiente:

1. Cambios externos que involucran la condición farmacocinética de la droga como membranas celulares no lipófilas que impedirían la libre entrada al fármaco.
2. Hipoxia dentro del microambiente tumoral.
3. Cambios genéticos en las proteínas que contribuyen a la formación de un microtúbulo, señalización de vías apoptóticas, creación de especies de oxígeno reactivas.
4. Las células tumorales pueden crecer rápidamente con la formación de nuevos vasos sanguíneos debido a la distribución irregular del flujo sanguíneo y la demanda creciente de oxígeno. En respuesta a la hipoxia, el microambiente tumoral se adapta y promueve la proliferación, diseminación y progresión además de reducir la quimio-sensibilidad celular tumoral.

5. La salida del fármaco es el factor de resistencia más percibido en los tumores tratados con paclitaxel. Lo anterior es mediado por proteínas dependientes de ATP ligadas a la membrana celular como glicoproteína P a través de la expresión genética de MDR1 esencial en el intercambio de sustratos que van a entrar al entorno intracelular.

6. Reducción del objetivo del paclitaxel, es decir concentraciones disminuidas de tubulina a través de mutaciones de esta última.

7. Inhibición en la apoptosis por mutaciones genéticas en las vías de señalización intracelular mencionadas en el segmento de mecanismos de acción de paclitaxel (7).

INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS

La secuencia entre cisplatino seguido de paclitaxel provoca una neutropenia más profunda que aquella en la que el taxano va primero. En comparación con carboplatino como único fármaco, la combinación con paclitaxel provoca neutropenia similar y trombocitopenia menor (10).

DOSIS Y PRESENTACIÓN

Se debe colocar corticoide, antihistamínico antes de administrar un inhibidor de microtúbulos.

Cáncer de ovario 175 mg/m² IV por 3 horas cada 3 semanas o 135 mg/m² IV por 24 horas cada 3 semanas seguidos de carboplatino.

Cáncer de mama con enfermedad nodal positiva 175 mg/m² IV por 3 horas cada 3 semanas (con doxorrubicina).

Cáncer de mama metastásico 175 mg/m² IV por 3 horas cada 3 semanas.

Cáncer de pulmón – células no pequeñas 135 mg/m² IV por 24 horas cada 3 semanas seguido de cisplatino.

Sarcoma de Kaposi (2da línea) 135 mg/m² IV por 24 horas cada 3 semanas ó 130 mg/m² IV por 24 horas cada 3 semanas

TOXICIDADES

La neutropenia es la principal toxicidad del paclitaxel. Comienza a notarse en los días 8 y 10 de la quimioterapia y la recuperación se da en los días 15 a 21 de un ciclo de cada 3 semanas (9).

La determinante farmacológica más importante de la severidad de la neutropenia es la duración de las concentraciones plasmáticas de la droga.

Induce también, este taxano, neuropatía que se presenta en forma de “guante”. La neuro toxicidad severa es infrecuente con dosis bajo los 200 mg/m2. Se ha observado cardio - toxicidad hasta en el 30% de los pacientes y neumonitis aguda bilateral.

Con regímenes de altas dosis de paclitaxel se han descrito onicosis, onicorrexis y pigmentación del lecho ungueal. Son raras en cambio las toxicidades gastrointestinales como náusea/vómito, hepatotoxicidad y pancreatitis.

CONTRAINDICACIONES

- Contaje de neutrófilos menor a 1500 células/mm3.
- Sensibilidad al medicamento.
- Embarazo.
- En pacientes con sarcoma de Kaposi asociado a VIH con valores absolutos de neutrófilos bajo 1000 células/mm3 (10).

REACCIONES ADVERSAS DEL PACLITAXEL

Neutropenia	Neuropatía periférica
Anemia	Función hepática anormal
Trombocitopenia	Alopecia
Taquicardia	Falla renal aguda
Bradicardia	Pirexia
Náusea	Dolor torácico
Diarrea	Astenia

FUENTE: VigiAcces Uppsala Monitoring Centre WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring 2018

4. Bibliografía

Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW & Goodman Gilman A. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. Interamericana McGraw Hill. Madrid, 2012, 12ª edición.

Jesús Livio Jiménez-Santos. Docetaxel en cáncer de mama metastásico multitratado. Sociedad Mexicana de Oncología. 2016; 15(6):332---335.

S. Murray. Taxane resistance in breast cancer: Mechanisms, predictive biomarkers and circumvention strategies.ELSEVIER. Cancer Treatment Reviews 38 (2012) 890–903.

Masson. Farmacología Humana. Barcelona-España.1998. 3ª Edición. Pag. 1035-1036.

Nilufer Jasmine Selimah Fauzee¹, Zhi Dong², Ya-lan Wang^{1*}. Taxanes: Promising Anti-Cancer Drugs. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 12, 2011, 837-851.

Abu Khalaf M. Harris L. Autores del capítulo. Capítulo 38, Agentes antimicrotúbulos. Págs.: 414, 415. Encontrado en DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer – Principles and Practice of Oncology. Editorial Lippincott Williams & Wilkins. Novena Edición. Estados Unidos. Tomo I.

Kampan N. Madondo M and cols. Paclitaxel and Its Evolving Role in the Management of Ovarian Cancer – Artículo de revisión. Febrero 2015. Encontrado en BioMed Research International <http://dx.doi.org/10.1155/2015/413076>. Articulo de 21 páginas.

Bocci G. Di Paolo A.The pharmacological bases of the antiangiogenic activity of paclitaxel. Artículo de revisión. Julio 2013. Encontrado en Pub Med- Pub med central. Springer Editorial. Published online 2013 Feb 7. doi: 10.1007/s10456-013-9334-0.

Food and Drugs Administration. Página webwww.drugs.com/paclitaxel/overview.

Medscape database. Encontrado en www.emedicine.com/drugs/paclitaxel.

VigiAcces Uppsala Monitoring Centre WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring 2018.

9

Sonia Guasgua
Edwin Cevallos Barrera

Alcaloides de la vinca

1. Introducción

Los alcaloides de la vinca son un grupo de sustancias cuyo mecanismo de acción ejerce sus efectos citotóxicos interfiriendo con los microtúbulos que forman los haces mitóticos durante la metafase interrumpiendo el ciclo celular. Los alcaloides de la vinca se unen a las subunidades α y β de la tubulina en la fase S del ciclo. En consecuencia, la tubulina no se puede polimerizar para formar los microtúbulos que intervienen en varias funciones celulares entre las que destacan la formación del huso mitótico y el desplazamiento de transmisores en los axones (5). Las estructuras microtubulares sufren un proceso de agregación en espirales o protofilamentos, que experimentan una desintegración creciente. Los puntos de fijación de los alcaloides de la vinca en las subunidades de tubulina son diferentes de los que utilizan los taxanos y la colchicina (1, 2,5).

El momento de máxima sensibilidad celular a la exposición de los alcaloides de la vinca es la fase última o tardía de la fase M. La resistencia celular puede deberse a incapacidad de los alcaloides para penetrar en las células por carencia del sistema transportador o a una disminución en la capacidad de fijación a la tubulina. Otros efectos son una competición para el transporte de aminoácidos dentro de las células, inhibición de la síntesis de purinas, inhibición de la síntesis de DNA, RNA y proteínas, inhibición de la glucólisis, y destrucción de la integridad de la membrana (6).

Las diferencias en los efectos citotóxicos de los diferentes alcaloides de la Vinca pueden ser debidas a diferencias en la retención de las moléculas dentro de la célula cancerosa o a su farmacocinética. La resistencia a la vincristina y otros alcaloides de la vinca se debe a la sobreexpresión por parte de las células tumorales del llamado gen *mdr-1* (gen de multidrogo resistencia (MDR) que codifica una glicoproteína de membrana (P-gp) que se comporta como una bomba extractora de moléculas de alcaloides (6).

El grado de resistencia es proporcional a la cantidad de P-gp sintetizada por las células tumorales. La P-gp se expresa en numerosos cánceres inclusive el carcinoma renal, cáncer de colon, leucemias, mieloma múltiple y linfomas. Existe además un segundo mecanismo de resistencia, consistente en la alteración de las subunidades de tubulina, que reducen su afinidad hacia los antitumorales de la vinca y aumentan la resistencia a la desagregación de los microtúbulos. Este mecanismo de resistencia puede conferir sensibilidad hacia los taxanos que inhiben la desagregación de los microtúbulos (5,6).

2. Vincristina

La vincristina es un alcaloide antitumoral extraído de la vinca rosae Linn (*Catharanthus rosea* -hierba de la doncella), muestra efectos antitumorales similares a los de la vinblastina; pero su toxicidad y espectro de actividad difiere considerablemente (1). La vincristina muestra una mayor retención celular, lo que explica su mayor potencia cuando se administra en forma de un bolo; mientras que ambos fármacos muestran la misma citotoxicidad cuando las células son expuestas durante períodos prolongados.

El factor limitante del tratamiento es su neurotoxicidad, a diferencia de otros alcaloides de la vinca que son preferentemente mielosupresores. La diferencia en el perfil toxicológico de la vincristina se debe a que esta se fija en los microtúbulos de los axones (2,3). Se utiliza en el tratamiento de numerosos procesos malignos como la leucemia linfoblástica aguda, carcinoma de mama, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, sarcomas osteogénicos o de los tejidos blandos y los tumores cerebrales (4,5).

Farmacocinética

Se administra exclusivamente por vía parenteral; se distribuye ampliamente en los tejidos corporales y se fija rápidamente en los eritrocitos y plaquetas. El fármaco experimenta una cinética tricompartmental con semividas plasmáticas de 164 min. No atraviesa la barrera hematoencefálica. Aproximadamente el 50% de la dosis es metabolizada en el hígado y se excreta en su mayor parte en la bilis y las heces bien como fármaco nativo o en forma de metabolitos. El 66% de la dosis es eliminada por vía biliar en las 72 horas siguientes a su administración (1,2,3,4). La semivida final de eliminación oscila entre 23 y 85 horas. Esta larga semivida de eliminación es la responsable de que las dosis repetidas de vincristina induzcan neurotoxicidad por producirse acumulación del fármaco. Debido a su extensa eliminación por vía biliar los pacientes con obstrucciones biliares pueden necesitar un reajuste de la dosis. Se utiliza usualmente una reducción del 75% de la dosis cuando los niveles de bilirrubina directa son > 3 mg/dL (5,7).

In vitro concentraciones de vincristina 100 nM durante 3 horas o 10 nM durante 6-12 horas destruyen el 50% de las células tumorales. La mayor parte de los regímenes de tratamiento en los que la vincristina se administra como bolo consiguen concentraciones plasmáticas de fármaco mayores (200 - 400 nM), aunque durante un menor tiempo (< 2 horas). Los regímenes de tratamiento por infusión intravenosa continua ocasionan concentraciones plasmáticas menores, pero permite una exposición más larga del tumor al fármaco con concentraciones por encima del nivel citotóxico (6).

Toxicidades

Neurotoxicidad

Es el efecto adverso que limita las dosis de vincristina. Se manifiesta por un deterioro sensorial y parestesias, progresando hasta dolor neuropático y deterioro de la función motora de los pares craneales y nervios vegetativos (5). Las manifestaciones clínicas de la degeneración nerviosa inducida por la vincristina incluyen: neuropatía periférica, neuritis, pérdida de reflejos tendinosos en las extremidades inferiores, parestesias, dolor neuropático y pérdida de fuerza muscular con caída de pies y manos. La neuropatía es usualmente bilateral. Los síntomas de neurotoxicidad pueden aparecer después de dosis acumuladas de 5 a 6 mg y pueden ser graves después de dosis acumuladas de 15 o más mg (6,7).

La sintomatología sobre los pares craneales se manifiesta por ronquera, diplopía y parálisis facial. También se han comunicado casos de neuropatía extraocular con atrofia óptica y ceguera, ptosis, visión borrosa, disminución de la visión nocturna y ceguera cortical transitoria. Cuando el octavo par es el afectado puede darse pérdida de la agudeza auditiva y sordera total o parcial con mareos, vértigo y nistagmo; si bien estos efectos raras veces han sido comunicados. La desaparición de los síntomas

de neurotoxicidad puede requerir de hasta 2 meses y, en ocasiones, si la neurotoxicidad ha sido muy severa, pueden no desaparecer por completo (6,7).

Síntomas vegetativos

Suelen ser estreñimiento e incluso íleo paralítico, retortijones, retención urinaria e hipotensión arterial. En ocasiones pueden aparecer síntomas centrales en forma de depresión, insomnio o confusión. Otras reacciones adversas sobre el sistema incluyen agitación, alucinaciones, convulsiones y coma. Los niños, a diferencia de las personas mayores, son menos susceptibles a los efectos neurotóxicos de la vincristina. La administración de 500 mg de ácido glutámico por vía oral tres veces al día durante el tratamiento con vincristina parece reducir los efectos neurotóxicos del antineoplásico, aunque no reduce la incidencia de reacciones adversas gástricas o hematológicas. Puede reducirse la dosis o discontinuar su administración si el paciente desarrolla parestesias, hiporreflexia o debilidad muscular (7).

Toxicidad gastrointestinal

Se manifiesta por constipación grave (30%) con dolores abdominales y retortijones. Puede producirse una impactación de las heces en el colon superior debido a la constipación por lo que se recomienda tratar profilácticamente a los pacientes tratados con vincristina con laxantes y ablandadores de las heces. La administración de vincristina está asociada a la presencia de náuseas y vómitos generalmente de carácter moderado, que pueden ser tratados con antieméticos. En los niños se desarrolla a menudo un íleo adinámico que suele desaparecer cuando cesa el tratamiento. La administración de metoclopramida (10-20 mg IV cada 4-6 horas) revierte los síntomas de esta reacción adversa. Otras reacciones gastrointestinales después de la administración de vincristina son diarrea, anorexia, distensión abdominal, estomatitis y úlceras orales. Raras veces se han descrito perforaciones intestinales (5, 6,7).

Toxicidad dermatológica

En el 20% de los casos la vincristina produce alopecia y rash, que desaparecen al discontinuar el tratamiento. La extravasación de los alcaloides de la vinca, incluyendo la vincristina produce ampollas que evolucionan a los pocos días a úlceras necróticas que a veces cicatrizan espontáneamente, pero que otras veces ocasionan parestesias y déficit sensoriales. En el caso de producirse accidentalmente una extravasación, el tratamiento con hialuronidasa y compresas calientes suele ser eficaz para prevenir las úlceras. Por el contrario, las compresas frías aumentan de forma significativa la toxicidad de la vincristina. Después de una exposición accidental de los ojos a la vincristina se produce una grave irritación ocular con ulceraciones de la córnea (6,7).

Toxicidad urinaria

Como resultado de la neuropatía producida por la vincristina sobre el sistema nervioso autónomo algunos pacientes desarrollan atonía de la vejiga urinaria, que se manifiesta por retención urinaria, poliuria o disuria. Los pacientes mayores son más propensos a experimentar una retención urinaria. Otras anomalías que pueden producirse como consecuencia de los efectos de la vincristina sobre el sistema nervioso autónomo son hipotensión ortostática o arterial.

También puede ocasionar el síndrome de la secreción inapropiada de la hormona antidiurética al afectar directamente al hipotálamo, la neurohipófisis o la pituitaria posterior. Los pacientes más sensibles son los que son hidratados de forma agresiva o los que reciben otros tratamientos asociados con dicho síndrome (6,7).

Toxicidad hematológica

Cuando la vincristina se utiliza a las dosis recomendadas raras veces produce trombocitopenia, leucopenia o anemia (7).

REACCIONES ADVERSAS DE LA VINCRISTINA

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trastornos del metabolismo y la nutrición
Trastornos gastrointestinales	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Infecciones e infestaciones	Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos cardíacos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (inclusive quistes y pólipos)	Trastornos hepatobiliares

FUENTE: VigiAcces Uppsala Monitoring Centre WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring 2018

3. Vinorelbina

Es un alcaloide antitumoral semisintético derivado de la vincristina y vinblastina, utilizada sola o en combinación con otros fármacos en el tratamiento del cáncer de mama y del cáncer de pulmón (8,9).

Farmacocinética

Después de la administración intravenosa en perfusión de 30 mg/kg administrados en 10-20 minutos las concentraciones de sangre disminuyen de forma triexponencial con una fase terminal de eliminación lenta. La disminución inicial rápida representa principalmente la distribución del fármaco a los compartimentos periféricos seguido de su metabolismo y excreción durante las fases posteriores (11,12). La vinorelbina se une extensamente a las plaquetas y linfocitos humanos, pero sólo en un 13.5% a las proteínas del plasma. La farmacocinética de la vinorelbina es lineal dentro del rango de dosis hasta los 45 mg/m² (12).

La fase terminal prolongada se debe al relativamente lento flujo de salida de la vinorelbina de los compartimentos periféricos. La semivida de eliminación es de aproximadamente 38 horas. El aclaramiento total es alto 0,72 L/h/kg (intervalo: 0,32-1,26 L/h/kg) y cercano al flujo sanguíneo hepático.

El volumen de distribución en el estado estacionario es amplio 21,2 L/kg (intervalos: 7,5-39,7 L/kg) y muestra una extensa distribución en los tejidos. La entrada de la vinorelbina en los tejidos pulmonares parece ser alta como se refleja en la media de la proporción tejido/concentraciones plasmáticas.

Se metaboliza principalmente por la enzima CYP3A4 del citocromo P450. Todos los metabolitos han sido identificados y ninguno de ellos es activo. Tanto la vinorelbina como sus metabolitos se excretan mayoritariamente en la bilis, y menos del 20% de la dosis se excreta en la orina. La farmacocinética de vinorelbina no está influenciada por la administración simultánea de cisplatino (11,12).

Contraindicaciones

188

Este producto solo debe utilizarse por vía (IV). La administración intratecal de otros alcaloides de la vinca ha dado lugar a muertes. Puede producirse una granulocitopenia severa que resulta en un aumento de la susceptibilidad a la infección. Los recuentos de granulocitos deben ser ≥ 1000 células/mm³ antes de la administración de la vinorelbina. La dosis debe ser ajustada de acuerdo al recuento completo de sangre con diferenciales obtenidos en el día de tratamiento (13).

Es extremadamente importante que la aguja o catéter intravenoso esté posicionado correctamente antes de inyectar la vinorelbina. La extravasación puede provocar necrosis o tromboflebitis. La vacuna de la fiebre amarilla está contraindicada en los pacientes tratados con vinorelbina debido al riesgo potencial de enfermedad sistémica fatal (12).

La vinorelbina se clasifica dentro de la categoría D de riesgo en el embarazo. No existen datos suficientes sobre la utilización de vinorelbina en mujeres embarazadas.

En los estudios de reproducción en animales la vinorelbina mostró ser embrión/feto letal y teratogénica.

Este medicamento no debería utilizarse durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con vinorelbina y si el embarazo se produce durante el tratamiento la paciente debe ser informada sobre los riesgos para el feto y ser monitorizada cuidadosamente (10).

La vinorelbina puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto debe aconsejarse a los hombres que estén siendo tratados con vinorelbina que no conciban un hijo durante y hasta 6 meses tras el tratamiento. Además, la vinorelbina afecta la fertilidad por lo que se debe solicitar asesoramiento sobre la conservación de esperma antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad irreversible. Se desconoce si la vinorelbina pasa a la leche materna; sin embargo, la lactancia debe interrumpirse antes y durante el tratamiento con vinorelbina (13).

REACCIONES ADVERSAS DE LA VINOURELBINA

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trastornos vasculares
Trastornos gastrointestinales	Trastornos cardíacos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Trastornos del metabolismo y la nutrición
Infecciones e infestaciones	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Trastornos del sistema nervioso	Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (inclusive quistes y pólipos)

FUENTE: VigiAcces Uppsala Monitoring Centre
WHO Collaborating Center for International Drug
Monitoring 2018

4. Vinblastina

Es uno de los alcaloides naturales antitumorales que se extraen de una planta de Madagascar (*Catharanthus rosea*), es similar en su estructura y mecanismo de acción a la vincristina, pero su toxicidad y espectro de actividad son diferentes. La vinblastina tiene una semivida de eliminación mucho más corta que los demás alcaloides de la vinca. Se utiliza en el tratamiento de numerosas enfermedades malignas como: cáncer de mama, carcinoma de la vejiga, enfermedad de Hodgkin, melanoma y cáncer testicular (18).

Farmacocinética

La vinblastina no se absorbe por el tracto digestivo y se administra parenteralmente. Se distribuye ampliamente por todos los tejidos uniéndose en 50% a las plaquetas, leucocitos y otras células sanguíneas (19). La capacidad de la vinblastina para unirse a las células de la sangre se debe al gran contenido en tubulina de estas. La vinblastina tiene un mayor volumen de distribución y una capacidad para fijarse a los tejidos que la vincristina. Al igual que esta no cruza la barrera hematoencefálica y en el caso de una inyección intratecal accidental no se aclara fácilmente del líquido cefalorraquídeo. La farmacocinética de la vinblastina sigue un modelo tricompartmental, la

semivida A es de menos de 5 minutos, la B es de 50-155 minutos y la semivida de eliminación es de 23 a 85 horas (17,18,19).

La vinblastina experimenta un metabolismo hepático mediante el sistema enzimático CYP3A4 y es eliminada a través de la bilis y de las heces. Uno de los metabolitos la desacetil-vinblastina es tan activo como el fármaco nativo. Los pacientes con disfunción hepática pueden requerir reajustes en las dosis (20).

Contraindicaciones

190

Es un fármaco extremadamente tóxico, con un índice terapéutico muy bajo, lo que significa que las dosis terapéuticas son susceptibles de producir síntomas de toxicidad. Los fármacos mielosupresores como la vinblastina pueden ocasionar un aumento de la incidencia de infecciones bacterianas, víricas y fúngicas así como hemorragias, sangrado y fatiga, como consecuencia de la neutropenia, trombocitopenia y anemia (14). Como algunas de estas infecciones pueden ser graves o muy graves los pacientes deben ser advertidos de que deben contactar inmediatamente con el médico si muestran fiebre, dolor de garganta o dolores anormales (12,14). Durante el tratamiento con vinblastina se deben monitorizar semanalmente los parámetros hematológicos (recuentos, hemoglobina y hematocrito). Los pacientes con alguna infección activa deben ser tratados hasta la erradicación de la infección antes de iniciar un régimen con vinblastina. Los pacientes con historia de herpes, varicela zoster u otras infecciones víricas tienen un riesgo mayor de experimentar una reactivación de la infección al recibir un tratamiento quimioterápico (11,12,13).

La vinblastina está contraindicada en pacientes inmunosuprimidos y se debe utilizar con suma precaución en pacientes que hayan recibido radioterapia o corticoides. Los fármacos mielosupresores aumentan el riesgo de sangrado. Los pacientes con enfermedades dentales deben esperar a mostrar recuentos normales antes de ir al dentista. Además se debe instruir a estos pacientes para que mantengan una buena higiene dental, pero manejando con cuidado hilo dental, cepillos interdetales y otros instrumentos de higiene (15).

La vinblastina es un producto vesicante cuyo contacto debe ser evitado. La administración intramuscular y subcutánea de la vinblastina está contraindicada por producir graves necrosis de la piel y los tejidos adyacentes.

La administración intratecal es inexorablemente fatal debiéndose evitar a toda costa esta vía. Las jeringas que contengan vinblastina deben llevar etiquetas auxiliares que informen que la administración intratecal es fatal y que el fármaco se debe utilizar exclusivamente por vía intravenosa. De producirse accidentalmente la introducción intratecal de vinblastina es necesaria una intervención neuroquirúrgica para evitar la muerte. En estos pacientes se observa (día 1) cefaleas, dolor de espalda, debilidad muscular generalizada con pérdida de los reflejos de los tendones profundos (día 2), apnea (día 5), deterioro de la actividad encefalográfica (días 7 a 9) y la muerte (día 12). Debido a que la vinblastina es metabolizada por el hígado y excretada en la

bilis, las dosis deben ser apropiadamente reducidas en los pacientes con enfermedad hepática o con obstrucciones biliares. La vinblastina puede producir daños fetales e incluso la muerte y no debe ser administrada durante el embarazo. Las mujeres bajo tratamiento con este fármaco deben ser advertidas de que no deben quedarse embarazadas. Este fármaco se clasifica dentro de la categoría D de riesgo en el embarazo (15).

Se desconoce si la vinblastina se excreta en la leche materna. Sin embargo debido al riesgo que podría reportar al lactante y a la fuerte toxicidad del fármaco se recomienda discontinuar la lactancia durante los tratamientos con vinblastina. Deben evitarse las vacunaciones durante la quimioterapia debido a que la respuesta inmunológica no es la óptima. La vacunación debe preceder al tratamiento quimioterápico al menos 2 semanas. Además los pacientes tratados con vinblastina deben evitar el contacto con individuos que hayan recibido recientemente la vacuna oral de la polio-mielitis (16,17).

Puede producirse el síndrome de lisis tumoral (hiperuricemia por destrucción masiva de células tumorales) después de la administración de vinblastina por lo que se deben tomar las precauciones

apropiadas (tratamiento con alopurinol e hidratación masiva) para evitar la hiperuricemia cuando se tratan tumores de gran tamaño. En estos casos puede agravarse una gota o nefrolitiasis. En el tratamiento del cáncer de mama e hiperuricemia no suele representar un problema; pero en el caso de leucemia, linfoma o cáncer de pulmón se recomienda vigilar estrechamente al paciente monitoreando los niveles de ácido úrico (18,20).

Deben tomarse las precauciones necesarias para evitar un contacto accidental con la vinblastina durante su manipulación y administración. Se deben usar gafas y guantes protectores. Si se produjera un contacto con los ojos, mucosas y manos se deben lavar y enjuagar inmediatamente. De igual forma, se deben evitar las extravasaciones de las infusiones de vinblastina que provocan dolor, hinchazón y bajo retorno venoso. Las administraciones subcutánea e intramuscular de la vinblastina están contraindicadas debido a la grave necrosis tisular que producen en los alrededores del lugar de la inyección. La vinblastina puede producir o exacerbar desórdenes neurológicos aunque en menor grado que la vincristina. Se recomienda una evaluación neurológica antes de proceder a un tratamiento con este fármaco (20).

REACCIONES ADVERSAS DE LA VINBLASTINA

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)
Trastornos gastrointestinales	Trastornos vasculares
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Trastornos del metabolismo y la nutrición
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos cardíacos
Infecciones e infestaciones	Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento

FUENTE: VigiAcces Uppsala Monitoring Centre
WHO Collaborating Center for International Drug
Monitoring 2018

5. Bibliografía

1. Rubie H, Coze C, Plantaz D, Munzer C, Defachelles AS, Bergeron C, Thomas C, Chastagner P, Valteau-Couanet. Localised and unresectable neuroblastoma in infants" British Journal of Cancer, 11/3/2003, Vol. 89 Issue 9, p1605-1620.
2. Lucendo AJ, Polo L. Administración de quimioterapia intravenosa en el paciente oncológico. Enfermería Clínica 2003;13:66-72
3. Agthoven M, Sonneveld P, Hagenbeek A, Groot, CA. Review of recruitment criteria, patient characteristics and results of CHOP chemotherapy in prospective randomized phase III clinical trials for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Hematology Journal, 2003, Vol. 4 Issue 6, p399-410
4. Fisher RI, Shah P. Current trends in large cell lymphoma. Leucemia, (2003), Vol. 17 Issue 10, p1948-61
5. Wiernik PH, Cassileth PA, Leong T, Clark Hoagland H, Bennett JM, Paietta E, Oken MM. A Randomized Trial of Induction Therapy (Daunorubicin, Vincristine, Prednisone Versus Daunorubicin, Vincristine, Prednisone, Cytarabine and 6-Thioguanine) in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia with Long-term Follow-up: An Eastern Cooperative Oncology. Leukemia & Lymphoma, (2003) Vol. 44 Issue 9, p1515-22
6. Verstappen CCP, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ. Neurotoxic Complications of Chemotherapy in Patients with Cancer: Clinical Signs and Optimal Management.. Drugs, 2003, Vol. 63 Issue 15, p1549-64
7. Jordan MA, Thrower D, Wilson L. Mechanism of inhibition of cell proliferation by Vinca Alkaloids. Cancer Res 1991;51:2212-22.
8. Scagliotti GV, Novello S, Rapetti S, Papotti M. Current State-of-the-Art Therapy for Advanced Squamous Cell Lung Cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2013;354-8.
9. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, Paganì O, Senkus-Konefka E, Fallowfield LJ, Kyriakides S, Costa A, Cufer T, Albain KS; ESO-MBC Task Force. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. J Natl Cancer Inst. 2009 Sep 2;101(17):1174-81.
10. Grossi F, Aita M, Follador A, Defferrari C, Brianti A, Sinaccio G, Belvedere O. Sequential, alternating, and maintenance/consolidation chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a review of the literature. Oncologist. 2007 Apr;12(4):451-64. Review.
11. Lewis R, Bagnall AM, King S, Woolacott N, Forbes C, Shirran L, Duffy S, Kleijnen J, terRiet G, Riemsma R. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of vinorelbine for breast cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2002;6(14):1-269. Review
12. Niho S, Kubota K, Goto K, Ohmatsu H, Matsumoto T, Kakinuma R, Nishiwaki Y. Triplet chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, and cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. Br J Cancer. 2002 Dec 2;87(12):1360-4. Review.

13. Raderer M, Kornek G, Hejna M, Vorbeck F, Weinlaender G, Scheithauer W. Acute pulmonary toxicity associated with high-dose vinorelbine and mitomycin C. *Ann Oncol.* 1996 Nov;7(9):973-5
14. Albrecht W, van Poppel H, Horenblas S, Mickisch G, Horwich A, Serretta V, Casetta G, Maréchal JM, Jones WG, Kalman S, Sylvester R. Randomized Phase II trial assessing estramustine and vinblastine combination chemotherapy vsestramustine alone in patients with progressive hormone-escaped metastatic prostate cancer. *British Journal of Cancer*, 1/12/2004, Vol. 90 Issue 1, p100-106 (ref.1)
15. Avendano C, Menendez JC. Inhibitors of Multidrug Resistance to Antitumor Agents (MDR). *Current Medicinal Chemistry*, Jan2002, Vol. 9 Issue 2, p159-194
16. Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP, Siakantaris MP, Kontopidou FN, Boussiotis VA, Papavasiliou C, Kittas C, Pangelis G. EBVD Combination Chemotherapy Plus Low Dose Involved Field Radiation is a Highly Effective Leukemia & Lymphoma, (2000), Vol. 37 Issue 1/2, p131-144
17. Jordan MA, Thrower D, Wilson L. Mechanism of inhibition of cell proliferation by Vinca Alkaloids. *Cancer Res* 1991;51:2212—22.
18. Hansen SW, Disen N. Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for germ cell cancer: measurement of vasoconstrictor response to cold. *J Clin Oncol* 1985;7:940—2.
19. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Disseminated germ cell tumors: chemotherapy with cisplatin plus bleomycin plus either vinblastine or etoposide. A trial of the Southwest Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1435—40.
20. Dorr RT, Alberts DS. Antidote and drug disposition studies in the mouse. *J Natl Cancer Inst* 1985;74:113—20.

10

Marco Vásquez Poveda
Edwin Cevallos Barrera

Modificadores de la respuesta biológica en cáncer

1. Introducción

La terapia biológica utiliza modificadores de la respuesta biológica (MRB) que se entienden como organismos vivos, sustancias procedentes de organismos vivos o versiones producidas en el laboratorio de tales sustancias para tratar enfermedades, en el cáncer por ejemplo, mediante la estimulación del cuerpo (sistema inmunitario) frente a las células malignas. Algunas terapias biológicas para el cáncer usan vacunas o bacterias para estimular el sistema inmunitario del cuerpo para que actúe contra las células cancerosas.

Estos tipos de terapia biológica, los cuales algunas veces se llaman colectivamente “inmunoterapia” o “terapia modificadora de la respuesta biológica”, no apuntan directamente a las células cancerosas. Otras terapias biológicas, como los anticuerpos o segmentos de material genético (ARN o ADN), sí apuntan directamente a células cancerosas. Las terapias biológicas que interfieren con moléculas específicas que participan en el crecimiento y evolución de tumores se llaman también terapias dirigidas (1–4).

Para pacientes con cáncer, los MRB pueden usarse para tratar el cáncer mismo o los efectos secundarios de otros tratamientos del cáncer. Aunque ya se han aprobado muchas formas de terapia biológica por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA), otras son todavía experimentales y están disponibles para pacientes con cáncer principalmente por medio de participación en estudios clínicos (1).

El sistema inmunológico es el principal objetivo de los MRB, el cual se define como una compleja red de órganos, tejidos y células especializadas. Su función consiste en reconocer y destruir invasores foráneos, como bacterias o virus, así como algunas células dañadas, enfermas o anómalas en el cuerpo, incluso células cancerosas (1,5).

Las citocinas como la interleucina-2 (IL-2) (Figura 10) son proteínas secretadas principalmente por las células del sistema inmunológico para comunicarse entre sí o con otras células. Las citocinas pueden activar, modular, o inhibir respuestas inmunes (1,6).

Generalmente se cree que la capacidad natural del sistema inmunitario para detectar y destruir células anormales impide la formación de muchos cánceres. Sin embargo, algunas células cancerosas son capaces de evitar ser detectadas al usar una o varias estrategias. Por ejemplo, las células

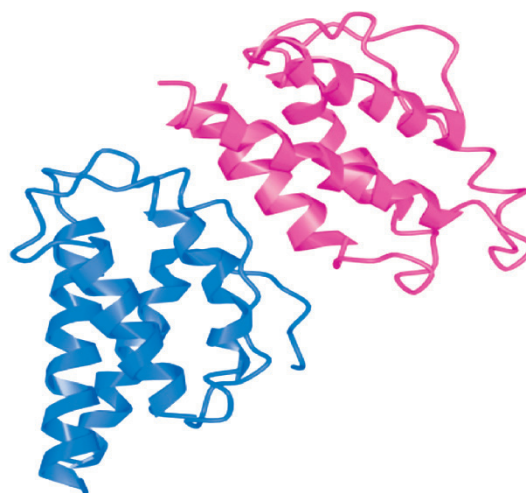
cancerosas pueden tener cambios genéticos que resultan en la falta de antígenos asociados con cáncer lo que las hace menos “visibles” al sistema inmunitario.

Elas pueden también usar varios mecanismos diferentes para suprimir las reacciones inmunitarias o para evitar ser destruidas por los linfocitos T citotóxicos. (7)

Los MRB más comunes que se usan hoy en día incluyen las siguientes:

- Interferones (IFN)
- Interleucinas (IL)
- Factores estimulantes de colonias (CSF). Esta no es una terapia para cáncer, sino un tratamiento para contrarrestar los efectos secundarios de la quimioterapia (Ejemplo: al elevar los conteos de glóbulos blancos).
- Anticuerpos monoclonales (MOAB)(3)

En este capítulo se desarrollará enfáticamente los MRB derivados de las citocinas, los cuales son los interferones y las interleucinas (1).



2. Interferón- α

GENERALIDADES

El interferón alfa es una glucoproteína del tipo I de interferones (8) extensively used in the treatment of patients con propiedades antivirales, antiproliferativas e inmunomoduladoras. El interferón estimula a las células mononucleares del huésped, aumentando la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y tienen efecto antiproliferativo directo en las células in vitro.

El interferón alfa 2a e interferón alfa 2b son interferones recombinantes, derivados genéticamente del DNA de E. coli. Estos dos tipos de interferón están formados por 165 aminoácidos, con peso molecular de 19,300 Daltons. Difieren en el aminoácido número 23; el primero contiene lisina, el segundo contiene arginina (9–11).

Los investigadores han encontrado que un tipo de interferón, el interferón- β , puede mejorar la reacción inmunitaria a las células cancerosas al activar algunos glóbulos blancos de la sangre, como los linfocitos citolíticos naturales y las células dendríticas (12). El interferón- β puede también inhibir el crecimiento de células cancerosas o promover su muerte (13,14). El interferón- β ha sido aprobado para el tratamiento de melanoma, del sarcoma de Kaposi y de varios cánceres hematológicos (1,4,5).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

La dosis máxima tolerada para IFN- β se encuentra entre 10 y 20 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ al día y 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ en días alternos durante períodos de semanas a meses, independientemente de la subespecie. La vida media de IFN-2 es de 6 horas en la sangre y ha permitido horarios alternos diarios de administración ambulatoria por vía intramuscular y subcutánea (8,11). La dosis máxima tolerada para IFN- α varía de acuerdo con la preparación industrial utilizada, el programa y la ruta.

Los primeros estudios farmacocinéticos de IFN-2 han demostrado que los niveles pico a 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ obtenidos por vía intravenosa no alcanzan 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, mientras que las rutas intramuscular y subcutánea generalmente adoptadas para la terapia permanecen por debajo de 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Por el contrario, la administración de dosis de 20 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (o 36 $\mu\text{g}/\text{dosis}$ en los primeros estudios farmacodinámicos) alcanza niveles séricos cercanos a 10.000 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Esta diferencia en la farmacodinámica y los niveles máximos ha sido objeto de considerable interés, ya que los resultados positivos de los ensayos que utilizaron la administración intravenosa de 20 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ mostraron los primeros beneficios de supervivencia en el melanoma, mientras que las dosis más bajas administradas por rutas alternativas produjo efectos antitumorales en términos de recurrencia retardada (durante la terapia) sin prolongaciones de supervivencia significativas (15).

EFFECTOS ADVERSOS

REACCIONES ADVERSAS DEL INTERFERÓN- α

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trastornos psiquiátricos
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Trastornos del sistema nervioso	Trastornos del metabolismo y la nutrición
Trastornos gastrointestinales	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Infecciones e infestaciones	Lesiones, envenenamientos y complicaciones de procedimiento

Fuente: VigAcces Uppsala Monitoring Centre WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring 2018

3. Interleucina-2

GENERALIDADES

La IL-2 es un polipéptido de 15 kDa compuesto por 153 aminoácidos, los primeros 20 forman una señal en secuencia que se escinde proteolíticamente durante la secreción. La IL-2 natural está glicosilada, aunque la unión de las fracciones de azúcar no es esencial para la actividad biológica. La molécula tiene residuos de cisteína en las posiciones 58, 105 y 125; los dos primeros forman un puente disulfuro intramolecular. La tercera cisteína no es esencial para la actividad biológica y puede reemplazarse con aminoácidos alternativos para minimizar la polimerización y aumentar la vida útil. El análisis cristalográfico indica que IL-2 es una molécula esférica compuesta por seis regiones helicoidales (15).

La interleucina-2 es producida naturalmente por los linfocitos T activados. Aumenta la proliferación de los linfocitos, incluso de los linfocitos T citotóxicos y de los linfocitos citolíticos naturales, lo que resulta en una mejor reacción inmunitaria contra el cáncer (5,16). La interleucina-2 facilita también la producción de anticuerpos por los linfocitos B para atacar aún más las células cancerosas. La aldesleucina, proleukin o interleucina-2 producida en un laboratorio, ha sido aprobada para el tratamiento de cáncer metastático de riñón y de melanoma metastático (4,17,18).

Los investigadores están evaluando ahora si la combinación del tratamiento de aldesleucina con otros tipos de terapias biológicas puede mejorar sus efectos anticancerosos (1,2,15).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Yang et al. (19) examinaron la farmacocinética de IL-2 (Proleukin) administrada a pacientes con carcinoma de células renales avanzado en tres regímenes de tratamiento distintos. Los pacientes que se sometieron a tratamiento con dosis altas de IL-2 por vía intravenosa (720,000 UI/kg) lograron concentraciones séricas máximas de 4680 ± 1188 UI/ml poco después de la primera inyección.

El aclaramiento posterior fue bifásico, con una semivida inicial de $12,6 \pm 5,4$ minutos y una vida media terminal de $1,6 \pm 0,4$ horas. Los pacientes que recibieron dosis bajas de IL-2 por vía intravenosa (72,000 UI/kg) mostraron niveles máximos de 486 ± 198 UI/ml después de la primera inyección, con un patrón de depuración y tasas similares. Aquellos pacientes que recibieron IL-2 administrada por vía subcutánea a una dosis de 250,000 UI/kg tuvieron niveles séricos máximos de 61 ± 34 UI/ml de 2 a 3 horas después de la inyección, con una vida media de 5.3 ± 1.9 horas. Se mantuvieron niveles por encima de 18 UI/ml entre las inyecciones en pacientes que recibieron la dosis alta intravenosa o el régimen subcutáneo citado, pero no el régimen intravenoso de dosis baja. La relación de estos diferentes perfiles farmacocinéticos a los efectos biológicos y antitumorales de IL-2 aún no se ha determinado (15).

REACCIONES ADVERSAS DE LA INTERLEUCINA-2

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Trastornos cardíacos
Trastornos gastrointestinales	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Trastornos del metabolismo y la nutrición
	Trastornos renales y urinarios
Trastornos vasculares	Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos psiquiátricos

Fuente: VigiAcces Uppsala Monitoring Centre
WHO Collaborating Centre for International Drug
Monitoring 2018

4. Bibliografía

1. Instituto Nacional del Cáncer. Terapias biológicas para el cáncer [Internet]. National Institutes of Health. 2013 [cited 2018 Feb 21]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/hoja-informativa-terapias-biologicas-respuestas>
2. Barba S, Prieto J. Terapias biológicas contra el cáncer. Universidad Complutense;
3. Calvagna M. Terapias Biológicas para el Tratamiento del Cáncer [Internet]. EBSCO Publishing. 2018 [cited 2018 Feb 21]. Available from: <https://www.cancercarewny.com/content.aspx?chunkid=125980>
4. National Cancer Institute. Cancer Facts [Internet]. National Institutes of Health. 2015 [cited 2018 Feb 21]. p. 1–9. Available from: [http://www.emory.edu/KomenEd/PDF/Spanish/Terapias biológicas del cáncer preguntas y respuestas.pdf](http://www.emory.edu/KomenEd/PDF/Spanish/Terapias%20biologicas%20del%20cancer%20preguntas%20y%20respuestas.pdf)
5. Leukemia and lymphoma society. Immunotherapy Facts [Internet]. Leukemia and lymphoma society. 2015 [cited 2018 Feb 21]. p. 1–8. Available from: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/FS9_Immunotherapy_2015FINAL.pdf
6. Goldsby R, Kindt T, Osborne B. Kuby Immunology. 4th ed. New York: WH Freeman & Company; 2000.
7. Rivoltini L, Canese P, Huber V, Iero M, Pilla L, Valenti R, et al. Escape strategies and reasons for failure in the interaction between tumour cells and the immune system: how can we tilt the balance towards immune-mediated cancer control? *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2005;5(4):463–76. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14712598.5.4.463>
8. Ferrantini M, Capone I, Belardelli F. Interferon- and cancer: Mechanisms of action and new perspectives of clinical use. *Biochimie*. 2007;89(6–7):884–93.
9. Vite E, Hernández O. Interferón alfa 2b en cáncer renal avanzado como monoterapia o terapia adyuvante. *Col Mex Urol*. 2006;21(1):11–5.
10. El-Baky NA, Redwan EM. Therapeutic alpha-interferons protein: Structure, production, and biosimilar. *Prep Biochem Biotechnol*. 2015;45(2):109–27.
11. Ravaud A, Dilhuydy M-S. Interferon alpha for the treatment of advanced renal cancer. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2005;5(6):749–62. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14712598.5.6.749>
12. Alici E, Sutlu T. Natural killer cell-based immunotherapy in cancer: Current insights and future prospects. *J Intern Med*. 2009;266(2):154–81.
13. Joshi S, Kaur S, Redig AJ, Goldsborough K, David K, Ueda T, et al. Type I interferon (IFN)-dependent activation of Mnk1 and its role in the generation of growth inhibitory responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2009;106(29):12097–102. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2715502&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

14. Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. *Oncologist* [Internet]. 2001;6(1):34–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11161227>
15. Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Vol. 1, Lippincott Williams & Wilkins Publishers. 2001. 307-333 p.
16. Li Y, Liu S, Margolin K, Hwu P. Summary of the primer on tumor immunology and the biological therapy of cancer. *J Transl Med*. 2009;7:1–5.
17. Rosenberg SA. IL-2: The First Effective Immunotherapy for Human Cancer. *J Immunol* [Internet]. 2014;192(12):5451–8. Available from: <http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.1490019>
18. Jiang T, Zhou C, Ren S. Role of IL-2 in cancer immunotherapy. *Oncoimmunology* [Internet]. 2016;5(6):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2016.1163462>
19. Yang J, Rosenberg SA. An ongoing prospective randomized comparison of interleukin-2 regimens for the treatment of metastatic renal cell cancer. *Cancer J Sci Am*. 1997;3(1):S79-84.

11

Isaac Martínez Cornejo
Edwin Cevallos Barrera

Alquilantes

1. Introducción

Los agentes alquilantes se caracterizan por su capacidad para reaccionar con átomos ricos en electrones, formando enlaces químicos fuertes. Estos, a su vez, pueden sufrir reacciones citotóxicas primarias. Entre las reacciones más importantes se encuentran aquellas producidas mediante componentes de ADN, ARN y proteínas.

El tipo de reacción monofuncional posee efectos farmacológicos, genera un sitio antigénico en proteínas o la flexión del ADN/ARN. Por otra parte, las reacciones bifuncionales se caracterizan por poseer mayores tasas de toxicidad, debido a la producción de enlaces cruzados en ADN, lo que impide la separación de las hebras de ADN y de esa manera, interfiere con la replicación celular (1).

Estos agentes fueron los primeros compuestos no hormonales utilizados para el tratamiento del cáncer. A lo largo de la Primera Guerra Mundial se utilizaron gases venenosos como armas. El ejército alemán creó la mostaza de azufre (Figura 11), un gas tóxico que se utilizó en la batalla de Ypres, Bélgica.

El líder alemán de aquellos tiempos, Kaiser Wilhelm, construyó una instalación científica a donde llegó un grupo de los científicos más brillantes de la época. Estos desarrollaron el gas mostaza de azufre, recibiendo varios miembros de este equipo el premio Nobel por sus descubrimientos científicos posteriores a la guerra.

El gas mostaza de azufre produce un entrecruzamiento de las hebras del ADN y de las proteínas, debido a que posee dos brazos que reaccionan con una cadena de ADN, seguido de otra reacción con la cadena de ADN restante, previniendo así la replicación celular (2)(3).

Cuando la mostaza de azufre era utilizada como arma, producía aplasia linfóide y supresión de la médula ósea y debido a su capacidad de inhibición en el crecimiento, se encontró que tenía efectos antitumorales en el ser humano. En la década de 1940 se empezó a darle uso médico al sintetizar la mostaza de nitrógeno para el tratamiento de

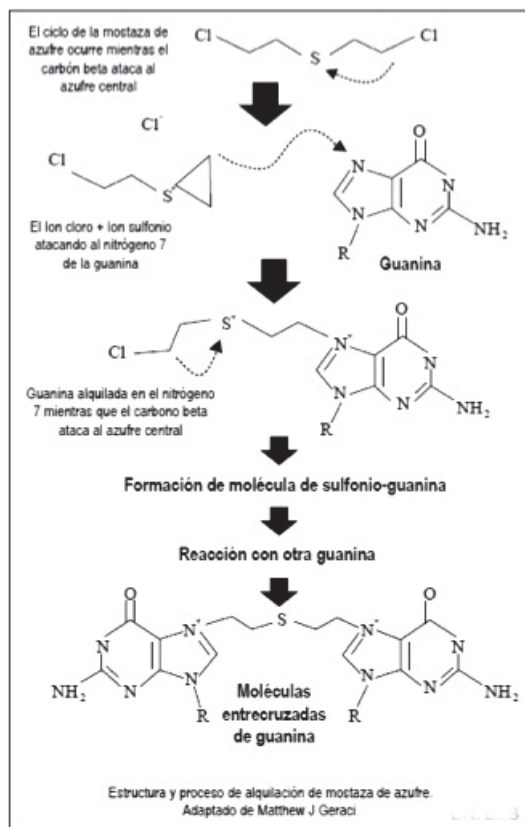
linfomas. En pacientes con esta patología en particular, se encontró regresión tumoral y mejoría del cuadro clínico (3).

La estructura de la molécula es importante para determinar sus propiedades físicas, que afectan a la estabilidad, el transporte, la distribución y la reactividad del agente. La importancia de la molécula se demuestra mediante la ciclofosfamida. Este no es un compuesto reactivo, y experimenta metabolismo y activación en el organismo (3).

La reacción de activación inicial es por oxidación microsomal mediada por P-450 en el hígado para producir 4-hidroxíciclofosfamida, que está en equilibrio espontáneo con el anillo tautomeroaldosfamida abierto a pH fisiológico. Este equilibrio sucede predominantemente en forma de 4-hidroxíciclofosfamida. Esta mezcla en equilibrio se difunde desde el plasma del hepatocito y se distribuye por todo el cuerpo. Debido a que la 4-hidroxíciclofosfamida es relativamente no polar, entra en las células diana fácilmente por difusión. La aldofosfamida se descompone espontáneamente para producir mostaza fosforamida, que es el agente de alquilación más reactivo producido en el metabolismo de la ciclofosfamida.

Aunque la mostaza fosforamida también se produce extracelularmente, al ser un compuesto polar, entra en las células malignas, por lo que en el plasma probablemente juega un papel no tan notable en cuanto a efectos terapéuticos y tóxicos de la ciclofosfamida. Por lo tanto, la 4-hidroxíciclofosfamida sirve como un mecanismo eficiente para entregar la mostaza fosforamida alquilante a las células.

La evidencia reciente indica que después de uno de los grupos cloroetil de cicla fosforamida mostaza para formar un resto cloroetilaziridinio, los escinde de la molécula para producir cloro-etilaziridina. Se ha demostrado que la cloroetilaziridina es bastante volátil y puede difundirse entre los pozos en los estudios in vitro y producir citotoxicidad en "pozos de control" en tales experimentos.(1,4)



La acroleína es un compuesto que produce toxicidad a nivel vesical, especialmente cuando se administra por vía oral. Se demostró que es producido por el metabolismo de la ciclofosfamida por Alarcón y Meienhofer. En 1992, Lee y colegas informaron que una disminución de la enzima O6-alquilguanina-alquiltransferasa en linfocitos circulantes fue producida por la administración de altas dosis de ciclofosfamida para el trasplante de médula ósea. Friedman y colegas informaron que las células tumorales con niveles elevados de O6-alquilguanina-alquiltransferasa se sensibilizan ante la 4-hidroperoxiciclofosfamida por el agotamiento de la enzima.

Estos y otros estudios indican que la acroleína liberada por el metabolismo de ciclofosfamida forma un aducto de O6-guanilo que se puede quitar por O6-alquilguanina-alquiltransferasa. Por lo tanto, la acroleína contribuye a la actividad antitumoral y probablemente a los efectos anti-cancerígenos de la ciclofosfamida, siendo estos efectos potenciados por la acción de O6-alquilguanina-alquiltransferasa (4,5).

2. Ciclofosfamida

GENERALIDADES

Su acción se centra en la oxidación de la aldofosfamida a carboxifosfamida, un producto activo, que se excreta en la orina y representa aproximadamente el 80% de una dosis administrada de la ciclofosfamida en cualquier especie. Esta enzima se encuentra en altas concentraciones en el citosol hepático, en células hematopoyéticas inmaduras, en las células madre y las células de absorción de la mucosa intestinal. La ciclofosfamida produce menos toxicidad gastrointestinal y hematopoyética que otros agentes alquilantes.

El compuesto original está inactivo y se activa enzimáticamente. La enzima aldehído deshidrogenasa es la base para disminuir la toxicidad. La ciclofosfamida a dosis elevadas también se asocia con un efecto antidiurético, y produce edema sistémico. La dosis tóxica de la ciclofosfamida produce una lesión cardíaca fatal que ahora se ve raramente, ya que las dosis cercanas a esta toxicidad han sido reconocidas y reducidas (5).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Después de la administración de una dosis sistémica de 50 mg/kg, las concentraciones plasmáticas del compuesto de origen de hasta 400 mol/L se puede lograr, y la decadencia con una vida media de 3-10 h. La tasa del metabolismo del compuesto original varía considerablemente entre individuos y puede ser modulada por la administración de compuestos que afectan a la tasa de metabolismo microsomal, como fenobarbital o una dosis previa de ciclofosfamida.

Después de dosis convencionales, la velocidad de eliminación del compuesto original parece no afectar significativamente la toxicidad o el efecto terapéutico del agente. Esta independencia del efecto de la tasa de metabolismo es probablemente debido a que el compuesto original no se excreta rápidamente y continúa para ser activado, de modo que el área bajo la curva (ABC) para la exposición sistémica al metabolito activo es similar después de administrar una dosis (5,6).

Las dosis más altas se utilizan actualmente en los regímenes de trasplante de médula ósea; sin embargo, las concentraciones plasmáticas de ciclofosfamida se encuentran cerca de la capacidad de la activación microsomal de las enzimas. Grochow y colegas demostraron que en pacientes que recibieron 4 g/m² de ciclofosfamida durante 90 minutos y el logro de las concentraciones plasmáticas iniciales de más de 500 mmol/L, se ven farmacocinéticamente saturables.

Estos investigadores llegaron a la conclusión de que cuando la velocidad de dosificación es igual o superior a 4 g/m² en 90 min o la concentración en plasma superior a 150 mmol/L, la distribución no lineal se puede producir con la exposición variable a los metabolitos activos. Este estudio también confirmó los informes anteriores de que la ciclofosfamida puede inducir su propio metabolismo (5,6).

Los estudios de la farmacocinética del metabolito 4-hidroxiciclofosfamida crítico estaban limitados en el pasado por la dificultad de medir con precisión esta molécula lábil. Sin embargo, los métodos más fáciles y específicos están disponibles y están siendo dilucidados sobre la farmacocinética de este importante metabolito.

Anderson y sus colegas midieron 4-hidroxiciclofosfamida en la sangre del paciente después de la administración de ciclofosfamida mediante el uso de una técnica de cromatografía en masa, muy específico de espectrometría de gas. Después de una dosis de ciclofosfamida de 110 mg/kg durante 90 min, y las concentraciones máximas de 9 a 12 mol/L, se midieron los valores de ABC de 105 a 110 mmol/L h; una dosis de ciclofosfamida de 170 mg/kg dados como una infusión continua durante 4 días produjo concentraciones plasmáticas 1-5 mmol/L con un ABC total de 98-110 mmol/L h (5).

Otros estudios encontraron resultados similares, todos ellos encontraron una variación considerable en el paciente a la exposición al 4-hidroxiciclofosfamida después de la misma dosis de ciclofosfamida y las diferencias en la exposición y proporciones de ciclofosfamida/4-hidroxiciclofosfamida cada día cuando infusiones de corta duración se dan en días posteriores.

Estos hallazgos tienen más probabilidades de ser el resultado de diferencias en el citocromo P-450 de los pacientes y las exposiciones diferentes a los fármacos que modulan las actividades de estas enzimas. Estos hallazgos indican que el ajuste de dosis farmacocinética guiada será el mejor método para producir exposiciones coherentes de pacientes para los metabolitos activos de la ciclofosfamida (5,7).

La mayor parte de una dosis de ciclofosfamida (ca 70%) se excreta en la orina como el metabolito inactivo de carboxifosfamida.

La función renal no afecta significativamente a la toxicidad de la ciclofosfamida (muy probablemente debido a la descomposición espontánea, y no a la excreción renal, se determina la liquidación de los principales metabolitos activos) (5).

REACCIONES ADVERSAS DE LA CICLOFOSFAMIDA

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Trastornos gastrointestinales	
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)
Infecciones e infestaciones	Trastornos del metabolismo y la nutrición
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos cardíacos
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos vasculares

Fuente: VigiAcces Uppsala Monitoring Centre WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring 2018

3. Ifosfamida

GENERALIDADES

Es un isómero estructural de la ciclofosfamida, que se utiliza particularmente en el tratamiento de los tumores testiculares, sarcomas y como tratamiento rescate de linfomas. Las reacciones metabólicas de la ifosfamida son las mismas que las de la ciclofosfamida, pero la ubicación del grupo cloroetil en el anillo de nitrógeno produce cambios cuantitativos en el metabolismo de la droga. El metabolito primario, aldoifosfamida, también es un sustrato de la aldehído deshidrogenasa, de esa manera las propiedades ahorradoras de las vías gastrointestinales son similares a los de la ciclofosfamida. Sin embargo, la oxidación de las cadenas laterales cloroetil para producir cloroacetaldehído es menor en la ciclofosfamida (~ 10% de la dosis), pero se incrementa a tanto como 50% en la ifosfamida. El aumento de la producción de cloroacetaldehído se ha implicado en la neurotoxicidad que produce la ifosfamida, y puede contribuir a una mayor toxicidad renal o vesical (8,9).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

La farmacología clínica de la ifosfamida ha sido menos estudiada que la de la ciclofosfamida, pero es similar a la de la ciclofosfamida, excepto que la activación microsomal es algo más lenta, y la oxidación de la cadena lateral cloroetil juega un papel más importante en su metabolismo. Así, para una dosis de ifosfamida, menores concentraciones sistémicas del metabolito 4-hidroxi se consiguen comparado a una dosis similar de ciclofosfamida. Tanto la ciclofosfamida como la ifosfamida se absorben bien después de la administración oral (5)(8).

Boddy y colegas demostraron que la ifosfamida, como la ciclofosfamida, puede inducir su propio metabolismo. Debido a la mayor y más variable cadena lateral de ifosfamida, las diferencias en las enzimas P-450 que metabolizan las drogas entre los individuos y la modulación de estas enzimas por los agentes administrados de forma concomitante pueden desempeñar un papel más importante en la alteración de los efectos clínicos de la ifosfamida que la ciclofosfamida (8).

REACCIONES ADVERSAS DE LA IFOSFAMIDA

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Trastornos del sistema nervioso	Infecciones e infestaciones
Trastornos gastrointestinales	Trastornos del metabolismo y la nutrición
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Trastornos psiquiátricos	Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)
Trastornos renales y urinarios	

Fuente: VigAcces Uppsala Monitoring Centre
WHO Collaborating Centre for International Drug
Monitoring 2018

4. Melfalán

GENERALIDADES

Es un agente alquilante que se usa en el tratamiento del mieloma múltiple, cáncer de ovario y cáncer de mama. Melfalán es un análogo de aminoácido que entra en las células y cruza la barrera hematoencefálica a través de sistemas de transporte activo.

Los sustratos naturales para los sistemas de transporte son aminoácidos, y la entrada de melfalán en las células y el sistema nervioso central puede ser modulado por la presencia de aminoácidos en el líquido extracelular (10).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Alberts y colegas encontraron que los niveles plasmáticos máximos de 4-13 umol/L de melfalán estaban presentes después de la administración intravenosa de una dosis de 0,6 mg/kg de melfalán y la vida media (t1/2 beta) fue de 1,8 h. En esta dosis, el ABC media de melfalán fue de 8 mmol/L h. ABC similares por dosis y la farmacocinética se han demostrado por otros investigadores después de altas dosis intravenosas de melfalan. Después de dosis orales convencionales de 0,25 mg/kg, se encontraron niveles plasmáticos máximos de hasta 0,625 mol/L.

Hay exposición sistémica variable después de la dosificación oral, y se ha demostrado que la administración oral de melfalán junto a alimentos disminuye su absorción. La vida media de melfalán se prolonga en perros anéfricos, y se ha informado que la mielosupresión de melfalán se incrementa en pacientes con disminución de la función renal, y el aclaramiento renal significativo del compuesto original en pacientes ha sido demostrado por Reece y colegas (10).

EFFECTOS ADVERSOS DE MELFALÁN

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Trastornos del sistema nervioso
Infecciones e infestaciones	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trastornos vasculares
Trastornos gastrointestinales	Trastornos cardíacos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)	Trastornos renales y urinarios

Fuente: VigiAcces Uppsala Monitoring Centre
WHO Collaborating Centre for International Drug
Monitoring 2018

5. Clorambucilo

GENERALIDADES

Se utiliza para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, carcinoma de ovario y linfoma. Este agente es bien tolerado por la mayoría de los pacientes y se puede utilizar en pacientes que presenten náuseas y vómitos severos por el uso de ciclofosfamida o melfalán (5).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Después de la administración oral de 0,6 mg/kg de clorambucilo, los niveles máximos de 2 a 6 mol/L de compuesto de origen se encuentra en 1 h, esto fue demostrado por Alberts y colegas. Los niveles plasmáticos de mostaza de ácido fenilacético de 2-4 mmol/L produjeron un pico a 2-4 h después de la administración de clorambucilo. La vida media plasmática del clorambucilo fue de 92 min, y la de la mostaza de ácido fenilacético fue de 145 min. A la dosis de 0,6 mg/kg de clorambucilo, el ABC plasmático fue de 3-9 mmol/L/h.

EFFECTOS ADVERSOS DE CLORAMBUCILO

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento
Infecciones e infestaciones	Investigaciones
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos hepatobiliares
Trastornos gastrointestinales	Trastornos del metabolismo y la nutrición

Fuente: VigiAcces Uppsala Monitoring Centre
WHO Collaborating Centre for International Drug
Monitoring 2018

6. Bendamustina

GENERALIDADES

Es estructuralmente similar al clorambucilo. Está indicada para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en los Estados Unidos, y otros múltiples tumores malignos hematológicos en Europa. Sin embargo, se modifica para incluir un anillo de bencimidazol con el objetivo de añadir actividad antimetabolito. Además de inducción de la apoptosis, la bendamustina puede inhibir los puntos de control mitótico, producir catástrofe mitótica y activar los procesos de reparación de escisión de base nuclear en lugar de las reacciones ADN alquiltransferasa (11).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

La farmacocinética de la bendamustina se determinó originalmente por Preiss et al en 1985 en siete pacientes después de una administración intravenosa y oral. La bendamustina se elimina rápidamente del plasma después de la administración intravenosa ($t_{1/2}$ alfa = 9,6 min, $t_{1/2}$ beta = 36,1 min). El ABC es 11.17 g/ml h, el volumen central de distribución 11.15 L y el volumen de distribución en estado estacionario, 20.51 L. El aclaramiento total fue de 528,9 ml/min. Después de la administración oral, se alcanzaron las concentraciones plasmáticas máximas en menos de 60 min. La biodisponibilidad oral media fue de 0,57 (rango, 0,25-0,94). Esta se metaboliza en el hígado, donde se cree que es conjugado con glutatión. Los metabolitos monohidroxi-benzamina y dihidroxi-benzamina del compuesto original se eliminan por los riñones, mientras que los metabolitos N-dimetil-y gamma hidroxi se eliminan por la bilis (11).

REACCIONES ADVERSAS DE LA BENDAMUSTINA

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trastornos del sistema nervioso
Infecciones e infestaciones	Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento
Trastornos gastrointestinales	Trastornos del metabolismo y la nutrición
	Trastornos vasculares

Fuente: VigAcces Uppsala Monitoring Centre
WHO Collaborating Centre for International Drug
Monitoring 2018

7. Aziridinas y epóxidos

Se relacionan de manera estrecha con la mostaza de nitrógeno, que está representada en la terapia actual de N, N', N"-trietilenetifosforamida (tiotepa) y mitomicina C. Estos agentes alquilan a través del mismo mecanismo que los intermedios aziridinio producidos por la mostaza de nitrógeno, pero los anillos de aziridina formados en estos compuestos son no cargados y menos reactivos que los compuestos aziridinio.

Los dos agentes de aziridina que se utilizan con frecuencia clínicamente son tiotepa y mitomicina C. Al igual que las mostazas de nitrógeno, estos compuestos producen enlaces cruzados entre las hebras de ADN. El dianhidrogalactitoldiepóxido reacciona con el ADN de una manera similar a las aziridinas, pero se ha tenido éxito en el uso clínico mediante el dibromodulcitol, que genera espontáneamente dianhidrogalactitol in vivo (12).

El tiotepa se ha utilizado en combinación con otros agentes alquilantes. En altas dosis y con apoyo de células madre se utiliza para el tratamiento de cáncer de mama y para

la terapia intratecal de carcinomatosis meníngea. El tiotepa es desulfurado oxidativamente por microsomas hepáticos para producir trietilentiofosforamida (TEPA), que es menos reactivo que el tiotepa (12).

Los epóxidos, tales como dianhidrogalactitol se relacionan químicamente con las aziridinas y el alquilato, debido a un mecanismo similar de ataque de un nucleófilo, como de un nitrógeno amino, en un carbono de un anillo tenso de tres miembros en el agente. El dibromodulcitol se hidroliza a dianhidrogalactitol, y por lo tanto es un profármaco que conduce a la formación de un epóxido. El dianhidrogalactitol y dibromodulcitol se han utilizado principalmente en Europa y no se utilizan comúnmente en los Estados Unidos (13).

8. Mitomicina C

Es un producto natural que se ha utilizado en el tratamiento de cáncer de mama, cánceres del tracto gastrointestinal, y cáncer de cabeza y cuello. Este compuesto contiene un anillo de aziridina y parece ejercer su efecto citotóxico por medio de la reticulación de DNA. La mitomicina C se somete a reducción celular, mejorando la afinidad del átomo de carbono-1 del anillo de aziridina por nucleófilos, tales como el átomo de nitrógeno extracíclico en ácido guanílico en el ADN. Después de esta alquilación hay desplazamiento del grupo carbamato activado en el átomo de carbono 10 de mitomicina C por un amino nitrógeno extracíclico de una molécula de ácido guanílico en la cadena de ADN complementario, permitiendo así el entrecruzamiento de enlaces de hebras (13–15).

REACCIONES ADVERSAS DE MITOMICINA C

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos del sistema nervioso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Trastornos oculares
Trastornos renales y urinarios	Trastornos vasculares
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Infecciones e infestaciones
Trastornos gastrointestinales	Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento

9. Sulfonatos de alquilo

El busulfán alcano sulfonato de alquilo fue uno de los primeros agentes alquilantes, y durante muchos años fue la terapia estándar para la leucemia mielógena crónica (LMC), hasta que fue reemplazado por la hidroxiurea (menos tóxico) y, más recientemente, por el agente Gleevec, un inhibidor específico del oncogén bcr-abl expresado en CML. El busulfán tiene una más interesante, pero no comprendida, selectividad y toxicidad para precursores mieloides tempranos. El hepsulfam, un análogo de sulfonato de alquilo de busulfano con una gama más amplia de efectos antitumorales no ha sido tan activo contra CML.

219

El principal uso actual del busulfán es como un componente de regímenes ablativos de médula ósea para trasplante de células madre y médula ósea de pacientes con leucemia mieloide aguda y otras patologías. Altas dosis de busulfán se han asociado con daño hepático, pero esta toxicidad se puede evitar mediante un control estricto de la farmacocinética del agente y ajuste de dosis apropiado (16).

MECANISMOS DE CITOTOXICIDAD

Aunque los agentes alquilantes reaccionan con una serie de biomoléculas, que incluyen aminoácidos, tioles y ADN, una serie de líneas de evidencia han llevado a la conclusión generalmente aceptada de que los efectos citotóxicos de los agentes son el resultado de las reacciones con el ADN.

Los agentes bifuncionales son agentes antitumorales más eficaces que los agentes monofuncionales, pero la adición de más de dos grupos alquilantes no aumenta aún más la actividad citotóxica. Estas observaciones y los primeros estudios de Brookes y Lawley llevaron a la postulación de que entre hebras la reticulación del DNA fue el responsable de la actividad citotóxica de los agentes alquilantes bifuncionales. Hay una buena correlación entre la citotoxicidad y la formación de enlaces cruzados por agentes alquilantes bifuncionales (1).

10. Tiotepa

La farmacocinética del tiotepa también fue estudiada por Henner y colegas después de una infusión intravenosa continua de 12 mg/m². Las concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 5 mmol/L se lograron en el primer día y comenzaron a decaer con una t_{1/2} beta de 125 min. La ABC media fue de 9 horas micromolar. Se alcanzaron concentraciones plasmáticas de TEPA de hasta 1 mol/L y se mantuvo en el plasma más que el tiotepa. Wadler y colegas examinaron las concentraciones plasmáticas de tiotepa después de la administración intraperitoneal.

Las concentraciones plasmáticas máximas de tiotepa, de 7 mmol/L, se alcanzaron en el primer día, y luego disminuyeron gradualmente. Se alcanzaron valores de ABC en plasma de hasta 600 mmol/L h. Cuando se administra por vía intraperitoneal, se produce una rápida pérdida del tiotepa a la cavidad intraperitoneal y un aumento concomitante de las concentraciones plasmáticas a los asociados con la misma dosis administrada por vía intravenosa.

Después de la inyección intravenosa, las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo comparables con las concentraciones plasmáticas fueron encontradas.

En estudios recientes se indica que la administración simultánea de tiotepa y ciclofosfamida se traducirá en una menor exposición al metabolito activo de la ciclofosfamida, 4-hidroxiciclofosfamida, presumiblemente debido a la competencia por las enzimas P- 450 (12).

REACCIONES ADVERSAS DE TIOTEPA

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)
Infecciones e infestaciones	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Trastornos gastrointestinales	Trastornos renales y urinarios
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos hepatobiliares
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Trastornos vasculares

Fuente: VigíAcces Uppsala Monitoring Centre WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring 2018

11. Nitrosoureas

Las nitrosoureas son una clase de agentes alquilantes que han recibido una considerable atención y uso durante las últimas tres décadas. Las dos nitrosoureas utilizadas con mayor frecuencia son carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU). BCNU fue el primer agente útil que demostró actividad antitumoral significativa contra una serie de modelos preclínicos de tumores cerebrales, durante 48 años fue utilizado en ensayos clínicos, y actualmente se utiliza para el tratamiento de los tumores cerebrales primarios, y se ha demostrado actividad contra los mielomas múltiples.

221

Aunque hay varios mecanismos mediante los cuales se puede producir la actividad citotóxica de las nitrosoureas, uno de ellos se da mediante descomposición catalizada a un resto de diazonioalquilantecloroetilo. CCNU y semustina (metil CCNU) han demostrado una actividad significativa contra los tumores sólidos, incluidos los tumores gastrointestinales. La nimustina (ACNU) es más soluble en agua que las otras nitrosoureas, y se ha utilizado para el tratamiento intra-arterial e intratecal de tumores del sistema nervioso central (SNC).

El uso clínico de las nitrosoureas ha estado limitado por la marcada y prolongada toxicidad hematopoyética y por toxicidad renal. Sin embargo, debido a su mecanismo de acción único y la actividad contra los tumores cerebrales, los agentes se han utilizado en combinaciones de fármacos para el tratamiento de cáncer de mama y otros cánceres, y el desarrollo de nitrosoureas con un índice terapéutico superior, como la fotemustina, ha representado un área muy importante de investigación (17). Levin y colegas han estudiado la farmacocinética de BCNU. Después de una infusión intravenosa de 60-170 mg/m², las concentraciones plasmáticas máximas de 5 mmol/L estaban presentes y decayeron con una vida media inicial de 68 min. Henner y colegas midieron la farmacocinética de BCNU después de dosis intravenosas de 600 mg/m².

La concentración plasmática máxima de BCNU ultrafiltrable fue del 23% del total en plasma de BCNU. La farmacocinética de CCNU después de la administración de 130 mg/m² para pacientes también han sido descritos. El compuesto original no se pudo detectar en el plasma, pero los metabolitos monohidroxilados, CCNU trans-4-hidroxi y CCNU cis-4-hidroxi, se encontraron en una relación de 6:4 y en concentraciones total de los picos de alrededor de 3 mol/L. El aclaramiento plasmático de las vidas medias de los metabolitos hidroxi-CCNU variaban de 1 a 3 horas entre los pacientes (17).

12. Busulfán

Debido a su baja solubilidad en soluciones acuosas, el busulfán antes estaba disponible sólo como una preparación oral. Sin embargo, una preparación intravenosa está disponible ahora en una solución de DMSO (Busulfex), que se utiliza cada vez más, es bien tolerado, y permite una dosificación más reproducible, además de que aumenta la prevención de enfermedades veno-oclusivas sin la necesidad de un amplio seguimiento farmacocinético y ajuste de dosis, aunque todavía se ve cierta variabilidad en la exposición al agente (16).

222

TOXICIDADES

Las toxicidades características de los agentes alquilantes son hematopoyéticas, gastrointestinales, gonadales, y las toxicidades del SNC. Sin embargo, cada uno de los agentes tiene un conjunto característico de toxicidad, determinado por la reactividad, el metabolismo y la distribución del agente, y el facultativo debe ser consciente de la idiosincrasia de cada uno de los agentes que se utiliza con frecuencia.

Se han reportado varios tipos de toxicidad. La toxicidad hematopoyética limita la dosis clínica debido a su acción supresora de granulocitos y plaquetas. Se puede evidenciar el conteo de glóbulos blancos (WBC) después de administrar las primeras dosis de mecloretamina, ciclofosfamida y BCNU (5,8,16).

La toxicidad gastrointestinal, por su parte se produce por regímenes de altas dosis (particularmente de melfalán y tiotepa), que resulta en anomalías como mucositis, estomatitis, esofagitis y diarrea. La frecuencia de náuseas y vómito aumenta conforme se incrementa las dosis de alquilantes, por lo tanto es necesario un tratamiento antiemético (5,8). En cuanto a la enfermedad veno-oclusiva del hígado se caracteriza clínicamente por hepatomegalia, dolor en el cuadrante superior derecho, ictericia, ascitis, y una alta tasa de mortalidad por insuficiencia hepática debido a altas dosis de alquilantes e irradiación (5,16).

El daño gonadal reflejado en agotamiento de células germinales y preservación de células de Sertoli es reversible después de varios años. De igual manera se ha reportado amenorrea en mujeres, dependiendo mucho de la edad y llegando a ser irreversibles en mujeres mayores (1).

Existe daño pulmonar, en forma de neumonitis intersticial y fibrosis, debido a toxicidad directa sobre células epiteliales pulmonares. Se observa una alta incidencia en pacientes de altas dosis con ciclofosfamida, cisplatino y BCNU (1,5,10,17).

La cistitis hemorrágica es causada por oxazafosforinasciclofosfamida y la ifosfamida. Se ha relacionado daño tubular renal y síndrome de Fanconi con azotemia, creatinina sérica elevada y enzimuria (5,8).

La antidiuresis debido a dosis de 50 mg/kg o mayores de ciclofosfamida se puede explicar por el efecto de metabolitos de ciclofosfamida sobre el túbulo renal distal. Al administrar furosemida se mejora este trastorno (5,8).

Alopecia, asociada a la mayoría de agentes alquilantes, pero particularmente con ciclofosfamida e ifosfamida (5,16). También se han reportado reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, en especial de tipo cutáneas (3).

La cardiotoxicidad caracterizada por insuficiencia cardíaca aguda grave. Se observa en pacientes con altas dosis de ciclofosfamida (5). Neurotoxicidad debido a grandes dosis de BCNU, con dolor ocular severo y/o ceguera. Altas dosis de Busulfán producen convulsiones y hasta cierto punto se utilizan como anticonvulsivos (5).

Hepatotoxicidad por la trabectedina con elevación de transaminasas hepáticas (17). Efectos teratogénicos reportados en todos los agentes alquilantes debido al mismo mecanismo por el que son efectivos como antitumorales (1). La carcinogénesis es complicación importante, reflejada en leucemia aguda, y se relaciona con el tiempo de uso del alquilante (1). Por último, la inmunosupresión y la mejora inmunológica es una característica importante de la ciclofosfamida, ya que se la utiliza para enfermedades autoinmunes (5).

REACCIONES ADVERSAS DEL BUSULFÁN

Infecciones e infestaciones	Trastornos hepatobiliares
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Trastornos del sistema nervioso
Trastornos del sistema inmune	Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento
Trastornos gastrointestinales	Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trastornos vasculares
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	

Fuente: VigiAcces Uppsala Monitoring Centre WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring 2018

13. Bibliografía

1. Todd RC, Lippard SJ. Inhibition of transcription by platinum antitumor compounds. 2010;1(4):280-91.
2. Matthew J Geraci. Mustard Gas: Imminent Danger or Eminent Threat? *Ann Pharmacother*. 1 de febrero de 2008;42(2):237-46.
3. Kehe K, Balszuweit F, Emmler J. Sulfur Mustard Research — Strategies for the. 2008;312-32.
4. Batista R, E S, Velázquez Grass A, Del Campo Avilés E, Torres Pérez L, Fernández Portelles A. Ciclofosfamida en el tratamiento de la esclerosis sistémica. *Correo Científico Méd*. diciembre de 2015;19(4):706-17.
5. Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, Johansson RT. Long-term outcome of adjuvant chemotherapy cyclophosphamide , mitoxantrone , and fluorouracil in women with breast cancer. 2017;(July).
6. Cyclophosphamide (Cytoxan): A review on relevant pharmacology and clinical uses - ScienceDirect [Internet]. [citado 26 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962284801930>
7. Weiner HL, Cohen JA. Treatment of multiple sclerosis with cyclophosphamide: critical review of clinical and immunologic effects. *Mult Scler J*. 1 de abril de 2002;8(2):142-54.
8. Press D. Efficacy and safety of ifosfamide-based chemotherapy for osteosarcoma : a meta-analysis. 2015;5925-32.
9. Vives S, Sancho J-M, Juncà J, Grifols J-R, Morgades M, Ribera J-M. Tratamiento de rescate y movilización de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica con altas dosis de ifosfamida y etopósido en pacientes con linfoma. *Med Clínica*. 1 de febrero de 2008;130(5):172-4.
10. Kim MK, Kim K, Min C, Kwak J, Yoon S, Lee J, et al. A prospective , open-label , multicenter , observational study to evaluate the efficacy and safety of bortezomib-melphalan- prednisone as initial treatment for autologous stem cell transplantation-ineligible patients with multiple myeloma. 2017;8(23):37605-18.
11. Cheung EM, Edenfield WJ, Mattar B, Anthony SP, Mutch PJ, Chanas B, et al. Safety and Pharmacokinetics of Bendamustine Rapid-Infusion Formulation. 2017;00(November 2016):1-9.
12. Eder S, Labopin M, Finke J, Bunjes D, Olivieri A, Santarone S, et al. Safety and efficacy of thiopeta-based conditioning for allogeneic transplantation in AML : a survey from the ALWP of the EBMT. 2016;(April):1-7.
13. Deng T, Liu B, Duan X, Zhang T, Cai C, Zeng G. Systematic Review and Cumulative Analysis of the Combination of Mitomycin C plus Bacillus Calmette- Guérin (BCG) for Non – Muscle- Invasive Bladder Cancer. 2017;(August 2016):1-10.

14. Hata T, Hoshi T, Kanamori K, Matsumae A, Sano Y, Shima T, et al. Mitomycin, a new antibiotic from *Streptomyces*. I. J Antibiot (Tokyo). julio de 1956;9(4):141-6.
15. Tomasz M. Mitomycin C: small, fast and deadly (but very selective). Chem Biol. 1 de septiembre de 1995;2(9):575-9.
16. Barta SK, Jain R, Mazumder A, Carter J, Almanzar L, Browne R, et al. Pharmacokinetics-directed Intravenous Busulfan Combined With High-dose Melphalan and Bortezomib as a Conditioning Regimen for Patients With Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;1-8.
17. Jungk C, Chatziaslanidou D, Ahmadi R, Capper D, Bermejo JL, Exner J, et al. Chemotherapy with BCNU in recurrent glioma: Analysis of clinical outcome and side effects in chemotherapy-naïve patients. BMC Cancer. 2016;16(1):1-11.

12

Janina Lascano Aguirre
Alexandra Pallo Suntaxi
Edwin Cevallos Barrera

Compuestos antineoplásicos derivados del platino

1. Introducción

Los agentes antitumorales del platino son complejos de platino con ligandos que pueden ser desplazados por átomos de nucleófilos (ricos en electrones) para formar enlaces fuertes con características covalentes. Así, como los agentes alquilantes, los agentes de platino forman fuertes enlaces químicos con azufres TIOL y nitrógenos AMINO en ácidos nucleicos y proteínas (1).

El primer agente antitumoral del platino fue descubierto por Rosenberg y colegas, mientras estudiaban los efectos de la corriente eléctrica sobre el crecimiento bacteriano. Se encontró que la inhibición del crecimiento observado era causada por un complejo de platino de amoníaco y cloruro, que se produjo en el medio desde el electrodo de platino.

Estos investigadores encontraron varios de estos compuestos, que tienen actividad antitumoral contra tumores murinos in vivo. El más activo de estos compuestos es el que ahora se conoce como cisplatino (1).

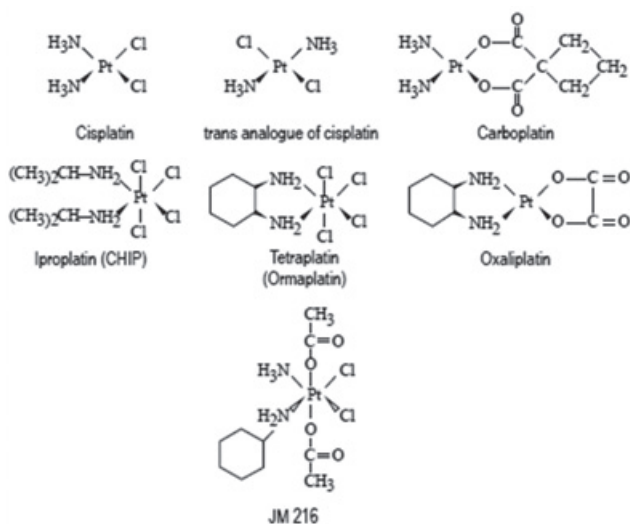


Ilustración 13: Estructura de agentes antitumorales derivados del platino

2. Cisplatino

El cisplatino se investigó en los ensayos clínicos de 1970 y se demostró que tenía una actividad antitumoral significativa contra el cáncer testicular, linfoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello uterino, cáncer de ovario y de vejiga.

230

Debido a su efecto terapéutico significativo en estos tumores y la actividad contra otros tumores sólidos, se ha convertido en el agente antitumoral de uso más frecuente. Su administración causó falla renal y neurotoxicidad, por ende se realizaron intensos esfuerzos para diseñar análogos menos tóxicos. Este trabajo condujo al desarrollo del carboplatino, que produce toxicidad hematopoyética y tiene efectos antitumorales similares a los del cisplatino.

Otros compuestos de platino se han desarrollado y evaluado, como se describe más adelante, pero no han demostrado ventajas significativas sobre el cisplatino y carboplatino (2).

QUÍMICA

Los compuestos de platino que son agentes antitumorales activos pueden tener cuatro o seis ligandos con una configuración cuadrada o plana (hexaedros). Aquellos con 4 ligandos tienen un estado de oxidación de +2, y los que tienen 6 ligandos, un estado de oxidación de +4.

Los ligandos de cloruro de cisplatino y otros complejos con el estado de oxidación +2 se pueden cambiar por átomos de nucleófilos en medio biológico, incluyendo los nitrógenos de las bases de ADN. Los ligandos de cloruro de +4 compuestos son mucho menos reactivos que de los compuestos +2, y es probable que los compuestos +4 se reduzcan in vivo para producir el reactivo 2 complejos.

Las reacciones de sustitución del ligando de la unión estructural producen retención de la configuración del complejo de platino. Debido a que los compuestos de trans-platino son esencialmente inactivos como compuestos antitumorales, la capacidad de los compuestos cis para formar ciertos enlaces cruzados, probablemente explica su actividad antitumoral (3).

En algunos compuestos de cisplatino en el uso clínico, el cloruro aparece de ligandos que se sustituyen con grupos éster carboxilo, como en el carboplatino y oxaliplatino. Estos ligandos son desplazados menos fácilmente; por lo tanto, estos compuestos requieren de concentraciones más altas para la citotoxicidad. La disminución de la

toxicidad renal y neurológica de estos compuestos es probablemente el resultado de que son químicamente menos reactivos que el cisplatino. Las sustituciones en los grupos amino alteran la lipofilia y la distribución del agente (4).

FARMACOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR

Aunque los enlaces de cloruro y carboxiéster pueden ser desplazados directamente por moléculas biológicas, es probable que, en el medio biológico, los enlaces de cloruro o carboxi sean sustituidos por el agua para formar enlaces acuosos, que es un mejor grupo que el cloruro o carboxi. El alto contenido de cloruro del compartimiento extracelular debe mantener los compuestos de platino en el cloruro y su forma menos reactiva. La pérdida de un protón produce el enlace hidroxilo, que es no reactivo. Los compuestos de platino reaccionan con muchas moléculas biológicas; pero existe una considerable evidencia de que estos compuestos, como los agentes alquilantes bifuncionales, ejercen su efecto citotóxico mediante la interferencia con la replicación del ADN y la división celular.

Roberts y Pera demostraron que la cantidad de platino unido al ADN estaba directamente relacionada con el grado de citotoxicidad en las células tumorales de roedores.

Zwelling y colegas demostraron que la replicación de ADN entre las hebras de reticulación *in vitro* e *in vivo* estaba directamente relacionada con el grado de citotoxicidad en las células tumorales de roedores (5).

El cisplatino y los agentes alquilantes reaccionan con átomos de nitrógeno de ADN y preferentemente reaccionan con el átomo de N-7 de ácido deoxiguanílico. Los aductos específicos de compuestos formados de Pt con ADN ahora se han caracterizado y estudiado, y en las cadenas específicas de ADN se han identificado enlaces cruzados entre hebras (6).

El consenso de los estudios es que los aductos más frecuentes son dGpdG y dApdG, que resultan a partir del complejo de enlace cisplatino deoxiguanilatos adyacentes o un desoxiadenilato y unido a desoxiguanilato en una cadena de ADN para producir una reticulación, en ambas situaciones. Una lesión menos común, pero potencialmente más tóxica es la que resulta de la unión del átomo de platino al átomo de N-7 de un desoxiguanilato en la cadena complementaria de ADN, lo que produce un recombinante, análogo a una parte de nitrógeno entre hebras entrecruzadas.

La citotoxicidad de la célula se determina por el desajuste de reparación del ADN celular. La resistencia de las células a los agentes de reticulación, inclusive las células resistentes al cisplatino, a menudo tienen una deficiencia en el complejo de reparación de genes, lo que apoya la hipótesis de que un sistema de reparación de genes intactos, puede hacer a las células más sensibles, lo que conduce a la muerte celular (7).

MECANISMOS DE RESISTENCIA CELULAR A AGENTES DE PLATINO

Los mecanismos de resistencia celular al platino, que se han descrito, muestran que la absorción del compuesto de platino disminuyó en las células, la reparación de los daños de platino-ADN mejoró, y aumentó el flujo del agente. Las concentraciones celulares elevadas de glutatión también se han asociado con la resistencia celular a los compuestos de platino. Aunque la disminución de la acumulación celular de los compuestos de platino es un mecanismo de resistencia celular, el mecanismo de este tipo de resistencia parece ser variable.

232

Varios investigadores han demostrado que las células tumorales se pueden sensibilizar a los agentes de platino por el agotamiento de glutatión celular, por tratamiento con sulfoximinabutadione, un inhibidor de la síntesis de glutatión. Eastman ha demostrado que el glutatión puede reaccionar con aductos mono-funcionales en el ADN para saturar el segundo ligando reactivo y evitar la formación de reticulación.

La resistencia a los agentes del platino se ha asociado con la elevación de la actividad de la enzima glutatión transferasa y la metalotioneína, las que disminuyen la captación celular del cisplatino (8).

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de agentes del platino se ha estudiado como platino total y, más recientemente, los agentes específicos. En estudios farmacocinéticos después de la administración de cisplatino, el platino total en el plasma sigue un patrón trifásico, con la primera fase de $t_{1/2}$ de 30 min, la segunda fase de $t_{1/2}$ de 60 min, y $t_{1/2}$ la tercera fase/2 mayor que 24 h (9).

El carboplatino exhibe una farmacocinética similar, excepto que las vidas medias iniciales son algo más largas, menos del total de platino está unido a proteínas, y un mayor porcentaje del agente se excreta por los riñones. La disminución de los resultados de la depuración de creatinina con altos niveles en plasma de cisplatino y carboplatino son potencialmente más tóxicos (9).

TOXICIDADES

RENAL

La toxicidad del cisplatino es renal y dependiente de la dosis. Esta toxicidad se presenta clínicamente como BUN y creatinina elevada, es acumulativa con la continua exposición a cisplatino, y es potenciada por otras nefrotoxinas. El descenso de los electrolitos séricos se ha asociado con la toxicidad renal del platino, incluyendo hipomagnesemia sintomática. Aunque la toxicidad puede permanecer subclínica y la función renal normal después del daño patológico puede persistir.

La patología del daño renal se caracteriza por necrosis tubular aguda focal, dilatación de los túbulos contorneados, membranas espesadas, sódano tubular, formación de cilindros, y displasia epitelial; la diuresis forzada puede reducir la incidencia y la gravedad de la toxicidad renal.

La administración sistémica de tioles puede reducir la toxicidad renal del cisplatino en modelos animales, y en un ensayo clínico, el dietilditiocarbamato, aparecido para reducir la nefrotoxicidad sin provocar ototoxicidad ni mielosupresión. La nefrotoxicidad de la segunda generación de complejos de platino, tales como iproplatinocarboplatino es marcadamente menor de la de cisplatino (10).

OTOTOXICIDAD

Ha sido un problema significativo con cisplatino relacionado con la dosis. Suele ser acumulativa con ciclos posteriores de terapia de radiación antes o simultáneamente. Esta toxicidad se caracteriza por el tinnitus y la sordera. Dado que las frecuencias más altas están a menudo involucradas, la pérdida de audición no puede ser sintomática. La toxicidad vestibular no suele ocurrir, pero se puede observar (10).

NEUROTOXICIDAD

La neurotoxicidad observada con la administración de cisplatino consiste principalmente en la neuropatía periférica, que incluye a las extremidades superiores e inferiores, con parestesias, debilidad, temblores, convulsiones y pérdida del gusto y leuco encefalopatía y puede progresar después del cese de la terapia con cisplatino (11, 12).

Particularmente la neurotoxicidad grave ha sido reportada después de las infusiones intra-arteriales para el cáncer de cabeza y cuello. Desde diversas maniobras farmacológicas han sido capaces de reducir la nefrotoxicidad, náuseas y vómitos graves producidos por el cisplatino. La neurotoxicidad se ha convertido en la toxicidad limitante de la dosis de cisplatino (13).

La dexametasona o metilprednisolona sola o en combinación con metoclopramida han sido útiles. Más recientemente, los análogos de antiserotonina tales como ondansetrón y granisetron han demostrado ser muy eficaces en el control de las náuseas y los vómitos. Las toxicidades gastrointestinales de carboplatino y iproplatinos son mucho menores que los de cisplatino (14).

INMUNITARIO

En contraste con los agentes de alquilación, muchos de los cuales son inmunosupresores significativamente, el cisplatino no parece tener un efecto inmunosupresor en las dosis clínicas habituales y puede incluso aumentar el efecto inmunológico (15).

Las náuseas y vómitos severos han sido un problema significativo con el cisplatino, que se producen en casi todos los pacientes que recibieron estos agentes. No se ha establecido firmemente la causa de esta toxicidad. El trabajo en modelos animales indica que la inervación visceral abdominal y 5-hidroxitriptamina están en los nervios aferentes viscerales que juegan un papel en esta toxicidad, pero también hay evidencia de que el ZQG en la médula desempeña esta función. El uso de un antagonista de la dopamina, metoclopramida, antes y durante la administración de cisplatino ha sido eficaz en el control de esta toxicidad (14).

REACCIONES ADVERSAS DEL CISPLATINO

Trastornos gastrointestinales	Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Trastornos del metabolismo y la nutrición
	Trastornos del sistema nervioso
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Infecciones e infestaciones	Trastornos renales y urinarios
Trastornos vasculares	Trastornos cardíacos

FUENTE: VigiAcces Uppsala Monitoring Centre
WHO Collaborating Center for International Drug
Monitoring 2018

3. Oxaliplatino

El oxaliplatino, un análogo de cisplatino de tercera generación, en el que el ligando de 1,2-diaminociclohexano (DACH) sustituye a los grupos amina de cisplatino, tiene una actividad antitumoral más amplia, basada en una inhibición rápida y más fuerte de la replicación del ADN a través de la formación de aductos macromoleculares de ADN platino en células cancerosas (16).

235

El oxaliplatino comparte varias propiedades mecánicas con el fármaco platino principal, el cisplatino. Ambas drogas reaccionan con los mismos sitios ricos en GC en ADN desnudo y de manera similar prefieren regiones de ADN celular enriquecidas con GC.

Al igual que el cisplatino, el oxaliplatino induce principalmente enlaces cruzados entre cadenas, pero también forma enlaces cruzados entrecruzamientos (CIE) y enlaces cruzados ADN-proteína (DPC) en el ADN celular. Es probable que todas estas lesiones de ADN inducidas por oxaliplatino desempeñen un papel en la inhibición del crecimiento celular. El oxaliplatino tiende a ser al menos tan citotóxico como el cisplatino, pero a menudo es más activo en varias líneas celulares refractarias al cisplatino (17).

Varios otros análogos del platino se han sintetizado y evaluado clínicamente, incluyendo tetraplatinum y JM216. El mayor impacto clínico se ha observado con oxaliplatino que contiene un ligando portador diaminociclohexano (DACH). Entre los análogos del platino, el oxaliplatino es distintivo en su actividad contra cáncer colorrectal. El oxaliplatino puede inhibir el crecimiento de líneas celulares de cáncer colorrectal, que son resistentes a cisplatino y carboplatino.

Una combinación de oxaliplatino, 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (FOLFOX4) produjo una mayor tasa de respuesta, tiempo hasta la progresión y la supervivencia general mejor que lo hizo irinotecan, 5-FU y leucovorina (IFL) en el tratamiento de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico, dando como resultado la aprobación de la FDA para esta indicación. La resistencia cruzada entre cisplatino y carboplatino no es invariable. Sin embargo, no se produce con el oxaliplatino (18).

El oxaliplatino parece ser una quimioterapia neoadyuvante efectiva para pacientes con cáncer de recto localmente avanzado. No obstante, los efectos adversos del oxaliplatino son un problema adicional y deben considerarse. Todos los estudios informaron los efectos adversos en el curso de la quimiorradioterapia neoadyuvante, que incluye diarrea, leucopenia, náuseas y vómitos. Debido a estos efectos adversos, la dosis se redujo o la quimiorradioterapia neoadyuvante se detuvo en algunos pacientes.

Todos los estudios demostraron un aumento en los efectos adversos grado 3/4, excepto el estudio AIO-04, potencialmente debido a los diferentes horarios de quimioterapia. La quimiorradioterapia continua disminuiría la tolerancia de la terapia preoperatoria (19).

NEUROPATÍA SENSORIAL

La toxicidad limitante de la dosis de oxaliplatino es la neuropatía sensorial aguda, rápidamente reversible. Se produce en más del 90% de los pacientes, que pueden ser agravados por la exposición a la dosis acumulada. La neuropatía se ha impedido en algunos estudios mediante la infusión de soluciones de calcio y magnesio, gabapentina, carbamazepina, amifostina, y el glutatión (20).

Como en el caso de otros compuestos de platino, se cree que la actividad antitumoral de oxaliplatino puede relacionarse con la formación de puentes de ADN entre hebras de enlaces cruzados, así como la unión de ADN y de proteínas (21). El oxaliplatino se forma de un menor número de uniones de ADN, pero más ADN de una sola hebra, que hace similar al cisplatino. Tiene mayor eficiencia para inducir la apoptosis, a pesar de la formación de un menor número de enlaces. Puede referirse a un daño en los mecanismos de reparación del ADN para reconocer los restos DACH asociados con proteínas de reparación del oxaliplatino (17,21).

REACCIONES ADVERSAS DEL OXALIPLATINO

Trastornos gastrointestinales	Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos del sistema nervioso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
	Trastornos vasculares
Trastornos del sistema inmunitario	Trastornos del metabolismo y la nutrición
Infecciones e infestaciones	Trastornos cardíacos

FUENTE: VigiAcces Uppsala Monitoring Centre
WHO Collaborating Center for International Drug
Monitoring 2018

4. Carboplatino

El carboplatino se introdujo a finales de la década de 1980 y desde entonces ha ganado popularidad en el tratamiento clínico debido a sus efectos secundarios muy reducidos en comparación con su compuesto original cisplatino. Las reacciones de hipersensibilidad rara vez se informan durante el tratamiento inicial y la frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad aparece directamente relacionada con el número de exposiciones. Las reacciones de hipersensibilidad generalmente se observan después de que se han administrado ciclos múltiples y ocurren con mayor frecuencia con la segunda línea de tratamiento (22).

237

Con carboplatino, la incidencia aumenta del 1% en individuos que han recibido 6 o menos infusiones de carboplatino a 27% en aquellos que recibieron 7 o más, y hasta 46% en pacientes que recibieron más de 15 infusiones. La incidencia máxima de reacciones de hipersensibilidad se produce con la exposición octava o novena, que generalmente corresponde al segundo o tercer ciclo de retratamiento después de la recurrencia de la malignidad.

Es importante señalar que las mujeres con mutaciones hereditarias en BRCA 1 o 2 parecen tener un mayor riesgo de reacciones de infusión al carboplatino; y las reacciones se producen a una menor exposición acumulativa. Los pacientes con una mutación BRCA 1 o 2 también tienen un mayor riesgo de reacción durante la desensibilización (22).

El carboplatino se ha usado durante mucho tiempo para tratar muchos tipos de cáncer sólido. Debido a que el aclaramiento del carboplatino se correlaciona fuertemente con la tasa de filtración glomerular (GFR), su dosificación se calcula con la fórmula de Calvert en base al GFR del paciente para alcanzar el área objetivo bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) del plasma para cada paciente.

Sin embargo, muchas líneas de evidencia de estudios clínicos previos deben interpretarse con precaución porque se usaron diferentes métodos para estimar el aclaramiento del fármaco y derivar la dosis de carboplatino. Existe un riesgo particularmente alto de sobredosis de carboplatino cuando la dosificación se determina sobre la base de valores de creatinina sérica estandarizados (22,23).

Para garantizar la seguridad del paciente y facilitar el abordaje de un equipo médico, el método individual más apropiado disponible en cada instituto o equipo médico se debe usar de manera constante para calcular la dosis de carboplatino con la fórmula

de Calvert. 2 mg/dl a la concentración sérica de creatinina medida por métodos estandarizados, y GFR basado en ecuaciones (eGFR) con un cálculo posterior a unidades de ml/min por sujeto (22,23).

MECANISMO DE ACCIÓN

El carboplatino se une covalentemente al ADN para formar aductos de ADN platino que inducen la apoptosis de las células cancerosas. El carboplatino muestra cierta resistencia cruzada con el cisplatino. Sin embargo, el carboplatino es bastante distinto del cisplatino con respecto a la toxicidad y la estrategia de dosificación. A diferencia del cisplatino, el carboplatino generalmente no causa nefrotoxicidad o náuseas o vómitos severos; en cambio, su toxicidad limitante de la dosis es mielosupresión, principalmente trombocitopenia.

Por lo tanto, el carboplatino se usa con frecuencia en pacientes con cáncer sensible al platino, que no pueden tolerar la toxicidad o la hidratación agresiva necesaria para prevenir la nefrotoxicidad (24).

Durante las primeras 4 horas después de la administración intravenosa, más del 90% del carboplatino permanece sin unirse a las proteínas plasmáticas. La mayoría del resto se une lentamente a proteínas plasmáticas en el transcurso de las siguientes 24 horas (25).

Debido a que el carboplatino es filtrado y eliminado predominantemente por el glomérulo renal, el aclaramiento del fármaco se correlaciona fuertemente con las tasas de filtración glomerular (TFG) de pacientes individuales. La farmacocinética lineal del carboplatino es otra clave para entender su estrategia de dosificación: la eliminación del fármaco es constante, al menos en todo el rango terapéutico.

En consecuencia, existe una fuerte correlación lineal entre la TFG del paciente y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo del fármaco (AUC) después de la administración de carboplatino, lo que significa que la TFG simplemente determina el ABC real para cada paciente (22,23,26).

El AUC de carboplatino refleja de cerca la exposición corporal total al medicamento. De hecho, la trombocitopenia relacionada con el carboplatino y otros efectos tóxicos, así como la eficacia antitumoral, dependen del AUC más que de la dosis administrada en función del área de la superficie corporal (BSA).

Por lo tanto, a diferencia de la mayoría de los fármacos contra el cáncer para los que se determina la dosis en base a la BSA del paciente, la dosificación de carboplatino se calcula utilizando el GFR del paciente individual para alcanzar el AUC objetivo. Para pacientes adultos con cáncer, la fórmula de Calvert se ha usado comúnmente para dicha dosificación farmacocinética guiada (23,27).

Dosis (mg) = AUC objetivo (mg/ml × min) × [TFG (ml/min) + 25]

La superioridad clínica de esta dosificación basada en GFR sobre los métodos convencionales basados en BSA no se ha demostrado. Sin embargo, múltiples estudios farmacocinéticos han demostrado que la dosificación basada en GFR alcanza de forma fiable el AUC diana con toxicidad aceptable y eficacia terapéutica en pacientes que reciben carboplatino (23).

REACCIONES ADVERSAS DEL CARBOPLATINO

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trastornos gastrointestinales
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Trastornos del sistema nervioso
	Trastornos vasculares
Infecciones e infestaciones	Trastornos del metabolismo y la nutrición
Trastornos del sistema inmunológico	Trastornos cardíacos

FUENTE: VigiAcces Uppsala Monitoring Centre
WHO Collaborating Center for International Drug
Monitoring 2018

5. Bibliografía

1. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW & Goodman Gilman A
2. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. Interamericana McGraw Hill. Madrid, 1996, 9ª edición.
3. Oien KA. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. *Semin Oncol.* 2009;36(1):8–37.
4. Hainsworth JD, Wright EP, Gray GF Jr, et al. Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: correlation of light microscopic findings with response to cisplatin-based combination chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1987;5(8):1275–1280.
5. Motzer RJ, Rodriguez E, Reuter VE, et al. Molecular and cytogenetic studies in the diagnosis of patients with poorly differentiated carcinomas of unknown primary site. *J Clin Oncol.* 1995;13(1):274–282.
6. Cheng L. Establishing a germ cell origin for metastatic tumors using OCT4 immunohistochemistry. *Cancer.* 2004;101(9):2006–2010.
7. Anderson GG, Weiss LM. Determining tissue of origin for metastatic cancers: meta-analysis and literature review of immunohistochemistry performance. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2010;18(1):3–8.
8. Bloom G, Yang IV, Boulware D, et al. Multi-platform, multi-site, microarray-based human tumor classification. *Am J Pathol.* 2004;164(1):9–16.
9. Ma XJ, Patel R, Wang X, et al. Molecular classification of human cancers using a 92-gene real-time quantitative polymerase chain reaction assay. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(4):465–473.
10. Su AI, Welsh JB, Sapinoso LM, et al. Molecular classification of human carcinomas by use of gene expression signatures. *Cancer Res.* 2001;61(20):7388–7393.
11. Li X, Quigg RJ, Zhou J, et al. Clinical utility of microarrays: current status, existing challenges and future outlook. *Curr Genomics.* 2008;9(7):466–474.
12. Ozkan K, Hulya E, Burcu C. Platinum-induced neurotoxicity: A review of possible mechanisms. *World J Clin Oncol.* 2017 Aug 10; 8(4): 329–335.
13. Chiorazzi A, Semperboni S, Marmioli P. Current View in Platinum Drug Mechanisms of Peripheral Neurotoxicity. *Toxics.* 2015 Aug 7;3(3):304–321.
14. Vanesa S, Rachel M, Emma R, Kulmira N. Neurotoxicity Associated with Platinum-Based Anti-Cancer Agents: What are the Implications of Copper Transporters?. *Curr Med Chem.* 2017; 24 (15): 1520-1536
15. Petrelli F, Tomasello G, Ghidini M, Passalacqua R, Barni S. Modified schedules of DCF chemotherapy for advanced gastric cancer: a systematic review of efficacy and toxicity. *Anticancer Drugs.* 2017

Feb;28(2):133-141.

16. Hato SV, Khong A, Vries IJ, Lesterhuis WJ. Molecular pathways: the immunogenic effects of platinum-based chemotherapeutics. *Clin Cancer Res*. 2014 Jun 1;20(11):2831-7.+
17. Lin L, Ying-hui Z, Li H, Shu-Kui Q. Efficacy and safety of the oxaliplatin-based chemotherapy in the treatment of advanced primary hepatocellular carcinoma A meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct; 95(40): e4993.
18. Faivre S, Chan D, Salinas R, et al. DNA strand breaks and apoptosis induced by oxaliplatin in cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2003; 66:225–237.
19. Menghua C, Brian HM, Iris WZ, Daniel MS, Charlie CX, Anthony LZ. Oxaliplatin-based chemotherapy combined with traditional medicines for neutropenia in colorectal cancer: A meta-analysis of the contributions of specific plants. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 105 (2016) 18–34
20. Jiabin Z, Xingyu F, Weixian H, Junjiang W, Yong L. Systematic review and meta-analysis of preoperative chemoradiotherapy with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Mar; 96(13): e6487.
21. Chu SH, Lee YJ, Lee YJ, Cleeland CS. [Properties of the Measures to Assess Oxaliplatin-induced Peripheral Neuropathy: A Literature Review]. *J Korean Acad Nurs*. 2015 Dec;45(6):783-801.
22. Han CH, Kilfoyle DH, Hill AG, Jameson MB, McKeage MJ. Preventing oxaliplatin-induced neurotoxicity: rationale and design of phase Ib randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trials for early clinical evaluation of investigational therapeutics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016 Dec;12(12):1479-1490.
23. Iris MO, Johnson W, Aleena B. Platinum Chemotherapy Hypersensitivity Prevalence and Management. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2017; 0889-8561,17
24. Yuichi A , Tomoya S, Yoshinari Y, Yoshinori H. Carboplatin Dosing For Adult Japanese Patients. *Nagoya J Med Sci*. 2014 Feb; 76(1-2): 1–9.
25. Rupert B, Elisabeth B. ASCO 2017: highlights in breast cancer. *Memo*. 2017; 10(4): 228–232.
26. Aurelio BC, Ihor P, Vicente V, Luis ER. The Role of Carboplatin in the Neoadjuvant Chemotherapy Treatment of Triple Negative Breast Cancer. *Oncol Rev*. 2017 Mar 3; 11(1): 324.
27. Conor ES, Madhusmita B, Vinicius E, Kristin AH, Nabil FS. Comparison of Concurrent Use of Thoracic Radiation With Either Carboplatin-Paclitaxel or Cisplatin-Etoposide for Patients With Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer A Systematic Review. *JAMA Onco*. 2016; 42-80
28. Pedro NA, Hakaru T, Gislaine FS, Mayndra ML. Definitive chemoradiotherapy for squamous head and neck cancer: cisplatin versus carboplatin? A meta-analysis. *Future Oncol*. 2016; ISSN 1479-6694

13

Eugenio Lascano Cisneros
Isaac Martínez Cornejo
Edwin Cevallos Barrera

Otros antineoplásicos

1. Talidomida

HISTORIA

245

La talidomida (alfa-ftalimido-glutarimide) fue desarrollada por la firma alemana Chemie Grunenthal como una droga anticonvulsiva. Los primeros ensayos demostraron ser inadecuados para este propósito; pero indicaron que tenía propiedades sedantes. Además, tenía una propiedad notable: su sobredosis causó simplemente sueño prolongado, no muerte. La droga fue primeramente puesta al mercado en Alemania en 1957 bajo el nombre de Contergan y en el Reino Unido en abril de 1958 como Distaval. Más tarde, se comercializaban preparados compuestos de talidomida con otras drogas para una amplia variedad de indicaciones: Asmaval para el asma, Tensival para la hipertensión, Valgraine para la migraña.

Los genetistas y pediatras alemanes comenzaron a ver que niños con malformaciones grandes de los miembros nacieron con un patrón inusual. Existió un número de malformaciones asociadas en estos niños que incluyó enfermedad cardíaca congénita, microftalmia y coloboma, atresia intestinal, malformaciones renales, anomalías del pabellón de la oreja y nevo facial (1).

Más de 10.000 casos de defectos congénitos fueron reportados en niños nacidos de mujeres que habían tomado la droga durante su embarazo, en cerca de 46 naciones en los 60's (2).

La talidomida fue aclamada como una “droga maravilla” que proporciona “un sueño seguro y sano”. La talidomida fue un sedante encontrado para ser eficaz cuando se administra a mujeres embarazadas para combatir muchos de los síntomas asociados con náusea y vómito gravídico. No fue observado que las moléculas de la talidomida podrían cruzar la pared placentaria y afectar al feto, hasta que fue demasiado tarde. La talidomida fue un medicamento catastrófico con trágicos efectos secundarios. No sólo un porcentaje de la población sintió los efectos de la neuritis periférica, efecto secundario devastador e irreversible a veces, sino que la talidomida llegó a ser notoria como el asesino y el discapacitante de miles de bebés. Cuando la talidomida se tomó durante el embarazo (particularmente durante una ventana específica de tiempo en el primer trimestre), causó sorprendentes malformaciones de nacimiento y la muerte a los bebés.

Podía verse afectada cualquier parte del feto que estaba en desarrollo en el momento de la ingestión. Para los bebés que sobrevivieron, los defectos de nacimiento incluyeron: sordera, ceguera, desfiguración, paladar hendido, muchas otras incapacidades internas y por supuesto las discapacidades que más se asocian con la talidomida: focomelia (3).

CATEGORÍA FARMACOLÓGICA (4)

- Agente antineoplásico
- Inhibidor de la angiogénesis
- Inmunomodulador sistémico

FARMACOLOGÍA

La talidomida es una sustancia química de composición ftalimido-3-dioxo-2,6 piperidina o N ftalimido-glutarimida, un derivado del ácido glutámico. Tiene dos anillos, del lado izquierdo una talimida, responsable de los efectos teratogénicos y del lado derecho un glutarimido similar en estructura a otros hipnóticos, responsable de la sedación, con un átomo de carbón asimétrico (5).

ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA TALIDOMIDA

Nombre oficial:

2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

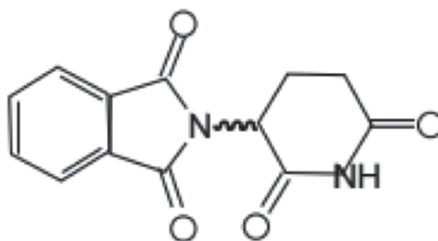
Fórmula empírica:

C₁₃H₁₀N₂O₄

Masa molecular:

258,2 g/mol (6).

ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA TALIDOMIDA



FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas orales: 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg.

FARMACOCINÉTICA

Se absorbe por el tracto gastrointestinal. Después de una dosis de 200 mg, su pico de concentración es de 1,2 mcg/ml, en 3 a 6 horas. Su vida media es de 5 a 7 horas; circula ligada a las proteínas. Se metaboliza por hidrólisis no enzimática; una menor proporción lo hace a nivel hepático a través del sistema P-450. Una pequeña cantidad (< 1%) aparece sin cambios en la orina. Su depuración renal es de 1.15 ml/min.

No hay diferencias en la farmacocinética con respecto a la edad, raza, sexo y pacientes con HIV. Puede atravesar la placenta en animales gestantes (7). Unión a proteínas: 55% a 66% (8).

Las características inmunomoduladoras y antiangiogénicas, y los efectos inmunológicos pueden variar según las condiciones. Puede suprimir la producción excesiva de factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con eritema nodoso leproso (ENL), pero puede aumentar los niveles de factor de necrosis tumoral-alfa del plasma en pacientes VIH-positivos. En el mieloma múltiple, la talidomida es asociada con un aumento de las células NK (natural killers) y los niveles elevados de interleucina-2 e interferón gamma. Otros mecanismos propuestos de acción incluyen la supresión de la angiogénesis, prevención de ADN libre radical-mediada por daño creciente de la célula, mediada por efectos citotóxicos, y altera la expresión de moléculas de adhesión celular.

INDICACIONES MÉDICAS

Eritema nodoso leproso (ENL): para el tratamiento agudo de las manifestaciones cutáneas de moderadas a graves de ENL, para el tratamiento de mantenimiento de prevención y supresión de las manifestaciones cutáneas recurrentes del ENL.

Limitaciones de uso: la talidomida no está indicada como monoterapia para el tratamiento del ENL en presencia de neuritis de moderada a severa.

Mieloma múltiple: Tratamiento del mieloma múltiple recién diagnosticado (en combinación con dexametasona)

Etiquetado canadiense: Mieloma múltiple: Tratamiento de los pacientes ≥ 65 años de edad con mieloma múltiple no tratados anteriormente (en combinación con melfalán y prednisona).

Otros usos: tratamiento de la enfermedad crónica de injerto contra huésped (GVHD) en el trasplante de células madre hematopoyéticas; estomatitis aftosa relacionada con el SIDA; macroglobulinemia de Waldenstrom; tratamiento de mantenimiento del mieloma múltiple (después de un trasplante autólogo de células madre); terapia de rescate para el mieloma múltiple; amiloidosis sistémica de cadena ligera.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a la Talidomida
- Embarazo o la lactancia
- La edad del paciente < 12 años
- Los pacientes que no pueden o no están dispuestos a cumplir con las medidas anticonceptivas necesarias, incluye sexo masculino (9)

DOSIS DE TALIDOMIDA:

En el eritema nudoso leproso forma cutánea aguda:

Niños \geq 12 años y adultos: Oral: Inicial: 100 a 300 mg una vez al día, continuar hasta que los signos/síntomas desaparezcan (por lo general 2 semanas), luego disminuir en forma decreciente en 50 mg cada 2 a 4 semanas. Para los casos severos con moderada a severa neuritis, los corticosteroides pueden ser iniciados con talidomida (disminuir y suspender los corticosteroides cuando la neuritis mejora).

Pacientes con un peso <50 kg: iniciar en la dosis inferior del intervalo de dosificación. Reacción cutánea grave o pacientes que requieren dosis elevadas previamente: puede iniciarse en 400mg una vez al día o en dosis divididas.

El eritema nudoso leproso, mantenimiento (prevención/supresión):

Los niños \geq 12 años y adultos: Oral: mantener la dosis mínima necesaria para controlar la reacción; los esfuerzos para disminuir deben ser realizadas cada 3 a 6 meses, en decrementos de 50 mg cada 2 a 4 semanas.

Mieloma múltiple, recién diagnosticado:

Adultos: Oral: 200 mg una vez al día al acostarse (en combinación con dexametasona). Etiquetado canadiense: Adultos 65 años: 200 mg una vez al día; máxima: 12 ciclos de seis semanas (en combinación con melfalán y prednisona).

El mieloma múltiple (dosificación fuera de las indicaciones):

En combinación con bortezomib y dexametasona: La terapia de inducción: 100 mg una vez al día durante los primeros 14 días, y luego 200 mg una vez al día durante 3 ciclos (21 días) o 100 mg una vez al día durante 8 ciclos (21 días).

En combinación con Melfalán y prednisona: 200 a 400 mg una vez al o 100 mg una vez al día.

Mantenimiento mieloma múltiple (después de un trasplante autólogo de células madre): 200 mg una vez al día a partir de 3 a 6 meses después del trasplante; continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad, o 100 mg una vez al día a partir de 42 a 60 días después del trasplante; aumentar a 200 mg una vez al día, si se puede

tolerar después de 2 semanas continuar durante 12 meses (en combinación con prednisolona).

Terapia de rescate mieloma múltiple:

Iniciales: 200 mg una vez al día, puede aumentar la dosis diaria de 200 mg cada 2 semanas durante 6 semanas (si tolera) a un máximo de 800 mg una vez al día o 100 mg una vez al día (en combinación con dexametasona) o 200 mg una vez al día (en combinación con bortezomib y dexametasona) durante 1 año o 400 mg una vez al día al acostarse (en combinación con dexametasona, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido).

Estomatitis aftosa relacionada con el SIDA:

Adultos: oral: 200 mg una vez al día durante 8 semanas. Si no hay respuesta, a continuación, 200 mg dos veces al día durante 4 semanas.

Amiloidosis sistémica de cadena ligera:

Adultos: oral: 200 mg una vez al día (dosis inicial de 50 a 100 mg una vez al día; se valora a intervalos de 4 semanas) en combinación con ciclofosfamida y dexametasona.

Macroglobulinemia de Waldenstrom:

Adultos: Oral: ≤ 200 mg, una vez al día hasta 52 semanas (en combinación con rituximab).

Ajuste de dosis en la toxicidad

ANC (Contaje absoluto de neutrófilos) $\leq 750/\text{mm}^3$: retener el tratamiento si es clínicamente adecuado.

Reacciones adversas Grado 3 o 4: Considere la posibilidad de reducción de la dosis, retraso o la suspensión (según el criterio clínico).

Mieloma múltiple

EEUU: El estreñimiento, sedación excesiva, la neuropatía periférica. Temporalmente detener o continuar con una dosis reducida.

Canadá: ANC $< 1.500/\text{mm}^3$. Retener el Melfalán y prednisona por 1 semana; reanudar melfalán y prednisona después de 1 semana si ANC $> 1.500/\text{mm}^3$ o si ANC 1.000 a 1.500/ mm^3 reducir la dosis de melfalán en un 50% o si ANC $< 1.000/\text{mm}^3$ ajustar la dosis de quimioterapia basada en el estado clínico del paciente.

En estreñimiento, sedación excesiva: interrumpir temporalmente el tratamiento con talidomida o continuar con una dosis reducida.

La neuropatía periférica, Grado 1 (parestesia, debilidad y/o pérdida de reflejos sin pérdida de la función): Evaluar al paciente y considerar la reducción de dosis con el empeoramiento de los síntomas; si hay mejoría de los síntomas puede no seguir reducción de dosis.

La neuropatía periférica, Grado 2 (interfiere con la función pero no con las actividades diarias), de Grado 3 (interfiere con las actividades diarias), o Grado 4 (neuropatía incapacitante): suspender el tratamiento con talidomida.

Eventos tromboembólicos: mantener la terapia e iniciar el tratamiento anticoagulante estándar; puede reanudar el tratamiento con talidomida en dosis original después de la estabilización del paciente y la resolución del evento tromboembólico. Mantener el tratamiento anticoagulante para la duración del tratamiento con talidomida.

Ajuste de dosis en insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal y en diálisis.

Mieloma múltiple: una evaluación de 29 pacientes recién diagnosticados con mieloma con insuficiencia renal (creatinina sérica ≥ 2 mg/dl) tratados con talidomida y dexametasona (algunos también recibieron ciclofosfamida) encontró que la toxicidad y la eficacia fueron similares a los pacientes con función renal normal. Una terapia de inducción estudio que evalúa con talidomida y dexametasona en 31 pacientes recién diagnosticados con mieloma con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 50 ml/minuto), incluyendo 16 pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/minuto) y 7 pacientes en hemodiálisis crónica encontró que las toxicidades fueron similares a los pacientes sin insuficiencia renal y que la talidomida y dexametasona se podrían administrar de forma segura.

Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática

La talidomida no parece sufrir metabolismo hepático significativo. No hay ajustes de dosis previstas (8).

INTERACCIONES CON DROGAS

- Alcohol (etílico): depresores del SNC, puede aumentar el efecto depresor del SNC con el alcohol.
- BCG (intravesical): los inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de la vacuna BCG (intravesical).
- Derivados de los bifosfonatos: los inhibidores de la angiogénesis sistémica pueden aumentar el efecto adverso/tóxicos derivados de los bisfosfonatos. En concreto, el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula puede ser aumentada.
- Antihipertensivos: puede aumentar el efecto hipotensor de los agentes hipotensores.
- Cannabis: puede potenciar el efecto depresor del sistema nervioso central.
- Depresores del SNC: pueden potenciar el efecto depresor del SNC de la talidomida.
- Coccidioides immitis prueba de la piel: los inmunosupresores pueden disminuir el efecto de diagnóstico de la prueba cutánea de Coccidioides immitis.
- Anticonceptivos (estrógenos y progestágenos): pueden aumentar el efecto trombogénico de la talidomida.
- Dexametasona (sistémica): puede aumentar el efecto trombogénico de la talidomida.
- Agentes estimulantes de la eritropoyesis: pueden aumentar el efecto trombogénico de la talidomida.
- Sulfato de magnesio: Puede potenciar el efecto depresor del sistema nervioso central.
- Minociclina: puede potenciar el efecto depresor del SNC.
- Inhibidores de la fosfodiesterasa 5: pueden aumentar el efecto hipotensor de la presión arterial de agentes reductores.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: los depresores del SNC pueden aumentar el efecto adverso/tóxico de los inhibidores de la recaptación de serotonina selectiva. Específicamente, el riesgo de deterioro psicomotor puede ser potenciado.
- Tacrolimus (Tópico): puede aumentar el efecto adverso/tóxico de los inmunosupresores.
- Tetrahidrocannabinol: puede potenciar el efecto depresor del SNC.
- Ácido zoledrónico: La talidomida puede potenciar el efecto adverso/tóxico del ácido zoledrónico (7).

REACCIONES ADVERSAS DE LA TALIDOMIDA

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (inclusive quistes y pólipos)
Trastornos del sistema nervioso	
Trastornos vasculares	Trastornos cardíacos
Infecciones e infestaciones	Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Trastornos gastrointestinales	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Trastornos renales y urinarios

Fuente: VigiAcces Uppsala Monitoring Centre
WHO Collaborating Centre for International Drug
Monitoring 2018

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)

En Julio de 1998 se aprueba esta droga, primeramente sólo para el tratamiento agudo de las manifestaciones cutáneas moderadas o severas del eritema nodoso leproso (ENL) y como terapia de mantenimiento para la prevención y supresión de las manifestaciones cutáneas recurrentes de ENL. Se aprueba para el tratamiento de mieloma múltiple en 2009 (10).

La Agencia Europea de Medicina (EMA) aprueba para el tratamiento de mieloma múltiple en 2008.

Debido a sus efectos teratogénicos conocidos, WHO (World Health Organization) no recomienda el uso de la talidomida en la lepra. La experiencia ha demostrado que es prácticamente imposible de desarrollar e implementar un mecanismo de vigilancia infalible para combatir el uso indebido de la droga. Hoy en día, un número de bebés de la talidomida continúa naciendo cada año lo que refleja la insuficiencia de regulación y el uso generalizado bajo supervisión inadecuada (2).

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA)

En su reunión de 21-24 de enero de 2008, la Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency, EMEA) ha recomendado la aprobación de TALIDOMIDA (Thalidomide Pharmion) para el tratamiento del mieloma múltiple. El Comité para el uso de fármacos en humanos de la EMEA (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) ha concluido que los beneficios de la Thalidomida Pharmion® en combinación con melfalán y prednisona superan los riesgos para el tratamiento

de primera línea del mieloma múltiple en pacientes mayores de 65 años o que no puedan ser tratados con quimioterapia a altas dosis.

2. Bleomicina

Es un agente antibiótico con actividad antitumoral. La bleomicina fue descubierta por Umezawa en 1966 y originalmente se aisló del hongo *Streptomyces verticillus*.

A pesar del desarrollo de nuevos fármacos en oncología, la bleomicina sigue siendo un componente importante de los regímenes de quimioterapia para las enfermedades curables, tales como tumores germinales y el linfoma de Hodgkin. Estas neoplasias comúnmente afectan a las personas jóvenes, que pueden sobrevivir por largos periodos (11).

253

CATEGORÍA FARMACOLÓGICA

- Agente Antineoplásico
- Antibiótico (12)

FARMACOLOGÍA

La bleomicina inyectable es una mezcla de antibióticos glucopeptídicos citotóxicos. Es muy soluble en agua.

La bleomicina inyectable se proporciona como un polvo liofilizado estéril para reconstitución, que contiene 15 unidades y 30 unidades por vial, que se usan para administración intramuscular, intravenosa, subcutánea o intrapleural.

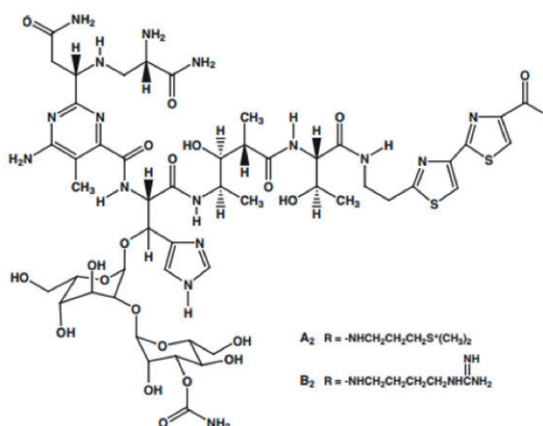
El ácido sulfúrico o hidróxido de sodio es usado si es necesario para ajustar el pH (13).

ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA BLEOMICINA

Las bleomicinas son un grupo de glicopéptidos básicos relacionados que difieren en el sustituyente amina terminal de la unidad estructural común, ácido bleomicina. Los principales componentes de la bleomicina para su inyección son bleomicinas A2 y B2 (14).

La bleomicina A2 tiene un peso molecular calculado de 1.414, mientras que la bleomicina B2 un peso molecular calculado de 1.425.

La fórmula estructural de las bleomicinas A2 y B2 se muestran abajo (14).



MECANISMO DE ACCIÓN

La bleomicina como péptido pequeño con un peso molecular de 1.500, contiene una región de unión al ADN y una región de fijación del hierro (en los extremos opuestos de la molécula). El hierro es un cofactor esencial para la generación de radicales libres y la actividad citotóxica de la bleomicina.

La bleomicina forma un complejo que se oxida posteriormente a lo que resulta en la reducción de oxígeno en los radicales libres. Estos radicales libres causan rupturas de ADN simple y doble hebra, que finalmente conducen a la muerte celular. Por otra parte, la bleomicina media la degradación oxidativa de todas las principales clases de ARN celular. Los efectos de la bleomicina son específicos del ciclo celular, con sus principales efectos que ocurren durante los G2 y M fases del ciclo celular (11).

El antibiótico también tiene la capacidad para escindir el ARN en un grado menor, que es altamente selectivo. También actúa como un inductor y regulador de la apoptosis en una variedad de células e inhibe la angiogénesis tumoral.

Cuando se administra en la cavidad pleural en el tratamiento del derrame pleural maligno, la bleomicina actúa como un agente esclerosante (13).

HIDROLASA DE BLEOMICINA

Las proteasas de cisteína son un grupo importante de enzimas que incluye a la familia de las caspasas, calpaína y papaína. La hidrolasa de bleomicina (enzima inactivadora de la bleomicina) es una proteasa de cisteína incluida en la familia de la papaína con base en la secuencia de aminoácidos conservada en el dominio catalítico. Es expresada en bacterias, levaduras, aves, reptiles y mamíferos; en estos últimos, se ha demostrado un patrón de expresión tejido-específico. La hidrolasa de bleomicina desamina y, consecuentemente, inactiva la bleomicina; el metabolito deamido-bleomicina carece de citotoxicidad y es incapaz de cortar al DNA.

En líneas celulares derivadas de tumores resistentes al daño inducido por la bleomicina se ha demostrado que éstas expresan altos niveles de hidrolasa de bleomicina, las cuales, al ser tratadas con el inhibidor E-64 (tras-epoxisuccinil-L-leucilamido-4-guanidino-butano), un inhibidor específico de proteasas de cisterna, son sensibilizadas al daño. Estas evidencias sugieren que la hidrolasa de bleomicina participa de forma importante en el metabolismo celular de la bleomicina y en el desarrollo de la resistencia a esta droga (15).

255

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Absorción:

En la administración intramuscular e intrapleural se absorbe del 30% a 50% de las concentraciones séricas intravenosas; las vías intraperitoneales y subcutáneas producen concentraciones en suero iguales a los de IV.

Distribución:

Mayores concentraciones en la piel, riñones, pulmones, tejidos del corazón; más bajo en testículos y tracto gastrointestinal. No atraviesa la barrera hematoencefálica.

Unión a proteínas: 1%.

Metabolismo:

Vvía varios tejidos inclusive al hepático, tracto gastrointestinal, piel, pulmón, renal y suero.

Vida media:

Eliminación bifásica (dependiente de la función renal):

Niños: 2,1 a 3,5 horas.

Adultos: Función renal normal:

Inicial: 1.3 horas. Terminal: 9 horas

Enfermedad renal etapa final:

Inicial: 2 horas. Terminal: 30 horas.

Tiempo de pico en suero:

Intramuscular: dentro de los 30 minutos.

Excreción: orina (50% a 70% como fármaco activo) (16).

Después de la administración intrapleural a pacientes con función renal normal, un menor porcentaje de fármaco (40%) se recuperó en la orina, en comparación con la que se encuentra en la orina después de la administración intravenosa.

Las fenotiazinas mejoran la actividad de la bleomicina por competir con enzimas P450 del hígado. El cisplatino reduce el aclaramiento renal de la bleomicina y al hacerlo puede aumentar la toxicidad (11).

Pediátrico

Los niños de menos de 3 años de edad tienen el aclaramiento corporal total mayor que en los adultos, 71 ml/min/m² frente a 51 ml/min/m², respectivamente, después de la administración en bolo intravenoso. Los niños de más de 8 años de edad tienen un aclaramiento comparable al igual que en los adultos.

En los niños con función renal normal, las concentraciones plasmáticas de bleomicina declinan bioexponencialmente como en los adultos. El volumen de distribución y la vida media terminal de la bleomicina en niños parece comparable a la de los adultos.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal altera marcadamente la eliminación de la bleomicina. La vida media aumenta exponencialmente a medida que el aclaramiento de creatinina disminuye. La reducción de dosis fue propuesta para los pacientes con valores de aclaramiento de creatinina <50 ml/min (17).

Los pacientes con función renal deficiente corren un alto riesgo de toxicidad pulmonar por bleomicina, especialmente si son de edad > 40 años, tienen una enfermedad renal en estadio IV en la presentación, o reciben > 300 000 UI de bleomicina. En tales casos, los regímenes de medicamentos alternativos o restricción de dosis deben ser considerados (18).

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la bleomicina no ha sido evaluada (17).

INDICACIONES MÉDICAS

Se utiliza más comúnmente como parte de adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD), el régimen de quimioterapia estándar para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, y bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP), que se utiliza para el tratamiento de tumores de células germinales. También se utiliza en el tratamiento de varios tipos de tumores, tales como el sarcoma de Kaposi, cáncer cervical, y carcinomas de células escamosas de la cabeza y el cuello. Recientemente, la escleroterapia percutánea mediante el uso de la bleomicina se utiliza con éxito para proporcionar alivio sintomático a los pacientes con malformaciones venosas craneofaciales y linfangiomas (11).

La bleomicina para inyección debe considerarse como un tratamiento paliativo. Se ha demostrado ser útil en el manejo de las siguientes neoplasias, ya sea como agente único o en combinaciones probadas con otros agentes quimioterapéuticos aprobados:

Carcinoma de células escamosas:

Cabeza y cuello (inclusive la boca, la lengua, las amígdalas, la nasofaringe, orofaringe, los senos nasales, boca, labios, mucosa bucal, encías, la epiglotis, piel, laringe), el pene, el cuello uterino y la vulva. La respuesta a la bleomicina inyectable es más pobre en pacientes con la cabeza y cuello previamente irradiado.

Linfomas:

Enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin.

Carcinoma testicular:

Células embrionarias, coriocarcinoma y teratocarcinoma.

Derrame pleural maligno:

La bleomicina inyectable es eficaz como agente esclerosante para el tratamiento del derrame pleural maligno y la prevención de los derrames pleurales recurrentes (13).

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN DE LA BLEOMICINA

Debido a la posibilidad de una reacción anafiláctica, los pacientes con linfoma deben ser tratados con 2 unidades o menos para las 2 primeras dosis. Si no se produce ninguna reacción aguda, entonces el programa regular de dosificación puede ser seguido.

Se recomienda el siguiente esquema de dosificación:

258

Carcinoma de células escamosas, linfoma no

Hodgkin, carcinoma testicular: 0,25 a 0,5 unidades/kg (10 a 20 unidades/m²) por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea semanal o dos veces por semana.

Enfermedad de Hodgkin:

0,25 a 0,5 unidades/kg (10 a 20 unidades/m²) por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea semanal o dos veces por semana. Después de una respuesta del 50%, una dosis de mantenimiento de 1 unidad diaria o 5 unidades semanales por vía intravenosa o por vía intramuscular debe ser administrada.

La toxicidad pulmonar de la bleomicina para inyección parece estar relacionada con la dosis, con un aumento notable cuando la dosis total es de más de 400 unidades. Las dosis totales más de 400 unidades deben administrarse con mucha precaución.

La mejora de los tumores testiculares y de la enfermedad de Hodgkin es rápida y se observó en el plazo de 2 semanas. Si no se observa mejoría en ese momento, la mejora es poco probable. Los cánceres de células escamosas responden más lentamente, requiriendo a veces hasta 3 semanas antes de que se observe alguna mejora.

Derrame pleural maligno:

60 unidades administradas como una inyección intrapleurar, dosis única en bolo (13).

Cáncer de ovario de células germinales (fuera de uso de la etiqueta):

Intravenoso: 30 unidades/día de dosis 1, 8 y 15 de un ciclo de tratamiento de 21 días durante 3 ciclos o 15 unidades/m día 1 de un ciclo de 21 días de tratamiento durante 4 ciclos; en combinación con etopósido y cisplatino (12).

DOSIFICACIÓN INSUFICIENCIA RENAL

El etiquetado de EE.UU. recomienda los siguientes ajustes (el aclaramiento de creatinina debe ser estimado usando la fórmula Cockcroft Gault):

- Aclaramiento de creatinina > 50 ml/minuto: ajustar la dosis necesaria.
- CrCl 40-50 ml/minuto: administrar 70% de la dosis normal.
- Aclaramiento de creatinina 30-40 ml/minuto: administrar el 60% de la dosis normal.
- CrCl 20-30 ml/minuto: administrar 55% de la dosis normal.
- CrCl 10-20 ml/minuto: administrar el 45% de la dosis normal.
- CrCl de 5-10 ml/minuto: administrar el 40% de la dosis normal.
- El etiquetado de Canadá recomienda el siguiente ajuste: depuración de creatinina \leq 40 ml/minuto. Reducir la dosis en un 40% a un 75%.
- También se han recomendado los siguientes ajustes:
- Aronoff, 2007: Adultos: la terapia de reemplazo renal continuo (CRRT). Administrar el 75% de la dosis.
- Kintzel, 1995: Adultos: aclaramiento de creatinina 46-60 ml/minuto. Administrar el 70% de la dosis.
- Aclaramiento de creatinina 31-45 ml/minuto: administrar el 60% de la dosis.
- Clearance creatinina < 30 ml/min: Considerar el uso de medicamento alternativo (12).

FACTOR DE RIESGO DURANTE EL EMBARAZO

Categoría D (Connor, 2014).

La bleomicina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se ha demostrado que es teratogénico en ratas. La administración de dosis intraperitoneales de 1,5 mg/kg/día a ratas (alrededor de 1,6 veces la dosis recomendada en humanos sobre una base unitaria/m²) en los días 6 y 15 de la gestación causó malformaciones esqueléticas, arteria innominada acortada e hidrouréter.

La bleomicina es abortiva pero no teratogénica en conejos a dosis intravenosas de 1,2 mg/kg/día (aproximadamente 2,4 veces la dosis recomendada en humanos sobre una base de unidad/m²) administrados desde los días 6 a 18 de gestación (13).

MUJERES EN EDAD FÉRTIL/ANTICONCEPCIÓN

Tanto los pacientes hombres como las pacientes mujeres deberán tomar medidas anticonceptivas adecuadas hasta tres meses después de la interrupción del tratamiento. Antes del tratamiento deberán solicitar asesoramiento sobre la conservación de espermatozoides debido a la posible esterilidad irreversible por el tratamiento con bleomicina.

LACTANCIA

Se desconoce si la bleomicina o los metabolitos se excretan por la leche materna. Debido a los posiblemente muy dañinos efectos para el bebé, durante el tratamiento con bleomicina, la lactancia está contraindicada (20).

La lesión pulmonar inducida por bleomicina es una toxicidad pulmonar importante. La mortalidad de esta complicación es alta, que va desde 10 a 20%, e impactos significativos en la calidad de vida.

El diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial y pneumonitis inducida por bleomicina es particularmente difícil y, a menudo depende de los hallazgos clínicos, radiológicos, y citológicos.

El progreso en la comprensión de los mecanismos que subyacen a la eficacia terapéutica y la toxicidad no deseada de la bleomicina, así como la elucidación de su ruta biosintética, puede conducir al desarrollo de agentes capaces de prevenir o tratar la pneumonitis inducida por bleomicina.

Hasta entonces, los médicos que administran bleomicina deben ser conscientes del potencial de toxicidad pulmonar, especialmente en presencia de factores de riesgo (11).

REACCIONES ADVERSAS DE LA BLEOMICINA

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Trastornos del sistema nervioso
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Trastornos vasculares
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)
Trastornos gastrointestinales	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento
Infecciones e infestaciones	Trastornos cardíacos

Fuente: VigiAcces Uppsala Monitoring Centre
WHO Collaborating Centre for International Drug
Monitoring 2018

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

BCG (intravesical):

Los inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de la vacuna BCG (intravesical). Riesgo X: evitar la asociación.

Brentuximab Vedotin:

Puede aumentar el efecto adverso tóxico de la bleomicina. Específicamente, el riesgo de pulmonar toxicidad puede aumentar. Riesgo X: evitar la asociación

Coccidioides immitis prueba de la piel: Los inmunosupresores pueden disminuir el efecto de diagnóstico de la prueba cutánea para Coccidioides immitis. Riesgo C: monitoreo de la terapia.

Denosumab:

Puede aumentar el efecto adverso tóxico de los inmunosupresores. Específicamente, el riesgo de graves infecciones puede aumentar. Riesgo C: monitoreo de la terapia.

Echinacea:

Puede disminuir el efecto terapéutico de los inmunosupresores. Riesgo D: considere modificación de la terapia.

Filgrastim:

Puede aumentar el efecto adverso tóxico de la bleomicina. Específicamente, el riesgo de toxicidad pulmonar puede ser aumentado. Riesgo C: monitoreo de la terapia.

Fingolimod:

Los inmunosupresores pueden aumentar el efecto inmunosupresor de fingolimod. Manejo: Evitar el uso concomitante de fingolimod y otros inmunosupresores cuando sea posible. Si se combina, vigilar estrechamente a los pacientes para los efectos aditivos inmunosupresores (por ejemplo, infecciones). Riesgo D: considere modificación de la terapia.

Gemcitabina:

Puede aumentar el efecto adverso tóxico de la bleomicina. El riesgo de toxicidad pulmonar puede ser aumentado. Riesgo D: considere la posibilidad de modificación de la terapia.

Leflunomida:

Los inmunosupresores pueden aumentar el efecto adverso tóxico de leflunomida. Específicamente, el riesgo para la toxicidad hematológica tales como pancitopenia, agranulocitosis, y/o trombocitopenia puede estar aumentado.

Gestión:

Considere no utilizar una dosis de carga de la leflunomida en pacientes que reciben otros inmunosupresores. Los pacientes que reciben tanto la leflunomida como otro inmunosupresor deben estar monitoreados para la supresión de la médula ósea por lo menos mensualmente. Riesgo D: considere la posibilidad de modificación de la terapia.

Natalizumab:

Los inmunosupresores pueden aumentar el efecto adverso tóxico de natalizumab. En concreto, el riesgo de infección concurrente puede aumentar. Riesgo X: evitar la asociación.

Fenitoína:

La bleomicina puede disminuir la concentración sérica de fenitoína. Riesgo C: monitoreo de la terapia.

Pimecrolimus:

Puede aumentar el efecto adverso, tóxico de los inmunosupresores. Riesgo X: evitar la asociación.

Roflumilast:

Puede aumentar el efecto inmunosupresor. Riesgo D: considere la terapia.

Sargramostim:

Puede aumentar el efecto adverso tóxico de la bleomicina. Específicamente, el riesgo de toxicidad pulmonar puede ser aumentado. Riesgo C: monitoreo de la terapia.

Tacrolimus (Topical):

Puede aumentar el efecto adverso tóxico de los inmunosupresores. Riesgo X: Evitar combinación.

Tofacitinib:

Los inmunosupresores pueden aumentar el efecto inmunosupresor de tofacitinib. Administración: El uso concomitante con dosis de metotrexato antirreumáticos o drogas de la enfermedad, no biológicos, antirreumáticos modificadores drogas (DMARDs) están permitidos, y esta advertencia parece especialmente enfocada en inmunosupresores más potentes. Riesgo X: evitar la asociación.

Trastuzumab:

Puede aumentar el efecto neutropénico de los inmunosupresores. Riesgo C: monitoreo de la terapia (12).

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)(21)

Fecha de Aprobación: 06/03/1996.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA)

Sobre la base de la evaluación de los datos disponibles en la actualidad, inclusive la literatura publicada y directrices actuales de tratamiento, y el debate científico en el Comité, se concluyó que los beneficios de la inyección de bleomicina, son mayores que sus riesgos, por lo que la autorización de comercialización de la bleomicina debe ser concedida en todos los estados miembros (22). Fecha de aprobación: 17/03/2009.

263

3. L-asparaginasa

HISTORIA

En 1904, Lang se convirtió en el primero en detectar la actividad de la asparaginasa en los tejidos de músculo. Fürth y Friedmann confirmaron estos resultados en 1910. Fürth y Friedmann creyeron que la actividad de la asparaginasa estaba en el mismo nivel en todos los tejidos animales, que más tarde fue refutada por Clementi cuyos experimentos concluyeron que la enzima estaba activa en prácticamente todos los tejidos de herbívoros, sólo en el hígado de los animales omnívoros, y ausente en los órganos de los animales carnívoros, anfibios, y reptiles.

En 1953, Kidd informó propiedades antitumorales del suero de cobayos, que más tarde se atribuyó a la actividad de la asparaginasa. En 1963, Mashburn y Wriston encontraron que la enzima de *E. coli* tenía una actividad anti-tumoral. El trabajo procedió de varios laboratorios que condujeron ensayos clínicos, haciendo que la asparaginasa II de *E. coli* fuera la primera L-asparaginasa antileucémica en ser utilizada clínicamente.

Algunos esfuerzos preliminares para determinar la estructura primaria se llevaron a cabo en 1974, y la secuencia se confirmó en 1990. Después de los estudios de cristalografía por Epp et al. en 1971, un modelo parcial de la estructura cristalina

EcAll fue publicado en 1988 por Ammon et al. Aunque no es completamente exacta, se utilizó esta estructura como un escalón por Swain et al. que aclarará la verdadera estructura en 1993. Muchas estructuras cristalinas de L-asparaginasa de una amplia variedad de organismos han sido determinadas.

La investigación actual con L-asparaginasa sigue centrándose en su importancia oncológica, y los factores de transcripción específicos EcAll objetivos. Relaciones de la estructura y función de la L-asparaginasa de una variedad de fuentes están también actualmente bajo investigación (23).

CATEGORÍA FARMACOLÓGICA (24):

- Antineoplásico
- Citotóxico

FARMACOLOGÍA

La L-asparaginasa pertenece a un grupo de la familia amidohidrolasa homóloga, que cataliza la hidrólisis del ácido amino L-asparagina a L-aspartato y amoníaco (25).

Las L-asparaginases de tipo bacteriano se clasifican en subtipos I y II, que se define por su localización intra o extracelular. El tipo I (citoplasmática) tiene una menor afinidad por L-asparagina, mientras que el tipo II (periplásmico) tiene una alta afinidad por el sustrato (23).

La enzima asparagina sintetasa humana en células sanas convierte el aspartato a asparagina usando ATP como fuente de energía. Las células tumorales tienen un requerimiento inusualmente alto para el aminoácido asparagina y no pueden sintetizar suficiente L-asparagina endógena debido a los niveles muy bajos de L-asparagina sintetasa, y por tanto son dependientes de los niveles séricos de asparagina para su proliferación y supervivencia, o una razón mejor atribuida es la incapacidad de estas células para aumentar la actividad de la L-asparagina sintetasa después de la administración de asparaginasa. Así que utilizan tanto la asparagina de la dieta (suero sanguíneo), así como la que ellos mismo hacen (que está limitada) para satisfacer su gran demanda de L-asparagina.

Por lo tanto, la administración de L-asparaginasa priva a las células tumorales dependientes de su fuente extracelular de L-asparagina y conducen a la apoptosis. Sin embargo, las células sanas escapan, ya que son capaces de sintetizar asparagina de novo con la ayuda de la enzima L-asparagina sintetasa (25).

ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA L-ASPARAGINASA

Amidohidrolasa L-asparagina de E. Coli (26).

Peso promedio de la proteína: 31731.9 Da.

FORMA FARMACÉUTICA

Intramuscular o intravenosa, ampollas 10.000 UI (27).

FARMACOCINÉTICA, FARMACODINAMIA

Distribución: Intravenosa: es ligeramente más alta que el volumen de plasma; < 1% penetración en el LCR (28).

Fórmula química de la proteína: $C_{1377}H_{2208}N_{382}O_{442}S_{17}$.

Metabolismo: Sistemáticamente degradado.

Eliminación de la vida media:

- Intramuscular: 34 a la 49 horas.
- Intravenoso: 8 a 30 horas

Tiempo hasta el pico plasmático:

- Intramuscular: 14 a 24 horas.

Por tanto, la terapia sistémica L-asparaginasa puede tamien to de la afectación del sistema nervioso centr p éutica para el uso intratecal (29).



INDICACIONES MÉDICAS

Debido al mecanismo de anti-cáncer de acción único, la L-asparaginasa se ha introducido a la quimioterapia de drogas múltiples en niños y adultos con leucemia linfoblástica aguda, lo que ha contribuido a una mejora significativa de los resultados de la terapia y para lograr una remisión completa en aproximadamente el 90% de pacientes (27).

También se usa sin etiquetado en el linfoma linfoblástico. Las enzimas L-asparaginasa (amidohidrolasa L-asparagina) se han utilizado con éxito como agentes terapéuticos para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) durante más de 40 años. Por otra parte, los linfomas de células T, tumores NK y ciertos subtipos de leucemia mieloide también responden al tratamiento con la asparaginasa (30).

266

DOSIS RECOMENDADA

Dosificación: Adultos: la dosis, frecuencia, número de dosis, y la fecha de inicio pueden variar según el protocolo y la fase de tratamiento.

Leucemia linfoblástica aguda (LLA; etiquetado canadiense):

IM, IV: la administración diaria: 200 a 1.000 unidades/kg/día durante 28 días consecutivos; continuar la terapia de inducción para un período adicional de 14 días, si no está en remisión o comenzar la terapia de mantenimiento si está en remisión.

Administración intermitente: 400 unidades/kg el lunes y el miércoles y 600 unidades/kg el viernes; repetir durante 4 semanas; continuar la terapia de inducción de 2 semanas adicionales, si no está en remisión o comenzar la terapia de mantenimiento si hay remisión.

Régimen de Hyper CVAD (fuera de dosificación en etiqueta): IV 20.000 unidades por semana durante 4 dosis (comenzando en el día 2), ya sea durante los meses 7 y 19, o los meses 7 y 11 de la fase de intensificación.

Régimen de Larson (fuera de dosificación en etiqueta): Subcutáneo: 6000 unidades/m²/dosis en los días 5, 8, 11, 15, 18 y 22 (fase de inducción) y en los días 15, 18, 22 y 25 (fase de intensificación temprana).

Régimen de Linker (dosificación fuera de etiqueta): IM: la inducción de la remisión: 6000 unidades/m²/dosis en los días de 17-28. Si la médula ósea en el día 28 es positiva para leucemia residual: 6000 unidades/m²/dosis en los días de 29-35.

Consolidación (tratamiento A; los ciclos 1, 3, 5, y 7): 12.000 unidades/m²/dosis en los días 2, 4, 7, 9, 11, y 14.

Linfoma linfoblástico (uso fuera de etiquetado):

Régimen Hyper CVAD: IV: 20.000 unidades por semana durante 4 dosis (a partir del día 2) durante 2 ciclos (meses 7 y 11) durante la fase de mantenimiento (28).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)

Dexametasona (sistémica): La asparaginasa (E. coli) puede aumentar la concentración sérica de dexametasona (sistémica). Esto se cree que es debido a una disminución relacionada con la asparaginasa en proteínas hepáticas responsables del metabolismo de la dexametasona (26).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la asparaginasa (E. coli) o derivados de cualquier componente de la formulación; insuficiencia hepática, pancreatitis, el embarazo, la lactancia, la reciente vacunación contra la fiebre amarilla, la administración concomitante con fenitoína (29).

El 18 de noviembre de 2011 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha aprobado la forma Erwinia de Asparaginasa [Erwinaze, inyección, hecha por EUSA Pharma (EE.UU.)], Inc. como un componente de un régimen de quimioterapia multiagente para el tratamiento de pacientes con aguda leucemia linfoblástica (ALL) que han desarrollado hipersensibilidad a la asparaginasa derivada de E. Coli (31).

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA):

El 26 de enero de 2005 fue concedida y aprobada por la Comisión Europea el uso de L-asparaginasa (utilizando la tecnología del ADN recombinante) para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (22).

REACCIONES ADVERSAS DE L-ASPARAGINASA

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos vasculares
Trastornos gastrointestinales	Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Trastornos del sistema nervioso	Infecciones e infestaciones
Trastornos del sistema inmunitario	Trastornos del metabolismo y la nutrición
	Trastornos hepatobiliares

Fuente: VigiAcces Uppsala Monitoring Centre
WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring 2018

4. Bibliografía

1. C N, Smithells R. Recognition of thalidomide defects. *Journal of Medical Genetics*. 1992 Octubre; XXIX(10).
2. OMS. Organización Mundial de la Salud. [Online]; 2006 [cited 2018 Enero 16. Available from: <http://www.who.int/lep/research/thalidomide>.
3. Benegbi M. Association canadienne des victimes de la thalidomide. [Online]; 2015 [cited 2018 Enero 16. Available from: <https://thalidomide.ca/la-tragedie-canadienne/>.
4. UpToDate. Up To Date. [Online]. [cited 2018 Enero 16. Available from: http://www.uptodate.com/contents/thalidomide-drug-information?source=search_result&search=thalidomide&selectedTitle=1~150.
5. Sanchez L. Medicamentos antiguos y vigentes en dermatología. *Educación Médica Continua*. 2008 Septiembre; 18(3).
6. Fernandez G. Química Orgánica. [Online]; 2012 [cited 2018 Enero 16. Available from: <http://www.quimicaorganica.net/talidomida.html>.
7. Pendino P, C A, Kriunis I. Talidomida y análogos de talidomida. *Archivos de Alergología e inmunología clínica*. 2005 Abril; 36(2).
8. Drugs. [Online]; 2018 [cited 2018 Enero 16. Available from: <http://www.drugs.com/ppa/thalidomide.html>.
9. CBC. CBC News. [Online]; 2013 [cited 2018 Enero 16. Available from: <http://www.cbc.ca/news/health/thalidomide-drug-label-to-warn-of-cancer-risk-1.1331488>.
10. Thomas S. NDA 20-785. Comunicado. New Jersey: Food and Drug Administration, Celgene Corporation; 1998. Report No.: 20-7085.
11. Reinert T, Rocha C. Bleomycin-Induced Lung Injury. *Journal of Cancer Research*. 2013 Septiembre; 2013(10).
12. Kluwer. Up to Date. [Online]; 2017 [cited 2018 Enero 19. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/bleomycin-induced-lung-injury>.
13. Drugs. Drugs. [Online]; 2018 [cited 2018 Enero 19. Available from: <http://www.drugs.com/pro/bleomycin.html>.
14. US. News Cancer Connect. [Online]; 2010 [cited 2018 Enero 19.
15. Cabrera S. Bleomicina: un modelo de fibrosis pulmonar. *Revista Inst Nal Enf Resp Mex*. 2006 Enero; 19(1).
16. Lexicomp. Up to Date. [Online]; 2016 [cited 2018 Enero 19. Available from: http://www.uptodate.com/contents/bleomycin-drug-information?source=search_result&search=Bleomycin%3A+-Drug+information&selectedTitle=1~150.
17. Kayaku N. Acces Data. [Online]; 2010 [cited 2018 Enero 19. Available from: http://www.access-data.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/050443s036lbl.pdf.
18. Sullivan O, Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tu-

mours. *Annals of Oncology*. 2003 Enero; 14(1).

19. Connor T. Center of disease and Control. [Online]; 2014 [cited 2018 Enero 19].
20. AEMPS. AEMPS. [Online]; 2010 [cited 2018 Enero 19. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/49313/49313_ft.pdf.
21. FDA. US Food and Drugs Administration. [Online]; 2003 [cited 2018 Enero 19. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/anda/96/064084_bleomycin-sulfate_toc.cfm.
22. EMA. European Medicines Agency. [Online]; 2009 [cited 2018 Enero 19. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Bleomycin/human_referral_000010.jsp.
23. Worthington. Worthington Biochemical Corporation. [Online]; 1998 [cited 2018 Enero 19. Available from: <http://www.worthington-biochem.com/aspr/default.html>.
24. Chemocare. Chemocare. [Online]; 2010 [cited 2018 Enero 19. Available from: <http://chemocare.com/chemotherapy/drug-info/Lasparaginase.aspx>.
25. Santhosh D. L-asparaginase from microbes: a comprehensive review. *Centre for Cellular and Molecular Biology, Advances in BioResearch*. 2012 Diciembre; 3(4).
26. Drugbank. Drugbank. [Online]; 2005 [cited 2018 Enero 19. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00023>.
27. Beata P. Use of L asparaginase in acute lymphoblastic leukemia. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2008 Septiembre; 118(11).
28. Lexicomp. Up to Date. [Online]; 2010 [cited 2018 Enero 19].
29. Riccardi R, Holcenberg J. 4554-8.L-asparaginase pharmacokinetics and asparagine levels in cerebrospinal fluid of rhesus monkeys and humans. *US National Library of Medicine*. 1981 Noviembre; 41(11).
30. Roth G, Nunes E. Recombinant *Erwinia carotovora* L-asparaginase II production in *Escherichia coli* fed-batch cultures. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*. 2013 Abril; 30(2).
31. FDA. National Cancer Institute. [Online]; 2017 [cited 2018 Enero 19. Available from: <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-asparaginase-erwinia-chrysanthemi>.
32. VigiAcces. Uppsala Monitoring Centre. [Online]; 2018 [cited 2018 Enero 16].

14

Andrés Imbaquingo

Ximena Guevara

Karina Zurita

Alexander Lascano Cisneros

Doménica Palacios

Edwin Cevallos Barrera

Inmunoterapia y anticuerpos monoclonales

1. Inmunoterapia del cáncer

La inmunoterapia utiliza ciertas partes del sistema inmunológico de una persona para luchar contra enfermedades como el cáncer. Esto se puede hacer de dos maneras:

- Estimular su propio sistema inmunitario a trabajar más duro o más inteligentemente para atacar las células cancerosas.
- Elaborar componentes del sistema inmunitario, tales como proteínas artificiales.

Algunos tipos de células madre se usan en la terapia biológica o bioterapia (1).

En las últimas décadas, la inmunoterapia se ha convertido en una parte importante del tratamiento de algunos tipos de cáncer. Los nuevos tipos de tratamiento inmunológico están siendo estudiados, y probablemente van a influir en el tratamiento y control del cáncer en el futuro (1).

La inmunoterapia incluye tratamientos que funcionan de maneras diferentes. Algunos estimulan el sistema inmunológico del cuerpo de una manera muy general. Otros ayudan a entrenar al sistema inmunológico para atacar las células cancerosas. Funciona mejor para algunos tipos de cáncer que para otros. Se utiliza como monoterapia para algunos de estos tipos de cáncer, pero en otros tipos de cáncer, parece que funciona mejor cuando está asociado a otros antineoplásicos (2).

El sistema inmunológico es un conjunto de órganos, células especiales, y sustancias que ayudan a proteger el organismo de infecciones y otras enfermedades como el cáncer (3).

El sistema inmunológico mantiene un registro de todas las sustancias que se encuentran normalmente en el cuerpo. Ante cualquier nueva sustancia que el sistema inmunológico no reconoce emite una alarma, para que el sistema inmunológico esté listo para atacar. Por ejemplo, los gérmenes contienen sustancias tales como ciertas proteínas que normalmente no se encuentran en el cuerpo humano. El sistema

inmunológico ve a estos como “extraños” y los ataca. La respuesta inmunológica puede destruir cualquier cosa que contenga la sustancia extraña, tal como gérmenes o células cancerosas (3).



El sistema inmunológico tiene un equipo de células anti-cáncer; pero el sistema inmunológico no siempre reconoce las células cancerosas como extrañas (3).

Está claro que hay límites en la capacidad del sistema inmunológico para combatir el cáncer por sí mismo, porque muchas personas con un sistema inmunitario sano todavía desarrollan cáncer. A veces el sistema inmunitario no ve las células cancerosas extrañas porque las células no son lo suficientemente diferentes de las células normales (2).

A veces el sistema inmunitario reconoce las células cancerosas, pero la respuesta podría no ser lo suficientemente fuerte como para destruir el cáncer. Las células cancerosas pueden emitir sustancias que mantengan el sistema inmunológico bajo control (1).

Para superar esto los investigadores han encontrado maneras de ayudar al sistema inmunitario a reconocer las células cancerosas y fortalecer su respuesta para que las destruya (1).

2. Clasificación de anticuerpos monoclonales terapéuticos (mAbs)

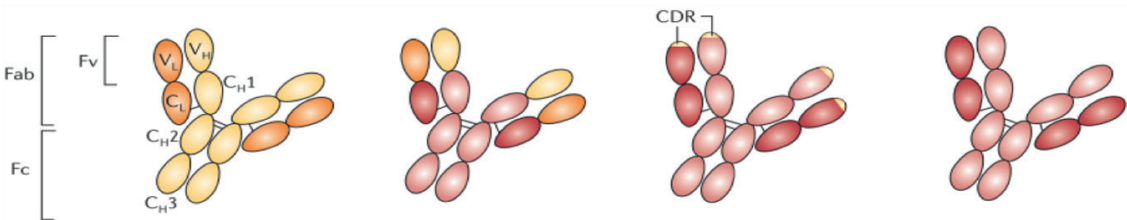
Los anticuerpos monoclonales se clasifican en: murinos, quiméricos, humanizados y humanos (1).

Los avances en técnicas de ingeniería genética han contribuido al desarrollo de mAbs terapéuticos humanizados (1).

La estructura fundamental de una molécula intacta de inmunoglobulina G (IgG) tiene un par de cadenas ligeras (naranja/rojo) y un par de cadenas pesadas (amarillo/rosa). Las cadenas ligeras están compuestas de dos regiones separadas (una región variable (VL) y una región constante (CL), mientras que las cadenas pesadas se componen de cuatro regiones (VH, CH1, CH2 y CH3). Las regiones determinantes de complementariedad (CDR) se encuentran en la porción del fragmento variable (Fv) del fragmento de unión al antígeno (Fab) (1).

Se construyen mAbs quiméricos tales como cetuximab y rituximab con regiones variables (VL y VH) derivadas de una fuente de murina y regiones constantes derivadas de una fuente humana (1). Los mAbs terapéuticos humanizados se derivan predominantemente de una fuente humana, a excepción de las CDR, que son murinas. Existen actualmente cuatro mAbs humanizados aprobados. Tanto los mAbs murinos como humanos se derivan enteramente de las fuentes humanas y del ratón, respectivamente (1,4).

El panitumumab (ABX-EGF) es un mAb del receptor del factor de crecimiento anti-epidérmico completamente humano (EGFR). Además, varios mAbs (marcados con un asterisco) están armados con citotoxinas que incluyen radionucleótidos o una toxina bacteriana (1,5).



Type of mAb	Murine	Chimeric	Humanized	Human
	Ibritumomab tiuxetan (CD20); IgG1κ* Tositumomab- ¹³¹ I (CD20); IgG2aλ*	Cetuximab (EGFR); IgG1κ Rituximab (CD20); IgG1κ	Trastuzumab (ERBB2); IgG1κ Bevacizumab (VEGF); IgG1 Alemtuzumab (CD52); IgG1κ Gemtuzumab ozogamicin (CD33); IgG4κ*	Panitumumab (EGFR); IgG2

La clasificación de anticuerpos monoclonales terapéuticos (mAbs) por los diferentes tipos de anticuerpos - Murino, quimérico, humanizado y humano.

Los avances en técnicas de ingeniería genética han contribuido al desarrollo de mAbs terapéuticos humanizados. La estructura fundamental de una molécula intacta de inmunoglobulina G (IgG) tiene un par de cadenas ligeras (naranja/rojo) y un par de cadenas pesadas (amarillo/rosa). Las cadenas ligeras se componen de dos regiones separadas (una región variable (VL) y una región constante (CL)), mientras que las cadenas pesadas se componen de cuatro regiones (VH, CH1, CH2 and CH3). Las regiones determinantes de complementariedad (CDR) se encuentran en la porción de fragmento variable (Fv) del fragmento de unión al antígeno Fab. Los mAbs quiméricos tales como cetuximab y rituximab se construyen con regiones variables (VL y VH) derivadas de una fuente murina y regiones constantes derivadas de una fuente humana. Los mAbs terapéuticos humanizados se derivan predominantemente de una fuente humana a excepción de las CDR, que son murinas. Existen actualmente cuatro mAbs humanizados aprobados. Tanto los mAbs murinos como humanos se derivan enteramente de las fuentes humanas y del ratón, respectivamente. El panitumumab (ABX-EGF) es un mAb del receptor del factor de crecimiento anti-epidérmico completamente humano (EGFR), pero aún no ha sido aprobado. Además, varios mAbs (marcados con un asterisco) están armados con citotoxinas que incluyen radionucleótidos o una toxina bacteriana. Existe una diferencia significativa entre las subclases de IgG en términos de sus vidas medias en la sangre (IgG1, IgG2 e IgG4 aproximadamente 21 días, IgG3 aproximadamente 7 días) y en términos de su capacidad para activar la vía clásica del complemento y para unir Fc (Ver en la figura 3). La elección de una subclase de IgG es un factor clave para determinar la eficacia de mAbs terapéuticos. La mayor parte de los mAbs aprobados mostrados aquí pertenecen a la subclase IgG1, que tiene una vida media larga y desencadena potentes funciones inmuno-efectoras tales como citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), citotoxicidad mediada por células dependiente del complemento (CDCC) y anticuerpo-Dependiente citotoxicidad celular (ADCC). Por otro lado, el panitumumab es una subclase de IgG2 que no muestra potentes CDC y ADCC, pero recientemente ha demostrado su eficacia en un ensayo de fase III como monoterapia para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.(6)

FUENTE: NATURE REVIEW CANCER 2006 Imai and Takaoka Nature Reviews Cancer 6, 714–727 (September 2006)

Existe una diferencia significativa entre las subclases de IgG en términos de sus vidas medias en la sangre (IgG1, IgG2 e IgG4 aproximadamente 21 días, IgG3 aproximadamente 7 días) y en términos de su capacidad para activar la vía clásica del complemento y enlazarse con Fc gamma (6).

La elección de una subclase de IgG es un factor clave para determinar la eficacia de mAbs terapéuticos. La mayor parte de los AcM aprobados mostrados aquí pertenecen a la subclase IgG1, que tiene una vida media larga y desencadena potentes funciones inmuno-efectoras tales como citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), citotoxicidad mediada por células dependiente del complemento (CDCC) y anticuerpo-dependiente de la citotoxicidad celular (ADCC) (6).

Por otro lado, el panitumumab es una subclase de IgG2 que no muestra potentes CDC y ADCC, pero ha demostrado su eficacia en un ensayo de fase III como monoterapia para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (5,6).

Después de la unión de los anticuerpos monoclonales (mAbs) a un objetivo específico en una célula tumoral, el factor del complemento C1q interacciona con la región constante CH2 del mAb, lo que conduce a la activación de una cascada proteolítica de la vía clásica del complemento y consecuentemente induce la formación de un complejo de ataque de membrana (MAC) para producir la lisis de las células tumorales. Este efecto se denomina citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) (6). El C3b, que se genera durante esta reacción en cascada, funciona como una opsonina para facilitar la fagocitosis y citólisis a través de su interacción con el receptor C3b (C3bR) sobre una célula macrófaga o asesina natural (NK) (6).

Esta actividad se denomina citotoxicidad mediada por células dependiente del complemento (CDCC). Además, la unión a mAb a las células tumorales induce citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Las células efectoras inmunitarias tales como macrófagos y células NK se reclutan e interactúan con la región CH3 de los mAb a través de FcR1IIa expresada por ambas células efectoras.

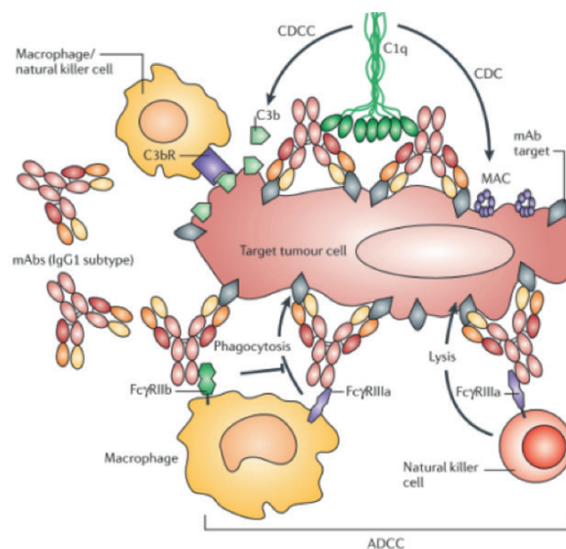


Ilustración 14: Modelo esquemático de la acción de un anticuerpo por mecanismos inmunes (6). Fuente: Nature Review Cancer 2006. Imami and Takoaka. 6, 714-727 (September 2006).

A continuación, las células tumorales revestidas con mAb son fagocitadas por macrófagos o sufren citólisis mediada por células NK. Por otro lado, existe una regulación negativa para modular la respuesta citotóxica contra los tumores a través de FcRIIb, que se expresa sobre la superficie celular de los macrófagos. La inmunoglobulina G1 (IgG1) e IgG3 pueden activar la vía clásica del complemento e interactuar con los receptores Fc más potentemente que IgG2 o IgG4. En particular la IgG4 no puede activar la vía clásica del complemento (6).

El mecanismo de acción de los inhibidores de moléculas pequeñas (inhibidores de tirosincinasas) es diferente del de los anticuerpos monoclonales, pues actúan en diferentes receptores (6).

- Existe un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y un receptor tirosina quinasa (RTK) -dependiente del crecimiento de señalización en las células cancerosas. La región extracelular de EGFR consta de cuatro dominios: los dominios de unión a ligando (L1 y L2) y los dominios ricos en cisteína (CR1 y CR2), y el dominio C-terminal de EGFR que contiene seis residuos de tirosina.
- Después de la activación de EGFR mediante unión de ligando o dimerización independiente de ligando, la vía Ras-Raf-MEK-MAPK se activa a través del complejo de proteína 2 unido al receptor del factor de crecimiento (GRB2)-SOS. La señalización mediada por EGFR también activa la vía fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)-AKT, que contribuye a la activación de los efectos anti-apoptóticos de EGFR. Además, también se activan el transductor de señal y el activador de proteínas de transcripción (Stat) (STAT1, STAT3 y STAT5) (6).
- Los efectos coordinados de estas vías de señalización del EGFR conducen a la inducción de respuestas celulares que incluyen proliferación, diferenciación, motilidad celular, adhesión y angiogénesis. La desregulación de la señalización mediada por EGFR en algunas células cancerosas conduce a una proliferación aberrante, invasión, metástasis y neovascularización (6).
- Los inhibidores de tirosina quinasa de moléculas pequeñas (TKI) tales como gefitinib funcionan como análogos de ATP e inhiben la señalización de EGFR compitiendo con la unión de ATP dentro del dominio de la quinasa catalítica de RTK. Como resultado la activación de varias vías de señalización están bloqueadas. Cada TKI tiene una selectividad diferente para RTK, y algunos son multi-selectivos, lo que podría proporcionar una ventaja terapéutica (6).

- Por el contrario, los anticuerpos monoclonales terapéuticos (mAbs) se unen al ectodominio del RTK con alta especificidad (por ejemplo, el cetuximab se une al dominio L2 del EGFR e inhibe su señalización, provocando la internalización del receptor y dificultando la interacción ligando-receptor (6).

Los mAbs también activan la fagocitosis dependiente de los receptores Fc gamma o la citólisis por células inmunoefectoras tales como neutrófilos, macrófagos y células asesinas naturales induciendo la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) o la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), los cuales producen una proteína quinasa activada por el mitógeno MAPK, MEK (6).

Dos tipos de mutaciones del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) han sido reportadas hasta el momento en relación con la sensibilidad y resistencia a gefitinib en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), ambas ocurren en la hendidura de unión al ATP. En primer lugar, las mutaciones de sentido erróneo que se detectan dentro del dominio de unión al nucleótido trifosfato (P-loop, exón 18, rojo) de la tirosina quinasa (G719S y G719C); dentro del bucle de activación (bucle A, exón 21, amarillo) (L858R y L861Q)(6).

En segundo lugar, las deleciones en el marco con o sin la inserción de un residuo de serina (exón 19), que se agrupan en la región entre el codón 746-759; Por ejemplo, Δ E746-A750, Δ L747-T751insS, Δ L747-P753insS. Delta E746-A750, Delta L747-T751insS, Delta L747-P753insS E746-A750, (Δ L747-T751insS, Δ L747-P753insS) (6).

Se cree que las mutaciones agrupadas dentro de la hendidura de unión al ATP estabilizarían la interacción de ATP o una molécula inhibidora, llevando consecuentemente a la activación o inhibición más intensa y sostenida de EGFR que la del receptor de tipo salvaje. Sin embargo, un informe reciente ha demostrado que tales mutaciones de EGFR no afectan la afinidad de unión de gefitinib o erlotinib a la bolsa de unión con el receptor del ATP, lo que contrasta con otras mutaciones activadoras del dominio catalítico que tienen un efecto profundo en la interacción con imatinib mesilato, u otro inhibidor de moléculas pequeñas (6).

Por otro lado, una mutación relacionada con la resistencia, T790M, también se encontró dentro de la hendidura de unión con el ATP del dominio de quinasa de EGFR. Esta mutación conduce a un impedimento estérico para la accesibilidad de un inhibidor a la hendidura, debido al volumen de la cadena lateral de metionina (6).

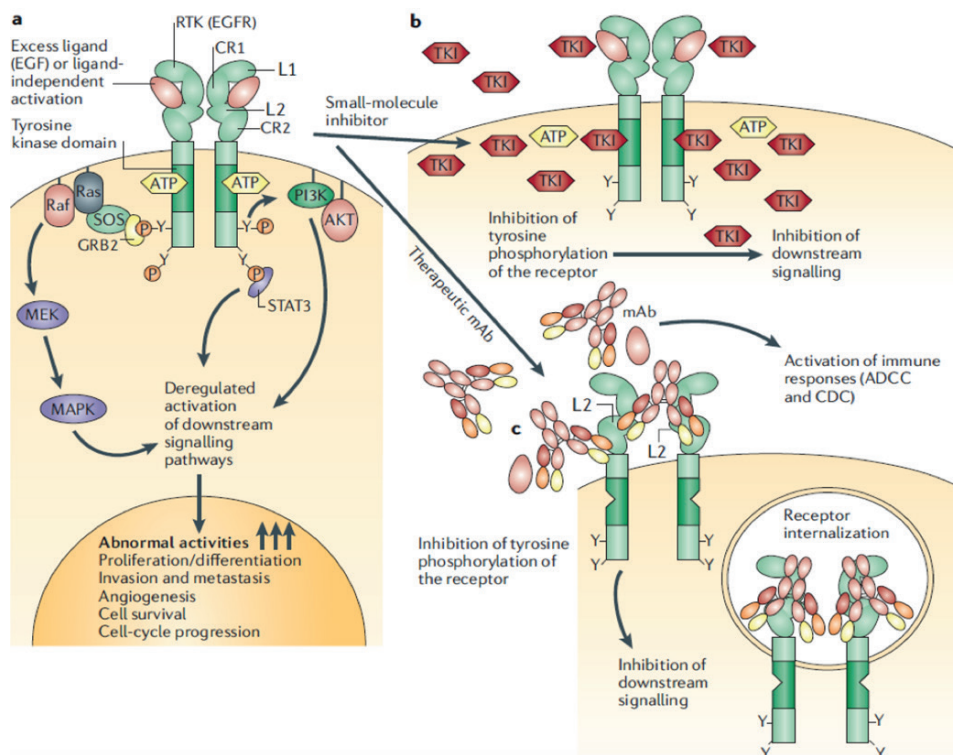
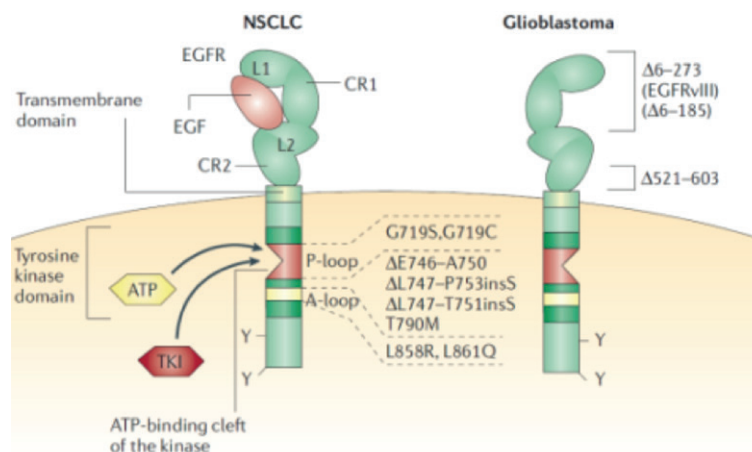


Ilustración 15: Distintos mecanismos de inhibidores de moléculas pequeñas y anticuerpos monoclonales dirigidos a receptores de tirosina quinasa receptoras en células cancerosas (6). Fuente: Nature Review Cancer 2006. Imami and Takoaka. 6, 714-727 (September 2006).

A diferencia del CPNM, los glioblastomas no suelen tener mutaciones en el dominio de la quinasa EGFR sino en el dominio extracelular de EGFR. Un estudio reciente mostró que en los glioblastomas, el EGFRvIII, una variante de delección genómica constitutivamente activa de EGFR (Delta6-273), activa preferentemente la vía fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) - AKT y, en tumores con expresión PTEN intacta, confiere sensibilidad a inhibidores de la cinasa EGFR88 (6).

Otras mutaciones de EGFR reportadas en glioblastomas incluyen la delección de los exones 14-15, lo que conduce a la expresión de un mutante de forma corta, que carece parcialmente del dominio CR2 (Delta521-603). Sin embargo, el papel funcional de esta forma mutante sigue siendo desconocido. CR1, dominio 1 rico en cisteína; L1, dominio 1 de unión al ligando; TKI, inhibidor de tirosina quinasa (6).

Ilustración 16: Las mutaciones de EGFR correlacionadas con la respuesta clínica a los inhibidores de EGFR (6). Fuente: Nature Review Cancer 2006. Imami and Takoaka. 6, 714-727 (September 2006).



TIPOS DE INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER

Los principales tipos de inmunoterapia que ahora se utiliza para tratar el cáncer incluyen:

Anticuerpos monoclonales: Estos son versiones artificiales de proteínas del sistema inmunitario. Los anticuerpos pueden ser muy útiles en el tratamiento del cáncer, ya que pueden ser diseñados para atacar a la parte muy específica de la célula cancerosa (7).

Inhibidores de puntos de control inmunológico: Estos medicamentos básicamente toman los 'frenos' para salir del sistema inmunológico. Ayuda a reconocer y atacar las células cancerosas (10).

Vacunas contra el cáncer: Las vacunas son sustancias que se introducen en el cuerpo para iniciar una respuesta inmunitaria contra ciertas enfermedades.

Por lo general pensamos que se usan en personas sanas para ayudar a prevenir las infecciones. Sin embargo, algunas vacunas pueden ayudar a prevenir o tratar el cáncer (11).

VACUNAS CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER CERVICAL INVASOR

Actualmente el cáncer provocado por el VPH más común es el cáncer de cuello de útero, y se puede afirmar con propiedad y suficiente evidencia científica que esta asociación se encuentra presente en el 99,7% de los casos de cáncer de cuello uterino (8).

282

Actualmente las dos vacunas autorizadas desde el 2006 contra el VPH y más ampliamente difundidas y conocidas con aceptación comercial, para ser aplicadas en mujeres, son las conocidas como GARDASIL y CERVARIX (8).

Gardasil fue aceptada en el 2006 por la FDA, que aprobó la vacuna tetravalente contra el VPH16 y VPH18, HPV6 y HPV11, conocida como 4vHPV.

Posteriormente, en el 2010 se aprobó Cervarix, vacuna bivalente contra el VPH16 y VPH18, conocida como 2vHPV (8).

Los Centros de Control de Enfermedades (CDC) y el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización recomiendan la vacunación rutinaria contra el VPH de mujeres de 9 a 26 años; entre tanto, la Sociedad Americana del Cáncer recomienda la vacunación de rutina de mujeres de 9 a 18 años de edad con 4vHPV. Ambas vacunas contra el VPH (4vHPV y 2vHPV) han tenido un impacto significativo y se ha demostrado la eficacia en el VPH que se propaga por vía sexual, al proteger contra las complicaciones como la displasia cervical (8).

Tres dosis de cada vacuna contra el VPH siguen siendo recomendables, pero hay cierta evidencia de que dos dosis de HPV2 pueden ser efectivas. Además, se ha visto, al parecer, que es limitada la eficacia de la vacuna contra el VPH, después de la exposición, y no así al ser la vacunación en una edad más joven (8).

INMUNOTERAPIA (ANTICUERPOS MONOCLONALES)

ANTICUERPOS	NOMBRE COMERCIAL	TIPO	TARGET	FECHA DE APROV.	INDICACIONES
ALEMTUZUMAB	Campath	Humanizado	CD52	2001	Leucemia linfocítica crónica (CLL) Cel-B
BEVACIZUMAB	Avastin	Humanizado	Factor de crecimiento vascular endotelial	2004	Cáncer colorrectal metastásico
				2006	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
				2009	Carcinoma de células renales
				2009	Glioblastoma multiforme
BRENTUXIMAB VEDOTIN	Adcetris	Quimérico	CD30	2011	Linfoma de Hodgkin en recaída
				2011	Linfoma de células grandes anaplásico recaída
CETUXIMAB	Erbix	Quimérico	Receptor del factor de crecimiento epidérmico	2004	Cáncer colorrectal
				2006	Carcinoma de células escamosas avanzado de cabeza y cuello (SCCHN)
				2011	Cáncer de cabeza y cuello de células escamosas locorregional recurrente o metastásico.

				2012	Cáncer colorrectal metastásico que expresa EGFR
GEMTUZUMAB OZOGAMICIN	Mylotarg	Humaniza- do	CD33	2000	Leucemia mieló- gena aguda (con Caliqueamicina)
IBRITUMOMAB TIUXETAN	Zevalin	Murino	CD20	2002	Linfoma no Hodg- kin (con itrio-90)
IPILIMUMAB	Yervoy	Humano	CTLA4	2011	Melanoma metas- tásico
OFATUMUMAB	Arzerra	Humano	CD20	2009	CLL refractaria
PANITUMUMAB	Vectibix	Humano	Receptor del factor de crecimiento epidérmico	2006	Cáncer colorrectal metastásico
RITUXIMAB	Rituxan, Mabthera	Quimérico	CD20	1997	Linfoma no Hodg- kin
				2010	LLC
TOSITUMOMAB	Bexxar	Murino	CD20	2003	Linfoma no Hodg- kin
TRASTUZUMAB	Herceptin	Humaniza- do	ErbB2	1998	Cáncer de mama

FUENTE: Journal of Cell Science & Therapy Scott, AM; Wolchok, JD; Old, LJ (Mar 22, 2012). "Anti-body therapy of cancer.". Nature reviews. Cancer 12 (4); Waldmann, Thomas A. (2003). "Immuno-therapy: past, present and future". Nature Medicine 9 (3): 269–277. PMID 12612576. doi:10.1038/nm0303-269.

NUEVA TERAPIA CON ANTICUERPOS MONOCLONALES PERMITE ELIMINAR EL RESERVORIO DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (HIV-1)

Los grandes avances científicos y tecnológicos de esta última década han conducido al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas contra el HIV-1. El descubrimiento de una nueva generación de anticuerpos neutralizantes monoclonales (NmAbs), con gran potencia y con la capacidad de neutralizar más del 90% de las cepas circulantes de HIV-1 (9).

El tratamiento temprano con NmAbs logró eliminar estos focos en solo dos semanas, evitando así la progresión de la infección. Una vez eliminados estos focos, no se detectó virus en sangre ni en tejidos periféricos en ninguno de los animales tratados. Tampoco se detectaron respuestas inmunes específicas de tipo T o B contra SHIV (simios -S) ni la reaparición del virus tras la depleción iatrogénica de linfocitos T CD8+. Estos resultados en primates destacan la capacidad que poseen los NmAbs para prevenir el establecimiento y/o favorecer la eliminación del reservorio celular de un virus estrechamente relacionado con el HIV-1 (9).

Actualmente las combinaciones de drogas antirretrovirales (cART) son extremadamente eficaces para contener la replicación viral y restablecer la función inmunológica de los pacientes infectados con HIV-1 (9).

Sin embargo, las mismas no son capaces de eliminar por completo al virus del organismo. En este sentido, los resultados de (NmAbs), demuestran que, además de bloquear la infección de las células blanco y contener la replicación viral aguda, son capaces de potenciar la respuesta endógena de los pacientes infectados y promover la eliminación de aquellas células infectadas que constituyen el reservorio viral (9) who was treated over 17 years for her metastatic ErbB2-positive breast cancer. Seventeen years ago, the patient was diagnosed to have invasive ductal breast cancer and underwent surgical treatment. She received 6 cycles of adjuvant chemotherapy with CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil).

Otras inmunoterapias no específicas: Estos tratamientos se utilizan para reforzar el sistema inmunológico de una manera general.

Los medicamentos de inmunoterapia se utilizan ahora para tratar muchos tipos diferentes de cáncer. Para obtener más información acerca de la inmunoterapia como tratamiento para un cáncer específico, consulte la información sobre el tipo de cáncer (10).

Muchos nuevos tipos de inmunoterapia están siendo estudiados para su uso contra el cáncer.

LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES PARA TRATAR EL CÁNCER

Una forma en que el sistema inmunitario ataca las sustancias extrañas en el cuerpo es produciendo un gran número de anticuerpos. Un anticuerpo es una cola de proteína que se pega a una proteína específica llamada antígeno. Los anticuerpos circulan por todo el cuerpo hasta que encuentran y se unen al antígeno. Una vez unido, pueden reclutar a otras partes del sistema inmune para destruir las células que contienen el antígeno (7).

Los investigadores pueden diseñar anticuerpos que específicamente se dirigen a un determinado antígeno, tales como aquellos que se encuentran en las células cancerosas. Luego se pueden hacer muchas copias del anticuerpo en el laboratorio. Estos son conocidos como anticuerpos monoclonales (mAbs) (7).

Los anticuerpos monoclonales se usan para tratar muchas enfermedades, inclusive algunos tipos de cáncer. Para hacer un anticuerpo monoclonal, los investigadores primero tienen que identificar el antígeno adecuado para atacar. Para el cáncer, esto no siempre es fácil, y mAb hasta ahora han demostrado ser más útiles que otros contra algunos tipos de cáncer (8).

En las últimas décadas, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha aprobado más de dos docenas de ciertos anticuerpos monoclonales para el tratamiento de cánceres. Los investigadores han encontrado varios antígenos relacionados con el cáncer, que han sido capaces de hacer más y más mAb contra el cáncer. Los ensayos clínicos de nuevos anticuerpos monoclonales ahora se están haciendo en muchos tipos de cánceres (7).

CÁNCER DE MAMA

Se desconoce la secuencia óptima de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico positivo a HER2.

Un estudio de fase III, aleatorizado y abierto mostró que el lapatinib más capecitabina es una combinación activa en mujeres con cáncer de mama metastásico positivo a Her2 previamente expuesto a antraciclinas, taxanos y trastuzumab. Lapatinib más capecitabina se han encontrado significativamente más eficaces que la capecitabina sola (7).

El tiempo mediano hasta la progresión fue de 8,4 meses en el brazo de terapia de combinación en comparación con 4,4 meses en el brazo de monoterapia. Este régimen puede conducir a la paliación a largo plazo en estos pacientes (7).

TIPOS DE ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los diferentes tipos de anticuerpos monoclonales se utilizan en el tratamiento del cáncer.

ANTICUERPOS MONOCLONALES DESNUDOS

Los anticuerpos desnudos son anticuerpos monoclonales que funcionan por sí mismos, tienen una droga o materiales radiactivos unidos a ellos. Estos son el tipo más común de anticuerpos monoclonales usados para tratar el cáncer.

La mayoría de los anticuerpos monoclonales desnudos se unen a los antígenos en las células cancerosas, pero resulta complicado porque también se unen a los antígenos de otras células no cancerosas, o incluso proteínas que flotan libremente (7).

Los mAb desnudos pueden trabajar de diferentes maneras. Algunos impulsan la respuesta inmune de una persona contra las células cancerosas al unirse a ellos y actuar como un marcador para el sistema inmunológico del cuerpo para destruirlos (8).

Un ejemplo es el alemtuzumab (Campath), que se utiliza para el tratamiento de algunos pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL). El alemtuzumab se une al antígeno CD52, que se encuentra en las células llamadas linfocitos (que incluyen las células de leucemia). Una vez conectado, el anticuerpo atrae a las células inmunes para destruir estas células (13).

Algunos anticuerpos monoclonales desnudos potencian la respuesta inmune mediante la orientación de los puntos de control del sistema inmunológico, otros mAb desnudos trabajan principalmente uniéndose y por bloqueo de antígenos en las células cancerosas (u otras células cercanas) que ayudan al crecimiento o propagación de las células cancerosas. Por ejemplo, trastuzumab (Herceptin) es un anticuerpo contra la proteína HER2. Las células de cáncer de mama y de útero a veces tienen grandes cantidades de esta proteína en su superficie. Cuando se activa HER2, que ayuda a multiplicar o cultivar estas células, trastuzumab se une a las proteínas y detiene su crecimiento evitando que estos se conviertan en células activas (7).

ANTICUERPOS MONOCLONALES CONJUGADOS

Los anticuerpos monoclonales (mAb) son proteínas que se unen a un fármaco de quimioterapia, a un elemento radiactivo, o a toxinas. El mAb se utiliza como un dispositivo de rastreo para depositar una de estas sustancias directamente en las células cancerosas. El mAb circula por todo el cuerpo hasta que se pueda encontrar y engancharse en el antígeno diana. Entonces se suministra la sustancia tóxica en donde más se necesita. Esto disminuye el daño a las células normales en otras partes del cuerpo (14).

Los mAbs conjugados a veces también se denominan como anticuerpos etiquetados, marcados o cargados.

ANTICUERPOS RADIOMARCADOS

Los anticuerpos radiomarcados tienen pequeñas partículas radiactivas unidas a ellos. El ibritumomabtiuxetan (Zevalin) es un ejemplo de mAb radiomarcado. Este es un anticuerpo contra el antígeno CD20, que se encuentra en las células B llamados linfocitos. El anticuerpo entrega radiactividad directamente a las células B cancerosas y se puede utilizar para el tratamiento de algunos tipos de linfoma no Hodgkin (14). El tratamiento con este tipo de anticuerpo se conoce a veces como la radio inmunoterapia (RIT).

ANTICUERPOS QUIMIOLÁBILES

Estos anticuerpos tienen un potente quimioterápico (u otros) fármacos unidos a ellos. También son conocidos como conjugados anticuerpo-fármaco (ADC). (La droga es a menudo demasiado potente como para ser utilizado sola porque causaría demasiados efectos secundarios si no se conectan a un anticuerpo).

Los anticuerpos quimiolábiles utilizados para tratar el cáncer incluyen:

Brentuximab (Adcetris®) que es un anticuerpo dirigido al antígeno CD30 (que se encuentra en los linfocitos), que se adjunta a la droga de quimioterapia llamado MMAE. Este medicamento se utiliza para tratar el linfoma de Hodgkin y el linfoma anaplásico de células grandes (15).

El tratamiento del linfoma de Hodgkin es considerado uno de los mayores éxitos en la historia de la oncología moderna. Aproximadamente el 90% de pacientes en estadios localizados y hasta el 80% en estadios avanzados logran remisiones completas duraderas y es acertado decir que muchos están curados. Se presenta característicamente en gente joven (mediana de 33 años), la mayoría con una supervivencia global prolongada (15).

El desarrollo de anticuerpos monoclonales ha hecho que este objetivo se vuelva alcanzable, y es el rituximab uno de los mejores ejemplos.

El brentuximab es un conjugado anticuerpo-droga del anti CD30 asociado a un potente agente anti-microtubulínico denominado monometil auristatina E (MMAE). La unión de este conjugado a la superficie celular inicia la internalización de este complejo, que luego se transporta al compartimento lisosomal, liberando la MMAE por clivaje proteolítico. La MMAE interrumpe los microtúbulos e induce arresto celular y apoptosis en células tumorales que expresan CD30 (15).

Emtansina Ado-trastuzumab (Kadcyla®, también llamada TDM-1) que es un anticuerpo dirigido a la proteína HER2, unido a un medicamento de quimioterapia llamado DM1. Se utiliza para el tratamiento de algunos pacientes con cáncer de mama cuyo cáncer de células tiene demasiado HER2 (16).

Tiene un perfil favorable como reducir la incidencia de reacciones adversas grado 3-4 tales como el síndrome mano-pie y la diarrea. Sin embargo, aumenta significativamente el riesgo de trombocitopenia grave y debe monitorizarse el riesgo de hemorragia y la función hepática (10).

Un medicamento relacionado conocido como diftitox (ONTAK®) es una proteína del sistema inmune conocida como interleucina-2 (IL-2) unido a una toxina de la bacteria que causa la difteria. Aunque no es un anticuerpo, IL-2 se une normalmente a ciertas células que contienen el antígeno CD25, que lo hace útil para modificar la toxina de estas células. Se utiliza para tratar el linfoma de la piel (también conocido como linfoma de células T cutáneo) (17).

Estos medicamentos se componen de dos partes de anticuerpos monoclonales diferentes, lo que significa que se puede unir a dos proteínas diferentes en el mismo equipo. Un ejemplo es blinatumomab (Blinicyto), que se utiliza para el tratamiento de algunos tipos de leucemia linfocítica aguda (ALL). Una parte del blinatumomab se adhiere a la proteína CD19, que se encuentra en algunas de las células de leucemia y linfoma. Otra parte se une a CD3, una proteína que se encuentra en las células inmunes llamadas células T. Mediante la unión a estas proteínas, esta droga contiene las células cancerosas y las células inmunes juntas, lo que se cree que hace al sistema inmunológico para las células cancerosas (16).

LOS POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales que se administran por vía intravenosa (en la vena), son originalmente proteínas, que a veces pueden causar una reacción alérgica. Esto es más común cuando el medicamento se está dando. Los posibles efectos secundarios pueden incluir: fiebre, escalofríos, debilidad, dolor de cabeza, náusea, vómitos, diarrea, presión arterial baja, erupciones (7).

En comparación con los medicamentos de quimioterapia, los anticuerpos monoclonales desnudos tienden a tener menos efectos secundarios graves. Pero todavía pueden causar problemas en algunas personas. Algunos anticuerpos monoclonales pueden tener efectos secundarios relacionados con los antígenos a los que se dirigen. Por ejemplo:

Bevacizumab (Avastin) es un mAb unido a la proteína VEGF, que afecta el crecimiento de los vasos sanguíneos del tumor. Puede causar efectos secundarios tales como la presión arterial alta, hemorragia, mala cicatrización de heridas, coágulos de sangre y daño renal (18).

Es un anticuerpo monoclonal recombinante con especificidad para todas las isoformas activas del factor de crecimiento vascular endotelial A (VEGF-A)¹. Fue diseñado para uso intravenoso y aprobado en 2004 para cáncer colorrectal metastásico en combinación con quimioterapia. Hasta la fecha no está aprobada su administración intraocular. Sin embargo numerosos estudios sugieren un papel beneficioso para uso oftálmico (18).

Cetuximab (Erbix), que es una proteína celular denominada EGFR, la cual se encuentra en las células normales de la piel (así como algunos tipos de células cancerosas). Esto puede causar erupciones por fármacos graves en algunas personas (17).

Es un fármaco anticanceroso constituido por un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico que actúa bloqueando el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y, por consiguiente, su función, inhibiendo de esta manera la proliferación y favoreciendo la apoptosis celular (17).

Los anticuerpos conjugados pueden ser más poderosos que los mAb desnudos, pero también pueden causar más efectos secundarios. Los efectos secundarios dependen del tipo de sustancias a la cual están unidos (14).

3. Anticuerpos monoclonales en oncología

INTRODUCCIÓN

Tras el reporte inicial de Kohler y Milstein, la tecnología de anticuerpos monoclonales ha ejercido un impacto rápido y sustancial en la investigación de laboratorio. Durante las últimas tres décadas, la disponibilidad de reactivos monoclonales ha permitido el desarrollo de nuevos marcadores para aplicaciones in vitro, incluyendo observar la respuesta al tratamiento, detectar células malignas histoquímicamente, la identificación de subgrupos de pacientes con un pronóstico particularmente favorables o desfavorables, y distinguir algunos tumores de origen desconocido (7).

La aplicación de anticuerpos monoclonales para el tratamiento in vivo del cáncer humano ha sido más gradual, pero la sueroterapia con anticuerpos monoclonales y

sus conjugados ahora tiene un papel establecido en la gestión de ciertas leucemias, linfomas, cánceres de mama, cánceres de pulmón, cánceres de cabeza y cuello, y cánceres de colon (7).

La Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA) ha aprobado varios anticuerpos monoclonales, conjugados con radionúclidos o toxinas específicas, para las indicaciones terapéuticas, incluyendo el rechazo de trasplantes, trombosis coronaria, la infección por el virus sincitial respiratorio, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, la psoriasis, asma y cáncer. Algunos han sido aprobados para el tratamiento del cáncer (8).

Entre los anticuerpos monoclonales no modificados, rituximab (Rituxan) sirve para el linfoma no Hodgkin (LNH) de bajo grado, el trastuzumab (Herceptin) para los cánceres de mama en recaída o refractarios que sobreexpresan HER-2 receptores, alemtuzumab (Campath) para la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B), cetuximab (Erbix) para el cáncer colorrectal y cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, panitumumab (Vectibix) para el cáncer de colon, y bevacizumab (Avastin) para el cáncer de colon, cáncer de pulmón de células no pequeñas, y el cáncer de mama. Con la disponibilidad general de estos agentes, parece que la sueroterapia monoclonal ahora tiene un papel establecido en oncología clínica (15).

En un intento por ejercer una mayor actividad antitumoral in vivo, los anticuerpos monoclonales se han relacionado con fármacos citotóxicos, radionúclidos, e inmunotoxinas. Amplios estudios preclínicos y clínicos han sido realizados con cada tipo de inmunconjugado (11).

Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg), un conjugado de la caliqueamicina, antibiótico citotóxico con un anticuerpo anti-CD33 humanizado, ha recibido la aprobación regulatoria para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en recaída (LMA) en pacientes mayores de 60 años de edad. Ibritumomab tiuxetan (Zevalin), un conjugado de 90Y con el anticuerpo monoclonal murino a partir del cual se humanizó rituximab, fue el primer agente radioinmunoterapéutico que fue aprobado por la FDA sobre la base de su actividad en el linfoma folicular en recaída o refractario, incluyendo linfomas resistentes a rituximab (19).

¹³¹I-tostuzumab (Bexxar) es un radioinmuno conjugado que contiene ¹³¹I vinculado a otro anticuerpo anti-CD20 que ha demostrado ser superior a la del anticuerpo anti-CD20 solo y también ha sido aprobado para su uso en los Estados Unidos.

Varios conjugados de toxina-anticuerpo parecen prometedores. Aunque técnicamente no es un anticuerpo monoclonal, denileukindiftitox (Ontak), una proteína de fusión que contiene la interleucina (IL) -2 y toxina de la difteria, es una toxina específica que se une al receptor de IL-2 y tiene aprobación de la FDA para el tratamiento de T cutáneas y leucemia de células beta (13).

4. Rituximab

Es uno de los anticuerpos monoclonales contra antígenos de diferenciación que son compartidos por las células neoplásicas de diferentes pacientes y también se han utilizado para el tratamiento de NHL, así como leucemias agudas y crónicas. Uno de los objetivos que ha demostrado ser útil es CD20, un canal de calcio fosfoproteína 35 kDa que se expresa en la superficie de todas las células B normales y en 80% de LNH, pero no en otros tejidos normales.

292

Tras la administración semanal repetida a un ratón quimérico/anticuerpo anti-CD20 humano IgG1, se observó que el rituximab, produjo una tasa de respuesta del 48% al 50% en pacientes con bajo grado en recaída LNH folicular, con un tiempo medio hasta la progresión del 10.2 al 13.2 meses. En 37 pacientes de nuevo diagnóstico, el tratamiento con rituximab (375 mg/m² por semana durante cuatro infusiones) produjo una tasa de respuesta global del 72%, con un 36% de respuestas completas y el tiempo medio hasta la progresión de la enfermedad de 2,2 años.

En consecuencia, el rituximab puede ser utilizado para tratar a pacientes en recaída después de la quimioterapia, la indicación para la que está actualmente aprobado, o se puede utilizar como una alternativa a la observación en pacientes con una carga tumoral baja de linfoma indolente no-Hodgkin, solo o en combinación con quimioterapia (19).

Desde la aprobación regulatoria para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular recurrente o refractario o NHL indolente, las indicaciones se han ampliado para proporcionar ocho en vez de cuatro cursos semanales y retirarse, a pacientes que previamente habían respondido.¹⁵ Después de una recaída, el retratamiento con un curso similar de rituximab produjo una tasa de respuesta global del 38% en 60 pacientes, con un 10% de remisiones completas. La mediana del tiempo hasta la progresión superó los 15 meses en combinación de rituximab con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y quimioterapia con prednisona (CHOP) en 40 pacientes con linfoma folicular de bajo grado, algunos de los cuales habían sido previamente tratados, lo que dio lugar a una respuesta global de 100 %, con un 58% de remisiones completas y 42% remisiones parciales.

La mediana del tiempo hasta la progresión superó los 40,5 meses. En un metaanálisis de siete ensayos con 1943 pacientes con linfoma folicular, otros linfomas indolentes, y el linfoma de células del manto más agresivo, la adición de rituximab a la quimioterapia mejoró la supervivencia global, aunque la significación estadística fue más alta

con linfomas indolentes que con el de células del manto. La adición de rituximab a la ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP) en la quimioterapia prolonga el tiempo hasta la progresión en pacientes con terapia de mantenimiento con folicular NHL.

El rituxin ha prolongado la supervivencia libre de progresión en cuatro ensayos aleatorios, pero la supervivencia global se ha ampliado en algunos pero no en todos los estudios. Como el 40% de los pacientes experimentan remisiones duraderas después de retratamiento con rituxin en la recaída, una prueba de oncología del Grupo Eastern Cooperative está llevando a cabo para comparar la terapia de mantenimiento con rituxumab hasta la recaída con repetición del tratamiento en la recaída en pacientes con linfoma folicular (19).

Es más agresivo el difuso de células NHL porque han sido menos sensibles a rituximab solo. Entre los 54 pacientes con enfermedad en recaída, la tasa de respuesta global a ocho ciclos de rituximab fue del 31%, incluyendo un 9% de remisiones completas con una mediana de tiempo hasta la progresión en pacientes con respuesta de ocho o más meses. Un ensayo ha sido realizado por el Groupe d'Étude des de l'Lymphomes de Adulte (GELA) en 399 pacientes de edad avanzada con más agresiva difusión de células NHL que fueron asignados aleatoriamente para recibir CHOP más rituximab o CHOP solo.

Una tasa de respuesta completa del 76% se observó con la combinación, en comparación con 60% con CHOP solo. La supervivencia libre de eventos ($P < 0,005$) y la supervivencia global ($p < 0,01$) se prolongaron significativamente por la adición del rituximab. Resultados similares se han obtenido en dos ensayos confirmatorios, en individuos jóvenes y en ancianos. Por lo tanto la adición de rituximab con CHOP ha proporcionado la primera mejora en el tratamiento sistémico de linfoma de células grandes difuso, en los últimos 20 años (19).

El tratamiento con rituximab, solo o en combinación con fludarabina, ha sido extendido a la leucemia linfocítica crónica (CLL). En los primeros estudios, sólo se observó una tasa de respuesta muy modesto (15%) con dosis de bajo nivel de rituximab, posiblemente relacionados con la menor concentración de CD20 en la superficie celular de CLL y el derramamiento de CD20 soluble, la creación de un "sumidero antigénico".

El tratamiento con dosis más altas de rituximab o tres veces la administración semanal, logró una tasa de respuesta global del 46% en la LLC, con una tasa de respuesta aún mayor en pacientes no tratados previamente. El cáncer y la Leukemia Group B (CALGB) en prueba de fludarabina y rituximab en 42 pacientes con LLC produjo una tasa de respuesta del 100%, con un 48% de los pacientes que lograron una completa remisión. El rituximab también se ha utilizado con agentes alquilantes para tratar la macroglobulinemia de Waldenstrom. Un estudio reciente informó una tasa de respuesta del 74% y 67% de supervivencia libre de progresión de dos años con una combinación de rituxamab, dexametasona y ciclofosfamida (20).

La terapia con rituximab ha sido generalmente bien tolerada. La mayoría de los efectos secundarios están relacionados con la perfusión y se producen en las primeras horas de tratamiento. Los eventos adversos en general han durado de minutos a

horas e incluyen escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos, fatiga, dolor de cabeza, prurito y la sensación de inflamación en la garganta.

Aunque los efectos secundarios son experimentados por hasta el 77% de los pacientes, son severos en sólo el 10%. Los recuentos de linfocitos B pueden disminuir a cero después de la infusión inicial; la recuperación comienza a los 6 meses y se completa cerca de 9 a 12 meses. Como el CD20 no se expresa en las células plasmáticas maduras, los niveles de inmunoglobulina se mantienen, y las infecciones intercurrentes con necesidad de hospitalización, con sólo el 2% de los pacientes, tendrán 1 año de seguimiento.

REACCIONES ADVERSAS DEL RITUXIMAB

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trastornos del sistema nervioso
Infecciones e infestaciones	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Trastornos vasculares
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Trastornos cardíacos
Trastornos gastrointestinales	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (quistes y pólipos)
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos

FUENTE: ADAPTADO DE VigiAccess WHO Collaborating Centre For International Drug Monitoring 2017

Tras la aprobación por la FDA en 1997 y antes de 2002, más de 125.000 pacientes fueron tratados con rituximab en los Estados Unidos. Entre estas personas, sólo ocho muertes se asociaron con el tratamiento relacionado con el desarrollo de reacciones a la infusión, el pénfigo paraneoplásico, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (20).

El mecanismo por el cual rituximab mata a las células de leucemia y linfoma no se entiende completamente, pero probablemente implica ADCC, citotoxicidad mediada por el complemento, y el efecto directo de ligarse al CD20. En las células cancerosas, de reticulación, el CD20 puede inducir la detención del ciclo celular, inhiben la síntesis de ADN, activan las caspasas, e inducen la apoptosis (13). La sensibilidad a la quimioterapia puede estar relacionada con la inhibición de la activación constitu-

tiva de AKT, y por tanto, la regulación negativa de la proteína antiapoptótica Bcl-XL. Las células asesinas naturales (NK) y los leucocitos polimorfonucleares pueden ser efectores importantes para ADCC, y una correlación se ha observado en algunos estudios, pero no todos, entre la respuesta clínica a rituximab y la presencia de polimorfismos alélicos específicos en los receptores FcγRIIIa y FcγRIIa para IgG que se requieren para mediar ADCC. Individual, donde las células NK son capaces de realizar un “asesinato en serie” de múltiples células de linfoma, en particular en presencia de IL-2 y rituximab.

Con respecto a la citotoxicidad mediada por el complemento, la respuesta al rituximab se altera en los ratones genéticamente deficientes de C1q que carecen del primer componente de la vía del complemento, pero que tienen intacta la ADCC. Existe resistencia clínica al tratamiento con rituximab, donde raramente implica pérdida de expresión de CD20, pero puede estar asociada con la regulación de proteínas de resistencia al complemento CD55 y CD59 (20).

Curiosamente, se han observado diferentes patrones de expresión génica en células de linfoma obtenidos antes del tratamiento de respondedores y no respondedores a rituximab. La expresión génica en tumores que no respondieron se parecía a los tejidos linfoides normales y exhibió una mayor expresión de genes que codifican algunos componentes del complemento y genes implicados en la citoquina, de células T, y factor de necrosis tumoral (TNF) de señalización asociadas con linfocitos y anticuerpos contra otras proteínas de la superficie celular (20).

5. Alemtuzumab

Otros antígenos han demostrado ser mejores objetivos para las células leucémicas. CD52 es una glicoproteína de entre 21 y 28 kDa de superficie celular que está ligada a un no modulador, el cual es el glicofosfatidilinositol, que se expresa abundantemente en la mayoría de los linfocitos y monocitos normales y malignos. La familia Campath-1 incluye tres anticuerpos monoclonales que se unen a CD52 y que puede mediar la lisis celular con el complemento para DCC. Campath-1M es una IgM de rata, Campath-1G es una rata IgG2b, y Campath-1H (alemtuzumab) es una IgG1 humanizada. Campath-1M se ha utilizado para purgar las células T normales de médula ósea humana antes del trasplante alogénico, y Campath-1G se ha administrado a los destinatarios de médula antes del trasplante para reducir la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) (9).x

El alemtuzumab se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea. Una dosis

inicial de 3 mg se recomienda para el día 1, 10 mg el día 2, y 30 mg el día 3 seguido de 30 mg tres veces por semana hasta 12 semanas según la tolerancia (9).

En la LLC-B, el alemtuzumab produjo respuestas en el 30% y el 42% de los pacientes fuertemente pretratados y en pacientes no tratados previamente fueron duraderas, que se extiende por algunos individuos más allá de 2 años. Las enfermedades hematológicas y de la médula ósea respondieron con más frecuencia que la enfermedad ganglionar en pacientes no tratados previamente con LLC-B, el alemtuzumab como agente único produjo una tasa de respuesta global del 83% frente al 55% para clorambucil solo, que se extiende el tiempo para tratamiento alternativo 15-23 meses (10).

Aunque muchas neoplasias de células T carecen de la expresión de CD52, el tratamiento con alemtuzumab produjo 60% de remisiones completas y remisiones parciales en un 13% para una tasa de respuesta global del 73% en 15 pacientes con leucemia prolinfocítica de células T (T-PLL) (10).

Por el contrario, la desoxicoformicina, el mejor agente quimioterapéutico disponible, logró una tasa de respuesta global del 40%, con sólo el 12% de remisiones completas entre los 25 controles históricos. La sensibilidad de T-PLL al alemtuzumab puede estar relacionada con los altos niveles de expresión de CD52 en este tipo de enfermedad en particular o la susceptibilidad de las células a los daños por el complemento o ADCC (10).

Las respuestas al alemtuzumab fueron que tenía una vida relativamente corta, con una mediana de 9 meses. En consecuencia, el alemtuzumab puede ser sólo un componente de un plan de éxito para el tratamiento de esta enfermedad. En 14 pacientes con linfoma de células T periféricas fuertemente pretratados, alemtuzumab produjo una tasa de respuesta global del 36% con tres completas y dos remisiones parciales. La duración media de la respuesta completa fue de 6 meses (11).

El tratamiento con alemtuzumab se asocia con una reacción de "primera dosis", que consiste en fiebre, escalofríos, erupciones cutáneas, náuseas, vómitos y disnea relacionadas con la liberación de TNF- α e IL-6. En contraste con rituximab, la depresión prolongada de T normales - y los niveles de linfocitos B producidos por alemtuzumab predispone a la infección oportunista por citomegalovirus (CMV), virus del herpes, neumonía por hongos y patógenos (11).

Las infecciones se observaron en el 50% de los pacientes, con enfermedad potencialmente mortal en un 25%. Las infecciones se pueden prevenir en parte por la profilaxis con aciclovir, cotrimoxazol, e itraconazol (9).

La toxicidad cardíaca se ha informado con insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias que mejoran cuando se modificó el tratamiento en pacientes con el síndrome de micosis fungoide (11).

INMUNOTERAPIA DE TUMORES SÓLIDOS

La familia HER de receptores del factor de crecimiento quinasa transmembrana tiro-sina ha proporcionado objetivos para seroterapia en tumores sólidos (10).

La interacción del factor de crecimiento de péptido ligandos con los receptores de la familia HER, desencadena una señalización a través de la proteína activada por las vías Ras-mitógeno (MAP) quinasa y la fosfatidilinositol 3 (PI3) -kinase, la mejora de la progresión del ciclo celular, proliferación y supervivencia en las células normales y células cancerosas. De los cuatro receptores de la familia HER, se ha prestado más atención a HER-1 (factor de crecimiento epidérmico receptor o EGFR) y HER-2 (10).

REACCIONES ADVERSAS DEL ALEMTUZUMAB

Infección e infestación	Trastornos gastrointestinales
Trastornos generales y alteración en el lugar de admin.	Trastornos de piel y del tejido subcutáneo
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (quistes y pólipos)
	Trastornos del sistema inmunitario
Trastonos respiratorios torácicos y mediastinales	Lesiones traumáticas, intoxicación y complicación de procedimientos
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos cardíacos

FUENTE: ADAPTADO DE VigiAccess WHO Collaborating Centre For International Drug Monitoring 2017

6. Cetuximab

298

Varios anticuerpos monoclonales se han preparado contra el dominio extracelular del EGFR 170 kDa que se sobreexpresa en una serie de carcinomas, incluyendo el cáncer no microcítico de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de páncreas, y los cánceres colorrectales. Cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que bloquea los niveles de receptor de sitio de EGFR, la prevención de la activación del receptor, la inducción de la internalización, y abajo de la regulación de unión a ligando.

En sistemas experimentales, el tratamiento de células de cáncer humano con cetuximab produce la detención del ciclo celular en G0-G1, induce p21, dirige hipofosforilación de Rb, inhibe la proliferación, y bloquea la producción de factores angiogénicos tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Además, el tratamiento con cetuximab potencia la actividad de la doxorubicina, paclitaxel, topotecan, irinotecan y así como la terapia de radiación en heteroinjertos desnudos de ratón de cáncer humano. La potenciación de la quimioterapia citotóxica y la radioterapia puede estar relacionada con la inhibición de la quinasa MAP cinasa PI3 y con la inducción de BAX, la activación de la caspasa 8, y la baja regulación de Bcl-2 y NFkB, lo que hace que las células cancerosas sean más sensibles a la apoptosis.

Además, el cetuximab puede inducir ADCC en la presencia de células mononucleares de sangre periférica. Se requiere muy poca expresión de EGFR para mediar en la muerte de células neoplásicas de ADCC.

Al igual que en el caso de rituximab, los polimorfismos de FcγR correlacionados con la supervivencia libre de progresión después del tratamiento con cetuximab, actúan en consonancia con la importancia de la ADCC como un importante mecanismo de eliminación de células cancerosas (12).

El tratamiento semanal con cetuximab solo produce remisiones parciales en el 9% de 57 pacientes de cáncer con efectos secundarios, colorrectales refractarios a la quimioterapia en la mayoría de los pacientes incluidos con una erupción acneiforme, predominantemente en la cara y el torso superior, y un síndrome compuesto de astenia, fatiga y malestar general o letargo.

El tratamiento con minociclina puede reducir la gravedad de la rash acneiforme.

Los resultados de la hipomagnesemia, el efecto directo de cetuximab en EGFR en los túbulos renales distales, y la producción de magnesio. Una pequeña minoría de pacientes ha experimentado reacciones anafilácticas graves, a menudo en la infusión inicial de cetuximab, relacionado con un anticuerpo IgE preexistente contra oligosacárido galactosa- α -1,3-galactosa que se encontraba en la porción Fab de la cadena pesada.(12).

En dos ensayos se utilizó una combinación de irinotecán y cetuximab para el tratamiento de un total de 450 pacientes con metástasis documentadas de cáncer colorrectal EGFR-positivo, que habían recibido previamente irinotecan. Una combinación de cetuximab e irinotecán produjo una respuesta parcial de 17% a 23%; en comparación con el 11% de los pacientes con irinotecan solo. En un estudio, libre de progresión, pero no en general, la supervivencia se prolongó significativamente desde 1,1 a 4,1 meses con la combinación.

En un posterior estudio de fase 3, 1289 pacientes con EGFR recurrente que expresan el cáncer colorrectal y que habían sido tratados previamente con fluorouracilo como primera línea y los regímenes que contienen oxaliplatino fueron asignados al azar a cetuximab más irinotecán o solo irinotecán.

El cetuximab mejoró significativamente la supervivencia libre de enfermedad, pero no la supervivencia global, posiblemente relacionada en un 47% de los pacientes. Curiosamente, el nivel de expresión de EGFR no se ha correlacionado con la respuesta a la terapia basada en cetuximab. En consonancia con esta observación, cuatro de los 16 pacientes tratados previamente (25%) con EGFR que tenían resultados inmuno histológicamente negativos para cáncer respondieron a una combinación de cetuximab e irinotecan. En consecuencia, los pacientes no deben ser excluidos del tratamiento basado en la evaluación inmunohistoquímica de EGFR. En contraste, en estudios recientes, los cánceres colorrectales con mutaciones KRAS han fallado en responder al cetuximab. Basándose en la actividad en pacientes con enfermedad resistente a irinotecan, el cetuximab ha sido aprobado por la FDA para su uso en pacientes con cáncer colorrectal (13).

El cetuximab también ha sido aprobado por la FDA para su uso en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. En un pivote, 3 estudios multinacionales de fase, tenían que 424 pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado fueron asignados al azar a altas dosis de radioterapia o una combinación de radioterapia con cetuximab. La adición de cetuximab aumentó la duración del control locorregional de 15 a 24 meses y el aumento de la supervivencia global de 29 a 49 meses (13).

Cuando el cetuximab se administró a los pacientes con carcinoma de células escamosas recurrente de cabeza y cuello que habían progresado en la terapia basada en platino, se observaron tasas de respuesta del 10-13% en tres ensayos prospectivos (n = 103) con tasas de control de la enfermedad de 46-56%. El tiempo medio hasta la progresión de la enfermedad varió entre 2,2 y 2,8 meses, y la mediana de supervivencia global osciló entre 5,2 y 6,1 meses (14).

REACCIONES ADVERAS DEL CETUXIMAB

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo	Trastornos del metabolismo y nutrición
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trastornos del sistema nervioso
Trastornos gastrointestinales	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedim.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Trastornos vasculares
Infecciones e infestaciones	Trastornos del sistema inmunitario
	Trastornos de la sangre y el sistema linfático

FUENTE: ADAPTADO DE VigAccess WHO Collaborating Centre For International Drug Monitoring 2017

El cetuximab también se ha evaluado en pacientes con cáncer recurrente de páncreas, cáncer urotelial, cáncer de ovario, de 69 años y de células no microcíticas de pulmón. Un estudio de fase 3 aleatorizado informó que de 1.125 pacientes tratados previamente con cáncer de células no microcíticas de pulmón con cetuximab más cisplatino y vinorelbina (C/V) o de C/V quimioterapia sola (14).

La adición del cetuximab incrementó la tasa de respuesta del 29,2% al 36,3% y la mediana de supervivencia global prolongada de 10,1 a 11,3 meses. Curiosamente, los pacientes caucásicos tuvieron mejores resultados que los pacientes asiáticos, a pesar de la probable presencia de una mayor prevalencia de mutaciones de EGFR en los cánceres de pulmón de esta última población. En los estudios de xenoinjertos, el cetuximab ha demostrado actividad contra líneas celulares de cáncer de células no microcíticas de pulmón de tipo salvaje y con EGFR mutado (15).

7. Panitumumab

Panitumumab es un anticuerpo IgG2 completamente humanizado anti-EGFR al que se ha dado la aprobación acelerada por la FDA sobre la base de un ensayo en 463 pacientes con cáncer colorrectal EGFR-positivos resistentes a los fármacos estándar que fueron asignados al azar a la terapia con anticuerpos como agente único o con cuidado de apoyo.

El tratamiento con panitumumab produce una respuesta objetiva del 10% en comparación con el 0% en el grupo control y el tratamiento de soporte extendido, que significa la supervivencia libre de progresión de 60 a 96 días. Al igual que con cetuximab, las respuestas se limitan a pacientes con linfoma no-mutado de tipo salvaje Ras. En el cáncer colorrectal recurrente no tratado previamente, se añade panitumumab a bevacizumab más FOLFOX-4 o FOLFIRI, los cuales se interrumpieron cuando el análisis interino de > 1.000 pacientes mostró una ventaja estadísticamente significativa en el grupo de control sin panitumumab (16).

Un espectro similar de efectos secundarios se ha observado con panitumumab y cetuximab, con la presencia de una erupción acneiforme e hipomagnesemia. Hasta la fecha, menos reacciones alérgicas se han observado con panitumumab que con cetuximab (16).

8. Trastuzumab

Aproximadamente entre el 20% y el 30% de los cánceres de mama sobreexpresan el oncogen HER-2 neu, conocido también como c-ERB-2, el cual codifica a una glicoproteína de 185-kDa, que es un receptor transmembrana de la superficie celular con actividad intrínseca de la tirosina quinasa. La sobreexpresión de HER-2 por las células de cáncer de mama se asocia con un mal pronóstico, especialmente en la enfermedad con ganglios positivos, así como con la resistencia al paclitaxel, CMF, y tamoxifeno, pero con una mejor respuesta a doxorubicina (17).

La resistencia a la terapia sistémica aumenta el riesgo de recidiva. Esto y la supervivencia acortada, reflejan las consecuencias biológicas de la sobreexpresión de HER-2, que incluye el aumento de la proliferación, aumento de la supervivencia celular, aumento de la invasión y la metástasis, y aumento de la angiogénesis. Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el dominio extracelular de este receptor pueden inhibir el crecimiento de las células cancerosas que sobreexpresan HER-2 (17).

Además, el tratamiento con los anticuerpos anti-HER-2, puede aumentar la susceptibilidad de las células cancerosas a los compuestos de platino, taxanos, doxorubicina, y 4-hidroperoxi-ciclofosfamida. Curiosamente, la unión de los anticuerpos anti-HER-2 a los receptores HER-2 en la región yuxtamembranosa puede activar la tirosina quinasa pero puede evitar la interacción ligando-conducido de HER-2 con HER-3 a activar la vía de PI3 quinasa, la disminución de la actividad antiapoptótica de fosfo-AKT.

La unión de trastuzumab para el dominio extracelular de HER-2 puede también regular a la baja el receptor de HER-2. In vivo, la inhibición de factores proangiogénicos y la mediación de ADCC también puede jugar un papel importante (18).

Un estudio multi-institucional internacional crítico se realizó en 469 pacientes mujeres con cáncer de mama recurrente que no tenían la terapia adyuvante, tratados previamente con doxorubicina fueron asignados al azar a la doxorubicina (o epirubicina) y ciclofosfamida, con o sin trastuzumab. Las mujeres que habían recibido doxorubicina adyuvante fueron asignados al azar para recibir paclitaxel con o sin trastuzumab (19).

El trastuzumab mejora la tasa de respuesta de varios otros agentes citotóxicos, incluidos vinorelbina, gemcitabina y platino (19).

En la mayoría de los estudios, sólo los cánceres de mama con fuerte expresión de HER-2, impulsados por la amplificación del gen, responden al anticuerpo solo o con una combinación de anticuerpo con la quimioterapia. La inmunohistoquímica puede proporcionar una selección inicial de la sobreexpresión de HER-2, pero 2+ a 3+ reacciones deben ser confirmados con el ensayo más fiable de fluorescencia de hibridación in situ.

REACCIONES ADVERSAS DEL TRASTUZUMAB

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trastornos de la sangre y el sistema linfático
Trastornos gastrointestinales	Trastornos de piel y del tejido subcutáneo
Infecciones e infestaciones	Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo
Trastornos cardíacos	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (quistes y pólipos)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Trastornos vasculares
Trastornos del sistema nervioso	

303

FUENTE: ADAPTADO DE VigAccess WHO Collaborating Centre For International Drug Monitoring 2017

La amplificación de HER-2 puede ser adquirida como los cánceres de mama de progreso, con el argumento de pruebas repetidas para sobreexpresión de HER-2. Debido a que sólo una fracción de los pacientes responden, la sobreexpresión de HER-2 es necesaria, pero no suficiente razón para asegurar una respuesta al trastuzumab.

El tratamiento con trastuzumab es bien tolerado y se asocia con fiebre baja, escalofríos y fatiga que generalmente se observa con la primera administración. En la mayoría de los estudios, el trastuzumab se ha administrado por semana, pero se ha administrado cada 3 semanas a una dosis más elevada con una toxicidad aceptable (18).

Cuando el trastuzumab es combinado con doxorubicina o paclitaxel, se ha observado aumento de la cardiotoxicidad. Una disfunción cardíaca III y IV señalada por la Asociación Americana del Corazón se evidenció en el 27% del grupo tratado con trastuzumab con antraciclina y ciclofosfamida, en comparación con 8% del grupo que recibió antraciclina y ciclofosfamida sola. Un grado similar de disfunción cardíaca se observó en el 13% de los pacientes que recibieron paclitaxel y trastuzumab en comparación con el 1% que recibió paclitaxel solo. La terapia basada en trastuzumab durante al menos 1 año se asoció con una incidencia del 11% de insuficiencia cardíaca clase III (18).

En los seis ensayos adyuvantes donde trastuzumab se administró de forma secuencial o simultáneamente con paclitaxel o carboplatino, pero no la doxorubicina, la insuficiencia cardíaca clase III/IV se observó en 0,5 a 4,1%.

La insuficiencia cardíaca en general responde a la interrupción de trastuzumab proporcionando monitorización médica, por lo tanto, los beneficios de trastuzumab para la enfermedad recurrente o el tratamiento adyuvante en general son mayores que los riesgos en pacientes con función cardíaca basal normal.

El mecanismo para la disfunción cardíaca inducida por trastuzumab sigue siendo oscuro. Sólo bajos niveles de HER-2 se encuentran en los miocitos cardíacos, pero el trastuzumab pueden localizar al miocardio, y la heregulina ligando que se une a los dímeros de HER-2-HER-3 y HER2-HER-4 parece crucial para el desarrollo fetal y la supervivencia del tejido cardíaco bajo estrés apoptótico (18).

El uso de antraciclinas menos cardiotóxicas en combinación con trastuzumab ofrece una alternativa. Un ensayo neoadyuvante ha informado que donde concurren epirubicina, paclitaxel y trastuzumab se produjo una tasa de respuesta patológica completa significativamente mayor que con la quimioterapia sola (67% vs 25%) sin desarrollo de falla cardíaca congestiva clínicamente evidente (18).

9. Pertuzumab

El pertuzumab impide la dimerización inducida por ligando de HER-2 con otra familia HER (20).

El uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab producen una supervivencia que inhibe la línea celular de cáncer de mama que sobreexpresa HER-2 y que se asocia con aumento de la apoptosis y el bloqueo de la señalización a través de AKT, pero no a través de MAP quinasa. Se están realizando ensayos clínicos en cáncer de mama y de ovario (20).

Una nueva investigación sugiere que en los pacientes con cáncer de mama HER2-positivo operable, el tratamiento con pertuzumab, cuando se administra con trastuzumab y quimioterapia en el adyuvante, mejora sustancialmente la supervivencia sin invasividad, en comparación con el tratamiento con placebo más trastuzumab y quimioterapia (21).

10. Bevacizumab

La angiogénesis es crítica para el crecimiento fetal normal y la curación de heridas, y también es necesaria para el crecimiento tumoral y de nuevas metástasis. La inhibición de la angiogénesis se puede efectuar con la presencia de antígenos que se muestran en el endotelio asociado al tumor o los factores proangiogénicos producidos por las células tumorales. El bevacizumab se une al proangiogénico VEGF-A que también se ha caracterizado como factor de permeabilidad vascular (VPF). El bloqueo de VEGF/VPF puede inhibir la angiogénesis impulsada por tumor; en la expresión xenografts de VEGF/VPF se ha correlacionado con la formación de ascitis en ratones con xenoinjerto de cáncer de ovario. El tratamiento con bevacizumab puede inhibir completamente la formación de ascitis. Además, las células neoplásicas pueden expresar por sí mismas receptores de VEGF. La estimulación autocrina con VEGF puede aumentar la proliferación y la resistencia a la quimioterapia (22).

305

El bevacizumab ha recibido la aprobación de la FDA para el tratamiento del cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas y el cáncer de mama, pero su lugar en la práctica oncológica todavía está siendo definida. En pacientes con carcinoma colorrectal metastásico no tratado previamente, la adición de bevacizumab al irinotecan, fluorouracilo y leucovorina aumentó la tasa de respuesta global (34,8% a 44,8%) y la supervivencia significativamente prolongada media libre de progresión (7,4 y 10,4 meses) y la mediana de supervivencia global (15,6 a 20,3 meses). Dos estudios aleatorizados de fase 2 han demostrado una mejor tasa de respuesta, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, cuando se añadió bevacizumab al 5-FU y leucovorín. En estudios de fase 3, donde el bevacizumab ha sido añadido a regímenes de primera línea más eficaces, incluyendo FOLFOX-4 y XELOX, la tasa de respuesta y la supervivencia global no fueron significativamente implementadas. En terapia de segunda línea, sin embargo, la adición de una dosis mayor de bevacizumab (10 mg/kg durante 2 semanas) a FOLFOX-4 aumentó significativamente la tasa de respuesta (9-23%), la supervivencia libre de progresión (4,7 a 7,3 meses) y la supervivencia global (10,8 a 12,9 meses) en estudios adyuvantes que están actualmente en marcha (23).

En el cáncer de células no microcíticas de pulmón no tratado previamente, dos ensayos de fase 3 han estudiado la adición de bevacizumab al carboplatino/ paclitaxel 133 y gemcitabina/cisplatino modesto, pero significativo. Se han observado incrementos en la tasa de respuesta (15-20% a 34-35%) y en la supervivencia libre de progresión (04/05 a 06/01 a 06/02 a 06/07 meses) o la supervivencia general (10,3 a 12,3 meses) (23).

La adición de bevacizumab a paclitaxel como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico recurrente aumentó significativamente la tasa de respuesta (21% a 37%) y la supervivencia libre de progresión (5,9 a 11,8 meses). Un modesto, pero significativo, aumento en la progresión de la supervivencia (8,0 a 8,8 meses) se observó cuando se añadió bevacizumab a la docetaxel. En la terapia de segunda línea, la adición de bevacizumab a la capecitabina aumentó significativamente la tasa de respuesta (del 9 al 20%), pero no la supervivencia libre de progresión (4,2 a 4,9 meses) o la supervivencia global (14,5 a 15,1 meses) (23).

La mayoría de los cánceres de células renales esporádicos presentan inactivación del gen de von Hippel-Lindau (VHL), con la consiguiente sobreexpresión de VEGF. En un estudio aleatorizado de fase 2, ensayo que comparó dos dosis de bevacizumab (3 o 10 mg / kg cada 2 semanas) con placebo en pacientes tratados previamente con carcinoma de células renales, se observó una prolongación significativa de la supervivencia libre de progresión cuando el bevacizumab de dosis alta se comparó con placebo (2,5 a 4,8 meses, $P < 0,01$).

IFN- α es una terapia inicial estándar para el cáncer renal con una modesta tasa de respuesta y una ventaja de supervivencia demostrada en ensayos aleatorios. En dos ensayos de fase 3 se comparó el tratamiento con IFN- α y bevacizumab a IFN- α solo en pacientes no tratados previamente, con la supervivencia libre de progresión de cáncer de células renales que se ha incrementado significativamente de 5/2 a 5/4 de 8.5-10.2 meses (24).

En pacientes altamente pretratados con cáncer de ovario recurrente, la administración de bevacizumab, solo o en combinación con ciclofosfamida diaria de baja dosis por vía oral para proporcionar terapia de "metrónomo", ha producido tasas de respuesta del 16-24% con la supervivencia libre de progresión de 4,4 a 7,2 meses. La estabilización de la enfermedad durante 5-6 meses se ha observado en aproximadamente la mitad de los pacientes con cáncer de ovario. La terapia primaria con bevacizumab, carboplatino y paclitaxel ha sido bien tolerada y los estudios de fase 3 adyuvantes están actualmente en curso (24).

REACCIONES ADVERSAS DE BEVACIZUMAB

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Lesiones traumáticas, intoxicaciones complicaciones de procedimientos
Trastornos gastrointestinales	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Trastornos de la sangre y el sistema linfático
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos del metabolismo y nutrición
Infecciones e infestaciones	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (quistes y pólipos)
Trastornos vasculares	Trastornos de piel y del tejido subcutáneo

FUENTE: ADAPTADO DE VigiAccess WHO Collaborating Centre For International Drug Monitoring 2017

En pacientes con cáncer colorrectal, el cáncer de células no microcítico de pulmón, cáncer de mama, carcinoma de células renales, y cáncer de ovario, la administración bevacizumab ha sido bien tolerada por la mayoría. Un grado 3 de hipertensión se ha producido en una minoría de pacientes que reciben el anticuerpo anti-VEGF, pero se ha gestionado fácilmente en la mayoría de los casos. También se han observado sangrado nasal y proteinuria (22).

Mayor riesgo de retraso en la cicatrización de heridas y el sangrado se ha observado cuando se administró bevacizumab dentro de los 60 días de cirugía por tromboembolismo arterial. Se ha observado en el 2% de los pacientes en grandes estudios de fase 3. En pacientes con cáncer de pulmón de células no microcíticas, se observó gran hemoptisis, asociada con cuatro muertes entre los 35 pacientes en un ensayo temprano.

La hemoptisis amenazante ocurrió con más frecuencia en los hombres de edad avanzada con histología de células escamosas, de necrosis tumoral, y la cavitación, así como la enfermedad cerca de los grandes vasos. Los pacientes con estas características han sido excluidos de muchas pruebas (22).

Los genetistas y pediatras alemanes comenzaron a ver que niños con malformaciones grandes de los miembros nacieron con un patrón inusual. Existió un numero de malformaciones asociadas en estos niños que incluyo enfermedad cardíaca congénita, microftalmia y coloboma, atresia intestinal, malformaciones renales, anormales del pabellón de la oreja y nevo facial (22).

Más de 10.000 casos de defectos congénitos fueron reportados en niños nacidos de mujeres que habían tomado la droga durante su embarazo en cerca de 46 naciones en los 60's.

En pacientes fuertemente pretratados con cáncer de ovario, la perforación del intestino se ha observado en 5-7% de los casos, generalmente en el ajuste de la obstrucción parcial del intestino delgado y de la respuesta al tratamiento en las lesiones que implican la pared intestinal. La perforación intestinal se ha producido en sólo el 1% de los pacientes con cáncer colorrectal que tomaron bevacizumab cuando se administró con FOLFOX (22).

Hasta la fecha, el bevacizumab ha demostrado actividad contra un amplio espectro de cánceres humanos, en consonancia con su actividad antiangiogénica. Existe una prolongación estadísticamente significativa de la supervivencia libre de progresión que se ha observado en el cáncer colorrectal, de pulmón de células no microcíticas, de mama y el cáncer de células renales, pero la duración de la respuesta ha oscilado entre 1 a 6 meses en diferentes configuraciones. En general, el tratamiento ha continuado hasta la progresión de la enfermedad. Dado el costo de la administración prolongada de este agente, las preocupaciones económicas han impactado en su disponibilidad (23).

11. Brentuximab

Indicaciones terapéuticas

El brentuximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en recaída o refractario: después de trasplante autólogo de células madre o después de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica. También está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre y para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico en recaída o refractario (51).

Mecanismo de acción

El brentuximab es un anticuerpo conjugado (ACC) que libera un fármaco antineoplásico que origina selectivamente la muerte celular apoptótica de las células tumorales que expresan CD30. Los datos preclínicos indican que la actividad biológica de la brentuximabvedotina es resultado de un proceso de varias etapas. La unión del ACC a CD30 sobre la superficie celular inicia la incorporación del complejo ACC-CD30, que se desplaza luego al compartimento lisosomal. Dentro de la célula, se libera una sola especie activa definida, el agente antimicrotúbulos monometilauristatina E (MMAE), mediante escisión proteolítica. La unión de la MMAE a la tubulina altera la red de microtúbulos del interior de la célula, induce a la detención del ciclo celular y origina la muerte apoptótica de la célula tumoral que expresa CD-30.

Propiedades farmacocinéticas

Distribución

In vitro, la unión de la MMAE a las proteínas plasmáticas del suero humano osciló entre el 68 y el 82%. No es probable que la MMAE desplace los medicamentos que se unen intensamente a las proteínas o sea desplazada por ellos. In vitro, la MMAE fue un sustrato de la P-gp y no fue un inhibidor de la P-gp en concentraciones clínicas. En los seres humanos, el volumen de distribución en estado de equilibrio medio del ACC fue de 6-10 l, aproximadamente. Los volúmenes de distribución aparentes típicos de la MMAE fueron de 7,37 y 36,4 l, respectivamente.

Biotransformación

Se espera que el ACC se catabolice como proteína con reciclado o eliminación de los aminoácidos componentes. Los datos in vivo en animales y seres humanos indican que sólo se metaboliza una pequeña fracción de la MMAE liberada de brentuximabvedotina. No se han determinado las concentraciones de metabolitos de MMAE en el plasma humano. Se ha demostrado que al menos un metabolito de la MMAE, es activo in vitro. La MMAE es un sustrato de la CYP3A4 y, posiblemente, de la CYP2D6. Datos in vitro indican que el metabolismo de la MMAE que se produce es primordialmente debido a oxidación por la CYP3A4/5. Estudios in vitro en los que se utilizaron microsomas hepáticos indican que la MMAE sólo inhibe la CYP3A4/5 en concentraciones mucho más altas que las alcanzadas durante la aplicación clínica. La MMAE no inhibe otras isoformas. La MMAE no indujo ninguna enzima importante del CYP450 en cultivos primarios de hepatocitos humanos.

Eliminación

El ACC se elimina por catabolismo, con un aclaramiento y una semivida característicos estimados de 1,457 l/día y de 4-6 días, respectivamente. La eliminación de la MMAE estuvo limitada por su tasa de liberación del ACC. El aclaramiento aparente típico y la semivida de la MMAE fueron de 19,99 l/día y de 3-4 días, respectivamente. Se realizó un estudio de excreción en pacientes que recibieron una dosis de 1,8 mg/kg de brentuximabvedotina. Alrededor del 24% de la MMAE total administrada como parte del ACC durante una perfusión de brentuximabvedotina se recuperó tanto en la orina como en las heces durante un período de una semana. De la MMAE recuperada, alrededor del 72% se recuperó en las heces. En la orina se excretó una cantidad menor de la MMAE (28%).

Efectos adversos

Las infecciones graves y oportunistas fueron muy frecuentes en pacientes tratados con este medicamento, como neumonía, síndrome de distress respiratorio agudo, cefalea, neutropenia, trombocitopenia, estreñimiento, diarrea, vómitos, náuseas, pirexia, neuropatía

motora periférica, neuropatía sensorial periférica, hiperglucemia, polineuropatía desmielinizante, síndrome de lisis tumoral y síndrome de Stevens-Johnson. Algunas reacciones adversas originaron la interrupción del tratamiento (52).

EFFECTOS ADVERSOS DEL BRENTUXIMAB

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia, progreso de la enfermedad, muerte, fatiga
Infecciones e infestaciones	Neumonía, sepsis, shock séptico, infección
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica, parestesia, cefalea
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náusea, vómito, dolor abdominal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, tos, insuficiencia respiratoria, enfermedad pulmonar intersticial. Principio del formulario)
Principio del formulario	Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, anemia.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, incremento de la AST, incremento de la ALT,
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Enfermedad de Hodgkin, progresión a neoplasia maligna, linfoma anaplásico de células grandes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash, Prurito, Alopecia, Urticaria, Eritema.

12. Bibliografía

1. Weiner Louis, Rishi Surana SW. Antibodies and cancer therapy: versatile platforms for cancer immunotherapy. 2012;10(5):317–27.
2. Subiza J, Gil J MM. Inmunoterapia del Cáncer: Nuevas estrategias experimentales .pdf.
3. Universidad Nacional del Nordeste. Capítulo VIII: Sistema Inmune.
4. Díaz MEJ. Anticuerpos monoclonales de origen humano. 1996;17:61–71.
5. Kim R. Cetuximab and panitumumab : are they interchangeable ? Lancet Oncol. 2017;10(12):1140–1.
6. Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. 2006;6(September).
7. Idris T, Krippel P, Lang U, Petru E. Long-Term Disease Control with Lapatinib and Capecitabine in a Heavily Pretreated Patient with ErbB2-Positive Metastatic Breast Cancer. Breast Care. 2010;5(5):335–7.
8. Murcia Lora JM, Esparza Encina ML, Alcázar Zambrano JL. Naprotecnología: ciencia y persona en la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en mujeres y preadolescentes. Pers y Bioética [Internet]. 2017;21(1):23-45. Disponible en: <http://personaybioetica.unisabana.edu.co/index.php/personaybioetica/article/view/6124/pdf>
9. Jaworski JP. Nueva terapia con anticuerpos monoclonales permitirá eliminar el reservorio del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1). Med. 2017;77(1):77.
10. Sell S. Cancer immunotherapy: Breakthrough or «deja vu, all over again»? Tumor Biol [Internet]. 2017;39(6):101042831770776. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1010428317707764>
11. Zahm CD, Colluru V, McNeel DG. Vaccination with High-Affinity Epitopes Impairs Antitumor Efficacy by Increasing PD-1 Expression on CD8+ T Cells. Cancer Immunol Res [Internet]. 2017;5:canimm.0374.2016. Disponible en: <http://cancerimmunolres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/2326-6066.CIR-16-0374>
12. McGahey KE, Weiss GJ. Reviewing concomitant medications for participants in oncology clinical trials. Am J Heal Pharm. 2017;74(8):580-6.
13. Gaitán MI, Ysraelit MC, Correale J, JE L-J, T Z. Neutropenia in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Alemtuzumab. JAMA Neurol [Internet]. 2017;34(8):1081-5. Disponible en: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2017.1456>
14. Bobály B, D'Atri V, Beck A, Guillarme D, Fekete S. Analysis of recombinant monoclonal antibodies in hydrophilic interaction chromatography: A generic method development approach. J Pharm Biomed Anal [Internet]. 2017;145:24-32. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0731708517312098>
15. Pavlovsky A. Nuevas drogas en Linfoma de Hodgkin : Brentuximab y Nivolumab : ¿ pueden mejorar una historia ya exitosa ? 2015;114-21.

16. Miranda Romero P, Marín Gil R, Romero PM, Gil RM. Trastuzumab emtansine in locally advanced or metastatic HER2 positive breast cancer; GENESIS-SEFH drug evaluation report. Farm Hosp [Internet]. 2015;39(3):171-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26005893>
17. Manoukian G, Hagemeister F. Denileukin diftix: a novel immunotoxin. Expert Opin Biol Ther. 2009;9(11):1445-51.
18. Fernandez Jimenez-Ortiz H, Perucho Martinez S, Toledano Fernández N, Martin Giral E. Bevacizumab (Avastin ®) intracamerular en el manejo quirúrgico del glaucoma neovascular. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2012;87(12):396-400. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2011.09.025>
19. Wilkinson KJ, Reinhardt A. Kevin J. Wilkinson and Alain Reinhardt. 2005.
20. Espinosa Estrada, Edgardo E. Ran Rodriguez, Luis. Rituximab: Historia, farmacología y perspectivas. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet].2010.
21. Das M. News Adjuvant pertuzumab improves early breast cancer outcomes. Lancet Oncol. 2017;2045(17):1703643.
22. Moja L, Lucenteforte E, Kh K, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration (Review). 2014;(9).
23. Xiang A, Chen X, Yin K, Lu J, Yin W. Optimizing the treatment of bevacizumab as first-line therapy for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) -negative advanced breast cancer : an updated meta-analysis of published randomized trials. 2017;3155-68.
24. With T, Bevacizumab W, Patients T, Stage W, Cancer PC, Gog- T, et al. Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer : Issues and Challenges for Low- and Middle-Income Countries. 2017;3(2):93-7.



15

Karina Zurita Vivero
Andrés Imbaquingo
Eliana Guerrero
Karina Obregón
Fernanda Núñez Pérez
Alex Fonte Tulcanaza
Gissela Inga Salazar
Miguel Jerves Andrade
Galo Duque Proaño
Edwin Cevallos Barrera
María Cristina Arias Cortéz

Pequeñas moléculas: inhibidores de la tirosin - quinasa

1. Introducción

La quimioterapia contra el cáncer ha sido uno de los principales avances médicos en las últimas décadas. Sin embargo, los fármacos utilizados para esta terapia tienen un índice terapéutico estrecho, y a menudo las respuestas producidas son sólo paliativas o impredecibles. La terapia dirigida que se ha introducido en los últimos años actúa contra moléculas específicas del cáncer y vías de señalización, con toxicidades inespecíficas más limitadas.

Las tirosina quinasas son especialmente importantes porque juegan un papel importante en la modulación de la señalización del factor de crecimiento. Estas compiten con el sitio de unión al ATP del dominio catalítico de varias tirosina quinasas oncogénicas. Son moléculas pequeñas, oralmente activas, que tienen un perfil de seguridad favorable y pueden combinarse fácilmente con otras formas de quimioterapia o radioterapia (1) including chronic myeloid leukaemia, breast, liver, renal and lung cancer. However, current high prices are a barrier to treatment. Mass production of low-cost generic antiretrovirals has led to over 13 million people being on HIV/AIDS treatment worldwide. This analysis estimates target prices for generic TKIs, assuming similar methods of mass production.

METHODS: Four TKIs with patent expiry dates in the next 5 years were selected for analysis: imatinib, erlotinib, lapatinib and sorafenib. Chemistry, dosing, published data on per-kilogram pricing for commercial transactions of active pharmaceutical ingredient (API).

Los inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) son, por lo tanto, una nueva clase importante de terapia dirigida que interfiere con las vías de señalización celular específicas y, por lo tanto, permiten la terapia específica para determinados tumores malignos. Las propiedades farmacológicas y las actividades anticancerosas de estos inhibidores se discuten en esta revisión. El uso de estas terapias dirigidas no está exento de limitaciones tales como el desarrollo de resistencia y la falta de respuesta tumoral en la población general. La disponibilidad de nuevos inhibidores y una mejor selección de pacientes ayudará a superar estos problemas en el futuro (2).

Las tirosina quinasas son enzimas que catalizan la transferencia del grupo fosfato/gamma de trifosfato de adenosina a proteínas diana. Tienen un papel importante en diversos procesos de regulación celular normal. Las tirosina quinasas pueden clasificarse como receptor de proteína quinasas y no receptor de proteínas quinasas. Las tirosina quinasas receptoras son proteínas de superficie celular que abarcan la membrana y desempeñan papeles críticos en la transducción de señales extracelulares al citoplasma (3).

Hay aproximadamente 40 tirosina quinasas receptoras que han sido identificadas, y se dividen en unas 20 subfamilias definidas por el receptor y/o ligando. Se caracterizan por secuencias similares a inmunoglobulinas en sus dominios extracelulares amino-terminales, un segmento trans membrana lipofílico y un dominio carboxilo terminal intracelular que incluye el sitio catalítico de tirosina quinasa. Las tirosina quinasas no reactivas, por otro lado, transmiten las señales intracelulares.

La unión a ligando induce la dimerización de estas tirosina quinasas receptoras, dando como resultado la autofosforilación de sus dominios citoplásmicos y la activación de la actividad tirosina quinasa. Pueden activarse vías de señalización citoplasmáticas múltiples, incluyendo la vía de proteína quinasa activada por mitógeno Ras/Raf, la ruta 3'-quinasa/Akt de fosfoinositol, el transductor de señal y activador de la vía de transcripción 3, la ruta de proteína quinasa C y las proteínas de andamiaje). Los mediadores intracelulares en estas vías ayudan en la transducción de las señales de los receptores de membrana a través del citosol y hacia el núcleo, culminando en la síntesis alterada del ADN y la división celular, así como los efectos en una variedad de procesos biológicos, que incluyen el crecimiento celular, la migración, la diferenciación y la muerte (4).

Se clasifican en:

1. Inhibidores de Tirosin Quinasa BCR-ABL. Se han desarrollado compuestos para inhibir selectivamente la tirosina quinasa BCR-ABL. Esta anomalía fue descubierta por Peter Nowell en 1960 y es consecuencia de la fusión entre el gen de la tirosina quinasa de Abelson (Abl) en el cromosoma 9 y el gen del racimo de ruptura (Bcr) en el cromosoma 22, resultando en un oncogén quimérico -Abl) y una tirosina quinasa Bcr-Abl, constitutivamente activa que ha estado implicada en la patogénesis de la CML. Por ejemplo: Imatinib (5).

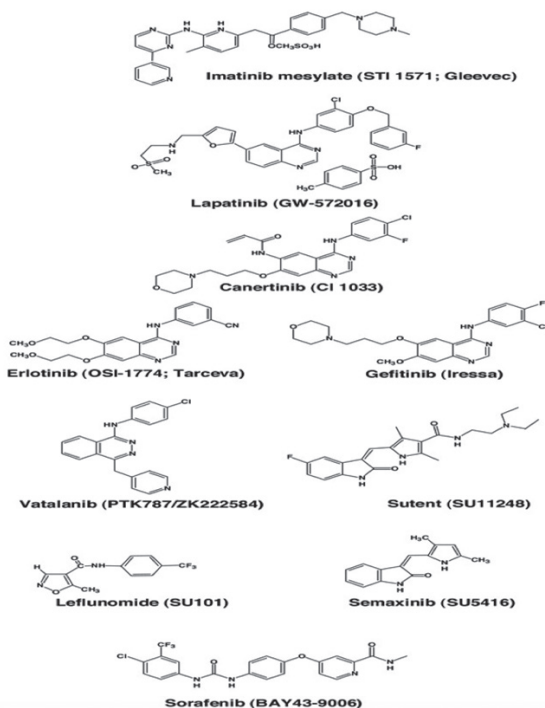
2. Inhibidores de Tirosin Quinasa del receptor Epidermal Growth Factor Receptor EGFR. La familia de EGFR está conformada por 4 receptores de factor de crecimiento de tirosina quinasa transmembrana: EGFR mismo (ErbB1) (EGFR / HER1), ErbB2 (HER2 / neu), ErbB3 (HER3) y ErbB4 (HER4). La unión de un conjunto específico de ligandos al receptor promueve la dimerización de EGFR y la autofosforilación de los receptores sobre residuos de tirosina. Tras la autofosforilación del receptor, se activan varias vías de transducción de señales de EGFR. La ruta de la proteína quinasa activada por el mitógeno Ras / Raf y la ruta 3'-quinasa / Akt del fosfoinositol son dos rutas principales de señalización para la familia HER (6).

Las vías de transducción de señales de EGFR han sido implicadas en la regulación de diversos procesos neoplásicos, que incluyen la progresión del ciclo celular, la inhibición de la apoptosis, la motilidad de las células tumorales, la invasión y la metástasis. La activación de EGFR también estimula el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que es el inductor primario de la angiogénesis. En modelos experimentales, la desregulación de las vías de transducción de señales mediadas por EGFR está asociada con la oncogénesis. Las mutaciones que conducen a la activación o amplificación continuas y la sobreexpresión de proteínas EGFR se observan en muchos tumores humanos, que incluyen tumores de mama, pulmón, ovarios y riñón. Estas mutaciones son un determinante de la agresividad tumoral. La sobreexpresión de EGFR se observa con frecuencia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), la causa más común de muerte relacionada con el cáncer en el mundo occidental. La actividad de EGFR puede ser inhibida ya sea bloqueando el dominio de unión a ligando extracelular con el uso de anticuerpos anti-EGFR o moléculas pequeñas que inhiben la tirosina quinasa de EGFR, resultando de este modo en la inhibición de componentes aguas abajo de la vía EGFR. Por ejemplo Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, o Canertinib (7).

3. Inhibidores de tirosinkinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La angiogénesis es un proceso complejo que se produce en una variedad de estados fisiológicos y fisiopatológicos y es una remodelación de una red primitiva establecida de vasos sanguíneos. El VEGF es secretado por casi todos los tumores sólidos y el estroma asociado al tumor en respuesta a la hipoxia. Es muy específico para el endotelio vascular y regula tanto la proliferación vascular como la permeabilidad. La expresión excesiva de los niveles de VEGF se correlaciona con el aumento de la densidad microvascular, la recurrencia del cáncer y la supervivencia disminuida. (8) Hay seis ligandos diferentes para el VEGFR, VEGF-A a través de E y el factor de crecimiento de la placenta. Los ligandos se unen a receptores específicos en células endoteliales, principalmente VEGFR-2 (FLK-1 / KDR), pero también se unirán a VEGFR-1 (Flt-1) y -3. La unión de VEGF-A a VEGFR-1 induce la migración de células endoteliales. VEGFR-2 induce la proliferación, permeabilidad y supervivencia de las células endoteliales. Se cree que el VEGFR-3 precede la linfangiogénesis. La unión de VEGF a receptores VEGFR-2 da como resultado la activación y autofosforilación de los dominios de tirosina quinasa intracelular, con el desencadenamiento de una cascada de señalización intracelular. Por ejemplo: Semaxinib, Valantinib, Sunitinib, Sorafenib (9).

4. Inhibidores de tirosin quinasa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGR). El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) transmite señales a través de un receptor de tirosina quinasa de superficie celular (PDGFR) para estimular diversas funciones celulares, que incluyen crecimiento, proliferación y diferenciación. Se han identificado dos tipos de PDGFR: α y β . La activación intracelular de este receptor puede conducir a la transformación celular y la generación de una señal mitótica. Ambos tipos de receptores están sobreexpresados en varios tumores sólidos, así como en el estroma circundante. La leflunomida por ejemplo es una pequeña molécula inhibidora de la fosforilación mediada por PDGFR y por lo tanto inhibe la señalización celular mediada por PDGF.

5. Se convierte en su metabolito principal, SU0020, que interfiere con la síntesis de pirimidina de novo. En este momento, no está claro si el mecanismo de acción de este fármaco en seres humanos se debe a la inhibición de la señalización dependiente de PDGF, a la inhibición de la síntesis de pirimidina o a una combinación de ambos (10).



2. Gefitinib

Mecanismo de acción

Inhibidor selectivo del receptor de tirosin quinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), es decir inhibe la fosforilización intracelular del receptor de tirosin quinasa asociada a los receptores transmembrana del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) impidiendo la proliferación celular (3).

Mecanismo de resistencia

FOXO3a, es un factor de transcripción de la familia forkhead, que desencadena la apoptosis. La supresión de FOXO3a aumenta la resistencia a gefitinib, en algunos estudios se ha observado que el miR-155 (regulado transcripcionalmente por el NF- κ B), lleva a la expresión reprimida FOXO3a (11).

Vía de administración y absorción

Vía oral. Los niveles se incrementan proporcionalmente con dosis entre 50-250mg. Su bio disponibilidad es del 60% y no se ve significativamente alterada por la presencia de alimentos, pero el aumento del pH gástrico puede reducir su concentración en el plasma.

Distribución

Se distribuye uniformemente a través de todos los tejidos, atraviesa la barrera hematoencefálica.

Metabolismo

Se metaboliza en el hígado por la vía del citocromo P450 3A4, el CYP2S6 es el responsable de la formación de la mayor cantidad de su metabolito inactivo, el O-desmetilgefitinib. Su tiempo de vida media es de 31-41 horas y se excreta por vía fecal (86%).

De primera línea en el tratamiento de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas en estadio localmente avanzado o metastásico, que tienen mutación activa del EGFR.

Dosis y modificación de dosis

La dosis estándar es de 250 mg diarios. Según la severidad de la toxicidad que presente el paciente se requiere pausar la administración durante algunos días y en otros casos suspender definitivamente.

322

Grado 2 (piel, ojos, diarrea)	Pausar hasta 14 días y reiniciar con dosis estándar
Grado 3 (piel, ojos, diarrea, deshidratación, alteración de las PFH)	Pausar hasta 14 días y valorar reiniciar con dosis estándar
Grado 4 (perforación gastrointestinal, intolerancia oral a pesar de discontinuar el fármaco)	Descontinuar
Queratitis	Pausar la administración. Descontinuar en caso de ulceración
Neumonitis	Pausar en caso de tos, disnea o fiebre. Descontinuar si se comprueba neumonitis

Interacciones

Inductores de CYP3A4 (Fenitoína, rifampicina, dexametasona, carbamacepina, fenobarbital, etc)	Disminución de la absorción, probable disminución de su efectividad
Inhibidores de CYP3A4 (Ketoconazol, claritromicina, ritonavir, jugo de uva, etc)	Aumento de la absorción

AGENTE	EFEECTO	MECANISMO	MANEJO
Inhibidores de la bomba de protones	Disminución de la absorción	Debido al incremento del Ph gástrico	Precaución
Antagonistas del receptor de histamina 2 (Ranitidina, Famotidina, etc)	Probable disminución de su efectividad		
Warfarina	Efecto anticoagulante aumentado	Desconocido	Precaución. Monitorear INR
Substratos deCYP2D6 (Betabloqueadores, tramadol, nortriptilina, mirtazapina, etc)	Aumento en el plasma de las concentraciones de los substratos de CYP2D6	Gefitinib es un potencial inhibidor leve del CYP2D6 en ensayos in vitro	Considerar la reducción de los substratos de CYP2D6
Vinorelbina	Alta incidencia de neutropenia grados 3 y 4	Sinergismo	Evitar administrar conjuntamente

Efectos adversos y toxicidad

La mayoría de pacientes puede presentar rash cutáneo, náusea, vómito, diarrea, anorexia, insomnio, neuropatía, alopecia, alteración de las pruebas de función hepática, dolor muscular, mielosupresión, conjuntivitis, queratitis, tos y disnea (12).

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al fármaco o sus excipientes.
Tumores con mutación negativa del EGFR
- Consideraciones especiales
No administrar en el embarazo, lactancia

REACCIONES ADVERSAS DEL GENIFINIB

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash, prurito, piel seca, dermatitis acneiforme
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náusea, vómito, dolor abdominal
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muerte, astenia, progresión de la enfermedad, pirexia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticial, disnea, tos.
Infecciones e infestaciones	Neumonía, paroniquia.

FUENTE: Adaptado de Vigi Access who Collaborating Centre For International Drug Monitoring 2017

3. Afatinib

Mecanismo de acción

El afatinib se une de forma irreversible al receptor de tirosin quinasa asociado al factor de crecimiento epidérmico (EGFR oHER), HER2 y HER4 y mínimamente HER 3, bloquea las vías de señalización que establecen la supervivencia y proliferación de los tumores que presentan estos receptores (13).

Mecanismo de resistencia

Los estudios muestran que aproximadamente la mitad de los tumores de pulmón tienen resistencia adquirida al afatinib; poseen una mutación del T790M, esta mutación puede estar presente incluso en pacientes sin previa exposición a inhibidores de tirosin quinasa de primera generación. Otra probable explicación de resistencia al medicamento es la transformación celular tumoral y la mutación en cualquiera de los siguientes P1K3CA, BRAF, HER2, KRAS, NRAS, MEK1, AKT2, LKB1 Y JAK 2 (14).

Vía de administración y absorción

El afatinib se administra por vía oral, los niveles plasmáticos se incrementan proporcionalmente con dosis entre 20 y 50mg. Se alcanzan picos plasmáticos entre las 2-5 h de su administración y un nivel estacionario después de 8 días. La absorción disminuye hasta en un 50% si se administra después de 3 horas de la ingesta de alimentos grasos y hasta el 26% si se administra después de 1 hora.

Distribución

Se distribuye uniformemente en los tejidos, unido a la albúmina y hemoglobina. Se acumula en la retina y en la piel.

Metabolismo

El afatinib tiene un metabolismo enzimático mínimo al formar aductos covalentes con proteínas. Su vida media es de 37 horas, y se elimina mayoritariamente por vía fecal (85%) y urinaria (4%).Un 88 % de la dosis recuperada correspondió al compuesto original.

Indicaciones

Carcinoma pulmonar de células no pequeñas metastásico con EGFR mutado.

Efectos adversos y toxicidad

Rash cutáneo, mucosistis, epistaxis, náusea, vómito, anorexia, pérdida de peso, diarrea, desequilibrio electrolítico -hipopotasemia, dolor muscular, paroniquia, constipación e insomnio (15).

Dosis y modificación de dosis

40mg diarios. Requiere modificación de dosis por toxicidad y una vez que se ha reducido la dosis, no debe escalonarse de nuevo.

REACCIONES ADVERSAS DE AFATINIB

Trastornos gastrointestinales	Diarrea, estomatitis, náusea, vómito
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash, prurito, acné, piel seca
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga, astenia, muerte, inflamación de las mucosas
Infecciones e infestaciones	Paroniquia, neumonía, sepsis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticial, disnea, epistaxis

FUENTE: ADAPTADO DE VigiAccess WHO Collaborating Centre For International Drug Monitoring 2017

Cualquier grado de diarrea	<p>Loperamida 4mg STAT y luego 2 mg por cada deposición diarreica. Dosis máxima de Loperamida 20 mg/día.</p> <p>Se debe continuar el medicamento hasta la resolución.</p> <p>Hidratación oral (1,5ml/m2/día además de la pérdida de fluidos).</p> <p>Se aconseja el uso de electrolitos especialmente en caso de diarrea grado 2.</p> <p>Hospitalizar en caso de deshidratación que requiera manejo de líquidos IV.</p>
Grado 1 o grado por menos de 48 horas	Mantener la dosis de afatinib
Grado 2 por más de 48 horas a pesar de antidiarreico o grado 3	<p>Pausar afatinib hasta que se establezca grado 1 de diarrea y luego disminuir la dosis.</p> <p>Descontinuar en caso de que la diarrea persista o se mantenga en grado 1 por más de 14 días.</p>
Grado 4 o grado 2-3 por más de 14 días a pesar de haber descontinuado Afatinib e indicado hidratación	Descontinuar

En caso de toxicidad (no incluye diarrea):

Grado 1 - 2 relacionada al órgano	Mantener la misma dosis
Prolongada (más de 7 días) o intolerancia grado 2 relacionada con órganos no hematológicos a pesar de un adecuado manejo sintomático	Pausar afatinib hasta que se establezca grado 1 de diarrea y luego disminuir la dosis
Grado 2. Creatinina elevada	Pausar afatinib
Grado 3 - 4 relacionada con órganos no hematológicos	Pausar afatinib hasta que se establezca Grado 1 de diarrea y luego disminuir la dosis o descontinuar
Queratitis	Pausar y referir a oftalmología, considerar descontinuar
Neumonitis	Pausar, dar tratamiento oportuno. Descontinuar en caso de confirmarse
FEVI disminuida o Cardiotoxicidad	Pausar y referir a cardiología, considerar descontinuar

En caso de insuficiencia hepática:

Función hepática severamente alterada, reacciones en piel (dermatitis exfoliativa o bulosa)	Descontinuar
Cualquier efecto tóxico que no se recupere o persista en grado 1 por más de 14 días tras haber pausado afatinib.	Descontinuar

INSUFICIENCIA HEPÁTICA	DOSIS INICIAL / ACCIÓN	
Leve (CHILD A)	No requiere ajuste de dosis. Toxicidad	Monitorizar
Moderada (CHILD B)	No requiere ajuste de dosis. toxicidad	Monitorizar
Severa (CHILD C)	No administrar	

En caso de Insuficiencia renal:

CLEARANCE	DOSIS INICIAL / ACCIÓN	
CR. (ml/min)		
50- 90	No requiere ajuste de dosis	Monitorizar toxicidad
30- 50	No requiere ajuste de dosis	Monitorizar toxicidad
30 o menos	No administrar	

Interacciones

FÁRMACO	EFEECTO	MECANISMO	MANEJO
Inhibidores de la Glicoproteína P(quinidina, verapamilo, ciclosporina, ritonavir)	Aumenta la absorción de Afatinib	Disminuye el metabolismo de afatinib	Use con precaución. En caso de que no se pueda discontinuar ninguno de los medicamentos citados, se debe administrarlos después de al menos 6 horas posteriores a afatinib
Inductores de la glicoproteína P (dexametasona, rifampicina)	Disminuye la absorción de Afatinib	Aumenta el metabolismo de afatinib	Evitar
Topotecán, rosuvastat, insulfasalazina	Aumenta las concentraciones de estos medicamentos	Inhibe la acción de los medicamentos	Use con precaución

Contraindicaciones

Está contraindicado en hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los excipientes, pacientes con intolerancia a la galactosa, intolerancia a la lactosa, o síndrome de mala absorción glucosa- galactosa, enfermedad gastrointestinal reciente que se relacione con diarrea (enf. de Chron, etc), enfermedad intersticial pulmonar, insuficiencia renal o hepática y pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 positivo, en combinación con vinorelbina, el uso concomitante incrementa el riesgo de muerte.

Consideraciones especiales

- Mujeres: no se debe administrar en mujeres en edad fértil o a su vez deben evitar el embarazo
- Peso bajo
- Pacientes con FEVI alterada
- Pacientes con historia de queratitis
- Embarazo: todos los medicamentos dirigidos al EGFR pueden provocar daños en el feto.
- Lactancia: puede ser excretado en la leche materna (16).

4. Erlotinib

Mecanismo de acción

Inhibidor selectivo del receptor de tirosin quinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), es decir inhibe la fosforilización intracelular del receptor de tirosin quinasa asociada con los receptores transmembrana del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) mediante la apoptosis celular (17).

El FOXO3a, es un factor de transcripción de la familia forkhead, que desencadena la apoptosis. La supresión de FOXO3a aumenta la resistencia a gefitinib. En algunos estudios se ha observado que el miR-155 (regulado transcripcionalmente por el NF- κ B), lleva a la expresión reprimida FOXO3a (18).

329

Vía de administración y absorción

Se administra por vía oral. Su biodisponibilidad es del 60%. La absorción se incrementa si se administra con los alimentos.

Distribución:

La concentración plasmática alcanza un pico tras 4 horas de la administración. Atraviesa la barrera hematoencefálica y circula ligado a proteínas como la albúmina y la glicoproteína ácida alfa1 en un 95%.

Metabolismo

Se metaboliza en el hígado por la vía del citocromo CYP3A4 y un poco a través de la vía CYP1A2 y por vía extrahepática en su isoforma CYP1A1. Se elimina principalmente por vía fecal y mínimamente por la orina. Su vida media es de 36 horas.

Indicaciones

- Monoterapia para el carcinoma pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico.
- Carcinoma de páncreas avanzado en combinación con gemcitabina.

Efectos adversos y toxicidad

El efecto adverso más común es la diarrea, además puede existir rash cutáneo acneiforme. Es probable además la alteración de las pruebas de función hepática. El riesgo de sangrado gastrointestinal y ulceración-perforación de la córnea está descrito con el uso de erlotinib (19).

REACCIONES ADVERSAS DEL ERLOTINIB

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración (52%)	Muerte, fatiga, progreso de la enfermedad, astenia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (28%)	Rash, prurito, piel seca, acné
Trastornos gastrointestinales (24%)	Diarrea, náusea, vómito, dolor abdominal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (12%)	Disnea, tos, enfermedad pulmonar intersticial
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) (10%)	Progresión a neoplasia maligna, neoplasia maligna de pulmón
Infecciones e infestaciones (10%)	Neumonía, infección, rash pustular, conjuntivitis

FUENTE: ADAPTADO DE VigAccess WHO Collaborating Centre For International DrugMonitoring 2017

Dosis y modificación de dosis

150mg diarios, una o dos horas después de la comida. Requiere ajuste de dosis según la toxicidad que presente el paciente, de modo que:

Pacientes con diarrea	Pausar o discontinuar. Manejar con loperamida, en caso de deshidratación o si no responde al tratamiento antidiarreico pausar o reducir la dosis
Deshidratación y riesgo de insuficiencia renal Lesiones oculares nuevas, agudas o exacerbadas Síntomas pulmonares (disnea, tos, fiebre, etc) nuevos o exacerbados	Pausar y dar tratamiento oportuno. Descontinuar en caso de enfermedad intersticial comprobada
Sangrado gastrointestinal/perforación	Descontinuar. Dar tratamiento oportuno
Rash cutáneo exfoliativo o buloso Rabdomiolisis Cardiotoxicidad, falla del ventrículo izquierdo grado 3 o mayor Otros síntomas. Toxicidad grado 3–4	Reducir paulatinamente la dosis 100 mg o 50 mg

En caso de insuficiencia hepática moderada considerar disminuir la dosis al 50% o discontinuar si progresa a severa. En insuficiencia hepática instaurada desde hace tiempo, se aconseja no administrar el fármaco.

Interacciones

Inductores de CYP3A4 (Fenitoína, rifampicina, dexametasona, carbamazepina, fenobarbital, etc)	Disminución de las concentraciones en plasma de erlotinib, disminución de su eficacia	Aumento del metabolismo del erlotinib	Evitar administrar conjuntamente
Inhibidores de CYP3A4 (Ketoconazol, claritromicina, ritonavir, eritromicina, inhibidores de la proteasa, ciprofloxacino, jugo de uva, etc)	Aumento de las concentraciones en plasma de erlotinib, incrementando su toxicidad	Disminución del metabolismo del erlotinib.	Evitar administrar conjuntamente; reducir la dosis de erlotinib para evitar toxicidad severa

AGENTE	EFFECTO	MECANISMO	MANEJO
Inhibidores de la bomba de protones	Disminución de la absorción	La solubilidad del erlotinib disminuye cuando el Ph gástrico se incrementa	Evitar el uso concomitante. Se prefiere el uso de antagonistas H2
Warfarina	Efecto de anticoagulación aumentado	Competencia con el sitio de unión de CYP3A4/A5	Precaución. Monitorear INR
Estatinas (atorvastatina, sinvastatina, etc)	Incremento del riesgo de rabdomiolisis		Monitorear PFH en pacientes con insuficiencia hepática
Cigarrillo	Disminuye la absorción de erlotinib.	Aumenta el clearance	Cese del hábito de fumar

Contraindicaciones

- Pacientes con hipersensibilidad al fármaco o a algunos de sus excipientes.

Consideraciones especiales

- Uso concomitante con inductores del citocromo P450 o 3A4 (rifabutin, rifampicina, fenitoína, carbamazapina, fenobarbital).
- Pacientes que usan anticoagulantes.
- Pacientes con intolerancia a la lactosa, galactosa o malabsorción de glucosa galactosa.
- Embarazo y lactancia.

5. Crizotinib

Mecanismo de acción

El crizotinib es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa receptora ALK y sus variantes oncogénicas también es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento hepatocito (HGFR, c-Met) RTK. El crizotinib demostró inhibición dependiente de la concentración de la actividad quinasa de ALK y c-Met. La eficacia antitumoral de crizotinib fue dosis-dependiente y se correlacionó con inhibición farmacodinámica de la fosforilación de proteínas de fusión ALK (incluyendo EML4-ALK y NPM-ALK) (20).

Mecanismo de resistencia

Mutación en el dominio de quinasa de ALK. Sobre expresión de fosfo-ALK y receptores alternativos de tirosin quinasa como fosfo-EGFR, fosfo HER3 y fosfo-IGFR-1R (21).

Vía de administración y absorción

Se administra por vía oral. Su biodisponibilidades del 43%, si se administra tras ingestión de comida grasa la biodisponibilidad disminuye. Alcanza la fase estacionaria a los 15 días.

Distribución

Se distribuye ampliamente en los tejidos, ligado a proteínas plasmáticas (91%).

Metabolismo

Se metaboliza a través de la vía CYP3A4/ 5. Posee metabolitos activos e inactivos, su vida media es de 42 horas y se elimina por vía fecal (63%) y vía urinaria (22%).

Indicaciones

Monoterapia en el carcinoma pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con ALK positivo.

Dosis y modificación de dosis

250mg VO cada 12 horas.

Requiere las siguientes modificaciones de dosis por toxicidad:

Reducción de dosis oral	0	-1	-2	-3
	250 mg BID	200 mg BID	250 mg QD	Descontinuar

No se debe reiniciar si la FC no supera los 60 lpm.

TOXICIDAD	ACCIÓN	DOSIS
Hematológico grado 3	Pausar hasta que se recupere o disminuya la toxicidad a grado 2	100 %
Hematológico grado 4	Pausar hasta que se recupere o disminuya la toxicidad a grado 2	Disminuir 1 nivel
AST/ ALT Grado 3-4 con Bb Grado 1	Pausar hasta que se recupere o disminuya la toxicidad a grado 1 o niveles normales	Disminuir 1 nivel

TOXICIDAD	ACCIÓN	DOSIS
Bradicardia grado 2 - 3	Si puede controlarse con medicación mantenerse dosis al 100%. En caso de que no pueda controlarse	Valorar disminuir 1 nivel
Bradicardia grado 4	Si puede manejarse con medicación disminuir la dosis en 2 niveles. Si no puede controlarse con medicación descontinuar Permanentemente.	
Neumonitis	Pausar. En caso de comprobarla descontinuar.	

En caso de pacientes con insuficiencia renal

CLEARANCE CR (ml/min)	DOSIS INICIAL / ACCIÓN
Mayor a 60	Dosis al 100%
Entre 30 y 60	Dosis al 100% con precaución
30 o menos sin diálisis	Reducir la dosis en un 50%
30 o menos con diálisis	No existen estudios

INTERACCIONES

Inductores de CYP3A4 (fenitoína, rifampicina, dexametasona, carbamacepina, fenobarbital, etc)	Disminución de las concentraciones en plasma de crizotinib	Aumento del metabolismo del crizotinib	Evitar administrar conjuntamente.
Inhibidores de CYP3A4 (Ketoconazol, claritromicina, ritonavir, eritromicina, inhibidores de la proteasa, ciprofloxacino, jugo de uva, etc)	Aumento de las concentraciones en plasma de crizotinib	Disminución del metabolismo del crizotinib.	Evitar administrar conjuntamente.
Drogas que incrementan el pH gástrico.	Disminución de la biodisponibilidad de crizotinib	Disminuye la solubilidad de crizotinib	Precaución

AGENTE	EFFECTO	MECANISMO	MANEJO
Substratos de CYP3A4 (ciclosporina, benzodiazepinas, bloqueadores de los canales de calcio)	Incremento de los substratos de CYP3A4 y su toxicidad	Crizotinib es un inhibidor de CYP3A4	Evitar substratos

Efectos adversos y toxicidad

Se pueden presentar alteraciones visuales, diarrea, náusea, vómito, edema, estreñimiento, aumento de las pruebas de función hepática, infecciones, anorexia, fatiga y dolor abdominal. Por otra parte puede existir bradicardia e hipotensión, riesgo de hemorragia cerebral y neumonitis (22).

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al fármaco o excipientes
- Síndrome del QT largo
- Pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas con ALK negativo.

Consideraciones especiales

- Embarazo y lactancia
- Pacientes con hipopotasemia, hipomagnesemia
- Pacientes con alteraciones visuales (diplopia, visión borrosa)
- Pacientes con bradicardia/arritmia de base

REACCIONES ADVERSAS DE CRIZOTINIB

336

Órgano o sistema con porcentaje de frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración (44%)	Progreso de la enfermedad, muerte, fatiga, edema periférico
Trastornos gastrointestinales (26%)	Náusea, diarrea, vómito, constipación
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) (21%)	Neoplasia maligna de pulmón, beoplasia maligna, progresión de la neoplasia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (15%)	Disnea, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis
Misceláneos (14%)	Incremento de la ALT, incremento de la AST, incremento de las enzimas hepáticas

FUENTE: ADAPTADO DE VigiAccess WHO Collaborating Centre For International Drug Monitoring 2017

6. Lenvatinib

Mecanismo de acción

Lenvatinib es un inhibidor multiquinasa selectivo de VEGFR-1-3, FGFR-1-4, RET, c-KIT y PDGFR α . Por su modo de interacción con VEGFR2, que consiste en la unión del fármaco no solo al sitio de unión al ATP sino a regiones alostéricas vecinas, en conformación activa (DFG-in) ha sido clasificado como inhibidor de quinasas tipo V. Reduce la angiogénesis inducida por células tumorales e inhibe el crecimiento tumoral (23).

337

Mecanismo de resistencia

El lenvatinib inhibe los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular, también bloquea el receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos. Estos receptores se han identificado como parte de los mecanismos de resistencia a los fármacos antiangiogénicos. Es considerado como un fármaco muy potente, pues actúa sobre dos vías relacionadas con ese proceso (24).

Vía de administración y absorción

Se presenta en cápsulas duras de 10 y 4 mg de mesilato de lenvatinib. La dosis de inicio recomendada es de 24 mg una vez al día, tomada con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día. El tratamiento con lenvatinib puede mantenerse hasta la pérdida de beneficio clínico o presencia de toxicidad inaceptable. La absorción es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan generalmente entre 1 y 4 horas después de dicha administración. La biodisponibilidad oral de lenvatinib se estima en torno a un 85%.

Distribución

Se distribuye uniformemente en los tejidos. Lenvatinib tiene una unión a proteínas plasmáticas, fundamentalmente albúmina, de aproximadamente el 98-99%.

Metabolismo

Se metaboliza ampliamente por las vías de aldehído oxidasa, CYP3A4 y glutatión. Aproximadamente 2/3 de los metabolitos de lenvatinib son eliminados por vía digestiva y 1/4 por vía renal. La vida media plasmática es de aproximadamente 28 horas.

Indicaciones

Está indicado para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides (papilar/ foli-
cular/Hürthle) en pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica en
progresión refractaria al tratamiento con yodo 131.

Dosis y modificación de dosis

Se presenta en cápsulas duras de 10 y 4 mg de mesilato de lenvatinib. La dosis de
inicio recomendada es de 24 mg una vez al día, tomada con o sin alimentos, aproxi-
madamente a la misma hora cada día.

La dosis podrá reducirse en función de la presencia de efectos secundarios. En pa-
cientes con insuficiencia hepática o renal severa se recomienda iniciar el tratamiento
con una dosis de 14 mg.

Cualquier grado de diarrea	Se debe discontinuar el medicamento hasta la resolución. Hidratación oral (1,5ml/m2/día además de la pérdida de fluidos). Se aconseja el uso de electrolitos especial- mente en caso de diarrea grado 2. Hospitalizar en caso de deshidratación que requiera manejo de líquidos IV.
Hipertensión, protei- nuria y disminución del apetito	Reducir la dosis de a < 17,2 mg

INSUFICIENCIA HEPÁTICA	DOSIS INICIAL / ACCIÓN	
Leve (CHILD A)	No requiere ajuste de do- sis	Monitorizar toxicidad
Moderada(CHILD B)	No requiere ajuste de do- sis	Monitorizar toxicidad
Severa (CHILD C)	No administrar	

En insuficiencia renal grave es recomendable disminuir la dosis a 14 mg/día. En en-
fermedad renal en etapa terminal no se ha evaluado.

Interacciones

Lenvatinib se metaboliza principalmente por CYP3A. No se requieren ajustes de dosis cuando se administra conjuntamente con inductores o inhibidores de glicoproteína-p o CYP3A

Efectos adversos y toxicidad

Los efectos adversos más comunes: (25)

REACCIONES ADVERSAS DEL LENVATINIB

Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náusea, vómito, estomatitis
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga, astenia, dolor
Misceláneos	Aumento de la tensión arterial, pérdida de peso, trombocitopenia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareoFinal del formulario
Trastornos vasculares Final del formulario	Hipertensión, hipotensión
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito, deshidratación

FUENTE: ADAPTADO DE VigiAccess WHO Collaborating Centre For International Drug Monitoring 2017

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo y mujeres en edad fértil: el lenvatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento (y hasta 2 semanas después del mismo).

Consideraciones especiales

- Lactancia: no es conocido si lenvatinib se excreta en leche materna.
- Pediatría: no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.
- Ancianos

- Insuficiencia renal: no es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.
- Insuficiencia hepática: no es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

7. Olaparib

340

Mecanismo de acción

Es un inhibidor potente de las enzimas poli ADP-ribosa polimerasa humanas (PARP-1, PARP-2 y PARP-3). Las PARP son necesarias para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN. Olaparib se une al sitio activo del PARP asociado al ADN, evita la disociación del PARP y lo atrapa en el ADN, bloqueando la reparación. En células normales, la reparación por recombinación homóloga (RRH), que requiere los genes funcionales BRCA 1 y 2 (26).

Vía de administración y absorción

Se administra por vía oral. La absorción es rápida alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 1 a 3 horas después de la dosis. Si se administran varias dosis no hay acumulación marcada, alcanzándose un estado estacionario dentro de los 3 a 4 días (27).

Distribución

La unión a proteínas in vitro de olaparib en concentraciones plasmáticas alcanzadas tras la dosificación de 400 mg dos veces al día, es de 82%. Olaparib se une moderadamente a ASH (albúmina sérica humana) de forma no saturable (55% aproximadamente) y débilmente (35% aproximadamente) a AAG (ácido alfa-1 glicoproteína).

Metabolismo

La mayoría del metabolismo se atribuye a reacciones de oxidación con una serie de componentes producidos bajo posterior conjugación de glucurónico o sulfato. Se detectaron hasta 20, 37 y 20 metabolitos en plasma, orina y heces respectivamente, la mayoría de los cuales representa < 1% del compuesto dosificado. Una fracción de hidrox ciclopropilo por apertura de anillo y dos metabolitos mono-oxigenados (cada uno 10%) fueron los principales componentes circulantes, siendo uno de los metabolitos mono-oxigenados también el principal metabolito en las excreciones (28).

Indicaciones

Está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible a platino, en recaída, que están en respuesta (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Efectos adversos y toxicidad

En los ensayos clínicos en pacientes que recibieron olaparib en monoterapia las reacciones adversas con mayor frecuencia fueron náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, fatiga, cefalea, disgeusia, disminución del apetito, mareo, anemia, neutropenia, linfopenia, elevación del volumen corpuscular medio y aumento en la creatinina (29).

Dosis y modificación de dosis

La farmacocinética del olaparib con una dosis de 400 mg dos veces al día en cápsulas, tiene como características el aclaramiento plasmático aparente de 8.6 L/h, un volumen de distribución aparente de 167 L y una semivida terminal de 11.9 horas.

REACCIONES ADVERSAS DEL OLAPARIB

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Muerte, fatiga, astenia
Trastornos gastrointestinales	Náusea, vómito, diarrea, dolor abdominalPrincipio del formulario
Principio del formulario Trastornos de la sangre y del sistema linfáticoFinal del formulario	Anemia, trombocitopenia, neutropenia
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Uso inadecuado del fármaco
	Disminución de la hemoglobina. Aumento de la creatinina sérica
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Progresión a neoplasia maligna, síndrome mielodisplásico

FUENTE: ADAPTADO DE VigAccess WHO Collaborating Centre For International DrugMonitoring 2017

Ajustes de dosis para reacciones adversas	La reducción de dosis recomendada es a 200 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Si se requiere una reducción final de la dosis de forma adicional, se podría considerar una reducción a 100 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg).
Ajustes de dosis para la administración concomitante con inhibidores del CYP3A	No se recomienda el uso concomitante con inhibidores potentes ni moderados del CYP3A y se deben considerar agentes alternativos.
Si es necesario administrar de forma concomitante un inhibidor potente o moderado del CYP3A	Se recomienda reducir la dosis de olaparib a 150 mg tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg) con un inhibidor potente del CYP3A o a 200 mg tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg) con un inhibidor moderado de CYP3A
Pacientes de edad avanzada	No se requiere ajuste en la dosis inicial para pacientes de edad avanzada. Se dispone de datos clínicos limitados en pacientes de 75 años o mayores.
Insuficiencia renal	La dosis recomendada de lynparza en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) es 300 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total de 600 mg al día)
Insuficiencia hepática	No se recomienda el uso de lynparza en pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica superior a 1,5 veces el límite superior normal), ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia.
Población pediátrica	No se ha establecido la seguridad y eficacia de lynparza en niños y adolescentes.

Mecanismo de resistencia

No se conoce el impacto pronóstico que puedan tener las aberraciones somáticas en estos genes, si son un evento temprano o tardío en la evolución de la enfermedad ni el impacto sobre la respuesta a diferentes tratamientos más allá de los inhibidores de PARP o los platinos.

Interacciones

No se recomienda la administración concomitante con inhibidores potentes o moderados del CYP3A. Si es necesario administrar de forma concomitante un inhibidor potente o moderado del CYP3A, se debe reducir la dosis.

No se recomienda la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A.

En el caso de que una paciente que ya esté recibiendo olaparib necesite tratamiento con un inhibidor de la P-gp, se recomienda una monitorización cuidadosa de los acontecimientos adversos asociados al olaparib y el tratamiento de dichos acontecimientos mediante una reducción de la dosis.

Contraindicaciones

- Pacientes con hipersensibilidad al fármaco o a algunos de sus excipientes.
- Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

Consideraciones especiales

Toxicidad hematológica	Se ha notificado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con olaparib: anemia generalmente leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2), neutropenia, trombocitopenia y linfopenia
Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda	En un pequeño número de pacientes que recibieron, solo o en combinación con otro medicamento antineoplásico, siendo la mayoría de los casos mortales. La duración de la terapia con olaparib en pacientes que desarrollaron SMD/LMA varió de < 6 meses a > 2 años.
Neumonitis	En un pequeño número de pacientes que estaban recibiendo olaparib se ha notificado neumonitis y algunas de ellas han sido mortales.
Toxicidad embriofetal	Según su mecanismo de acción (inhibición de PARP), olaparib podría causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.
Embarazo/anticoncepción	No se debe usar durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos fiables durante la terapia y durante 1 mes después de recibir la última dosis.

8. Nintedanib

Mecanismo de acción

Nintedanib es un triple inhibidor de la angio quinasa que bloquea los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR -1-3), los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR α y β) y los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR 1-3). Se une al sitio de unión de adenosina trifosfato (ATP) de estos receptores y bloquea la señalización intracelular, que es muy importante para la proliferación y la supervivencia de las células endoteliales y perivasculares (pericitos y células del músculo liso vasculares), también se inhiben la proteína tirosina quinasa 3 similar a Fms (Flt), la proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (Lck) y la proteína tirosina quinasaprotocogénica Src (Src) (30).

Vía de administración y absorción

Debe ser administrado por vía oral con alimentos y deglutirlas enteras con agua. Su absorción alcanza la concentración plasmática máxima aproximadamente de 2 a 4 horas después de la administración (31).

Distribución

La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 100 mg es del 4,69 %.

Metabolismo

El nintedanib se metaboliza por ruptura hidrolítica mediante esterasas que dan lugar a la fracción de ácido libre BIBF 1202. A continuación, BIBF 1202 se glucuronida mediante enzimas UGT, concretamente UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 y UGT 1A10, a glucurónido de BIBF 1202. Tan solo una pequeña proporción de la biotransformación se realiza a través de las vías CYP, siendo la CYP 3A4 la enzima predominante implicada (32).

Interacciones

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Glicoproteína-P (gp-P)	Su administración conjunta con ketoconazol, un potente inhibidor de la gp-P, aumentó la exposición a nintedanib 1,61 veces basándose en el AUC y 1,83 veces basándose en la Cmax en un estudio de interacción farmacológica. Los inductores potentes de la gp-P (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan) pueden disminuir la exposición a nintedanib. La administración conjunta con nintedanib se debe valorar cuidadosamente.
Enzimas del citocromo (CYP)	Se considera que hay pocas probabilidades de que se produzcan interacciones farmacológicas con nintedanib basándose en el metabolismo del CYP.
Administración conjunta con otros medicamentos	La administración conjunta de nintedanib con docetaxel (75 mg/m ²) no afectó significativamente a la farmacocinética de estos medicamentos.

Indicaciones

Está indicado en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, metastásico o localmente recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma después de la quimioterapia de primera línea.

Dosis y modificación de dosis

La dosis recomendada de nintedanib es de 200 mg dos veces al día, administrado aproximadamente con 12 horas de diferencia los días del 2 al 21 de un ciclo de tratamiento estándar con docetaxel cada 21 días.

Se recomiendan ajustes de la dosis en pasos de 100 mg al día (es decir, una reducción de 50 mg en cada dosis) basándose en la seguridad y la tolerabilidad individual.

Ajustes de la dosis recomendados para nintedanib en el caso de diarrea, vómitos y otras reacciones adversas no hematológicas o hematológicas.

Diarrea \geq grado 2 durante más de 7 días consecutivos a pesar de seguir un tratamiento antidiarreico o diarrea \geq grado 3 a pesar de seguir un tratamiento antidiarreico	Después de la interrupción del tratamiento y de la recuperación al grado 1 o al nivel basal, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y si se considera necesaria una segunda reducción de la dosis, de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.
Vómitos \geq grado 2 y/o náuseas \geq grado 3 a pesar de seguir un tratamiento antiemético	
Otras reacciones adversas no hematológicas o hematológicas de \geq grado 3	

Ajustes de la dosis recomendados para nintedanib en el caso de aumentos en los niveles de AST y/o ALT y bilirrubina.

Aumento de los niveles de AST/ALT y bilirrubina	Ajuste de la dosis
Aumento de los valores de AST y/o ALT a $> 2,5 \times \text{LSN}$ en combinación con un aumento de la bilirrubina total a $\geq 1,5 \times \text{LSN}$ o aumento de los valores de AST y/o ALT a $> 5 \times \text{LSN}$	Después de la interrupción del tratamiento y de la recuperación de los niveles de transaminasas a $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ en combinación con una recuperación de los niveles de bilirrubina a los valores normales, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y, si se considera necesaria una segunda reducción de la dosis, de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.
Aumento de los valores de AST y/o ALT a $> 3 \times \text{LSN}$ en combinación con un aumento de la bilirrubina total a $\geq 2 \times \text{LSN}$ y FA $< 2 \times \text{LSN}$	A menos que se haya constatado que existe otra causa para ello, el vargatef se debe suspender de forma permanente.

Efectos adversos y toxicidad

Se pueden presentar alteraciones visuales, diarrea, náusea, vómito, edema, estreñimiento, aumento de las pruebas de función hepática, infecciones, anorexia, fatiga y dolor abdominal. Por otra parte, puede existir bradicardia e hipotensión, riesgo de hemorragia cerebral y neumonitis (33).

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al nintedanib, a los cacahuetes, a la soja o a alguno de los excipientes.

Consideraciones especiales

- Fertilidad, embarazo y lactancia

REACCIONES ADVERSAS DEL NINTEDANIB

Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náusea, vómito, dolor abdominal alto
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, fibrosis pulmonar idiopática, tos
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga, muerte, astenia, pirexia
	Pérdida de peso, incremento de las enzimas hepáticas
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareo, disgeusia
Infecciones e infestaciones	Neumonía, sepsis, infección del tracto urinario

FUENTE: ADAPTADO DE VigiAccess WHO Collaborating Centre For International Drug Monitoring 2017

9. Pazopanib

Indicaciones terapéuticas

Está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado (CCR) en adultos y para los pacientes con enfermedad avanzada, que han recibido tratamiento previo con citoquinas. También está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con determinados subtipos de sarcoma de tejidos blandos (STB) avanzado que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar enfermedad metastásica o en aquellos pacientes cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses siguientes tras recibir tratamiento neo-adyuvante y/o adyuvante (34).

Vía de administración y absorción

La absorción después de la administración oral de una dosis única de 800 mg de pazopanib a pacientes con tumores sólidos, provocó la concentración plasmática máxima (C_{max}) de aproximadamente 19 ± 13 µg/ml tras una mediana de 3,5 horas y se obtuvo un AUC_{0-∞} de aproximadamente 650 ± 500 µg.h/ml. Una dosis diaria produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el AUC_{0-T}. La exposición continua al fármaco aumenta cuando se administra con alimentos, lo que produjo un incremento en el AUC y la C_{max} de aproximadamente dos veces. Es por eso que se debe administrar pazopanib como mínimo dos horas después de las comidas o una hora antes de las comidas. La biodisponibilidad y la velocidad de absorción oral de pazopanib aumentan tras la administración de comprimidos molidos en relación con la administración de comprimidos enteros (35).

Mecanismo de acción

El pazopanib es un potente inhibidor de tirosin quinasa (ITK) que actúa al anular múltiples receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR)-1, -2 y -3, inhibe los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)- α y β , e inhibe el receptor del factor de células madre (c-KIT). En ensayos preclínicos, el pazopanib produjo una inhibición dependiente de la dosis, de la autofosforilación inducida por ligando de los receptores VEGFR-2, c-Kit y PDGFR- β en las células e in vivo este fármaco inhibió la fosforilación de VEGFR-2 inducida por VEGF en los pulmones de ratón, la angiogénesis en varios modelos animales y el crecimiento de múltiples xenotransplantes de tumores humanos en ratones.

Distribución

El pazopanib se une a las proteínas plasmáticas humanas in vivo en 99 %, independientemente de la concentración, en el intervalo de 10-100 mg/ml. Los estudios in vitro sugieren que el fármaco es sustrato de P-gp y BCRP.

Metabolismo

Los resultados de estudios in vivo demostraron que el metabolismo de pazopanib está mediado principalmente por CYP3A4, con menor contribución de CYP1A2 y CYP2C8. Los cuatro metabolitos principales del fármaco representaban sólo el 6% de la exposición en plasma. Uno de estos metabolitos inhibe la proliferación de células endoteliales de vena umbilical humana estimulada por VEGF, con una potencia similar a la de pazopanib. El resto de los metabolitos son de 10 a 20 veces menos activos. Se obtuvo como conclusión que la actividad del pazopanib depende principalmente de la exposición a la molécula original (36).

Interacciones:

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, glicoproteína-P (Pgp) o de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) debido al riesgo de una mayor exposición al pazopanib.

Se recomienda hacer una selección alternativa de medicamentos concomitantes que no tengan potencial de inhibir o presenten un potencial mínimo de inhibir CYP3A4, P-gp o BCRP.

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4 debido al riesgo de disminuir la exposición al pazopanib.

Se han observado casos de hiperglucemia durante el tratamiento concomitante con ketoconazol.

Usar conjuntamente pazopanib y simvastatina incrementa la incidencia de elevaciones de ALT.

Se debe evitar la administración conjunta de pazopanib con medicamentos que aumentan el pH gástrico debido a que disminuye la biodisponibilidad.

Dosis y modificación de dosis

La dosis recomendada de pazopanib para el tratamiento de CCR y STB es de 800 mg en una sola dosis al día y la modificación de la dosis se debe hacer de forma escalonada en incrementos de 200 mg según la tolerancia individual, con el fin de manejar las reacciones adversas. La dosis no debe exceder de 800 mg.

Población pediátrica	El pazopanib no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a motivos de seguridad relacionados con el desarrollo y maduración de órganos.
Pacientes de edad avanzada	La experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.
Insuficiencia renal	En pacientes con $\text{CrCl} \geq 30 \text{ ml/min}$ no se requiere ajuste de dosis. En pacientes con $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min}$ se recomienda precaución por no existir experiencia en este grupo de población.
Insuficiencia hepática	Leve: 800 mg/día. Moderada: se recomienda dosis de 200 mg/día. Grave: contraindicado.

Efectos adversos y toxicidad

Dentro de los efectos adversos se encuentran accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, infarto de miocardio e infarto cerebral, insuficiencia cardíaca, perforación gastrointestinal y fístula, prolongación del intervalo QT y hemorragia pulmonar, gastrointestinal y cerebral. Todas estas fueron notificadas en $< 1 \%$.

Se notificaron reacciones adversas graves que incluyen acontecimientos tromboembólicos venosos, disfunción del ventrículo izquierdo y neumotórax. Los eventos mortales que se relacionaron con pazopanib incluyeron la hemorragia gastrointestinal, hemorragia pulmonar/hemoptisis, función hepática anormal, perforación intestinal y accidente cerebrovascular isquémico.

Las reacciones adversas más comunes que presentaron al menos el 10% de los pacientes fueron diarrea, cambios en el color del pelo, hipopigmentación de la piel, erupción cutánea exfoliativa, hipertensión, náusea, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, estomatitis, disminución de peso, dolor, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa (37).

Se han notificado casos de insuficiencia hepática (que incluyen víctimas mortales) durante el uso de pazopanib.

La administración del fármaco a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y bajo una estrecha vigilancia. La dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero (tanto bilirrubina normal con cualquier grado de elevación de ALT, como bilirrubina elevada hasta $1,5 \times \text{LSN}$ independientemente de los niveles de ALT).

Se recomienda una dosis reducida de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (elevaciones de bilirrubina > 1,5 a 3 veces el LSN independientemente de los valores de ALT). El pazopanib no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 x LSN independientemente de los niveles de ALT).

Valores en las pruebas hepáticas	Modificaciones de la dosis
Elevación de transaminasas entre 3 y 8 x LSN	Continuar el tratamiento con pazopanib con una monitorización semanal de la función hepática hasta que las transaminasas vuelvan al grado 1 o a la situación inicial.
Elevación de transaminasas > 8 x LSN	Interrumpir el tratamiento con pazopanib hasta que las transaminasas vuelvan al grado 1 o a la situación inicial. Si el posible beneficio de reiniciar el tratamiento con pazopanib se considera mayor que el riesgo de hepatotoxicidad.
Elevación de transaminasas > 3 x LSN junto con elevaciones de bilirrubina > 2 x LSN	Interrumpir permanentemente el tratamiento con pazopanib. Se debe monitorizar a los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 o a la situación inicial. El pazopanib es un inhibidor de UGT1A1.

REACCIONES ADVERSAS DEL PAZOPANIB

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muerte, fatiga, ineficacia de la droga, astenia
Incremento de la tensión arterial, pérdida de peso, incremento de las enzimas hepáticas	Diarrea, náusea, vómito, dolor abdominal
	Trastornos gastrointestinales
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, disgeusia, mareo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Cambios en el color del cabello, rash, síndrome de eritrodiosesia palmar-plantar, alopecia

FUENTE: ADAPTADO DE VigiAccess WHO Collaborating Centre For International Drug Monitoring 2017

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes

Consideraciones especiales

- Fertilidad: algunos estudios en animales indican que la fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento
- Embarazo: no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el estado clínico de las mujeres requiera el tratamiento y se debe explicar del riesgo para el feto
- Lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento

352

10. Regorafenib

Indicaciones terapéuticas y posología

Regorafenib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal (CCR) metastásico que han sido previamente tratados con las terapias disponibles o no se les considera candidatos adecuados a dichas terapias. Esto incluye quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR (38).

Se encuentra disponible en comprimidos de 40 mg recubiertos. La dosis recomendada es 160 mg (4 comprimidos de 40 mg), se administra una vez al día durante 3 semanas seguidas y la cuarta sin tratamiento. Siendo este período de 4 semanas un ciclo. El tratamiento debe continuar mientras se observen beneficios o a su vez la aparición de toxicidad inaceptable (39).

Mecanismo de acción

Regorafenib es un fármaco antitumoral que inhibe de forma potente varias proteinquinas, entre ellas las implicadas en la angiogénesis tumoral (VEGFR1, -2, -3, TIE2), la oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) y el microambiente tumoral (PDGFR, FGFR). In vitro el fármaco ha demostrado una potente actividad antitumoral en una amplia gama de modelos tumorales, incluidos modelos tumorales colorrectales, mediada por sus efectos tanto antiangiogénicos como antiproliferativos. Además ha mostrado efectos antimetastásicos in vivo. Los metabolitos humanos (M-2 y M-5) tuvieron eficacia similar a la de regorafenib en los modelos tanto in vitro como in vivo.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El regorafenib alcanza las concentraciones plasmáticas máximas medias de aproximadamente 2,5 mg/l al cabo de unas 3 a 4 horas tras una dosis única por vía oral de 160 mg. Las concentraciones del fármaco y sus principales metabolitos farmacológicamente activos (M-2 (N-óxido) y M-5 (N-óxido y N-desmetilo)) alcanzaron sus máximos niveles cuando se administró después de un desayuno (ligero) bajo en grasa, la exposición aumentó un 48% cuando se administró con un desayuno alto en grasa y un 36% cuando se administró con un desayuno bajo en grasa.

Distribución

Los perfiles de concentración plasmática y sus principales metabolitos circulantes mostraron múltiples elevaciones a lo largo del intervalo de administración de 24 horas, que se atribuyen a circulación enterohepática. La unión del fármaco a proteínas plasmáticas humanas in vitro es alta (99,5%). La unión a proteínas in vitro de M-2 y M-5 es mayor (99,8% y 99,95%, respectivamente) que la del regorafenib. Los metabolitos M-2 y M-5 son sustratos débiles de la glicoproteína P.

Biotransformación

El regorafenib se metaboliza fundamentalmente en el hígado a través de un metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4, así como por una glucuronidación mediada por UGT1A9. Se han identificado en plasma dos metabolitos principales y seis metabolitos menores. Los principales metabolitos circulantes en el plasma humano son M-2 y M-5, que son farmacológicamente activos y presentan concentraciones similares a las del regorafenib en el estado estacionario. Además, M-2 sufre metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4, así como glucuronidación mediada por UGT1A9. La flora microbiana del tracto gastrointestinal puede reducir o hidrolizar los metabolitos, lo que permite la reabsorción de la sustancia activa no conjugada y los metabolitos.

Eliminación

Tras la administración oral, la semivida de eliminación media del regorafenib y su metabolito M-2 en plasma oscila entre 20 y 30 horas en diferentes estudios. La semivida de eliminación media del metabolito M-5 es de aproximadamente 60 horas. Alrededor del 90% de la dosis radiactiva se recuperó en un plazo de 12 días después de la administración, con aproximadamente el 71% de la dosis excretada en heces (47% en forma de compuesto original, 24% en forma de metabolitos) y alrededor del 19% de la dosis excretada en orina en forma de glucurónidos.

El compuesto original encontrado en las heces podría derivarse de la degradación intestinal de los glucurónidos o la reducción del metabolito M-2, así como del regorafenib no absorbido. La flora microbiana puede reducir M-5 a M-4 en el tracto gastrointestinal, lo que permite la reabsorción de M-4, M-5 se excreta finalmente vía M-4 como M-6 (ácido carboxílico) en las heces.

REACCIONES ADVERSAS DEL REGORAFENIB

354

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga, astenia, pirexia, muerte
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de eritro disestesia palmar-plantar, rash, blíster
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náusea, vómito, constipación
Misceláneos	Pérdida de peso, aumento de la tensión arterial, trombocitopenia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía, disnea, tos
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareo, parestesia, hipoestesia

FUENTE: ADAPTADO DE VigiAccess WHO Collaborating Centre For International Drug Monitoring 2017

Seguridad

Las reacciones adversas más comunes fueron la reacción cutánea mano-pie, que apareció durante el primer ciclo de tratamiento con intensidad de leve a moderada. La mayoría de casos de hipertensión durante el tratamiento con regorafenib se produjeron durante el primer ciclo de tratamiento. Los pacientes tratados con regorafenib sufrieron efectos adversos que condujeron a la modificación de la dosis. Las reacciones adversas más graves en los pacientes tratados con regorafenib son lesión hepática grave, hemorragia y perforación gastrointestinal (40).

11. Sunitinib

Mecanismo de acción

Inhibe múltiples receptores tirosina quinasa (RTKs) que están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer. El sunitinib se identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), de los receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), del receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosin-quinasa 3 tipo Fms (FLT3), del factor estimulador de colonias (CSF-1R), y del receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET). En los ensayos celulares y bioquímicos el metabolito principal muestra una potencia similar comparado con sunitinib (41).

Eficacia clínica y seguridad

Tumor del estroma gastrointestinal (GIST): está indicado para el tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) en adultos después del fracaso con el tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia. Carcinoma de células renales metastásico (CCRM): está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (CCRM) en adultos. Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET): Está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) bien diferenciados, no resecables o metastásicos, con progresión de la enfermedad en adultos (42).

Absorción

Tras la administración oral de sunitinib, generalmente se observan las concentraciones máximas de 6 a 12 horas tras la administración. Los alimentos no tienen efecto sobre la biodisponibilidad del sunitinib.

Distribución

In vitro, la unión de sunitinib y su metabolito activo principal a proteínas plasmáticas humanas en los ensayos in vitro fue del 95% y del 90%, respectivamente, sin ninguna dependencia aparente de la concentración. El volumen aparente de distribución fue elevado (2230 l), lo que indica que se distribuye a los tejidos. Los valores calculados in vitro para todas las isoformas del citocromo (CYP) que han sido ensayadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 y CYP4A9/11) indicaron que es improbable que el sunitinib y su metabolito activo principal induzcan el metabolismo, de manera clínicamente relevante, de otros principios activos que se puedan metabolizar mediante estas enzimas.

Biotransformación

El sunitinib se metaboliza principalmente por CYP3A4, isoforma del citocromo P450, que origina su metabolito activo principal, desetilsunitinib, el cual es metabolizado aún más por la misma isoenzima. La co-administración de sunitinib con inductores o inhibidores potentes del CYP3A4, debe evitarse ya que se pueden alterar los niveles plasmáticos de sunitinib.

Eliminación

Se excreta principalmente a través de las heces (61%), siendo la eliminación renal del principio activo sin metabolizar y de sus metabolitos del 16% de la dosis administrada. Sunitinib y su metabolito activo principal fueron los compuestos principales que se identificaron en plasma, orina y heces, representando el 91,5%, 86,4% y 73,8%. El aclaramiento oral total fue de 34 - 62 l/h. Después de la administración oral en voluntarios sanos, las semividas de eliminación de sunitinib y de su principal metabolito activo son de aproximadamente 40 - 60 horas, y 80 - 110 horas, respectivamente (43).

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más graves asociadas a sunitinib, algunas de ellas con desenlace mortal, son insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar, perforación gastrointestinal y hemorragias (por ejemplo, hemorragia del tracto respiratorio, gastrointestinal, tumoral, del tracto urinario y cerebral). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado incluyeron: disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones gastrointestinales, decoloración de la piel y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Estos síntomas pueden disminuir a medida que el tratamiento continúa. Durante el tratamiento se puede desarrollar hipotiroidismo (44).

REACCIONES ADVERSAS DEL SUNITINIB

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Progreso de la enfermedad, fatiga, muerte, astenia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náusea, vómito, estomatitis
Misceláneos	Pérdida de peso, trombocitopenia, elevación de la presión arterial
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritrodisestesia palmar-plantar, rash, blíster
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia, cefalea, mareo
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer renal, carcinoma de células renales metastásico, progresión de la neoplasia, carcinoma de células renales

FUENTE: ADAPTADO DE VigiAccess WHO Collaborating Centre For International DrugMonitoring 2017

12. Vemurafenib

Indicaciones terapéuticas

El vemurafenib está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación de BRAF V600 positiva (45).

El melanoma es un tipo de cáncer a consecuencia del crecimiento excesivo de células de la pigmentación de la piel, que tienen su origen embriológico en la cresta neural. En Estados Unidos hubo 87 100 nuevos casos, y se produjeron 9700 muertes a causa de esta patología (25).

PLX 4032 fue aprobado por la FDA en agosto del 2011 como la primera droga para el tratamiento del melanoma avanzado o metastásico por sus ensayos en fase 2, donde demostraron un efecto en la supervivencia de 6,8 meses (26).

Posología y forma de administración

El tratamiento con vemurafenib tiene que ser supervisado por un especialista en el uso de medicamentos anticancerígenos; antes de comenzar el tratamiento los pacientes deben tener un diagnóstico de mutación BRAF V600 positiva en el tumor. La dosis recomendada del fármaco es 960 mg (4 comprimidos de 240 mg) dos veces al día cada 12 horas (equivalente a una dosis diaria total de 1.920 mg). Cada dosis debe tomarse siempre de la misma manera y continuarse hasta el control de la enfermedad o hasta que aparezca una toxicidad no aceptable.

Su presentación es por vía oral administrado 960 mg dos veces al día.

Mecanismo de acción

El vemurafenib es una molécula de bajo peso molecular, que se administra por vía oral; inhibidor de la serina-treonina quinasa BRAF. Las mutaciones en el gen BRAF, las cuales sustituyen el aminoácido valina en la posición 600, dan lugar a la activación de las proteínas BRAF, las cuales actúan promoviendo la proliferación celular en ausencia de los factores de crecimiento que normalmente son requeridos para la misma.

El vemurafenib inhibe la actividad de forma "DFG-in" de la quinasa, que está fuertemente anclada al dominio de unión a ATP, a diferencia del sorafenib, que inhibe la forma inactiva del dominio quinasa (28).

En lo referente al tratamiento de melanoma sea metastásico o avanzado podemos encontrar que el vemurafenib en asociación con cobimetinib demostró tener buenos resultados para el uso en melanoma metastásico al igual que otro tipo de combinaciones (29).

Absorción

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta del vemurafenib a dosis de 960 mg dos veces al día se absorbe con una mediana de tiempo máximo de aproximadamente 4 horas. Este fármaco exhibe una alta variabilidad inter-paciente. Actualmente, se desconoce el efecto de la comida en la absorción. La variabilidad en la exposición del vemurafenib puede ocurrir debido a las diferencias en el contenido del fluido gastrointestinal, volumen, pH, motilidad y tiempo de transición y composición de la bilis. En el estado estacionario, la exposición media en el plasma es estable durante el intervalo de 24 horas, según indicó el resultado de la relación promedio de 1,13 entre las concentraciones antes y 2-4 horas después de la dosis de la mañana.

Distribución

El volumen de distribución aparente para el vemurafenib en los pacientes con melanoma metastático se estimó en 91 L (con un 64,8% de variabilidad entre pacientes). In vitro, la unión del vemurafenib a las proteínas plasmáticas humanas es muy alta (>99%).

Biotransformación

La principal enzima responsable del metabolismo del vemurafenib in vitro es CYP3A4. Los metabolitos de conjugación (glucuronización y glicosilación) también fueron identificados en humanos. Sin embargo, el componente predominante en plasma (95%) fue el compuesto original. Aunque el metabolismo parece que no produce una cantidad relevante de metabolitos en plasma, no se puede excluir la importancia del metabolismo por excreción.

Eliminación

El aclaramiento aparente del vemurafenib en pacientes con melanoma metastático se estimó en 29,3 L/día (con un 31,9% de variabilidad entre pacientes). La semivida de eliminación estimada mediante un análisis farmacocinético poblacional para es de 51,6 horas. En un estudio en humanos con vemurafenib administrado por vía oral, se recuperó una media del 95% de la dosis dentro de los 18 días. La mayoría del fármaco (94%) se recuperó en heces, y < 1% en la orina. Sin embargo, debido a que no se conoce la biodisponibilidad absoluta, no hay certeza acerca de la importancia que puede tener la excreción renal y hepática del aclaramiento del componente original del vemurafenib (46).

Efectos adversos

Las reacciones adversas más comunes (RAM) (> 30%) notificadas con vemurafenib incluyen artralgia, fatiga, rash, reacciones de fotosensibilidad, náuseas, alopecia y prurito. Se notificó de manera muy frecuente carcinoma de células escamosas (CCEc) que en la mayoría de los casos fue tratado mediante extirpación local (47).

Entre los efectos adversos reportados en pacientes que sean portadores del oncogén NRAS está la leucemia mieloide crónica, entre otros podemos mencionar artralgias, alopecia, foto-sensibilidad y prurito.

REACCIONES ADVERSAS DEL VEMURAFENIB

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash, alopecia, reacción de fotosensibilidad, prurito
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga, muerte, pirexia, progreso de la enfermedad
Trastornos gastrointestinales	Náusea, diarrea, vómito, disfagia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Carcinoma de células escamosas, papiloma de piel, metástasis a sistema nerviosos central
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgias, mialgias, dolor en extremidades, inflamación de las articulaciones

FUENTE: ADAPTADO DE VigiAccess WHO Collaborating Centre For International DrugMonitoring 2017

13. Vismodegib

Indicaciones terapéuticas

El vismodegib es un fármaco disponible por vía oral y está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células basales metastásico sintomático y en carcinoma de células basales localmente avanzado y no candidatos para cirugía o radioterapia (48).

Dentro del tratamiento de carcinoma de células basales epidérmicas que se haya o no extendido a otras partes, encontramos el Vismodegib; puede ser usado en aquellos pacientes que por distintos motivos no pueden ser intervenidos quirúrgicamente o sometidos a radioterapia y quimioterapia. Este fármaco fue aprobado por la FDA en el año 2012 y presenta una alternativa para prevenir las neoplasias desfigurantes por las cirugías.

Mecanismo de acción

El vismodegib pertenece a la familia de la 2-arilpiridina e inhibe la vía Hedgehog al bloquear la activación de proteína transmembrana Smoothened. La vía de señalización de Hedgehog, a través de la proteína de la transmembrana Smoothened (SMO), guía la activación y la localización nuclear de los factores de transcripción producto del oncogén amplificado en glioma (GLI) y la inducción de los genes diana Hedgehog.

Muchos de estos genes están involucrados en la proliferación, supervivencia y diferenciación. Al unirse el Vismodegib a la proteína SMO la inhibe, por lo que bloquea la señal de transducción Hedgehog (49).

El mecanismo de acción se produce a través de la ruta de señalización Hedgehog por la proteína transmembrana Smoothened (SMO) la cual genera la activación de los factores de transcripción del oncogén asociado al glioma y la inducción de los genes diana Hedgehog; muchos de los cuales están involucrados en la proliferación, supervivencia y diferenciación celular.(14) El Vismodegib se une a la proteína SMO y Patched-1 (PTCH1), bloquea la señal de transducción de la ruta Hedgehog impidiendo la replicación celular (15)(14).

Se han realizado ensayos clínicos de caso control en los que se compara la eficacia y la seguridad del vismodegib, tanto en pacientes jóvenes como en mayores de 65 años y han dado similares resultados, sin que la edad influya en el metabolismo o mecanismo de acción del fármaco (16).

Absorción

El vismodegib es un compuesto altamente permeable con baja solubilidad acuosa. La biodisponibilidad absoluta de la media de dosis única es 31,8 (14,5)%. La absorción tiene un límite y se evidencia por la ausencia de un incremento proporcional a la dosis en la exposición después de una dosis única de 270 mg y de 540 mg. La farmacocinética no se ve afectada por los alimentos.

Distribución

El volumen de distribución del vismodegib es bajo, oscila entre 16,4 y 26,6 l. La unión a proteínas plasmáticas en pacientes humanos es > 99%. Las concentraciones del fármaco están fuertemente correlacionadas con los niveles de α -1-glicoproteína ácida, y muestra fluctuaciones paralelas con el tiempo de α -1-glicoproteína ácida y vismodegib total y consecuentemente bajos niveles de vismodegib no unido.

Biotransformación

El vismodegib se encuentra predominantemente en plasma, con concentraciones representativas mayores del 98% del total de las concentraciones circulantes (incluidas las asociadas a metabolitos). Las rutas metabólicas del fármaco incluyen oxidación, glucuronidación y una escisión poco común del anillo de piridina. CYP2C9 parece contribuir en parte al metabolismo.

Eliminación

Después de la administración oral de una dosis, este fármaco es absorbido y eliminado mediante una combinación de metabolismo y excreción del medicamento en su forma original, la mayor parte en heces (82% de la dosis administrada) y el 4,4% de la dosis administrada en orina. El fármaco y los productos metabólicos asociados se eliminan principalmente por vía hepática.

Después de la administración continua de una dosis diaria, su farmacocinética deja de ser lineal debido a la absorción saturable y a la unión saturable a proteínas. Después de una dosis única el fármaco tiene una semivida de aproximadamente 12 días. La semivida aparente en estado estacionario se estima que sea de 4 días al administrar una dosis diaria, pero continua.

Posología

La posología corresponde a cápsulas de 150mg que se deben administrar una vez al día, tomando en cuenta que las dosis olvidadas no se deben ingerir para complementar, más bien continuar con la siguiente dosis. Se recomienda administrar bajo estricta vigilancia de beneficios y efectos adversos dependiendo de la tolerancia de cada paciente (17).

Efectos adversos

Las reacciones adversas más frecuentes que ocurren en $\geq 30\%$ de los pacientes fueron espasmos musculares, alopecia, disgeusia, disminución en el peso, fatiga, náuseas y diarrea (50).

Los efectos secundarios más frecuentes reportados por la casa farmacéutica Roche son: calambres musculares, caída del cabello, alteración del sentido del gusto, adelgazamiento, fatiga, náuseas, diarrea, apetito disminuido, estreñimiento, vómitos y dolor articular.(18)el primer medicamento para adultos con carcinoma basocelular avanzado Erivedge es un inhibidor de la vía de Hedgehog, el primero de su grupo, que ayuda a reducir lesiones desfigurante o potencialmente mortales en el cáncer de piel avanzado Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY En estudios recientes se encontró que los efectos adversos más comunes son alopecia, calambres musculares, pérdida de peso y alteración del sentido del gusto (19).

Las contraindicaciones más importantes se aplican en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia por defectos en el desarrollo embrionario y fetal, por lo que es recomendable el uso de métodos anticonceptivos de barrera durante 2 meses después de la última dosis (14).

REACCIONES ADVERSAS DEL VISMODEGIB

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmo muscular, artralgias, mialgias, dolor de espalda
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga, muerte, astenia, ineficacia del medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia, ageusia, cefalea, mareo
Trastornos gastrointestinales	Náusea, diarrea, constipación, vómito
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, rash, prurito, madarosis
Misceláneos	Pérdida de peso, neutropenia, incremento de las enzimas hepáticas

FUENTE: ADAPTADO DE VigAccess WHO Collaborating Centre For International Drug Monitoring 2017

14. Sorafenib

Indicaciones terapéuticas

Es utilizado en el tratamiento del carcinoma hepatocelular irresecable, del carcinoma renal en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2, avanzado y en el carcinoma diferenciado de tiroides en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo (53).

Posología

La dosis en adultos es de 400 mg dos veces al día. Se debe administrar fuera de los alimentos y si es necesario disminuir la dosis se debe reducir a 400 mg una vez al día (54).

Mecanismo de acción

El sorafenib es un inhibidor multiquinasa, disminuye la multiplicación celular tumoral in vitro. Inhibe el crecimiento tumoral, reduce la angiogénesis, reduce la actividad de las dianas presentes en la célula tumoral (CRAF, BRAF, V600E BRAF, KIT y FLT-3) y en la vasculatura tumoral (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR- β).

Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Después de administrarla por vía oral su biodisponibilidad es del 38 - 49 %, alcanza picos plasmáticos en aproximadamente 3 horas. Con alimentos ricos en grasas, la absorción del sorafenib se reduce en un 30 %, en comparación con la administración en ayunas.

In vitro se une a proteínas plasmáticas humanas en un 99,5 %. Las concentraciones plasmáticas de sorafenib en estado estacionario se alcanzan en 7 días.

Biotransformación

La semivida de eliminación es de 25 - 48 horas. Es metabolizado principalmente en el hígado pasando por metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4 y por una glucuronización por UGT1A9. Los conjugados pueden ser divididos en el tracto gastrointestinal por la actividad de las glucuronidasas bacterianas, lo cual permite la reabsorción del principio activo no conjugado. El principal metabolito del sorafenib en plasma es

la N-óxido piridina in vitro es similar al sorafenib y corresponde alrededor del 9 - 16 % de los analitos circulantes en estado estacionario. Después de la administración por vía oral de 100 mg de sorafenib el 96% se recuperó en 14 días, se eliminó el 77 % de la dosis por heces y el 19 % por orina como metabolitos glucuronizados. La cantidad de sorafenib inalterado fue de 51 % de la dosis.

Efectos adversos

Entre los más comunes se encuentran infecciones, trastornos de la sangre y del sistema linfático, trastornos del metabolismo y de la nutrición, trastornos endocrinos, trastornos psiquiátricos trastornos del sistema nervioso y trastornos del oído y del laberinto (55).

Grupos especiales

- Embarazo: en estudios hechos en animales se ha mostrado toxicidad para la reproducción, inclusive malformaciones.
- Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento para evitar el embarazo.
- Lactancia: los estudios en animales mostraron la eliminación sorafenib y sus metabolitos a través de la leche.
- Niños: no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia.
- Ancianos: no es necesario ajustar la dosis.
- Insuficiencia renal: no es necesario efectuar un ajuste de dosis.
- Insuficiencia hepática: no es necesario efectuar un ajuste de dosis.

REACCIONES ADVERSAS DEL SORAFENIB

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritrodisestesia palmo-plantar, rash, alopecia, prurito
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náusea, dolor abdominal, vómito
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga, astenia, muerte, pirexia
	Pérdida de peso, hipertensión, trombocitopenia.
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareo, encefalopatía hepática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, disfonía, tos, epistaxis

FUENTE: ADAPTADO DE VigAccess WHO Collaborating Centre For International Drug Monitoring 2017

15. Imatinib

Indicaciones terapéuticas

El imatinib es el tratamiento de primera línea en pacientes adultos y niños con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia positivo (Ph +) en fase crónica, de reciente diagnóstico, inclusive las respuestas citogenéticas y moleculares son superiores a la de los pacientes que han fallado con el tratamiento con interferón (56).

Posología

La dosis de 400 mg ó 600 mg deben administrarse una vez al día, mientras que una dosis diaria de 800 mg debe administrarse en dosis de 400 mg dos veces al día; siempre debe ser administrada con alimentos para evitar molestias gastrointestinales. Si el paciente no puede tragar las cápsulas se puede diluir el contenido en un vaso de agua. Para pacientes adultos con LMC en fase crónica la dosis es de 400 mg/día, en pacientes adultos en fase acelerada la dosis es de 600 mg/día, en crisis blástica es de 600 mg/día (57).

Mecanismo de acción

El imatinib es una molécula pequeña inhibidora de la proteína tirosina quinasa que provoca la inhibición potente de la actividad de la tirosina quinasa Bcr-Abl (TK), así como varios receptores TKs: Kit, el receptor para el factor de célula madre (SCF) codificado por el proto-oncogén c-Kit, los receptores del dominio discoidín (DDR1 y DDR2), el receptor del factor estimulante de colonias (CSF-1R) y los receptores alfa y beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-alfa y PDGFR-beta). Además, puede inhibir los eventos celulares mediados por la activación de estos receptores quinastas. Por lo tanto, es inhibidor de los transportadores, de tal manera que ésta ocurre sólo con altas concentraciones de imatinib.

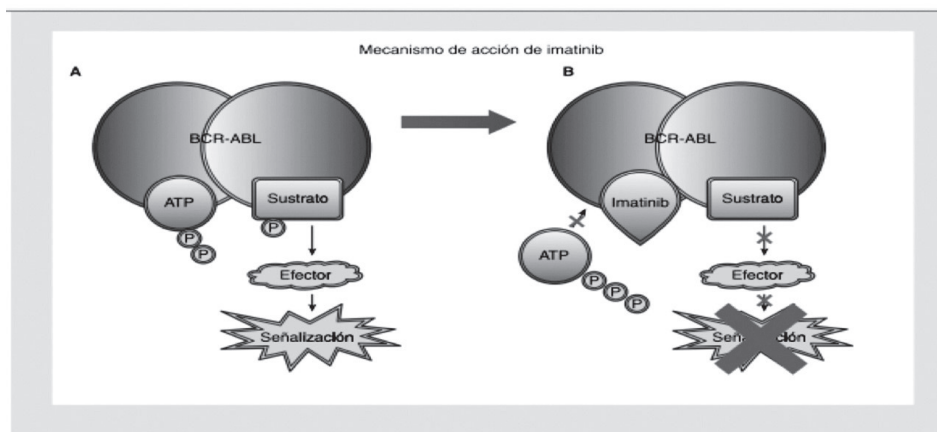


Figura 1. Mecanismo de acción de imatinib. En ausencia de tratamiento **A:** la proteína BCR-ABL une una molécula de ATP, provocando la fosforilación de diferentes sustratos y la consecuente activación de distintas vías de señalización a través de moléculas efectoras. Cuando imatinib es administrado **B:** ocupa el sitio de unión del ATP, impidiendo que este pueda unirse. De esta manera se inhiben las señales inducidas por la proteína.

Propiedades farmacocinéticas

Distribución

En concentraciones clínicamente relevantes in vitro la unión a proteínas plasmáticas fue de aproximadamente el 95%, principalmente se unió a albúmina y a alfa-ácidoglicoproteína, además se evidenció baja unión a lipoproteínas.

Biotransformación

Es metabolizado principalmente en el hígado por el sistema enzimático microsomal del citocromo P-450, en especial el CYP3A4 y el CYP3A5. El principal metabolito circulante es el N-desmetilado de piperazina, el cual muestra in vitro una potencia similar a la del compuesto inicial. Además, la unión de proteínas plasmáticas del metabolito N-desmetilado también es similar. El imatinib y su metabolito N-desmetil alcanzaron aproximadamente el 65% de la radioactividad circulante.

Eliminación

Después de una dosis oral de imatinib marcado en el C14, el 81% de la dosis se recuperó en 7 días en heces correspondiente al 68% de la dosis y orina con un porcentaje de 13% de la dosis. Se obtuvo imatinib inalterado en un 25% de la dosis que corresponde al 5% orina, 20% heces, siendo el resto metabolitos.

Efectos adversos

Náusea leve, vómito, edema, calambres musculares, disfunción hepática y toxicidad a la médula ósea, incluso grado 3 o 4, manifestada por neutropenia y trombocitopenia (58).

Grupos especiales

- Edad fértil: deben utilizarse métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.
- Embarazo: se han notificado abortos espontáneos y anomalías congénitas en mujeres, por lo tanto no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que fuese claramente necesario.
- Lactancia: debido a que se desconocen los efectos de una exposición por parte del lactante, las mujeres que toman imatinib no deben dar el pecho a sus hijos.
- Fertilidad: estudios muy limitados.

- **Pediatría:** no hay experiencia en niños con LMC menores de 2 años y en niños menores de 18 años no se puede hacer una recomendación posológica. Pero se recomienda un control estrecho del crecimiento en esta población.
- **Edad avanzada:** no es necesaria una recomendación específica de dosis en pacientes de edad avanzada.
- **Insuficiencia hepática:** en pacientes con alteración hepática leve, moderada o grave se debe administrar la dosis mínima, que es 400 mg diarios.
- **Insuficiencia renal:** en pacientes con insuficiencia renal o en diálisis se administrará la dosis mínima; esta dosis puede reducirse en caso que no ser bien tolerada.

REACCIONES ADVERSAS DEL IMATINIB

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Disminución de la hemoglobina, disminución de las plaquetas, pérdida de peso
Trastornos gastrointestinales	Náusea, diarrea, vómito, dolor abdominal
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Muerte, ineficacia de la droga, fatiga
Principio del formulario Trastornos de la sangre y del sistema linfático Final del formulario	Progresión de la neoplasia maligna, tumor estromal gastrointestinal Principio del formulario Anemia, trombocitopenia, pancitopenia

FUENTE: ADAPTADO DE VigAccess WHO Collaborating Centre For International Drug Monitoring 2017

16. Lapatinib

Indicaciones terapéuticas

El lapatinib está indicado en el tratamiento de cáncer de mama, cuyos tumores sobreexpresan HER2 (ErbB2). Se lo administra en combinación con capecitabina, en pacientes con enfermedad avanzada o metastásica con progresión tras haber recibido tratamiento previo, se debe incluir antraciclinas y taxanos; también se administra en combinación con trastuzumab en pacientes con enfermedad metastásica y receptor hormonal negativo, que han progresado durante tratamientos previos de trastuzumab en combinación con quimioterapia; y en combinación con un inhibidor de aromatasa en mujeres posmenopáusicas que padecen enfermedad metastásica con receptores hormonales positivos, para las cuales la quimioterapia no es una opción (59).

Posología

En la combinación entre lapatinib y capecitabina la dosis es 1.250 mg de lapatinib una vez al día y la dosis recomendada de capecitabina es de 2.000 mg/m² /día, tomada en 2 dosis separadas cada 12 horas (60).

En la combinación lapatinib/ trastuzumab la dosis de lapatinib es de 1.000 mg una vez al día y la dosis de inicio de trastuzumab es de 4 mg/Kg administrados por vía intravenosa (IV), seguido de 2 mg/Kg IV.

En la combinación lapatinib/inhibidor de aromatasa la dosis recomendada de lapatinib es 1.500 mg una vez al día.

Mecanismo de acción

El lapatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa acoplada a los receptores del factor de crecimiento epidérmico EGFR (ErbB1) y HER2 (ErbB2). Ejerce su efecto sobre el componente intracelular de los receptores EGFR y HER2. Por esta razón y a diferencia de trastuzumab, puede bloquear la señalización de receptores que han perdido o han mutado sus dominios extracelulares y no presenta resistencia cruzada con él. Es decir que la combinación de lapatinib y trastuzumab puede presentar mecanismos de acción complementarios.

Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Concentraciones plasmáticas altas de lapatinib se alcanzan 4 horas después de la administración. Se une altamente un 99 % a albúmina y a alfa-1 glicoproteína ácida. In vitro el lapatinib es un sustrato para los transportadores BCRP (ABCG1) y glicoproteína (ABCB1); también se ha visto que inhibe la salida de transportadores y la recaptación hepática del transportador OATP 1B1, a unas concentraciones clínicamente relevantes (61).

Biotransformación

El lapatinib se metaboliza extensamente vía CYP3A4 y CYP3A5 en el hígado, y en menor medida por CYP2C19 y CYP2C8.

Eliminación

Con la dosis diaria de 1000mg se alcanza el estado estacionario en 6 ó 7 días, es decir, una semivida de 24 horas. Se elimina predominantemente metabolizado por CYP3A4/5. La excreción del lapatinib y sus metabolitos en las heces es aproximadamente un 67 % de una dosis oral. Menos del 2 % de la dosis oral se excretó en la orina.

Efectos adversos

Dentro de los más comunes fueron diarrea, náusea, vómito, estomatitis. También se presentaron fatiga, muerte, progresión de la enfermedad, trastornos de la piel, trastornos del sistema nervioso (62).

Grupos especiales

- Edad fértil: deben utilizar métodos anticonceptivos que eviten el embarazo durante el tratamiento.
- Insuficiencia hepática: se debe administrar con precaución.
- Embarazo: no se debe administrar a menos de que sea estrictamente necesario.
- Lactancia: se debe interrumpir la lactancia
- Insuficiencia renal: no es necesario un ajuste de la dosis en insuficiencia renal de leve a moderada.

REACCIONES ADVERSAS DE LAPATINIB

Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náusea, vómito, estomatitis
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga, muerte, progresión de la enfermedad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash, eritrodisestesia palmo-plantar
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, parestesia, hipoestesias
Infecciones e infestaciones	Pérdida de peso, aumento de la ALT, aumento de la bilirrubina
	Paroniquia, neumonía, infección del tracto urinario

FUENTE: ADAPTADO DE VigiAccess WHO Collaborating Centre For International Drug Monitoring 2017

17. Axitinib

El carcinoma de células renales (CCR) es el cáncer que se produce en el revestimiento de pequeños túbulos del riñón, y constituye el tipo más común de cáncer de riñón en adultos. Es el tercer cáncer urológico principal. Aproximadamente el 30% de los pacientes con CCR tienen enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, y una proporción significativa de pacientes con enfermedad localizada tratada con nefrectomía curativa recae posteriormente con enfermedad metastásica. Las ubicaciones más frecuentes de metástasis son los pulmones, el mediastino, el hueso, el hígado y el cerebro (1)(2).

El CCR de células claras se asocia frecuentemente con pérdida alélica en el cromosoma 3p e inactivación mutacional del gen supresor tumoral de von Hippel-Lindau (VHL), altos niveles de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sobreexpresión de sus receptores. En consecuencia, la vía angiogénica es un objetivo lógico de las terapias potenciales para el CCR avanzado (2).

El receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), una proteína señal, es responsable del origen y la progresión de varios tumores. VEGFR-1 juega un papel importante en el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos de los vasos sanguíneos viejos (angiogénesis) y el crecimiento tumoral. VEGFR-2 juega un papel importante en la proliferación de células endoteliales, la migración y la supervivencia, y la angiogénesis. VEGFR-3 participa en la formación de nuevos vasos linfáticos de vasos linfáticos ya existentes (linfangiogénesis) (1).

El axitinib es un derivado de indazol obtenido por síntesis química. Es un inhibidor de tirosina quinasa del receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular y tiene

la capacidad de inhibir selectivamente VEGFR-1, 2 y 3. De esta manera impide la formación de nuevos vasos sanguíneos (2).

El axitinib fue recomendado para aprobación de la FDA por el Comité Asesor sobre Drogas de Oncología. La indicación aprobada fue “para el tratamiento del carcinoma avanzado de células renales [CCR] después del fracaso de una terapia sistémica previa”. La aprobación de la FDA es solo para terapia de segunda línea, después del fracaso de una terapia previa. La demostración del beneficio clínico para axitinib se basó en un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, de fase III de axitinib comparado con sorafenib en pacientes con CCR avanzado, después del fracaso de un régimen de primera línea sistémico previo, que contenía uno o más de los siguientes agentes: sunitinib, bevacizumab más interferón- γ , temsirolimus o citocinas. Los sujetos se aleatorizaron en una proporción 1:1 para recibir axitinib (dosis inicial de 5 mg dos veces al día con los alimentos) o sorafenib (dosis inicial de 400 mg dos veces sin alimentos) (3).

El tratamiento se administró de forma continua en ciclos de 4 semanas. Un total de 723 pacientes fueron asignados al azar: 361 pacientes fueron asignados para recibir axitinib 5 mg por vía oral dos veces al día, y 362 pacientes fueron asignados para recibir 400 mg de sorafenib por vía oral dos veces al día (4).

El análisis de supervivencia libre de progresión SLP demostró una mejoría estadísticamente significativa en pacientes que recibieron axitinib en comparación con los pacientes que recibieron sorafenib. La mediana de SLP de los pacientes que recibieron axitinib fue de 6,7 meses en comparación con una mediana de 4,7 meses para los pacientes que recibieron sorafenib. Esta mejora en la SLP fue mayor en el subgrupo pretratado con citoquina en comparación con el subgrupo pretratado con sunitinib (4).

El axitinib viene en tabletas de 1 mg y 5 mg y se dosifica dos veces al día con la dosis inicial recomendada de 5 mg dosificada aproximadamente con 12 horas de separación diaria sin importar las comidas; sin embargo, los pacientes deben recibir instrucciones de tomar el medicamento con un vaso de agua completo. Los ajustes de dosis se deben hacer a la respuesta del paciente a la seguridad y tolerabilidad. Los pacientes que se inician con axitinib deben tener una presión arterial bien controlada, ya que la hipertensión se identificó como un problema durante los ensayos clínicos. Para los pacientes que tienen hipertensión resistente incluso frente a la administración de medicamentos antihipertensivos, el fabricante recomienda una reducción de la dosis de axitinib (3).

La intensificación de la dosis es posible durante el transcurso del tratamiento, pero solo para aquellos pacientes que toleran el fármaco durante 2 semanas sin toxicidad mayor que el grado 2, que no son hipertensos y que no requieren de tratamiento con medicamentos para la hipertensión. Al aumentar la dosificación, se recomienda la primera escalada de dosis a 7 mg dos veces al día; la siguiente escalada sería de 10 mg dos veces al día nuevamente después de otra prueba de 2 semanas sin toxicidad sobre el grado 2 (3).

REACCIONES ADVERSAS DEL AXITINIB

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Trastornos vasculares
Trastornos gastrointestinales	Trastornos del metabolismo y la nutrición
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Infecciones e infestaciones
	Trastornos renales y urinarios

FUENTE: ADAPTADO DE VigiAccess WHO Collaborating Centre For International Drug Monitoring 2016

18. Bosutinib

La leucemia mielógena crónica (CML) es un cáncer de sangre poco común, que comienza en la médula ósea, pero a menudo se traslada a la sangre. La CML representa el 10-15% de todos los casos de leucemia incidente. Alrededor de 9,000 nuevos casos de LMC fueron diagnosticados en los EE. UU en el 2017 (5).

El objetivo del tratamiento en la leucemia mieloide crónica (LMC) es eliminar las células leucémicas que tienen la mutación BCR-ABL; aunque como objetivo más inmediato se pretende reducir el recuento elevado de leucocitos, controlando los síntomas de los pacientes. La eficacia del tratamiento puede medirse en los niveles hematológico, citogenético y molecular (6).

El bosutinib es un inhibidor de tirosina quinasa (TKI) que inhibe la quinasa Bcr-Abl que promueve la CML; las tirosinas quinasas son proteínas que actúan como mensajeros químicos para estimular el crecimiento de las células cancerosas. El bosutinib además bloquea una proteína producida por células de LMC que tienen el cromosoma Filadelfia. El bloqueo de esta proteína detiene el crecimiento de las células leucémicas (7).

El bosutinib está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica que tiene un cromosoma anormal llamado Filadelfia positivo (+), en fase crónica, fase acelerada o fase blástica; tratados previamente con otros inhibidores de

la tirosin quinasa. También está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica Philadelphia positivo (+) en fase crónica de reciente diagnóstico.

La FDA aprobó recientemente una tableta de 400 mg, además de las concentraciones previamente aprobadas de 100 mg y 500mg (5).

La aprobación se basó en los resultados de BFORE, un estudio aleatorizado multicéntrico, multinacional, abierto de fase 3 que mostró que bosutinib 400 mg se asoció con una tasa significativamente más alta de pacientes que alcanzaron una respuesta molecular mayor (MMR) a los 12 meses (47,2%) en comparación con la tasa alcanzada en pacientes tratados con 400 mg de imatinib (36,9%).

La tasa de respuesta citogénica completa (CCyR) a los 12 meses fue de 77.2% para los pacientes tratados con bosutinib en comparación con 66.4% para los pacientes tratados con imatinib. Los eventos adversos más comunes en pacientes con LMC recién diagnosticados tratados con bosutinib son diarrea (70%), náuseas (35%), trombocitopenia (35%), erupción cutánea (34%), aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) (31%), dolor abdominal (25%) y aumento de aspartato aminotransferasa (AST) (23%) (8).

REACCIONES ADVERSAS DEL AXITINIB

Trastornos gastrointestinales	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Infecciones e infestaciones
	Trastornos cardíacos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos del metabolismo y la nutrición
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)
Trastornos del sistema nervioso	Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento

FUENTE: ADAPTADO DE VigAccess WHO Collaborating Centre For International Drug Monitoring 2017

19. Cabozantinib

El carcinoma de células renales (CCR) representa del 90 - 95% de las neoplasias malignas que afectan a los riñones en el adulto y ocurre a una edad promedio de 64 años. El carcinoma de células renales (CCR) amenaza con convertirse en uno de los cánceres de más rápido crecimiento en el mundo. Con el CCR de células claras si se detecta en sus primeras etapas, la tasa de supervivencia a cinco años para el CCR es alta. Sin embargo, para los pacientes con CCR metastásico avanzado o tardío, la tasa de supervivencia a cinco años es solo del 12% sin una cura identificada para la enfermedad. Aproximadamente 30,000 pacientes en los Estados Unidos y 68,000 en todo el mundo requieren de tratamiento (9)(10).

374

En modelos preclínicos se ha demostrado que cabozantinib inhibe la actividad de los receptores MET, AXL y VEGFR en células tumorales, que están implicadas en la función celular normal y en procesos patológicos tales como la angiogénesis tumoral, la invasividad, la metástasis y la resistencia a los fármacos (10).

El 25 de abril de 2016, la FDA aprobó el cabozantinib tabletas para el tratamiento de pacientes con CCR avanzado, que han recibido terapia anti-angiogénica anterior. La nueva aprobación se otorgó sobre la base de los resultados del ensayo METEOR de fase 3, que comparó cabozantinib con everolimus, un estándar de atención para el CCR de segunda línea. La mediana de supervivencia libre de progresión, el resultado primario del ensayo, fue mejor con cabozantinib que con everolimus (7,4 frente a 3,8 meses). Y la mediana de supervivencia global también fue mejor con cabozantinib que con everolimus (21,4 vs 16,5 meses) (11).

El 9 de diciembre de 2017 la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) aprobó cabozantinib tabletas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR). La aprobación prioritaria de la FDA se basó en los resultados del ensayo aleatorizado de fase 2 CABO-SUN en pacientes con CCR no tratado previamente, que demostraron una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) frente a sunitinib, un estándar actual de cuidado. Cabozantinib demostró una reducción clínicamente significativa y estadísticamente significativa del 52% en la tasa de progresión de la enfermedad o muerte. Y la mediana de SLP para cabozantinib fue de 8,6 meses versus 5,3 meses para sunitinib, lo que corresponde a una mejoría de 3,3 meses (62 %) (12).

Existe preocupación por la toxicidad del cabozantinib, en relación con la de nivolumab. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) en pacientes tratados con cabozantinib incluyen diarrea, fatiga, náuseas, disminución del apetito, síndrome mano-pie, hipertensión, vómitos, pérdida de peso y estreñimiento (11).

El cabozantinib está disponible en 20 mg, 40 mg, o 60 mg de dosis. La dosis recomendada es de 60 mg por vía oral, una vez al día con reducciones de dosis de 40 o 20 mg para controlar los eventos adversos (10)(13).

REACCIONES ADVERSAS DEL CABOZANTINIB

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Trastornos del metabolismo y la nutrición
Trastornos gastrointestinales	
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Infecciones e infestaciones
Trastornos del sistema nervioso	Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Trastornos vasculares

FUENTE: ADAPTADO DE VigAccess WHO Collaborating Centre For International Drug Monitoring 2017

FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA RUTA HEDGEHOG

376

20. Sonidegib

El sonidegib es un fármaco con actividad antitumoral, específico para el carcinoma baso celular de piel que se encuentre en estadios avanzados y que presenten recurrencias después de la cirugía o radioterapia local. Fue aprobado por la FDA en julio del 2015 para tratar el carcinoma de células basales (20)(21).

El sonidegib, también conocido como LDE225, fue descubierto en el año 2010; y posee una gran biodisponibilidad por vía oral, alta penetración en los tejidos y la capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica (22)Smoothened (SMO).

El mecanismo de acción al igual que el vismodegib es a través de la ruta de señalización Hedgehog por la proteína transmembrana Smoothened (SMO), la cual genera la activación de los factores de transcripción del oncogén asociado al glioma y la inducción de los genes diana Hedgehog, muchos de los cuales están involucrados en la proliferación, supervivencia y diferenciación celular.(14) El sonidegib se une a la proteína SMO y Patched-1 (PTCH1) bloquea la señal de transducción de la ruta Hedgehog impidiendo la replicación celular (15)(14).

En ensayos clínicos de fase I realizados por la casa farmacéutica, la dosis máxima de sonidegib fue 800 mg al día o 250 mg tres veces al día, presentándose elevación de los niveles de creatinina con dosis equivalente o aumentada a la dosis máxima en el 18% de todos los pacientes; además se observaron efectos adversos como: espasmo muscular, mialgia, trastornos gastrointestinales, aumento de enzimas hepáticas, fatiga y alopecia (23).

Entre las interacciones con otros medicamentos tenemos a inhibidores severos que incluyen saquinavir, telitromicina, ketoconazol, y los inhibidores moderados incluyen atanzavir, diltiazem y fluconazol. Si el medicamento inhibidor debe ser utilizado, puede ser usado concomitantemente durante 14 días; pero con supervisión médica de efectos adversos neuro-musculares.

Además también se debe evitar inductores severos de CYP3A como: carbamazepina, efavirenz, modafinilo, fenobarbital, fenitoína, rifabutina y rifampina (21).

Cabe mencionar que el estudio clínico acerca de la efectividad clínica del sonidegib fue realizado en personas de raza blanca en un 90%, lo cual genera un desconocimiento de la eficacia y seguridad en otro tipo de razas (24).

En conclusión vismodegib y sonidegib tienen iguales efectos en tolerancia y farmacocinética para el control del carcinoma baso celular (14).

REACCIONES ADVERSAS DEL SONIDEGIB

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Trastornos de la sangre y del sistema linfático
	Trastornos cardíacos
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Trastornos gastrointestinales
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Trastornos del sistema nervioso	Infecciones e infestaciones
Trastornos renales y urinarios	Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento

FUENTE: ADAPTADO DE VigiAccess WHO Co-llaborating Centre For International Drug Monitoring 2017

21. Dabrafenib

378

El dabrafenib es una droga aprobada en mayo de 2013, que se utiliza en carcinoma en estadios avanzados o metastásicos. Es otro potente y selectivo Inhibidor de B-RAFV600E con actividad clínica contra melanoma y melanoma no mutado BRAF, y cánceres de otros sistemas de órganos, incluyendo papilar de tiroides, colorrectal y ovárico. En 2013, la FDA aprobó dabrafenib como un único agente para el tratamiento de melanoma irresecable o metastásico. Es un potente inhibidor competitivo de ATP de BRAF quinasa, que es altamente selectiva para mutante BRAF en el cribado del panel de quinasa, líneas celulares y xenoinjertos. Se considera que es la primera droga de su clase para demostrar la actividad contra el melanoma metastásico en el cerebro. El dabrafenib fue sintetizado específicamente para prevenir penetración de la barrera hematoencefálica debido a los potenciales efectos neurotóxicos en el tejido cerebral normal (28).

Los efectos secundarios tales como toxicidad cutánea, dolor en las articulaciones y fiebre son comunes con ambos inhibidores, su tipo y gravedad varían considerablemente y pueden influir en la elección del medicamento. En presentación oral 150 mg tres veces al día.

Es efectivo en pacientes con metástasis cerebrales y sin metástasis.

El dabrafenib en combinación con trametinib, demostró ser equivalente en eficacia en relación a vemurafenib con cobimetinib (29).

22. Bibliografía

1. Hill A, Gotham D, Fortunak J, Meldrum J, Erbacher I, Martin M, et al. Target prices for mass production of tyrosine kinase inhibitors for global cancer treatment. *BMJ Open* [Internet]. 2016;6(1):e009586. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2015-009586>
2. Arora a, Scholar EM. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2005;315(3):971–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002463%5Cn-http://jpet.aspetjournals.org/content/315/3/971.full.pdf>
3. Chiu C, Chang Y, Kuo K, Shen Y, Liu C, Yu Y, et al. Correction for Chiu et al., NF- κ B–driven suppression of FOXO3a contributes to EGFR mutation-independent gefitinib resistance. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2017;114(4):E654–5. Available from: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1621230114>
4. Miguel J, Melón O. Proteína quinasas como dianas farmacológicas. 2009;15–45. Available from: <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/view/808>
5. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian H. The Biology of chronic Myeloid Leukemia. *New Engl J Med*. 1999;
6. Zaniboni A, Meriggi F. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2010;2010(4).
7. Mendelsohn J. Epidermal growth factor receptor inhibition by a monoclonal antibody as anticancer therapy . by a Monoclonal as Anticancer. 1997;3(December):2703–7.
8. Parikh AA, Ellis LM. The vascular endothelial growth factor family and its receptors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2004;18(5):951–71.
9. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy. *Oncologist* [Internet]. 2004;9 Suppl 1(Supplement 1):2–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15178810>
10. Shawver K, Schwartz P, Jacobs S, Berens E, Peter K. Inhibition Transduction phenyl] of Platelet-derived and Tumor Growth Growth Signal 5-Methylisoxazole-4-carboxamide '. *Clin Cancer Res*. 1997;3(415).
11. Monograph D. A - Drug Name GEFITINIB. 2017;(March):1–14. Available from: <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/gefitinib.pdf>
12. Vigiacess. EFECTOS ADVERSOS GENIFINIB [Internet]. january. 2017. Available from: <http://www.vigiaccess.org/>
13. Wu S-G, Liu Y-N, Tsai M-F, Chang Y-L, Yu C-J, Yang P-C, et al. The mechanism of acquired resistance to irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitor-afatinib in lung adenocarcinoma patients. *Oncotarget*. 2016;7(11):12404–13.

14. Keating GM. Afatinib: A Review in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Target Oncol* [Internet]. 2016;11(6):825–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11523-016-0465-2>
15. Vigiaccess. EFECTOS ADVERSOS AFATINIB [Internet]. january. 2017. Available from: <http://www.vigiaccess.org/>
16. EMA. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1 (AFATINIB). Agencia Eur Medicam [Internet]. 2014;1–33. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
17. Romero-Ventosa EY, Mucientes-Molina A, Pedrido-Reino E, Lago-Rivero N, Constenla-Caramés L, Arias-Santos I. Efectividad y toxicidad de erlotinib en la farmacoterapia del cáncer de pulmón no microcítico. *Farm Hosp* [Internet]. 2012;36(2):68–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.farma.2010.12.005>
18. Rocha-Lima CM, Raez LE. Erlotinib (tarceva) for the treatment of non-small-cell lung cancer and pancreatic cancer. *P T* [Internet]. 2009;34(10):554–64. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2799146&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Vigiaccess. EFECTOS ADVERSOS ERLOTINIB. january. 2017.
20. Dong X, Fernandez-Salas E, Li E, Wang S. Elucidation of Resistance Mechanisms to Second-Generation ALK Inhibitors Alectinib and Ceritinib in Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Neoplasia* [Internet]. 2016;18(3):162–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neo.2016.02.001>
21. Prabhash K, Noronha V, Joshi A, Desai S, Sahu A. Crizotinib: A comprehensive review. *South Asian J Cancer* [Internet]. 2013;2(2):91. Available from: <http://journal.sajc.org/text.asp?2013/2/2/91/110506>
22. Vigiaccess. EFECTOS ADVERSOS CRIZOTINIB. january. 2017.
23. Tohyama O, Matsui J, Kodama K, Hata-Sugi N, Kimura T, Okamoto K, et al. Antitumor Activity of Lenvatinib (E7080): An Angiogenesis Inhibitor That Targets Multiple Receptor Tyrosine Kinases in Preclinical Human Thyroid Cancer Models. *J Thyroid Res*. 2014;2014.
24. Observatory EC. Informe de Posicionamiento Terapéutico de lenvatinib (Lenvima ®) en cáncer diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con iodo 131. 2017;1–7.
25. Vigiaccess. EFECTOS ADVERSOS LENVATINIB [Internet]. january. 2017. Available from: <http://www.vigiaccess.org/>
26. Ledermann JA. PARP inhibitors in ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(December):i40–4.
27. Senra JM, Telfer BA, Cherry KE, McCrudden CM, Hirst DG, O'Connor MJ, et al. Inhibition of PARP-1 by Olaparib (AZD2281) Increases the Radiosensitivity of a Lung Tumor Xenograft. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2011;10(10):1949–58. Available from: <http://mct.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1535-7163.MCT-11-0278>
28. Terap IDEP, Pt-eribulina U. Informe de Posicionamiento terapéutico de olaparib en el cancer de ovario. Aemps. 2016;2–5.
29. Vigiaccess. EFECTOS ADVERSOS OLAPARIB [Internet]. january. 2017. Available from: <http://www.vigiaccess.org/>

30. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, Collard HR, Tschoepe I, Stowasser S, et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(2):178–85.
31. Sato S, Shinohara S, Hayashi S, Morizumi S, Abe S, Okazaki H, et al. Anti-fibrotic efficacy of nintedanib in pulmonary fibrosis via the inhibition of fibrocyte activity. *Respir Res* [Internet]. 2017;18(1):172. Available from: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-017-0654-2>
32. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nintedanib (Ofev®) para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática. 2015;(Figura 1):1–10. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nintedanib-Ofev.pdf>
33. Vigiacces. EFECTOS ADVERSOS NINTEDANIB [Internet]. january. 2017. Available from: <http://www.vigiaccess.org/>
34. EEIG B-MSP. Anexo i ficha técnica o resumen de las características del producto 1 PAZOPANIB. 2014;1–41. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
35. Glaxosmithkline V. Pazopanib Clorhidrato. 2011;1–8.
36. Monograph D. A - Drug Name Pazopanib. 2017;(March):1–14.
37. Vigiacces. EFECTOS ADVERSOS PAZOPANIB [Internet]. january. 2017. Available from: <http://www.vigiaccess.org/>
38. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10064):56–66. Available from: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(16\)32453-9.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(16)32453-9.pdf)
39. Terap IDEP, Pt U, Espa E, li E, La E, lii-correct F. Informe de Posicionamiento Terapéutico de regorafenib (Stivarga ®) en cáncer colorrectal. 2015;(2009):1–7. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-regorafenib-Stivarga.pdf>
40. Vigiacces. EFECTOS ADVERSOS REGORAFENIB [Internet]. january. 2017. Available from: <http://www.vigiaccess.org/>
41. Khosravan R, Motzer RJ, Fumagalli E, Rini BI. Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Sunitinib by Dosing Schedule in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma or Gastrointestinal Stromal Tumor. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2016;55(10):1251–69. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs40262-016-0404-5.pdf>
42. Motzer RJ, Escudier B, Gannon A, Figlin RA. Sunitinib: Ten Years of Successful Clinical Use and Study in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Oncologist* [Internet]. 2017;22(1):41–52. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=120772042&site=ehost-live>
43. Del I, Autores FY, Informe DEL. Sunitinib (Sutent ®). :1–9. Available from: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/informes-genesis/Sunitinib_CUN_0209.pdf
44. Vigiacces. EFECTOS ADEVERSOS SUNITINIB [Internet]. january. 2017. Available from: <http://www.vigiaccess.org/>

45. Bollag G, Tsai J, Zhang J, Zhang C, Ibrahim P, Nolop K, et al. Vemurafenib: The first drug approved for BRAF-mutant cancer. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2012;11(11):873–86. Available from: <http://home.sandiego.edu/~josephprovost/VEmurafenibReview.pdf>
46. CHMP. Anexo I Ficha Técnica O Resumen De Las Características Del Producto § Vemurafenid. 2013;196. Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120217116713/anx_116713_es.pdf
47. Vigiaccess. EFECTOS ADVERSOS VEMURAFENIB [Internet]. january. 2017. Available from: <http://www.vigiaccess.org/>
48. Alegre M, Garcés JR. Vismodegib : A Review . 2014;105(8):744–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24359667>
49. Prospecto Erivedge-Vismodegib. :1–28. Available from: http://www.roche.com.ar/content/dam/roche_argentina/es_AR/corporate/Files/prospectos/Prospecto_Erivedge_Prof.pdf
50. Vigiaccess. EFECTOS ADVERSOS VISMODEGIB [Internet]. january. 2017. Available from: <http://www.vigiaccess.org/>
51. EMA. Annex i. :1–26.
52. Vigiaccess. EFECTOS ADVERSOS BRENTUXIMAB [Internet]. january. 2017. Available from: <http://www.vigiaccess.org/>
53. Llovet JM. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;359:378–90. Available from: <file:///C:/Users/USER/Desktop/articulos libro/sorafenib ingles.pdf>
54. Ana C. Evaluation of Sorafenib therapy in hepatocellular carcinoma Evaluation of Sorafenib therapy in hepatocellular carcinoma. 2014; Available from: <file:///C:/Users/USER/Desktop/articulos libro/sorafenib brazil.pdf>
55. Vigiaccess. EFECTOS ADVERSOS SORAFENIB [Internet]. january. 2017. Available from: <http://www.vigiaccess.org/>
56. Avilés-Vázquez S, Chávez-González A, Mayani H. Inhibidores de cinasas de tirosina (ict): La nueva revolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (lmc). *Gac Med Mex* [Internet]. 2013;149(6):646–54. Available from: https://www.anmm.org.mx/GMM/2013/n6/GMM_149_2013_6_646-654.pdf
57. Jorge Cruz-Rico,* Osvaldo Garrido-Acosta †, Liliana Anguiano-Robledo †, Ulises Rodríguez-Wong,** Elizabeth Pérez-Cruz,** Jaime Sánchez-Navarrete **, Nancy Jannet Ruiz-Pérez ** María del Rocío Montes-Vera**. Imatinib: farmacocinética. *Rev Hosp Jua Mex* [Internet]. 2013;80(1):67–72. Available from: https://med.unne.edu.ar/revista/revista166/4_166.pdf
58. Vigiaccess. EFECTOS ADVERSOS IMATINIB [Internet]. january. 2017. Available from: <http://www.vigiaccess.org/>
59. Riera R, Soárez PC de, Puga MEDS, Ferraz MB. Lapatinib for treatment of advanced or metastasized breast cancer: systematic review. *São Paulo Med J* [Internet]. 2009;127(5):295–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20169279>

60. Prat A, Cheang MCU, Galván P, Nuciforo P, Paré L, Adamo B, et al. Prognostic Value of Intrinsic Subtypes in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer Treated With Letrozole With or Without Lapatinib. *JAMA Oncol* [Internet]. 2016;2(10):1287–94. Available from: file:///C:/Users/USER/Downloads/coi160023.pdf
61. Farmacia D, Son H, Del I, Autores FY, Informe DEL. Lapatinib en cáncer de mama avanzado o metastático. 2009;1–11.
62. Vigiaccess. EFECTOS ADVERSOS LAPATINIB [Internet]. january. 2017. Available from: <http://www.vigiaccess.org/>

16

Raúl Andrés Puente Vallejo
Karen Mora Acosta
Kevin Sidel Almache
Edwin Cevallos Barrera

Agentes hormonales y antihormonales

1. Introducción

Durante la última década el estudio molecular del cáncer, así como el desarrollo de la biología molecular, la bioquímica y la genética han permitido tener nuevos enfoques en cuanto al tratamiento del cáncer, permitiéndonos cada vez más contar con mejores objetivos o blancos terapéuticos. Es así que se ha logrado identificar una fuerte dependencia hormonal de algunos tipos de tumores tales como: mama, próstata, endometrio, y otros.

La identificación de tal dependencia ha hecho que se puedan usar fármacos que actúen a este nivel, ya sea bloqueando la producción hormonal, o a los receptores en estos tumores; de tal forma que se le impida al tumor seguir beneficiándose (en términos de crecimiento y reproducción) de un estímulo hormonal necesario para estos procesos (1)(2).

2. Glucocorticoides

El término de esteroide incluye una serie de hormonas naturales y de preparados sintéticos que derivan de una estructura química básica denominada ciclo-pentano-perhidro-fenantreno (3).

388

El estudio de estas hormonas comenzó en 1927 con la obtención de extractos de corteza suprarrenal que se mostraron activos en el tratamiento de pacientes con insuficiencia suprarrenal. Desde entonces, se han sintetizado compuestos esteroideos cuyos efectos farmacológicos son similares a los de las sustancias naturales, siendo utilizados no solo como terapia sustitutiva, en el caso de fracaso de la función suprarrenal sino también en situaciones patológicas diversas, tanto agudas como crónicas (3).

Algunos tipos de tumores cuentan con receptores en su superficie, los cuales, al unirse a los glucocorticoides desencadenan respuestas nucleares apoptóticas y limitan la proliferación celular. Este efecto se ve fundamentalmente en los linfocitos, donde además potencia la acción anti-inflamatoria, ya conocida de los corticoides, sobre estas células, lo cual también limita su proliferación, debido a esta característica se utilizan en entidades como las leucemias y linfomas como agentes citotóxicos adyuvantes (4).

Las remisiones en leucemia se evidencian rápidamente con la administración de anti metabolitos que con glucocorticoides. Por ejemplo la asociación entre prednisona y vincristina, para seguir con una antraciclina o metotrexato y l-asparaginasa; determinan mejores tasas de respuesta.

HORMONAS ESTEROIDEAS

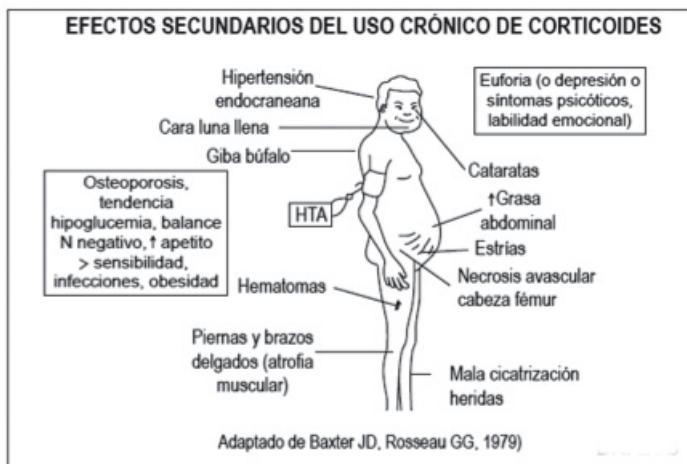
- Glucocorticoides (GC) (Hidrocortisona o Cortisol), sintetizados en la capa fascicular de la corteza suprarrenal
- Mineralocorticoides (aldosterona) sintetizados en la capa glomerular
- Andrógenos sintetizados en la capa reticular

Los glucocorticoides se utilizan con buenos resultados en esquemas junto con otros quimioterápicos en otras neoplasias linfoides, que incluyen la enfermedad de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin, el mieloma múltiple, el plasmocitoma y la leucemia linfocítica crónica. Una de las características de esta última es la trombocitopenia, así como la anemia hemolítica, en las cuales tienen un rol el uso de los corticoides (5).

En cuanto a los regímenes terapéuticos los corticoides se administran en esquemas junto con otros fármacos, incluso en dosis altas como por ejemplo: prednisona 80 mg cada día durante 5 días en leucemia linfocítica crónica. Sin embargo cada institución tiene normas de manejo y protocolos para la administración de los mismos (5).

Efectos secundarios:

Están reportados como efectos secundarios la intolerancia a la glucosa, inmunosupresión, osteoporosis y psicosis, todas relacionadas con los efectos propios de los corticoides en el organismo. Excepto la última, que todavía no tiene una explicación concluyente.



DEXAMETASONA

Mecanismo de acción

Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos. De esta forma reduce la vasodilatación y el exudado típico de los procesos inflamatorios; reduce la actividad leucocitaria, la agregación y degranulación de los neutrófilos, liberación de enzimas hidrolíticas por los lisosomas, etc. Estas acciones inhibitorias de la respuesta inflamatoria se deben a la inhibición de la síntesis de fosfolipasa A2, enzima encargada de liberar los ácidos grasos poliinsaturados precursores de las prostaglandinas y leucotrienos.

La dexametasona, como el resto de glucocorticoides, se une a los receptores de los glucocorticoides citoplasmáticos, activándolos. Disminuye la estabilidad de determinadas moléculas RNA-mensajeras, alterando la transcripción génica. Los genes afectados por esta acción son el encargado de la síntesis de collagenasa, elastasa, activador del plasminógeno, ciclo-oxigenasa tipo II, citocinas y quimiocinas; de ahí su utilidad como terapia anti tumoral (6).

Farmacocinética y farmacodinamia

El efecto se mantiene hasta 72 horas, su aclaramiento total varía entre 2,8 y 3,5 mg/minuto/kg, la semivida de eliminación es de 3-4 horas, la vida media biológica es de 36-54 horas. Tras administración por vía intramuscular los niveles séricos máximos se alcanzan antes de una hora. El porcentaje de unión a proteínas plasmáticas es de 70%. Se difunde a través de las barreras placentaria y lacto sanguínea. Se metaboliza en el hígado (hidroxilación) y se elimina por orina, un 8% en forma inalterada, y en menor cantidad por la bilis (7).

Posología

La dexametasona es el agente preferido para inducir la remisión en el mieloma múltiple en dosis de 25 a 60 mg/m² al día, por lo común en combinación con melfalán, antraciclinas, vincristina, bortezomib o talidomida (8).

La dexametasona se utiliza también junto con la radioterapia para reducir el edema además del tamaño tumoral en zonas donde el tumor pudiere comprometer la vida, como la mitad superior del mediastino (síndrome de vena cava superior), la médula espinal, el encéfalo, etc.

Así como también en control del dolor por metástasis óseas, también junto a la radioterapia. Dosis de 4 a 6 mg cada 6 h tienen efectos impresionantes en cuanto a rapidez de la acción, pero los efectos en cuestión son temporales. Siempre la interrupción del corticoide debe tratar de ser lo más progresiva y desescalada (9).

Para el tratamiento del edema cerebral se pueden utilizar los siguientes esquemas 10 mg IV una sola dosis. Seguida de 4 mg cada 6 horas, por vía intramuscular, hasta que los síntomas del edema cerebral hayan remitido. La respuesta se logra normalmente a las 12-24 horas y la dosificación puede ser reducida después de dos a cuatro días y retirada gradualmente en un periodo de 5 a 7 días. Para el tratamiento paliativo de pacientes con tumores cerebrales inoperables, el tratamiento de mantenimiento con 2 mg dos o tres veces al día puede ser efectivo (9).

Como supresor de náusea y vómito inducido por quimioterapia: 8mg VO o IV cada día por 1 a 3 días luego de iniciada la quimioterapia (9).

Efectos adversos

Puede ocurrir prurito perianal después de la administración IV. La terapia prolongada puede conducir a supresión de la función pituitario-adrenal. Una retirada demasiado rápida de la terapia a largo plazo puede producir insuficiencia adrenal aguda (Ej.: fiebre, mialgia, artralgia y malestar). Dependiendo de la dosis y duración del tratamiento pueden ocurrir alteraciones de líquido y electrolitos, hiperglucemia, osteoporosis, alteraciones del comportamiento, síndrome de Cushing (cara de luna llena, giba de búfalo, obesidad central, facilidad para contusiones, acné, hirsutismo y estrías) (9).

HIDROCORTISONA

Mecanismo de acción

Al igual que la dexametasona y todos los otros glucocorticoides actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y leucotirenos, por la vía ya antes mencionada (10).

Farmacocinética y farmacodinamia

La hidrocortisona es un corticoide no fluorado de corta duración; su vida media plasmática es de 1-2 horas y con actividad mineralocorticoide de grado medio. Se une a un 90% de las proteínas plasmáticas, se metaboliza en el hígado y en la mayoría de los tejidos a formas hidrogenadas; es degradada a tetrahidrocortisona y tetrahidrocortisol. Estas sustancias son eliminadas por la orina, en su mayoría conjugadas como glucurónidos, junto con una pequeña proporción de hidrocortisona inalterada (10).

Posología

15 a 240 mg VO IM o IV cada 12 horas.

Efectos adversos

Al igual que la dexametasona y los otros glucocorticoides comparte los efectos adversos descritos en el apartado anterior dependiendo de la dosis y el tiempo de aplicación (10).

METILPREDNISOLONA

Mecanismo de acción

La metilprednisolona inhibe la formación de ácido araquidónico e inhibe las manifestaciones inmediatas y no-inmediatas (como la cicatrización y la proliferación celular) de la inflamación. También inhibe la vasodilatación, reduciendo la transudación de líquido y la formación de edema, disminuye la exudación celular y reduce los depósitos de fibrina alrededor del área de inflamación (11).

Interacciona con unos receptores citoplasmáticos intracelulares específicos. Una vez formado el complejo receptor-glucocorticoide, éste penetra en el núcleo, donde interactúa con secuencias específicas de ADN, que estimulan o reprimen la transcripción

génica de ARNm específicos que codifican la síntesis de determinadas proteínas en los órganos diana que, en última instancia, son las auténticas responsables de la acción del corticoide. Se lo utiliza como coadyuvante en tratamientos con agentes citostáticos o radioterapia (11).

Farmacocinética y farmacodinamia

La metilprednisolona es un potente glucocorticoide básicamente exento de actividad mineralocorticoide. Su potencia anti-inflamatoria es cinco veces mayor que la de hidrocortisona y 4 mg de metilprednisolona equivalen en actividad anti-inflamatoria a cerca de 5 mg de prednisolona.

392

Tras la administración parenteral de metilprednisolona, los efectos máximos se obtienen en un término aproximado de 1 a 2 horas. El fármaco se distribuye rápidamente en músculo, hígado, piel, intestinos y riñones. Atraviesa la barrera placentaria y también se distribuye hacia la leche materna. La metilprednisolona es metabolizada en el hígado donde se forman metabolitos de glucurónido y sulfato inactivos, los cuales junto con pequeñas cantidades del medicamento no metabolizado se excretan por los riñones. También hay una excreción mínima en las heces. La vida media biológica de la metilprednisolona es de 18 a 36 horas (11).

Posología

Oral:

Inicial adultos: 12-80 mg/día, niños: 0,8-1,5 mg/kg, máx. 80 mg/día; mantenimiento adultos: 4-8 mg, máx. 16 mg/día; niños: 2-4 mg, máx. 8 mg/día.

Tratamiento de sustitución: 4-8 mg.

Asma, EPOC y reacciones alérgicas: inicial: 16-40 mg/día, mantenimiento: 4-8 mg/día.

Trastorno pulmonar intersticial: inicial: 24-40 mg/día, mantenimiento: 4-12 mg/día. Poli artritis: inicial: 6-10 mg (crónica leve) y 12-20 mg (crónica grave), mantenimiento: máx. 6 mg. Fiebre reumática aguda: hasta 1 mg/kg, 1 sem.

Colitis y enfermedad de Crohn: inicial: 40-80 mg/día, reducir gradualmente.

Enfermedad autoinmune: inicial: 40-160 mg/día, reducción gradual a dosis mantenimiento. Enfermedad hemática y cutánea: inicial: 80-160 mg/día, reducir gradualmente.

Parenteral:

En general, adultos: IV, IM: 20-40 mg/día, niños: 8-16 mg/día.

En casos graves, si en 30 min no se alcanza efecto suficiente, puede repetir la dosis. hasta máx. 80 mg.

En situación con riesgo vital: 250-1.000 mg IV lenta (en 1-2 min) en adultos. y 4-20 mg/kg en niños.

Exacerbaciones agudas de asma: 30-90 mg/día.

Status asthmaticus, shock anafiláctico, situación peligro inmediato y edema cerebral: 250-500 mg.

Crisis adisonianas: 16-32 mg en infusión seguidos de 16 mg durante 24 h.

Crisis de rechazo: hasta 30 mg/kg.

En forma succinato sódico: en casos de emergencia, 30 mg/kg IV durante periodo no < 30 min, repetir cada 4-6 h, máx. 48 h.

Trastornos reumáticos, IV: 1 g/día, 1, 2, 3 ó 4 días o 1 g/mes, 6 meses.

Lupus eritematoso sistémico: 1 g/día IV, 3 días.

Esclerosis múltiple: 1 g/día IV, 3 ó 5 días.

Estados edematosos, IV: 30 mg/kg/días alternos, 4 días o 1 g/día, 3, 5 ó 7 días. Prevención de náuseas/vómitos en quimioterapia: 250 mg IV (durante al menos 5 min), 1 h antes, al comienzo y al finalizar.

Lesión aguda medular: 30 mg/kg IV en bolus durante 15 min, tras pausa de 45 min, administrar infusión continua de 5,4 mg/kg/h durante 23 h (11).

PREDNISONA

Mecanismo de acción

Es un corticosteroide que ejerce su acción en el organismo después de ser metabolizado a prednisolona, el cual es su metabolito activo. Es un corticosteroide que se difunde a través de las membranas celulares y forma complejos con receptores citoplasmáticos específicos. Después estos complejos penetran en el núcleo de la célula, se unen al ADN y estimulan la transcripción del ARNm y la posterior síntesis de varias enzimas que, se piensa, son las responsables en última instancia de los 2 tipos de efectos de los corticosteroides sistémicos. En consecuencia, los glucocorticoides reducen la inflamación y producen una respuesta inmunosupresora (12).

Farmacocinética y farmacodinamia

La prednisona es uno de los corticoides más utilizados en la clínica. Se trata de un fármaco activo por vía oral que se metaboliza en el hígado a prednisolona, la forma activa. En comparación con la cortisona, la prednisona es unas cuatro veces más potente y muestra una duración de su acción intermedia entre la de la hidrocortisona y la dexametasona. La prednisona se utiliza en numerosas condiciones inflamatorias y alérgicas. Al tener sólo una pequeña actividad mineralcorticoide, no se utiliza para tratamiento de la insuficiencia adrenal a menos de utilizar concomitantemente un mineralcorticoide (12).

Después de su administración oral, la prednisona se absorbe rápidamente alcanzándose los máximos niveles en sangre en 1-2 horas. El fármaco se une extensamente a las proteínas del plasma, en particular a la albúmina. Una vez en la circulación sistémica la prednisona se distribuye rápidamente en los riñones, intestinos, piel, hígado y músculos. En el hígado, la prednisona es metabolizada a prednisolona, el metabolito activo, la cual es a su vez metabolizada originando otros compuestos inactivos. Estos metabolitos inactivos, así como una pequeña cantidad del fármaco sin alterar son excretados en la orina. La semi-vida de eliminación es de 1 hora, mientras que los efectos se prolongan entre 18 y 36 horas (12).

Posología

Oral:

En general, inicial adultos.: 20-90 mg/día, niños: 0,25-2 mg/kg/día; mantenimiento, adultos.: 5-10 mg/día, niños: 0,25-0,5 mg/kg/día.

Terapia sustitutiva: 5-7,5 mg/día en 2 tomas; o bien, dosis de carga: 0,35-1,2 mg/

kg/día, en niños: 4-5 mg/m² /día.

Asma bronquial: 15-60 mg/día 5 días, en ataque agudo en niños: 1-2 mg/kg/día en 1 o varias tomas 3-5 días.

Fibrosis pulmonar y status asmático: 60 mg/día.

Enfermedad reumática, anemia hemolítica, agranulocitosis: 30-90 mg/día.

Procesos proliferativos de la médula ósea: 120-150 mg/día.

Procesos alérgico e inflamatorio de piel: dosis de carga 0,35-1,2 mg/kg/día, en inflamatorio grave: 0,75-1,2 mg/kg/día.

Otras reacciones alérgicas, shock anafiláctico y procesos reactivos: inicial 5-60 mg/día.

Púrpura reumática: dosis de carga 0,35-1,2 mg/kg/día.

Colitis ulcerosa: 30-60 mg/día, reduciéndose después a 15 mg al día.

Hepatitis: 40- 60 mg/día, mantenimiento: 7,5-10 mg/día, en hepatitis crónica agresiva: 60 mg/día, reduciéndose progresivamente a 15 mg al día (en tratamiento combinado con azatioprina).

Síndrome nefrótico: 60-90 mg/día.

Glomerulonefritis idiopática rápidamente progresiva: 90 mg/día durante 1 semana y 60 mg/día durante 2 semana (12).

GLUCOCORTICOIDES TÓPICOS

En el tratamiento del paciente oncológico, sobre todo cuando ha sido sometido a radioterapia, es común la aparición de efectos inflamatorios cutáneos o en mucosas que requieren de la aplicación de corticoides tópicos, más aun cuando se asocia el tratamiento a quimioterapia la cual torna más sensible al tejido cutáneo o mucoso. Es importante tomar en cuenta que el mecanismo de acción fundamental es anti-inflamatorio teniendo en consideración la importancia de que el tejido no se encuentre infectado, la potencia de acción del corticoide dependerá del tipo de corticoide, y de algunos factores del paciente como de la región afectada, la edad, y del vehículo utilizado (13).

Existen diferentes grados de potencia, lo cual tiene utilidad al momento de escoger el tratamiento adecuado.

Efectos adversos: dependen directamente de la potencia del corticoesteroide, así como del área del cuerpo tratada, de la extensión de la dermatosis y de la duración del tratamiento. A continuación se describen los principales efectos adversos.

Reversibles: hipertrichosis, fragilidad cutánea, irritación, picor y sequedad por el excipiente, eritema facial, acné rosácea, acné corticosteroideo, dermatitis perioral, hiper o hipo pigmentación, mala cicatrización de heridas y úlceras, sobreinfección de dermatosis (13).

Irreversibles: atrofia epidérmica y dérmica, telangiectasias, estrías.

Se han descrito, aunque raros, efectos sistémicos cuando su aplicación ha sido muy extendida e intensa, relacionados con los efectos sistémicos de todo corticoide, así como reacciones de sensibilización asociadas al uso crónico, lo que ha generado una dermatitis de contacto al corticoide (13).

ZONAS DEL CUERPO ACORDE A LA CAPACIDAD DE ABSORCIÓN EN ORDEN ASCENDENTE

- Alta capacidad: mucosas, escroto, párpados, cara
- Moderada capacidad: pecho y espalda, brazos y muslos
- Baja capacidad: dorso de la mano y dorso del pie, palmas y plantas
- Muy baja capacidad: uñas

EFFECTOS ADVERSOS POR ÓRGANOS Y SISTEMAS

Glándula suprarrenal	Atrofia adrenal, síndrome de Cushing
Sistema cardiovascular	Dislipidemia, HTA, trombosis, vasculitis
SNC	Cambios en el comportamiento, memoria y humor (ej.: psicosis inducida por GC), atrofia cerebral
Tracto gastrointestinal	Sangrado GI, pancreatitis, úlcera péptica
Piel	Atrofia, retardo en la cicatrización de heridas, eritema, hipertrichosis, acné, telangiectasias, petequias, otros

Sistema músculo-esquelético	Necrosis ósea, atrofia muscular, osteoporosis, retardo en el crecimiento longitudinal del hueso
Ojos	Cataratas, glaucoma
Riñón	Aumento en la retención de sodio y excreción de potasio
Sistema reproductor	Retardo de la pubertad, retardo del crecimiento fetal, hipogonadismo
Sistema inmunitario	Inmunosupresión extensa, activación de enfermedades infecciosas latentes

POTENCIA DE LOS DIFERENTES CORTICOSTEROIDES TÓPICOS

POTENCIA	PRINCIPIO ACTIVO
Grupo I BAJA	Fluocortina 0.75% Hidrocortisona acetato: 0.25, 0.5. 1 y 2.5%
Grupo II MEDIA	Clobetasona 0.05% Diclorisona acetato: 0.25 y 1% Fluocinolona acetónido 0.01% Flupamesona: 0.15 y 0.3% Hidrocortisona aceponato 0.127% Hidrocortisona butirato 0.1%
Grupo III ALTA	Beclometasona dipropionato: 0.025 y 0.1% Betametasona valerato: 0.05 y 0.1% Budesonida 0.025% Desoximetasona 0.25% Diflucortolona valerato 0.1% Fluclorolona acetónido 0.2% Fluocinolona acetónido 0.025% Fluocinonido 0.05% Fluocortolona monohidrato 0.2% Hidrocortisona aceponato 0.127% Metilprednisolona aceponato 0.1% Mometasona furoato 0.1% Prednicarbato 0.25%
Grupo IV MUY ALTA	Clobetasol propionato 0.05% Diflorasona diacetato 0.05% Diflucortolona valerato 0.3% Fluocinolona acetónido 0.2% Halometasona 0.05%

POTENCIA DEL CORTICOSTEROIDE SEGÚN EL ÁREA DE APLICACIÓN

BAJA O INTERMEDIA:	Mucosas, genitales, párpados, cara y zona interna de muslos
INTERMEDIA O ALTA:	Pecho y espalda, brazos y muslos, piernas, dorsos de manos y pie
ALTA O MUY ALTA:	Codos y rodillas, palmas y plantas,

3. Progestágenos

La marcada correlación hormonal en el cáncer de mama y el endometrio ha hecho que se utilicen varias dianas terapéuticas; si bien los anti estrógenos juegan el principal rol en ello, los agentes progestacionales se utilizan como hormonoterapia de segunda línea contra estas neoplasias, siempre y cuando conserven su estatus de hormono dependientes. Se ha evidenciado que los progestágenos restauran el apetito en personas en fases terminales que se encuentran con caquexia (14).

398

Algunos esquemas de dosis y vías de administración a continuación:

- Medroxiprogesterona I.M 400 a 1 000 mg semanalmente (15).
- Acetato de megestrol V.O 40 a 320 mg al día en fracciones (16).
- Hidroxiprogesterona IM 1 000 mg una o dos veces a la semana (17).

Varios estudios señalan una respuesta entre el 27% y el 35% de mujeres con cáncer endometrial. La respuesta del cáncer mamario depende de la presencia de receptores de estrógeno, y progesterona (luminal A o luminal B) así como de la respuesta a hormonoterapia previa. El efecto de los progestágenos en el cáncer mamario depende de las dosis, y algunas pacientes muestran segundas respuestas después de que se aumenta la dosis (14).

4. Estrógenos y andrógenos

Antes del apareamiento de los antiestrógenos y los inhibidores de la aromatasa, los estrógenos en altas dosis (paradójicamente) ayudaban en el control del cáncer de mama al igual que los andrógenos administrados en altas dosis; sin embargo la cantidad de efectos secundarios y el mejor control obtenido con las nuevas terapias ha hecho que estos caigan en desuso.

La respuesta tumoral a estos agentes dependía, del estatus de receptores del tumor, de la presencia de receptores de estrógenos, de progesterona o de la ausencia de estos (luminal A, luminal B, Her 2, o triple negativo) (18)(19).

5. Antiestrógenos

La determinación de los componentes hormonales en el cáncer de mama permite su clasificación y determinar la posibilidad de respuesta a la terapia hormonal.

La terapia antiestrogénica se subclasifica en:

Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos

Los SERM (selective estrogen receptor modulators) se unen a los receptores de estrógenos y ejercen sus efectos estrogénicos o antiestrogénicos según el órgano. Este acápite es importante tomar en cuenta, ya que en el endometrio el efecto es inverso al que se observa en la mama. Por ejemplo citrato de tamoxifeno, fármaco antiestrogénico que actúa contra el cáncer mamario, posee también efectos agonistas estrogénicos en tejidos extramamarios como el endometrio. Esto ha llevado a que actualmente se investiguen algunos compuestos antiestrogénicos nuevos que entre sus ventajas muestran menores efectos secundarios en comparación con el tamoxifeno. Tales antiestrógenos nuevos se dividen en (20):

- Análogos del tamoxifeno: toremifeno, droloxifeno, idoxifeno.
- Compuestos de anillo fijo: raloxifeno, lasofoxifeno, arzoxifeno, miproxifeno, levormeloxifeno.
- SERD (selective estrogen receptors down regulators): fulvestrant, SR16234 y ZK 191703, estos últimos llamados antiestrógenos puros (20)(21).

TAMOXIFENO

Aunque en un inicio el tamoxifeno fue obtenido como anticonceptivo oral, pero se observó que generaba efectos antiproliferativos en líneas celulares del cáncer mamario estrógeno dependiente. Por ello y luego de probar su utilidad en manejo del cáncer de mama el tamoxifeno se utiliza como terapia posoperatoria del cáncer mamario hormono dependiente en estadios tempranos y para tratar el mismo en estadios avanzados, actualmente se está estudiando la utilidad del tamoxifeno en terapia profiláctica para prevenir el cáncer de mama en pacientes con alto riesgo de padecerlo (pacientes con antecedentes familiares fuertes, alteraciones mamarias previas no malignas o herencia de los genes BRCA1 o BRCA2) (20)(21).

Mecanismo de acción

El tamoxifeno es un inhibidor competitivo de la unión de estradiol con su receptor. Se conocen dos subtipos de receptores de estradiol: ER α y ER β que muestran diferentes distribuciones en los diversos tejidos. La unión del estradiol y SERM a los receptores, desencadena un cambio de la conformación de los mismos, fundamentalmente la inhibición de la dimerización del receptor. Inhibiendo de esta forma la unión ER a elementos específicos de respuesta estrogénica al DNA (ERE; estrogen-response elements) en la cercanía de los genes regulados por estrógeno (21).

Farmacocinética y farmacodinamia

Se absorbe rápidamente después de la ingesta del mismo, alcanzando concentraciones máximas después de 3 a 7 h y concentraciones de mantenimiento entre las cinco semanas en promedio.

En el metabolismo intervienen principalmente CYP 3A4.5 y 2D6 en la formación del N-desmetil tamoxifeno y CYP2D6 para formar 4hidroxitamoxifeno, un metabolito más potente. Posteriormente estos metabolitos se transforman en 4hidroxilN-desmetiltamoxifeno. La vida media de estos metabolitos puede llegar hasta los 15 días. Su vía de excreción es fundamentalmente las heces. Su excreción por vía renal es mínima (21).

Posología

Se administra por vía oral 20-40 mg una vez al día por 5 años mínimo. Si se da más de 20 mg día se debe dividir la dosis en dos tomas día. No se ha evidenciado una ventaja significativa al aumentar la dosis sobre los 20mg para el control tumoral. Hay que tomar en cuenta la categorización previa del tumor acorde al subtipo hormonal para valorar la respuesta y la utilidad del mismo. En pre menopáusicas se administra por cinco años, en posmeno-páusicas durante dos años, para continuar con inhibidores de la aromatasa.

Estrategias antiestrogénicas alternativas en post-menopáusicas incluyen la ovariectomía o la administración de análogos de gonadorelina (hormona liberadora de gonadotropina). Algunos estudios han demostrado que la administración conjunta de tamoxifeno con análogos de la gonadorelina aumenta la supervivencia global en el cáncer de mama de mujeres premenopáusicas. También se ha demostrado la eficacia del tamoxifeno para evitar el cáncer mamario en mujeres expuestas a un mayor riesgo (21).

Efectos secundarios

La diferente distribución de los receptores de estrógenos en los diversos tejidos así como la diferente actividad transcripcional acorde al tipo de receptor, explica la variación de la respuesta al tamoxifeno en el cáncer mamario (hormono dependiente) y sus diferentes acciones como agonista y antagonista en tejidos no cancerosos (21).

REACCIONES ADVERSAS DEL TAMOXIFENO

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos vasculares
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos gastrointestinales
Sistema reproductivo y trastornos mamarios	Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo
Trastornos oculares	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
	Trastornos psiquiátricos

Fuente: VigiAccess Uppsala Monitoring Centre
WHO Colaboring Centre of International Drug
Monitoring 2015 Enero 2018

TOREMIFENO

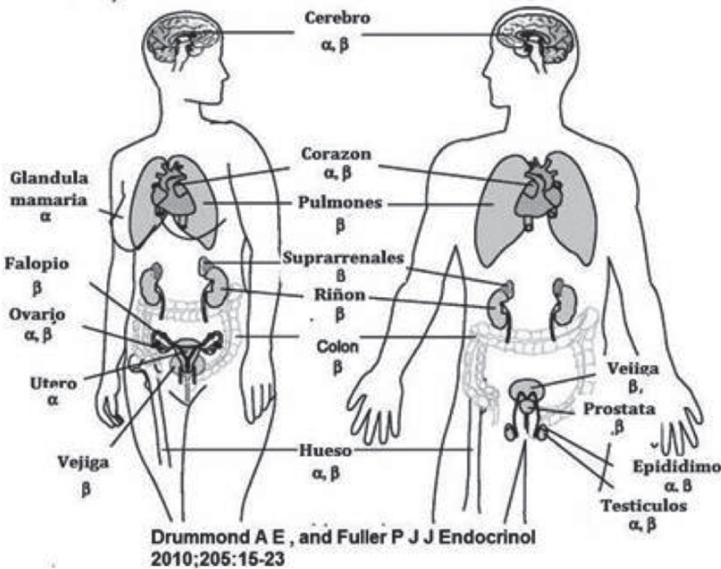
Es un análogo del tamoxifeno, que busca disminuir los efectos secundarios sobre otros tejidos extra mamarios, sin embargo sobre el endometrio no se ha logrado conseguir una ventaja significativa ya que el receptor de estrógeno es el alfa, el mismo que el de la mama; sin embargo disminuye muchos de los otros efectos secundarios sobre otros tejidos que se observaban con el tamoxifeno (22).

REACCIONES ADVERSAS DEL TOREMIFENO

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Neoplasias benignas, malignas y no especificados (incluidos quistes y pólipos)
Sistema reproductivo y trastornos mamarios	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos gastrointestinales
Trastornos cardíacos	Trastornos hepatobiliares
Trastornos vasculares	Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Fuente: VigAccess Uppsala Monitoring Centre
WHO Colaboring Centre of International Drug
Monitoring 2015 Enero 2018

localización del receptor de estrógeno en el tejido humano
alfa y beta



Mecanismo de acción

Es un inhibidor selectivo de los receptores alfa de estrógenos. Lo hace por inhibición competitiva, al igual que el tamoxifeno puede generar agonismo/antagonismo, dependiendo el receptor al que se una (22).

Farmacocinética y farmacodinamia

Tiene una vida media de 5 días, un pico plasmático de 3 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en más del 99%. El me-

metabolismo fundamentalmente es hepático con unión al CYP3A4. La excreción es fundamentalmente fecal, casi no se excreta por vía renal (22).

Posología

Se administra por vía oral en 60 mg cada día. Es importante su administración hasta que la enfermedad progrese en cuyo caso se suspenderá (22).

FULVESTRANT

403

Este compuesto es el representante de los receptores antagonistas puros del efecto estrogénico ya que pertenece a los SERD (selective estrogen receptors down-regulators), esto hace que se eviten los efectos agonistas del estrógeno, y genere un importante beneficio sobre todo a nivel endometrial (23).

Mecanismo de acción

Actúa mediante unión competitiva a los receptores de estrógenos en los tejidos tumorales dependientes del mismo y en otros tejidos. La ventaja es que genera un complejo nuclear que disminuye la síntesis de ADN e inhibe la acción estrogénica. No posee efecto agonista como se mencionó antes (23).

Farmacocinética y farmacodinamia

La vida media en el plasma es de cuarenta días, su pico de absorción en plasma se produce a los siete días. Presenta una unión a proteínas plasmáticas en un 99%. Su metabolismo es hepático al igual que el tamoxifeno y sus derivados. La eliminación en más del 90% es por vía fecal, mientras que por vía urinaria es mínima (23).

Posología

Se administra 500 mg intramuscular los días 1, 15, 29 y posteriormente se administra esta dosis mensualmente. En las personas con falla hepática (Child-Pugh B) la dosis se reduce a 250 mg con el mismo esquema (23).

REACCIONES ADVERSAS DEL FULVESTRAT

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos gastrointestinales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Principio del formulario	Trastornos vasculares
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Infecciones e infestaciones

Fuente: VigAccess Uppsala Monitoring Centre
WHO Collaboring Centre of International Drug
Monitoring 2015 Enero 2018

6. Inhibidores de la aromatasa

La aromatasa es la enzima que convierte los andrógenos en estrógenos. Los fármacos que inhiben esta enzima disminuyen la producción de estrógenos. Hoy por hoy los inhibidores de la aromatasa son la primera línea para el tratamiento complementario de posmenopáusicas con cáncer de mama, que poseen receptores hormonales (receptor hormonal positivo) como tratamiento inicial o en forma seriada después del tamoxifeno. Ya que en las posmenopáusicas la conversión de andrógenos en estrógenos constituye la fuente primaria de estrógenos circulantes.

En las posmenopáusicas los inhibidores de la aromatasa suprimen gran parte de la actividad de aromatasa periférica y origina la privación profunda de estrógenos. Se les clasifica en esteroideos y no esteroideos, según su estructura y mecanismo de acción. Los inhibidores de tipo esteroideo son análogos esteroideos de la androstenediona que se unen de manera covalente e irreversible al mismo sitio de la molécula de aromatasa. Por esa razón, suelen conocerse como inactivadores de la aromatasa. Los inhibidores no esteroideos se unen de manera reversible al grupo hem de la enzima y generan inhibición reversible (24).

INHIBIDORES ESTEROIDEOS

EXEMESTANO

Mecanismo de acción

Inhibidor tipo esteroidal de la aromatasas, genera inhibición irreversible de la misma (25).

Farmacocinética y farmacodinamia

Posee una vida media de 24 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en un 90%, el pico plasmático se presenta en 1.2 horas luego de la ingestión. Se metaboliza fundamentalmente por la vía CYP3A4, se excreta por vía urinaria y fecal en alrededor de un 50% respectivamente dependiendo la persona (25).

Posología

Se administra por vía oral 25 mg cada día; en posmenopáusicas se debe tomar hasta que se presente progresión tumoral. Según los últimos estudios se puede dar como terapia profiláctica en mujeres con alto riesgo sobre todo genético, en dosis similar por un tiempo de 5 años (25).

REACCIONES ADVERSAS DEL EXEMESTANO

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Trastornos gastrointestinales	Trastornos del sistema nervioso
Misceláneos	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Infecciones e infestaciones	Trastornos vasculares
Trastornos psiquiátricos	Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento

Fuente: VigAccess Uppsala Monitoring Centre
WHO Collaboring Centre of International Drug
Monitoring 2015 Enero 2018

INHIBIDORES NO ESTEROIDALES

ANASTRAZOL

Mecanismo de acción

Se une en forma competitiva y específica con el hem de CYP19 de la aromatasa, con esto genera una inhibición reversible (26).

Farmacocinética y farmacodinamia

Posee una vida media de 50 horas. El pico plasmático se produce a las 2 horas si se ingiere en ayunas y a las 5 horas si se ingiere con comida. El porcentaje de unión con las proteínas plasmáticas es de un 40%. Se metaboliza fundamentalmente en el hígado por procesos de desalquilación, hidroxilación y glucoronidación en un 85%, produciendo un metabolito inactivo, el triazol; como dato importante genera inhibición en la enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, sin embargo este efecto no se evidencia en dosis habituales. Es dializable y se elimina por vía urinaria en un 10% el resto de la eliminación es fecal (26).

Posología

Para cáncer de seno en mujeres posmenopáusicas en estado avanzado: 1 mg vía oral cada día hasta presentar progresión tumoral, en estadios tempranos se administra la misma dosis por un lapso de 5 años como tratamiento adyuvante. Es importante tomar en cuenta que no requiere reajuste de dosis en insuficiencia hepática moderada (26).

REACCIONES ADVERSAS DEL ANASTROZOL

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Trastornos gastrointestinales	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)
Trastornos vasculares	Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento
Trastornos psiquiátricos	Trastornos oculares
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	

Fuente: VigAccess Uppsala Monitoring Centre WHO Colaboring Centre of International Drug Monitoring 2015 Enero 2018

LETROZOL

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción es similar al de su predecesor. Se une en forma competitiva y específica con el hem de CYP19 de la aromatasa con esto genera una inhibición reversible sin afectar la formación de los cortico esteroides adrenales, de la aldosterona, o de las hormonas tiroideas. Sólo las concentraciones de estradiol en suero se ven afectadas por el letrozol (103).

Farmacocinética y farmacodinamia

Se absorbe por vía gastrointestinal, los alimentos no afectan su absorción. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan en 2-6 semanas y son de 1.5 a 2 veces mayores que las concentraciones medidas después de una sola dosis. Se une poco a las proteínas del plasma y muestra un gran volumen de distribución. Se metaboliza a través del citocromo P450 (CYP) (27).

Específicamente por CYP 3A4 transformando el letrozol en metabolito inactivo carbinol (4,4'-metanol-bisbenzonitrile); la CYP 2A6 produce el mismo metabolito y su análogo cetónico. La excreción urinaria es la principal vía de eliminación (90%). No se requiere reajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada ni en insuficiencia hepática moderada (27).

Posología.

Se administra una dosis de 2.5 mg vía oral cada día. Se suele utilizar como tratamiento adyuvante por 5 años luego del tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas (27).

REACCIONES ADVERSAS DEL LETROZOL

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Trastornos gastrointestinales
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Trastornos vasculares	Trastornos psiquiátricos
Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
	Infecciones e infestaciones

Fuente: VigAccess Uppsala Monitoring Centre WHO Colaboring Centre of International Drug Monitoring 2015 Enero 2018

7. Antiandrógenos

El bloqueo androgénico (BA) es la piedra angular en el tratamiento del cáncer de próstata metastásicos, al incrementar la supervivencia global en los pacientes y retrasar la progresión de la enfermedad así como la aparición de síntomas.

408

Aunque también se emplea en forma coadyuvante a las terapias con intento curativo como la radioterapia externa y braquiterapia en la enfermedad localizada de alto riesgo y localmente avanzada, con el objetivo de hacer más susceptibles a las células neoplásicas. La producción de testosterona es regulada por la hormona luteinizante (LH) y por la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH). El hipotálamo libera la LH-RH, la cual estimula la liberación de LH de la glándula hipófisis. La LH actúa en células específicas de los testículos para producir la mayor cantidad de testosterona en el cuerpo. La mayor parte de los andrógenos restantes la producen las glándulas suprarrenales. En las células de la próstata se unen a los receptores de andrógenos directamente o se convierten en dihidrotestosterona (DHT), la cual tiene una afinidad mayor para unirse a los receptores de andrógenos que la testosterona (28).

Uso de la terapia antiandrogénica:

Hormonoterapia neo adyuvante:

Se plantea el inicio del BA previo al tratamiento curativo (cirugía o radioterapia), con el objeto de reducir el tamaño de la neoplasia para mejorar el pronóstico de la terapia aplicada, y así disminuir los efectos adversos y complicaciones del procedimiento, dado que se ha asociado a un incremento en el periodo libre de enfermedad y a un mejor control local en ambas modalidades. Sin embargo, también se discute que no existen ventajas en cuanto a la supervivencia global en etapas localizadas (28).

En caso de cirugía radical, el patólogo debe considerar los cambios morfológicos inducidos en la pieza quirúrgica por la deficiencia hormonal en la neoplasia, lo que puede dificultar la evaluación de los márgenes quirúrgicos y el compromiso capsular. Considerando lo anterior, algunas guías como las NICE del Reino Unido recomiendan administrar BA por lo menos de tres a seis meses antes de la terapia curativa. El Canadian Uro-Oncology Group recomienda emplearlo hasta por ocho meses previos, al empleo de la radioterapia específica (28)(29).

Hormonoterapia adyuvante:

Está indicada para el cáncer de próstata localmente avanzado, manejado con radioterapia externa como intento curativo. Estudios como el RTOG 85-31 y el EORTC 22863 mostraron una mejoría en la supervivencia global y en la mortalidad específica por este tipo de cáncer. La administración del bloqueo androgénico adyuvante a la radioterapia es variable, y se puede prolongar de dos a tres años posteriores al final de las radiaciones.

La hormonoterapia adyuvante está indicada en pacientes candidatos a prostatectomía radical con ganglios pélvicos positivos, enfermedad tumoral localmente avanzada y enfermedad localizada, de acuerdo con las guías europeas. Esto ha mostrado en diversos meta-análisis un incremento en la sobrevida global a cinco años, en el periodo libre de enfermedad y en el control local en un 80%, enfatizando la supervivencia en pacientes con cáncer de próstata con afección linfática macroscópica (30).

Tanto la castración médica como la quirúrgica reducen la cantidad de andrógenos producidos por el cuerpo.

AFECTOS ADVERSOS DE LA CASTRACIÓN

ÓRGANO/SISTEMA	EFECTO ADVERSO
SEXUAL	Disminución de líbido, disfunción eréctil, ginecomastia
SISTEMA MÚSCULO ESQUELÉTICO	Disminución de masa ósea, fracturas de huesos, disminución de masa muscular y falta de fuerza física
ENDOCRINO	Dislipidemia, resistencia a la insulina, aumento de peso
OTROS	Sofoco, cambios de humor, fatiga

Ya que muchos otros órganos, además de la próstata, usan andrógenos, la castración médica o la quirúrgica pueden tener un rango amplio de efectos secundarios:

Los fármacos que hacen que las glándulas suprarrenales dejen de producir andrógenos producen potencialmente daño hepático.

Los estrógenos evitan la disminución de masa ósea que se observa con otras clases de terapia hormonal, pero aumentan el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares, incluso ataque al corazón y ataque cerebral. Debido a estos efectos secundarios, los estrógenos se usan rara vez hoy como terapia hormonal para el cáncer de próstata.

El hecho de tener terapia hormonal adyuvante después de radioterapia empeora algunos efectos adversos de la radioterapia, especialmente los efectos secundarios sexuales y la astenia (31).

Muchos de los efectos secundarios de la terapia hormonal continua se hacen más fuertes también dependiendo del tiempo que ha estado el hombre en terapia hormonal (31).

LEUPROLIDE

410

Mecanismo de acción

Es un análogo sintético de LHRH. Ejerce su efecto mediante una regulación negativa sobre la cantidad de receptores para LHRH después de un periodo de administración continua, suprimiendo la secreción de LH, testosterona, estrógenos y fosfatasa alcalina plasmática, a través de un proceso de desensibilización (32).

Farmacocinética y farmacodinamia

Los agonistas LHRH tienen la ventaja de ser fármacos que se pueden administrar de forma intermitente. El leuprolide se administra subcutánea o intramuscularmente. El leuprolide subcutáneo se absorbe rápida y completamente con una biodisponibilidad del 94% (32).

Después de una inyección intramuscular, los niveles máximos se alcanzan a las 4 horas. En el caso de inyección de depósito, cada semana se absorbe entre el 20 y el 25% de la dosis administrada. Una vez absorbida, se encuentran elevadas concentraciones del fármaco en el hígado, la glándula pineal, los riñones y los tejidos de la pituitaria. La unión a las proteínas del plasma humano "in vitro" es el 45 %. alrededor de la tercera a cuarta semana.

Se metaboliza a péptidos inactivos más pequeños, metabolito I (pentapeptidina) metabolitos-II y III (tripéptidos) y metabolito IV (dipéptido). En cuanto a la eliminación menos de 5% de una dosis de 3.75 mg fue recuperada en la orina como droga sin metabolizar y como metabolito I (32).

REACCIONES ADVERSAS DEL LEUPROLIDE

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Trastornos del sistema nervioso
Trastornos vasculares	Sistema reproductivo y trastornos mamarios
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Trastornos gastrointestinales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos psiquiátricos
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)	Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento
	Infecciones e infestaciones

Fuente: VigiAccess Uppsala Monitoring Centre
WHO Colaboring Centre of International Drug
Monitoring 2015 Enero 2018

Posología

El leuprolide se administra por vía subcutánea, muestra una potencia 15 a 20 veces mayor que la LHRH endógena.

Se puede utilizar una vez al mes a una dosis de 7.5 mg, cada tres meses a una dosis de 22.5 mg, cada seis meses a una dosis de 45 mg y cada 12 meses a una dosis de 65 mg, en forma de implante subcutáneo.

A la aplicación a nivel local puede existir dolor transitorio, eritema, prurito e induración en el sitio de inserción (108).

FLUTAMIDA

Mecanismo de acción

Anti andrógeno no esteroideo; sus propiedades químicas le confieren menores reacciones adversas y se les han denominado anti andrógeno puros por carecer de la acción pro gestacional, limitándose a ejercer su efecto a nivel del bloqueo del receptor androgénico.

Se han obtenido mayores incrementos en la supervivencia cuando se administran junto con los análogos de LHRH. La monoterapia con este fármaco no supera al bloqueo androgénico total, ya que se ha visto que la asociación de flutamida más agonistas LHRH, incrementa el periodo libre de enfermedad y la supervivencia.

Su empleo más orquiectomía bilateral en la enfermedad metastásica no logra aumentar la supervivencia como lo mostró el estudio realizado por Eisenberg y colaborado-

res, con 700 pacientes tratados con flutamida a dosis de 750 mg más orquiectomía bilateral vs 687 pacientes tratados con orquiectomía bilateral más placebo.

Farmacocinética y farmacodinamia

Tras su efectiva absorción en el tubo digestivo el metabolismo hepático lo transforma a 2 -hidroxi flutamida, que es el metabolito activo que compite por el receptor androgénico, logrando niveles de testosterona alrededor de 6.64 ng/mL a las 12 semanas. La biodisponibilidad absoluta es desconocida. La flutamida se une extensamente a las proteínas del plasma (95%) y parece concentrarse en la próstata.

La flutamida experimenta un metabolismo rápido generando varios metabolitos, y más del 95% de una dosis oral se excreta por los riñones. Debido a su unión a las proteínas la flutamida no se elimina por hemodiálisis (33).

Posología

La dosis recomendada es de 375 a 750 mg cada 24 horas, de preferencia en tres dosis, ya que su biodisponibilidad es corta (cinco a ocho horas, dependiendo de la edad) (33).

La ginecomastia y galactorrea tienen menor incidencia cuando la flutamida se administra junto con análogos LHRH (9% vs 34-42% en monoterapia).

Análisis comparativos con el uso de estos fármacos sobre la función sexual (presencia de erecciones espontáneas diurnas/nocturnas, actividad sexual, erecciones logradas con excitación sexual, orgasmos), mostraron que el descenso de esta función es progresivo y más lento que con la orquiectomía (50% de los pacientes tratados con flutamida son funcionales en el primer año), por lo que tienen la ventaja de mejorar el pronóstico funcional y la calidad de vida si se administran intermitentemente (33).

REACCIONES ADVERSAS DE LA FLUTAMIDA

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Trastornos hepatobiliares
Trastornos gastrointestinales	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos del sistema nervioso
Principio del formulario	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trastornos vasculares
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Trastornos renales y urinarios	Trastornos cardíacos

Fuente: VigAccess Uppsala Monitoring Centre WHO Colaboring Centre of International Drug Monitoring 2015 Enero 2018

NILUTAMIDA

Mecanismo de acción

La nilutamida es un fármaco antiandrógeno no esteroideo, bloquea el efecto de la testosterona a nivel del receptor de andrógenos, con lo cual evita la respuesta androgénica (34).

Farmacocinética y farmacodinamia

Su absorción es rápida y completa, su metabolismo es hepático extenso con formación de metabolitos activos. Su vida media de eliminación es de aproximadamente 59 h; la vida media de eliminación de sus metabolitos es de aproximadamente 126h, se excreta principalmente por la orina (62% y menos del 2% se excreta de forma inalterada), solo un 1-7% se elimina por las heces (34).

Posología

Cáncer de próstata metastásico en adultos: oral: 300 mg una vez al día (comenzando el mismo día o día después de la castración quirúrgica) durante 30 días, seguido de 150 mg una vez al día. Considere la interrupción de la terapia en pacientes con evidencia de progresión de la enfermedad.

Dosificación: deterioro renal. No hay ajustes de dosis provistos en las etiquetas del fabricante.

Dosificación: insuficiencia hepática al inicio del tratamiento: deterioro leve o moderado: no hay ajustes de dosis provistos en las etiquetas del fabricante.

Deterioro severo: el uso está contraindicado.

Hepatotoxicidad durante el tratamiento: ALT > 2 veces el valor normal o ictericia: suspender el tratamiento. No se encuentra aprobado su uso en embarazo y lactancia, ya que no se han realizado estudios en reproducción animal (34).

REACCIONES ADVERSAS DE LA NILUTAMIDA

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
	Trastornos del sistema nervioso
Trastornos gastrointestinales	Trastornos hepatobiliares
Principio del formulario	Trastornos oculares
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Infecciones e infestaciones	Trastornos psiquiátricos
Trastornos de la piel y del TCS	Trastornos musculoesqueléticos y T. conectivo

Fuente: VigAccess Uppsala Monitoring Centre
WHO Collaboring Centre of International Drug
Monitoring 2015 Enero 2018

414

ENZALUTAMIDA

Mecanismo de acción

El fármaco enzalutamida actúa como inhibidor puro de los receptores de andrógenos; a diferencia de otras terapias con fármacos antiandrogénicos, este no tiene efectos agonistas conocidos.

Actúa sobre el receptor de andrógenos inhibiendo la unión de este al ADN, también inhibe la unión del coactivador, por lo cual causa apoptosis celular y disminución del volumen tumoral (35).

Farmacocinética y farmacodinamia

Este fármaco presenta una rápida absorción, presenta unión a proteínas. Por vía parenteral se une en un 97-98% a la albúmina. Su metabolito activo se une en un 95% a proteínas del plasma. Presenta metabolismo hepático a través de CYP2C8 Y CYP3A4.

Alcanza su pico plasmático en aproximadamente una hora; su eliminación varía de 5-8 días, su eliminación es principalmente renal (71%) y una pequeña parte se excreta por las heces (14%) principalmente como metabolito inactivo (35).

Posología

Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración: Oral: 160 mg una vez al día. Se debe ajustar la dosis para inhibidores concomitantes de CYP2C8 fuertes: evite el uso concomitante si es posible.

Si es necesaria la administración concomitante, reduzca la dosis de enzalutamida a 80 mg una vez al día. Si se interrumpe el inhibidor potente de CYP2C8, ajuste la dosis de enzalutamida nuevamente a la dosis utilizada antes del inicio del inhibidor potente de CYP2C8.

Ajuste de dosis para inductores concomitantes de CYP3A4 fuerte: evite el uso concomitante, si es posible. Si es necesaria la administración concomitante, aumente la dosis de enzalutamida a 240 mg una vez al día. Si se interrumpe el inductor potente de CYP3A4, ajuste la dosis de enzalutamida de nuevo a la dosis utilizada antes del inicio del inductor de CYP3A4 fuerte.

Dosificación en falla renal:

Deterioro preexistente de leve a moderado (CrCl 30 a 89 ml / minuto): no es necesario ajustar la dosis inicial.

Insuficiencia grave preexistente (ClCr <30 ml/minuto), incluida la enfermedad renal en etapa terminal (ERFT). No se proporcionan ajustes de dosis en el etiquetado del fabricante (no se ha estudiado).

Dosificación: Insuficiencia hepática. Deficiencia leve, moderada o grave preexistente (clase A, B o C de Child-Pugh). No es necesario ajustar la dosis.

Dosificación

Ajuste por toxicidad: si \geq tiene toxicidad de grado 3 o efectos secundarios intolerables, suspender el tratamiento durante 1 semana o hasta que el / los síntoma (s) mejoren a \leq grado 2, luego reanudar con la misma dosis o reducir la dosis a 120 mg u 80 mg una vez al día, si es necesario.

Convulsiones: interrumpir el tratamiento de forma permanente (35).

REACCIONES ADVERSAS DE LA ENZALUTAMIDA

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Trastornos gastrointestinales
Trastornos del sistema nervioso	
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)	Trastornos del metabolismo y la nutrición

Trastornos psiquiátricos	Trastornos vasculares
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Fuente: VigiAccess Uppsala Monitoring Centre
WHO Collaborating Centre of International Drug
Monitoring 2015 Enero 2018

KETOCONAZOL

416

Mecanismo de acción

Este fármaco puede ser usado en el cáncer de próstata ya que inhibe la síntesis de andrógenos, también posee otros mecanismos de acción, ya que altera la permeabilidad de la membrana en hongos bloqueando la síntesis del citocromo P450, además inhibe la síntesis de triglicéridos y fosfolípidos a los hongos y también inhibe varias enzimas en los hongos provocando aumento de la concentración de peróxido de hidrógeno con la posterior destrucción del hongo (36).

Posología

Cáncer de próstata, avanzado (uso no indicado): oral: 400 mg 3 veces al día (en combinación con hidrocortisona oral) hasta la progresión de la enfermedad.

Dosificación en deterioro renal: no hay ajustes de dosis provistos en las etiquetas del fabricante. Sin embargo, algunos recursos sugieren que no es necesario un ajuste de la dosis en el deterioro de leve a severo. En Enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) que se encuentra en hemodiálisis intermitente: no es necesaria una dosis suplementaria.

Dosificación en insuficiencia hepática. El uso está contraindicado en la enfermedad hepática aguda o crónica. Si ALT > dos veces el valor de referencia o 30% por encima del valor inicial (o si el paciente presenta síntomas), interrumpa el tratamiento y obtenga un panel de función hepática completo. Tras la normalización de la función hepática, puede considerar la reanudación de la terapia si el beneficio supera el riesgo (se ha notificado hepatotoxicidad en la reexposición) (36).

Tras su comercialización se reportaron algunos casos (1%): pus-tulosis exantemática generalizada aguda, insuficiencia adrenocor-tical (≥ 400 mg / día), choque anafiláctico, anafilaxia, angioedema, artralgia, azoospermia, fontanela abultada (lactantes), escalofríos, hepatitis colestásica, cirrosis, disminución de la testosterona plas-mática alterada (800 mg/día), depresión, diarrea, mareos, somno-

lencia, disfunción eréctil (dosis> 200-400 mg/día), fiebre, ginecomastia, dolor de cabeza, anemia hemolítica, insuficiencia hepática, necrosis hepática, hepatitis, hepatotoxicidad, hipertrigliceridemia, reacción de hipersensibilidad, impotencia , aumento de la presión intracraneal (reversible), leucopenia, miopatía, papiledema, fotofobia, intervalo QT prolongado en el ECG, fotosensibilidad cutánea, tendencias suicidas, trombocitopenia (36).

REACCIONES ADVERSAS DEL KETOCONAZOL

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
Trastornos hepatobiliares	Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento
Trastornos gastrointestinales	Trastornos del sistema nervioso
	Trastornos del metabolismo y la nutrición
Infecciones e infestaciones	Trastornos psiquiátricos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Fuente: VigiAccess Uppsala Monitoring Centre
WHO Colaboring Centre of International Drug
Monitoring 2015 Enero 2018

ACETATO DE ABIRATERONA

Mecanismo de acción

Es un inhibidor del citocromo P450 (CYP17A1), el cual impide la síntesis tanto de estrógenos como de andrógenos a partir de su precursor, el colesterol.

Como resultado de esta inhibición potente del CYP17, el acetato de abiraterona elimina la producción de andrógenos en todos los órganos endocrinos, incluidos los testículos, las glándulas suprarrenales y el propio tumor.

La administración de abiraterona reduce la concentración sérica de testosterona a niveles indetectables, cuando se administra con agonistas de la LHRH o con orquiectomía.

El COU-AA-301 que se inició en el 2008 fue un ensayo en fase III en sujetos previamente tratados con docetaxel, aleatorizado y controlado con placebo en 1.195 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración.

En septiembre de 2010, se determinó que los resultados provisionales del ensayo clínico de fase III en pacientes previamente tratados con docetaxel fueron tan exitosos, que habría sido poco ético mantener a la mitad de los participantes en los ensayos con placebo, y todos los pacientes comenzaron a recibir abiraterona. La supervivencia global aumentó en 4,6 meses, según el análisis final de este estudio y fue aprobado por la FDA en abril de 2011 (37).

Farmacocinética y farmacodinamia

El acetato de abiraterona es transformado en abiraterona, luego de la ingesta, siendo las concentraciones plasmáticas del acetato indetectables luego de la absorción (37).

La concentración máxima en el plasma se produce una hora después (37).

Se une extensamente (>99%) a las proteínas del plasma, en particular a la albúmina y a la glicoproteína ácida alfa-1. Se metaboliza en el hígado obteniéndose varios metabolitos, siendo los dos principales circulantes en el plasma humano el sulfato de abiraterona (inactivo) y N-óxido de sulfato de abiraterona (inactivo) (37).

Posología

La dosis recomendada es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos. Se debe administrar junto con prednisona a dosis bajas, de 10 mg al día a las 2 horas. La biodisponibilidad de la abiraterona aumenta cuando el fármaco se administra con la comida. La concentración plasmática máxima aumenta 7 veces, en presencia de una comida pobre en grasa y en promedio 15 veces, con una comida rica en grasas. Como la ingesta de grasas en la comida puede ser variable, para evitar exposiciones variables a la abiraterona se recomienda no comer en las 2 horas previas a la administración.

Pacientes con insuficiencia hepática: no hay datos clínicos de seguridad ni eficacia de dosis múltiples de acetato de abiraterona administrados a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (37).

Otros trastornos pueden ser infarto de miocardio, neuropatía, ostealgia, apoplejía hipofisaria, intervalo QT prolongado en ECG, embolia pulmonar, insuficiencia renal, convulsiones, trastorno del sueño, compresión de la médula espinal, tromboflebitis, necrosis tisular en el sitio de la inyección, ataques isquémicos transitorios, exacerbación del tumor, obstrucción uretral, sequedad vaginal (41).

REACCIONES ADVERSAS DE LA ABIRATERONA

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Misceláneos
Trastornos gastrointestinales	Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Trastornos del metabolismo y la nutrición
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo	Trastornos cardíacos
Infecciones e infestaciones	Trastornos vasculares
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Trastornos renales y urinarios

Fuente: VigAccess Uppsala Monitoring Centre
WHO Collaboring Centre of International Drug
Monitoring 2015 Enero 2018

419

TRIPTOLERINA

Mecanismo de acción

Este fármaco es un análogo agonista de la hormona liberadora de gonadotrofinas. A nivel de ovario y testículos causa disminución de la esteroideogénesis con la consiguiente disminución de LH y FSH. Disminuye los niveles de estrógeno (mujer) y testosterona (hombre).

Tras una administración de largo tiempo, generalmente 2-4 semanas después de iniciado, se produce una disminución sustancial en los niveles de LH y FSH. Cuando este fármaco es usado para reproducción asistida, previene el aumento prematuro de LH en mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada (41).

Posología

Dosificación: adulto

Carcinoma de próstata avanzado: IM: 3.75 mg una vez cada 4 semanas o 11.25 mg una vez cada 12 semanas o 22.5 mg una vez cada 24 semanas.

Dosificación en deterioro renal: no hay ajustes de dosis provistos en las etiquetas del fabricante. Sin embargo, la insuficiencia renal aumenta la exposición sistémica a triptorelina.

Dosificación en insuficiencia hepática: no se proporcionan ajustes de dosis en el etiquetado del fabricante. Sin embargo, la insuficiencia hepática aumenta la exposición sistémica a triptorelina (41).

Efectos Adversos

Tras la comercialización del fármaco se reportaron casos de shock anafiláctico, anafilaxia, angioedema, obstrucción del flujo vesical, visión borrosa, accidente cerebrovascular, shock circulatorio, trombosis venosa profunda, dispareunia, exacerbación de la depresión, hematuria, reacción de hipersensibilidad, aumento del apetito, dolor de las extremidades (41).

REACCIONES ADVERSAS DE LA TRIPTOLERINA

420

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Trastornos vasculares	Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento
Sistema reproductivo y trastornos mamarios	
Trastornos psiquiátricos	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Trastornos del sistema inmunológico	Infecciones e infestaciones

Fuente: VigiAccess Uppsala Monitoring Centre
WHO Collaboring Centre of International Drug
Monitoring 2015 Enero 2018

8. Ablación tiroidea

El cáncer de tiroides es un cáncer que según el Registro Nacional de Tumores, se encuentra en un franco incremento en su incidencia en nuestra población, sobre todo en la femenina. El último reporte de esta institución lo ubica en el segundo lugar después del cáncer de mama y por delante del cáncer de cérvix.

Esto ha determinado un gran interés en su manejo, si bien las recomendaciones y guías de manejo por parte de la NCCN han determinado la cirugía, la terapia con Yodo 131 y la radioterapia como las opciones terapéuticas principales, hay también registros de posibilidad terapéutica con el uso de levotiroxina en el caso de cáncer de tiroides, lo cual detallaremos a continuación, así como haremos un leve recorrido por el uso de Yodo 131 (115).

TSH RECOMBINANTE

Su uso es especialmente importante en el seguimiento y control de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. El cáncer diferenciado de tiroides, constituido por los tumores foliculares y papilares, engloba a la mayoría de neoplasias malignas que afectan a la glándula tiroides. Se debe tomar en cuenta que este tipo de tumores, por lo general, presentan un crecimiento lento, por lo cual permiten varios años de supervivencia tras su diagnóstico.

Antes de la llegada de la TSH recombinante, la cual es producida por tecnología de ADN recombinante, se realizó pruebas con TSH obtenida de diferentes maneras con varios resultados adversos; por ejemplo la TSH bovina trajo efectos adversos como reacciones alérgicas, e incluso se observó que su uso producía disminución en su potencia por la producción de anticuerpos neutralizantes, no solo para la TSH bovina, sino también para la TSH humana.

La llegada de la TSH producida por ADN recombinante mejoró los resultados, ya que su uso no presentó los efectos adversos mencionados anteriormente. La TSH humana obtenida bajo técnica de ADN recombinante se comercializa con el nombre de Thyrogen y es distribuida y comercializada por Genzyme (39).

Posología

Viene en forma de kit, este contiene dos viales, de 1.1 mg esterelibres, no contienen pirógenos y son liofilizados; estos se deben reconstituir con 1.2 ml de agua estéril. La dosis una vez que esté reconstituida es de 1 ml que contiene 0.9 mg de tirotropina alfa, que se debe administrar en forma intramuscular a nivel de glúteo. La pauta que se debe seguir es administrar una dosis al día durante dos días consecutivos, en el tercer día (24h después de la última dosis) se administra el I. Tras 72 horas después de la última dosis de Thyrogen es el momento adecuado para obtener una muestra de suero y medir TG (39-40).

422

LEVOTIROXINA

La levotiroxina tiene un efecto semejante a la hormona natural de la tiroides: se transforma en T3 en los órganos periféricos y, al igual que la hormona endógena, desarrolla su acción en los receptores T3. El organismo es incapaz de diferenciar entre levotiroxina endógena y exógena.

Tomar hormona tiroidea también puede ayudar a prevenir que algunos cánceres de tiroides regresen. La glándula pituitaria regula la función tiroidea normal.

La pituitaria produce una hormona, la hormona estimulante de tiroides (TSH), que hace que la glándula tiroides produzca hormona tiroidea para el cuerpo. La TSH también promueve el crecimiento de la glándula tiroidea y probablemente de las células cancerosas de la glándula tiroides. El nivel de TSH, a su vez, es regulada por la cantidad de hormona tiroidea que hay en la sangre. Si el nivel de hormona tiroidea es bajo, la pituitaria produce más TSH. En caso de que el nivel de esta hormona sea alto, no se necesita tanta TSH, por lo tanto la pituitaria produce menos de ésta (38).

Por lo tanto administrar dosis más altas de lo normal de hormona tiroidea puede mantener los niveles de TSH muy bajos. Esto puede desacelerar el crecimiento de cualquier célula cancerosa remanente y reducir la probabilidad de que algunos cánceres de tiroides (especialmente cánceres de alto riesgo) regresen (38)(42).

Actualmente está reservada para las personas con cánceres de tiroides diferenciados, que tienen un alto riesgo de recurrencia (38)(42).

Posología

100-200 mcg/día vía oral o según sea necesario y tolerado para suprimir la TSH y prevenir nuevo crecimiento tiroideo.

El objetivo de la terapia hormonal inicial es:

Pacientes con alto riesgo de recurrencia: TSH < 0,1 mUI/L, con hormonas periféricas siempre dentro del rango normal.

Riesgo intermedio de recurrencia: TSH < 0,1 mUI/L, con hormonas periféricas siempre dentro del rango normal.

Bajo riesgo de recurrencia: TSH entre 0,1- 0,5 mUI/L, con hormonas periféricas siempre dentro del rango normal.

Muy bajo riesgo de recurrencia: TSH en rango normal, por debajo de 2 mUI/L.

423

Objetivo de la terapia hormonal durante el seguimiento:

Luego de evaluar la respuesta al tratamiento inicial (dentro de los primeros 2 años):

Para pacientes en remisión:

Alto riesgo: mantener TSH < 0.1 mUI/L por 3-5 años.

Riesgo intermedio: mantener TSH < 0.1 mUI/L por 3-5 años.

Bajo riesgo: mantener TSH < 2 mUI/L.

Muy bajo riesgo: mantener TSH < 2 mUI/L.

Para pacientes con persistencia bioquímica y/o estructural:

Mantener TSH suprimida, cualquiera sea el riesgo de recurrencia.

Se debe tener siempre en cuenta el riesgo de recurrencia, asociado al riesgo de provocar un efecto adverso por la terapia hormonal supresora y, de acuerdo con esto, decidir el impacto de cada una de las dos situaciones para tomar decisiones con los pacientes (42)(43).

Los pacientes que presentan un riesgo elevado de sufrir un evento adverso por la terapia hormonal supresora incluyen individuos con enfermedad cardiovascular demostrada (fibrilación auricular u otras arritmias, dilatación auricular), antecedentes de accidente cerebrovascular, antecedentes de insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, y/o pacientes muy ancianos, entre otros (43).

Efectos secundarios

Los efectos secundarios vienen dados como consecuencia del exceso de levotiroxina lo que semeja un estado de hipertiroidismo. Ante esto se debe tomar en cuenta la posibilidad de generar una tormenta tiroidea o crisis hipertiroidea, la cual, si bien es infrecuente con el monitoreo adecuado, menos del (3%), es importante considerarla (43).

TERAPIA CON YODO RADIOACTIVO I 131

424

Como sabemos el yodo es un sustrato fundamental utilizado por las células tiroideas para la generación de hormonas. Generalmente el tejido tiroideo, benigno o maligno, con capacidad de producir hormonas tiroideas, es capaz de captar y metabolizar el yodo estable y sus isótopos radioactivos. En base a este conocimiento o al conocimiento del daño que genera la radiación sobre las células del cuerpo y las células tumorales, gracias al efecto destructivo sobre el material genético (puentes de hidrógeno en la doble cadena de DNA), se plantea esta terapia como uno de los puntales en la terapéutica del cáncer tiroideo. Una de las principales ventajas es que la radiación ionizante en forma de partículas β de alta energía emitidas por la desintegración del yodo-131, que ocasiona muerte celular en un período de semanas a meses después de su administración, es, que es localizada únicamente en los tejidos que absorben el yodo radiactivo (tejido tiroideo normal y tumoral), esto debido a que las partículas beta se atenúan con facilidad y no generan mayor efecto sobre el resto de tejidos del cuerpo (44).

El 90% de todos los carcinomas tiroideos son bien diferenciados y tienen la propiedad de captar el yodo 131, lo que los hace susceptibles de tratamiento con terapia ablativa con este isótopo, después de tratamiento quirúrgico (44).

La mayoría de los carcinomas tiroideos no diferenciados no captan el yodo radioactivo y por lo tanto no son susceptibles de recibir tratamiento ablativo con yodo.

Manejo terapéutico

Luego de la tiroidectomía total o subtotal, debe hacerse un rastreo corporal total con yodo 131 a las 4-6 semanas después, con privación de la terapia hormonal de reemplazo para que ocurra estimulación endógena de la TSH, que debe ser mayor de 30 mUI/ml. Para el rastreo se administran 2-3 m Ci de yodo 131 y se realizan imágenes de cuerpo entero a las 48-72 horas. El uso de más de 3 m Ci de yodo podría ocasionar aturdimiento del tejido tiroideo residual, con falsos negativos (44).

Si el rastreo es negativo, al paciente se vigila. Si el rastreo es positivo se debe determinar si la positividad es en el lecho tiroideo o residuo tiroideo, o si esta positividad se asocia con metástasis.

En el primer caso: se da una dosis de 80 a 100 m Ci de yodo 131.

En el segundo caso es fundamental determinar si son metástasis a distancia o locales

- Metástasis locales: se da una dosis de 100 a 120 m Ci de yodo 131.
- Metástasis a distancia: se da una dosis de 150 a 200 m Ci de yodo 131.

Cuidados durante la terapia con yodo radioactivo

El yodo radioactivo debe ser manejado en un departamento especializado para su efecto y debe ser administrado por profesionales con entrenamiento y conocimiento en radiaciones ionizantes, médicos nucleares, médicos radioncólogos y físicos médicos. Siempre se debe contar con oficiales de protección radiológica que vigilen se cumplan las normas técnicas y que se estén llevando a cabo los protocolos (45).

El paciente permanecerá aislado en habitaciones para el efecto por el tiempo necesario hasta que la radiación baje a niveles aceptables, posteriormente pasará a un periodo de aislamiento domiciliario relativo mientras los niveles de radiación continúan descendiendo, hay que prestar principal atención en familiares niños y embarazadas (45).

Efectos secundarios

EFECTOS ADVERSOS DEL YODO RADIOACTIVO	
EFEECTO ADVERSO	%
Náusea	20
Vómito	15
Cefalea	25
Decaimiento y malestar inespecífico	15
Tiroiditis	2
Tormenta tiroidea	2

9. Bibliografía

1. OMS. Hormonas y antihormonas. [Online]; 2004 [cited 2017 January. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/12.3.html>.
2. Twycross R. Pub Med (The risks and benefits of corticosteroids in advanced cancer). [Online]; 1994 [cited 2017 January. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7811399>.
3. Clark M, Finkel R, Rey J, Whalen K. Farmacología. Quinta Edición ed. Philadelphia: The Point; 2012.
4. Katzung B, Masters S, Trevor A. Farmacología Básica y Clínica. Décimosegunda Edición ed. San Francisco : MC GRAW HILL; 2012.
5. Horton T, Steuber P. Up To Date (Overview of the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents). [Online]; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-acute-lymphoblastic-leukemia-in-children-and-adolescents?source=search_result&search=leucemia&selectedTitle=6~150.
6. Nieman L. Up To Date (Pharmacologic use of glucocorticoids). [Online]; 2017 [cited 2017 February. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-use-of-glucocorticoids?source=search_result&search=glucocorticoids&selectedTitle=2~150.
7. Shaikh S, Verma H, Yadav N, Jauhari M, Bullangowda J. Applications of Steroid in Clinical Practice: A Review. [Online]; 2012 [cited 2017 January. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2012/985495/>.
8. Rajkumar V. Up To Date (Selection of initial chemotherapy for symptomatic multiple myeloma). [Online]; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/selection-of-initial-chemotherapy-for-symptomatic-multiple-myeloma?source=search_result&search=mieloma%20multiple%20dexametasona&selectedTitle=1~150.
9. Up To Date Lixicomp. Dexamethasone (systemic): Drug information. [Online]; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/dexamethasone-systemic-drug-information?source=see_link.
10. Up To Date. Hydrocortisone (systemic): Drug information. [Online]; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hydrocortisone-systemic-drug-information?source=search_result&search=Hydrocortisone%20Drug%20Information&selectedTitle=1~148.
11. Up To Date. Methylprednisolone: Drug information. [Online]; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/methylprednisolone-drug-information?source=search_result&search=methylprednisolone%20drug%20information&selectedTitle=1~150.
12. Up To Date. Prednisone: Drug information. [Online]; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/prednisone-drug-information?source=search_result&search=prednisone%20drug%20information&selectedTitle=1~150.
13. Goldstein B, Goldstein A. Up To Date (General principles of dermatologic therapy and topical corticosteroid use). [Online]; 2016 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-dermatologic-therapy-and-topical-corticosteroid-use?source=search_result&search=corticoids%20topic&selectedTitle=1~150.

14. Plaxe S, Mundt A. Up To Date (Approach to adjuvant treatment of endometrial cancer). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-adjuvant-treatment-of-endometrial-cancer?source=search_result&search=cancer%20de%20endometrio&selectedTitle=2~150.
15. Up To Date Lexicomp. Medroxyprogesterone acetate: Drug information. [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/medroxyprogesterone-acetate-drug-information?source=search_result&search=medroxiprogesterona&selectedTitle=1~150.
16. Up To Date Lexicomp. Megestrol acetate: Drug information. [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/megestrol-acetate-drug-information?source=search_result&search=Megestrol&selectedTitle=1~66.
17. Up To Date Lexicomp. Hydroxyprogesterone caproate: Drug information. [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hydroxyprogesterone-caproate-drug-information?source=search_result&search=hidroxiprogesterona&selectedTitle=1~50.
18. Ma C, Dickler M. Up To Date (Treatment approach to metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: Endocrine therapy). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-approach-to-metastatic-hormone-receptor-positive-her2-negative-breast-cancer-endocrine-therapy?source=search_result&search=estrogeno%20y%20androgenos&selectedTitle=10~150.
19. Hayes D. Up To Date (Systemic treatment for metastatic breast cancer: General principles). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/systemic-treatment-for-metastatic-breast-cancer-general-principles?source=see_link.
20. Chen W. Up To Date (Selective estrogen receptor modulators and aromatase inhibitors for breast cancer prevention). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/selective-estrogen-receptor-modulators-and-aromatase-inhibitors-for-breast-cancer-prevention?source=search_result&search=antiestrogenos&selectedTitle=1~150.
21. Up To Date Lexicomp. Tamoxifen: Drug information. [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/tamoxifen-drug-information?source=search_result&search=tamoxifeno&selectedTitle=1~150.
22. Up To Date. Toremifene: Drug information. [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/toremifene-drug-information?source=search_result&search=toremifeno&selectedTitle=1~15.
23. Up To Date. Fulvestrant: Drug information, Lexicomp. [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/fulvestrant-drug-information?source=search_result&search=fulvestrant&selectedTitle=1~18.
24. Rang H, Ritter J, Flower R. Rang y Dale. Farmacologia. Octava Edicion ed.: EL SEVIER ; 2016.
25. Up To Date. Exemestane: Drug information. [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/exemestane-drug-information?source=search_result&search=exemestano&selectedTitle=1~26.
26. Up To Date, Lexicomp. Anastrozole: Drug information. [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/anastrozole-drug-information?source=search_result&search=anastrozol&selectedTitle=1~53.
27. Up To Date, Lexicomp. Letrozole: Drug information. [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available

from: https://www.uptodate.com/contents/letrozole-drug-information?source=search_result&search=letrozol&selectedTitle=1~66.

28. Lee R, Smith M. Up To Date (Initial systemic therapy for castration-sensitive prostate cancer). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-castration-sensitive-prostate-cancer?source=search_result&search=antiandrogenos&selectedTitle=1~140.

29. Klein E, Ciezki J. Up To Date (Initial approach to low- and very low-risk clinically localized prostate cancer). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/initial-approach-to-low-and-very-low-risk-clinically-localized-prostate-cancer?source=search_result&search=antiandrogenos&selectedTitle=7~140.

30. Klein E. Up To Date (Prostate cancer: Risk stratification and choice of initial treatment). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/prostate-cancer-risk-stratification-and-choice-of-initial-treatment?source=search_result&search=cancer%20de%20prostata&selectedTitle=1~150.

31. Smith M. Up To Date (Side effects of androgen deprivation therapy). [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/side-effects-of-androgen-deprivation-therapy?source=search_result&search=castracion%20quimica&selectedTitle=2~150.

32. Up To Date, Lexicomp. Leuprolide: Drug information. [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/leuprolide-drug-information?source=search_result&search=leuprolide&selectedTitle=1~73.

33. Up To Date, Lexicomp. Flutamide: Drug information. [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/flutamide-drug-information?source=search_result&search=flutamida&selectedTitle=1~31.

34. Up To Date, Lexicomp. Nilutamide: Drug information. [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/nilutamide-drug-information?source=search_result&search=nilutamida&selectedTitle=1~8.

35. Enzalutamide: Drug information. [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/enzalutamide-drug-information?source=search_result&search=enzalutamida&selectedTitle=1~148.

36. Up To Date, Lexicomp. Ketoconazole (systemic): Drug information. [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ketoconazole-systemic-drug-information?source=search_result&search=ketoconazole&selectedTitle=1~148.

37. Up To Date. Abiraterone Drug information. [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/abiraterone-drug-information/print?source=search_result&search=abiraterona&selectedTitle=1~17.

38. American Cancer Society. Cáncer de Tiroides. [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides.html>.

39. Rodríguez J. La TSH humana recombinante (rhTSH) en el control y seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides: más cerca del objetivo. [Online].; 1999 [cited 2017 January. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-medicina-nuclear-e-125-articulo-la-tsh-humana-recombinante-rhtsh--13011764>.

40. Jiménez J, García J, Delgado A, Guilar I, Martínez M, Ortega S, et al. Aplicación de la TSH humana recombinante en el protocolo diagnóstico del cáncer diferenciado de tiroides. [Online].; 2005 [cited 2017 January. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-medicina-nuclear-e-125-articulo-aplicacion-tsh-humana-recombinante-el-13073786>.
41. Up To Date, Lexicomp. Triptorelin: Drug information. [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/triptorelin-drug-information?source=search_result&search=triptorelina&selectedTitle=1~15.
42. Tuttle M. Differentiated thyroid cancer: Overview of management. [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/differentiated-thyroid-cancer-overview-of-management?source=search_result&search=ablacion%20tiroidea&selectedTitle=6~150.
43. Up To Date, Lexicomp. Levothyroxine: Drug information. [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/levothyroxine-drug-information?source=search_result&search=levotiroxina&selectedTitle=1~115.
44. American Cancer Society. Radioterapia con yodo radiactivo para el cáncer de tiroides. [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/tratamiento/yodo-radioactivo.html>.
45. Tuttle M. Differentiated thyroid cancer: Radioiodine treatment. [Online].; 2017 [cited 2017 January. Available from: https://www.uptodate.com/contents/differentiated-thyroid-cancer-radioiodine-treatment?source=search_result&search=yodo%20radiactivo&selectedTitle=3~150.

OTRAS LECTURAS RECOMENDADAS

- 1.- Levi F, Lucchini F, Negri E, et al. The fall in breast cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer*. 2001 Jul;37(11):1409-12.
- 2.- Jordan VC. Is tamoxifen the Rosetta stone for breast cancer? *J Natl Cancer Inst*. 2003 Mar 5;95(5):338-40.
- 3.- Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998 May 16;351(9114):1451-67.
- 4.- The ATAC trialists' group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 22;359(9324):2131-9.
- 5.- Buzdar A, on behalf of the ATAC trialists' group. The ATAC trial in postmenopausal women with early breast cancer – updated efficacy results based on a median follow-up of 47 months. *Proc San Antonio Breast Cancer Symposium*. *Breast Ca Res Treat* 2002, 13.
- 6.- Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2002. *J Clin Oncol*. 2002 Aug 1;20(15):3317-27.
- 7.- Brawer MK. Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *Rev Urol* 2006;8(Suppl 2):S35-47.
- 8.- Tindall DJ, Rittmaster RS. The Rationale for Inhibiting 5 α Reductase Isoenzymes in the Prevention and Treatment of Prostate Cancer. *J Urol* 2008;179(4):1235-1242.
- 9.- Studer UE, Collette L, Whelan P, et al. Using PSA to Guide Timing of Androgen Deprivation in Patients with T0-4 N0-2 M0 Prostate Cancer not Suitable for Local Curative Treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008;53(5):941-949.
- 10.- Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1868-1876.
- 11.- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. Guía de la EAU Sobre el Cáncer de Próstata. Parte II: Tratamiento del Cáncer de Próstata Avanzado, Recidivante y Resistente a la Castración. *Actas Urol Esp* 2011;35(10):565-579.
- 12.- Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. Guía de la EAU Para el Cáncer de Próstata. *Actas Urol Esp* 2009;33(2):113-126.
- 13.- Droz JP, Balducci L, Bolla M, et al. Management of Prostate Cancer in Older Men: Recommendations of a Working Group of the International Society of Geriatric Oncology. *BJU Int* 2010;106(4):462-469.

17

Karina Zurita
Glenda Cañarejo
Estefanía Ramos
Patricio Hidalgo Dillón
Luis Soria
Verónica Polit
Jaime Palacios Salazar
Janina Lascano Aguirre
Alexandra Pallo Suntaxi
Jorge Pilco
Edwin Cevallos
Ruth Centeno Pilaguano

Agentes adyuvantes en oncología

Parte 1

ANTIEMÉTICOS EN ONCOLOGÍA

1. Introducción

El vómito es uno de los efectos adversos más comunes asociado al tratamiento de quimioterapia, en décadas pasadas, junto con la alopecia representaban la causa más importante de suspensión del tratamiento. Cuando no se trata adecuadamente da lugar a diversos trastornos como la malnutrición, deshidratación y alcalosis metabólica y si se torna incoercible puede degenerar en el Síndrome de Mallory Weis.

El descubrimiento de las propiedades antitéticas de algunos medicamentos y el desarrollo de nuevos fármacos y sobre todo con la combinación entre varios de ellos, hacen posible la terapia antitumoral.

Fisiopatología del vómito

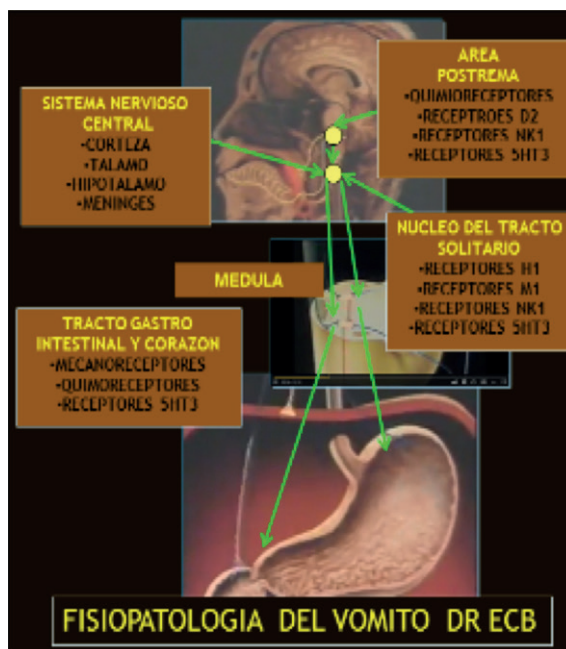
La emesis es un proceso complejo coordinado por el centro del vómito, el cual está situado en el área reticular lateral del bulbo raquídeo, que recibe estímulos que provienen del aparato vestibular, estímulos de posición o irritativos a través del VIII par craneal.

Aferencias excitadoras periféricas a través del simpático o el vago, como consecuencia de la distensión o irritación del tubo digestivo u otras vísceras.

El córtex o sistema límbico

Estímulos químicos recibidos en el área postrema.

Los vómitos producidos por fármacos ya sean parenterales u orales se atribuyen al estímulo del área postrema y mediada por diversas vías aferentes como el nervio vago y frénico. Esto sumado a la inervación raquídea de los músculos abdominales dan lugar a la expulsión del contenido gástrico por la boca.



Efecto emetizante de los citostáticos

El citostático con mayor efecto emetizante es el cisplatino, seguido de la dacarbazina, las antraciclinas y las nitrosoureas, siendo los alcaloides de la vinca y los antimetabolitos los menos emetizantes. El uso de estos medicamentos y sus combinaciones aumenta la incidencia y severidad del vómito. A continuación ver la siguiente tabla sobre el riesgo emetogénico de los citostáticos.

ANTINEOPLÁSICOS Y DOSIS

Riesgo emetógeno alto (90%)	Riesgo emetógeno bajo (10-50%)	Riesgo emetógeno mínimo (< 10%)
<p>Combinación con doxorrubicina o epirrubicina + ciclofosfamida</p> <p>Doxorrubicina > 60 mg/m²</p> <p>Epirrubicina > 90 mg/m²</p> <p>Carmustina > 250 mg/m²</p> <p>Ifosfamida ≥ 10 g/m²</p> <p>Cisplatino 50 mg/m²</p> <p>Mecloretamina</p> <p>Ciclofosfamida < 1 500 mg/m²</p> <p>Estreptozotocina</p> <p>Dacarbazina</p>	<p>Amifostina <300 mg</p> <p>Metotrexato >50 mg/m² y <250 mg/m²</p> <p>Aldesleucina <12 millones UI/m²</p> <p>Mitomicina</p> <p>Cabazitaxel</p> <p>Mitoxantrona</p> <p>Citarabina (dosis baja) 100-200 mg/m²</p> <p>Paclitaxel</p> <p>Docetaxel</p> <p>Paclitaxel/albúmina</p> <p>Doxorrubicina (liposómica)</p> <p>Pemetrexed</p> <p>Etopósido</p> <p>Pentostatina</p> <p>5-fluorouracilo</p> <p>Pralatrexato</p> <p>Floxuridina</p> <p>Romidepsina</p> <p>Gemcitabina</p> <p>Tiotepa</p> <p>Interferón alfa >5 / <10 millones de UI/m²</p> <p>Topotecán</p>	<p>Alentuzumab</p> <p>Interferón alfa ≤ 5 millones de UI/m²</p> <p>Asparaginasa</p> <p>Metotrexato ≤50 mg/m²</p> <p>Bevacizumab</p> <p>Nelarabina</p> <p>Bleomicina</p> <p>Panitumumab</p> <p>Bortezomib</p> <p>Pegaspargasa</p> <p>Cetuximab</p> <p>Peginterferón</p> <p>Cladribina (2 clorodesoxiadenosina)</p> <p>Rituximab</p> <p>Citarabina <100 mg/m²</p> <p>Temsirolimus</p> <p>Decitabina</p> <p>Trastuzumab</p> <p>Denileucina diftitox</p> <p>Valrubicina</p> <p>Desrazoxano</p> <p>Vinblastina</p> <p>Fludarabina</p> <p>Vincristina</p> <p>Vinorelbina</p>

2. Bases farmacológicas para el tratamiento antiemético

La prevención del vómito inducido por quimioterapia consiste en interrumpir el arco reflejo emético. La identificación de los neurotransmisores y receptores implicados en dicho mecanismo proporciona las claves para su tratamiento. Los receptores dopaminérgicos D2 se encuentran en el área postrema, por lo que el uso de dichos fármacos a este nivel ha sido útil para el tratamiento de vómito por citostáticos.

Los receptores muscarínicos colinérgicos e histaminérgicos H1 se hallan presentes en grandes concentraciones en estructuras muy ligadas al centro del vómito (núcleo del tracto solitario, núcleo motor dorsal del vago) y existen sinopsis colinérgicas e histaminérgicas en la transmisión desde el aparato vestibular hacia el centro del vómito que utilizan la vía del cerebelo.

Los vómitos inducidos por quimioterapia podrían estar mediados por la liberación de serotonina desde las células enterocromafines del intestino delgado. Estas células, dañadas por la acción citotóxica de los agentes antineoplásicos liberarían serotonina, que a la vez estimulan a los receptores 5HT3 situados en las fibras aferentes viscerales del tubo digestivo, originando estímulos excitadores a través del vago y simpático intestinales, alcanzando el centro del vómito y desencadenando la emesis. A su vez, la serotonina liberada podría estimular, por vía hematógena los receptores 5HT3 presentes en el área postrema, produciendo estímulos excitadores en el centro del vómito.

3. Clasificación de los medicamentos antieméticos

ANTAGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Fenotiazinas

Actúan como antagonistas dopaminérgicos a nivel del área postrema. Ejemplos de este grupo son flufenazina, tietilperazina, proclorperazina y clorpromazina. Sus principales efectos adversos son los síntomas extrapiramidales y sedación.

Butirofenonas

Antagonistas dopaminérgicos de gran eficacia, tienen menor efecto extrapiramidal y sedativo. Pueden producir agitación y acatisia. En este grupo se encuentran el haloperidol y el droperidol.

Metoclopramida

Antagonista dopaminérgico, también tiene efecto en el aparato gastrointestinal como proquinético y de esta manera es útil en el reflujo gastrointestinal y en el tratamiento del vómito. Tiene importantes efectos extrapiramidales y menor efecto sedativo, lo que le hace participar como segunda línea de elección para náusea y el vómito inducidos por quimioterapia. Su uso es de importancia, cuando se utiliza en asociación con otros fármacos.

ANTIISTAMÍNICOS

Funcionan al bloquear el receptor de histamina H1, y son eficaces en muchas condiciones que incluyen náuseas por vértigo, emesis gravídica y náusea y vómito inducidos por quimioterápicos. En este grupo encontramos ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, prometazina e hidroxicina.

CORTICOIDES

Se desconoce su mecanismo de acción, pero se sugiere la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Dosis altas o su combinación con otros agentes como antagonistas del receptor 5HT3 o metoclopramida, ya que potencian su efecto, dan fe del papel de los corticoides en el tratamiento del vómito inducido por quimioterápicos. De igual manera su papel en la prevención de la emesis retardada es destacable, por lo que constituye un grupo farmacológico de gran interés en dicha situación. En este grupo se mencionan dexametasona y metilprednisolona, siendo la primera de mayor eficacia en regímenes combinados.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT

Estos bloquean los receptores de serotonina a nivel del sistema nervioso central y en el tracto gastrointestinal. De este modo, pueden ser usados para tratar náuseas y vómitos post-operatorios y provocados por medicamentos. Son los medicamentos más empleados en las dos últimas décadas. Algunos ejemplos de esta familia son el ondansetrón, granisetron, tropisetron, dolasetron y, más recientemente, palonosetrón.

Al administrarles en dosis altas son equivalentes en términos de eficacia y seguridad, independientemente de su vía de administración. En la práctica clínica, el uso en asociación de palonosetrón inyectable con dexametasona, ha demostrado eficacia en emesis tardía.

BENZODIAZEPINAS

Pueden ser útiles al adicionarse a otros fármacos. Se las usa frecuentemente como ansiolíticos para reducir el vómito y náusea inducidos por quimioterápicos de manera anticipada, así como en pacientes con emesis refractaria y de aparición súbita.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE NEUROKININA 1

El primer antagonista del receptor de neurokinina 1 (NK1RA) fue aprobado en el 2003, con el nombre de aprepitant. Existen muchos fármacos en este grupo, de los cuales el aprepitant es el más usado, mientras que casopitant y netupitant se encuentran bajo investigación. El aprepitant ejerce su acción antiemética por medio de la inhibición de la sustancia P en los sistemas nerviosos central y periférico. El aprepitant se administra oralmente y –como el fosaprepitant– por vía intravenosa. Se ha probado su administración combinada con un antagonista del receptor de serotonina cinco (5HT3 RAs) de reciente desarrollo (palonosetrón) más dexametasona, o únicamente combinado con dexametasona, lo que permite usar sólo la mitad de la dosis de ésta, ya que el aprepitant duplica el ABC (area bajo la curva) de la dexametasona. Los regímenes que incluyen aprepitant han demostrado reducir significativamente la emesis aguda y tardía en pacientes que reciben quimioterapias alta y moderadamente eméticas, en comparación con la combinación de 5HT3 RAs+ dexametasona. Cuando el aprepitant se combina con dexametasona y palonosetrón ha mostrado alcanzar niveles importantes de control emético.

4. Principales esquemas en el manejo de náusea y vómito inducidos por quimioterápicos

ANTES DE LA QUIMIOTERAPIA

441

Antagonistas de serotonina (5HT): d 3

- Dolasetrón 100 mg VO o 1.8 mg/kg o 100 mg IV día 1 o
 - Granisetrón 2mg VO o 1 mg PO BID, o 0.01 mg/kg(max. 1 mg) IV/día 1 o
 - Ondansetrón 16-24 mg PO u 8-24 mg (máx. 32 mg/día) IV / día 1 o
 - Palonosetrón 0.25 mg IV sólo en el día 1
- + Esteroide
- Dexametasona 12 mg VO o IV en día 1, más 8 mg VO (Decorex 8 mg), días 2-4 (excepto en pacientes cuyo esquema de tratamiento antineoplásico incluye esteroides) o
 - Prednisona VO 25 mg a juicio del médico +
- Antagonista de neurocinina 1
- Aprepitant 125 mg VO/día 1, más 80 mg VO días 2-3
- ± lorazepam 1 mg a criterio del médico VO la noche anterior a quimioterapia ± bloqueador H2 o inhibidor de la bomba de protones.

FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA NÁUSEA Y EL VÉRTIGO

Los antieméticos sólo deben prescribirse si se conoce la causa del vómito porque, por lo demás, pueden retrasar el diagnóstico, sobre todo en pediatría. Los antieméticos son innecesarios y, a veces, perjudiciales cuando se puede tratar la causa, por ejemplo, la cetoacidosis diabética o la intoxicación por sobredosis de digoxina o de antiepilépticos.

Si está indicado el tratamiento con un fármaco antiemético, éste se escogerá según la causa del vómito.

Los antihistamínicos son eficaces frente a las náuseas y vómitos producidos por muchos trastornos diferentes. No hay pruebas de que ningún antihistamínico ofrezca mejores resultados que los demás, si bien la duración de sus efectos en la incidencia de las reacciones adversas (somnolencia y efectos antimuscarínicos) difieren.

Las fenotiazinas son antagonistas de la dopamina, que actúan por vía central bloqueando la zona de activación de los quimiorreceptores. Son de especial interés en la profilaxis y tratamiento de las náuseas y vómitos asociados con las enfermedades neoplásicas difusas, la enfermedad por radiación y la emesis causada por fármacos como los opioides, los anestésicos generales y los citotóxicos. La proclorperazina, la perfenazina y la trifluoperazina son menos sedantes que la clorpromazina; las fenotiazinas pueden producir reacciones distónicas graves, sobre todo entre los niños. Otros antipsicóticos como el haloperidol y la levomepromazina (metotrimeprazina) también se emplean para aliviar las náuseas. Algunas fenotiazinas se suministran en supositorios para administración rectal, que pueden resultar útiles a los pacientes con vómitos persistentes o con náuseas intensas. La proclorperazina también se puede administrar en un comprimido bucal que se coloca entre el labio superior y la encía.

La metoclopramida es un antiemético eficaz y su actividad se parece mucho a la de las fenotiazinas. Actúa directamente sobre el tracto gastrointestinal y ofrece resultados superiores a los de las fenotiazinas en la emesis asociada con las enfermedades gastroduodenales, hepáticas y biliares. La metoclopramida, en dosis de 10 mg, posee una eficacia limitada en las náuseas y vómitos postoperatorios. Hoy, la inyección de una dosis alta de metoclopramida se utiliza cada vez menos frente a las náuseas y vómitos inducidos por los fármacos citotóxicos. Como ocurre con las fenotiazinas, la metoclopramida puede inducir reacciones distónicas agudas, entre otras: espasmos de la musculatura facial y esquelética y crisis oculógiras. Estos efectos distónicos son más comunes entre los niños (en particular, niñas y mujeres jóvenes) y los ancianos; suelen ocurrir inmediatamente después de iniciar el tratamiento con la metoclopramida y remiten en las primeras 24 h después de su retirada. La inyección de un anti-parkinsoniano, como la prociclidina, corta las crisis distónicas.

La domperidona actúa sobre la zona de activación de los quimiorreceptores y se utiliza para aliviar las náuseas y los vómitos, sobre todo cuando se asocian con el tratamiento citotóxico. Posee la ventaja, sobre la metoclopramida y las fenotiazinas, de que induce menos efectos centrales del tipo de sedación y reacciones distónicas, pues no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. En la enfermedad de Parkinson previene las náuseas y los vómitos durante el tratamiento con apomorfina y también combate las náuseas causadas por otros dopaminérgicos. La domperidona se emplea asimismo para tratar los vómitos inducidos por la anticoncepción hormonal urgente.

El dolasetrón, el granisetrón, el ondansetrón y el tropisetrón son antagonistas específicos de los receptores de 5HT₃ que bloquean los receptores de 5HT₃ del tracto gastrointestinal y del SNC. Se utilizan frente a las náuseas y vómitos de los pacientes que reciben fármacos citotóxicos así como frente a las náuseas y vómitos postoperatorios.

El palonosetrón está autorizado para la prevención de las náuseas y vómitos relacionados con la quimioterapia citotóxica moderadamente o muy emetógena.

La dexametasona ejerce efectos antieméticos y se emplea frente a los vómitos asociados a la quimioterapia anticancerosa. Se puede utilizar sola o junto con la metoclopramida, proclorperazina, lorazepam o antagonistas de 5HT₃.

El aprepitant, un antagonista de los receptores tipo 1 de la neurocinina, está registrado para prevenir las náuseas y vómitos agudos o tardíos asociados a la quimioterapia citotóxica basada en el cisplatino. Se administra con la dexametasona y un antagonista de 5HT₃.

La nabilona es un cannabinoide de síntesis con propiedades antieméticas. Se puede emplear frente a las náuseas y vómitos causados por la quimioterapia citotóxica, si el paciente no responde a los antieméticos convencionales. Los efectos adversos, como somnolencia y mareos, se dan a menudo con las dosis habituales.

5. TIPOS ESPECIALES DE VÓMITO

Vómitos del embarazo

Las náuseas del primer trimestre del embarazo pueden ser leves y no necesitan tratamiento farmacológico. En raras ocasiones, cuando los vómitos son intensos, se necesita un tratamiento breve con un antihistamínico, como la prometazina. La proclorperazina o la metoclopramida se pueden considerar tratamientos de segunda línea. Si los síntomas no remiten al cabo de 24 o 48 h, se solicitará la opinión del especialista. La hiperemesis gravídica es una enfermedad más grave, que requiere la restitución de líquidos y electrolitos por vía intravenosa y, a veces, soporte nutricional. Debe considerarse la suplementación con tiamina para reducir el riesgo de la encefalopatía de Wernicke.

Náuseas y vómitos postoperatorios

La incidencia de las náuseas y vómitos postoperatorios depende de muchos factores, entre otros el anestésico empleado, el tipo y la duración de la cirugía y el sexo del paciente. El objetivo consiste en prevenir las náuseas y vómitos postoperatorios. Los fármacos empleados son algunas fenotiazinas (p. ej., proclorperazina), la metoclopramida (no obstante, la dosis de 10 mg posee una eficacia limitada y las dosis parenterales mayores se asocian con más efectos adversos), los antagonistas de 5HT₃, los antihistamínicos (como la ciclizina) y la dexametasona. Puede ser necesaria una combinación de dos antieméticos que actúen sobre lugares diferentes frente a las náuseas y vómitos postoperatorios resistentes al tratamiento.

Cinetosis

Los antieméticos se deben aplicar para evitar la cinetosis, y no una vez que surgen las náuseas y los vómitos. El fármaco más eficaz en este ámbito es la escopolamina. Un parche transdérmico de escopolamina proporciona una actividad prolongada, pero requiere aplicación varias horas antes del viaje.

Los antihistamínicos sedantes son algo menos eficaces contra la cinetosis, pero suele tolerarse mejor que la hioscina. Si se desea un efecto sedante, la prometazina resulta útil, aunque, en general, se prefiere un antihistamínico ligeramente menos sedante como la ciclizina o la cinarizina.

Los antagonistas de 5HT₃, la domperidona, la metoclopramida y las fenotiazinas (salvo la fenotiazina antihistamínica prometazina) carecen de efecto en la cinetosis.

Otros trastornos vestibulares

El tratamiento de los trastornos vestibulares persigue tratar la causa y combatir los síntomas del trastorno del equilibrio, así como las náuseas y vómitos asociados. El vértigo y las náuseas asociados con la enfermedad de Ménière y la cirugía del oído medio resultan difíciles de tratar.

La betahistina es un análogo de la histamina que, al parecer, reduce la presión endolinfática al mejorar la microcirculación. La betahistina está autorizada para combatir el vértigo, los acúfenos y la sordera asociados con la enfermedad de Ménière.

Un diurético, solo o combinado con la restricción salina, alivia en parte el vértigo que acompaña a la enfermedad de Ménière. Los antihistamínicos (como la cinarizina) y las fenotiazinas (como la proclorperazina) son eficaces en la profilaxis y el tratamiento. Sobre recomendaciones para evitar la prescripción inadecuada de fármacos (en particular, fenotiazinas) frente a los mareos seniles.

VÓMITO POR RADIOTERAPIA

La náusea y vómito inducidos por radiación se estratifica en relación con el riesgo de acuerdo con el sitio de tratamiento y frecuencia de las fracciones.

Sobre la base de la extrapolación de pruebas indirectas, el comité de actualización de la American Society Cancer Oncology, recomienda que todos los pacientes deben recibir antagonistas 5-HT₃, antes de cada fracción y durante al menos 24 horas después de la finalización de la radioterapia. Los pacientes deberían recibir un curso de 5 días de dexametasona.

RIESGO DE EMESIS POR ÁREA DE TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA

ALTA

Irradiación corporal total o irradiación nodal total

MODERADA

Irradiación de abdomen superior

Irradiación hemicuerpo inferior o superior

BAJA

Irradiación de cráneo, eje cráneo espinal cabeza y el cuello de la pelvis región inferior del tórax extremidades y mama

MANEJO NO MEDICAMENTOSO DEL VÓMITO

El jengibre (ginger), se sabe que ejerce propiedades antieméticas. Aunque el mecanismo exacto de acción es desconocido, el posible mecanismo inhibe las secreciones y motilidad gastrointestinales, así como la interacción con el receptor del 5-HT₃. El jengibre ha sido conocido por ser eficaz en la emesis inducida por cisplatino en modelos animales. En un gran estudio doble ciego, aleatorizado, 744 pacientes con cáncer fueron asignados aleatoriamente a tres dosis diferentes de jengibre (0,5 g, 1,0 g, o 1.5 g) o un placebo. Todos los pacientes recibieron un antagonista 5-HT₃ el día 1 y de 1 a 3 cápsulas de jengibre 250 mg o placebo dos veces al día durante seis días, comenzando tres días antes del día 1. De 576 pacientes incluidos en el análisis final, de los cuales el 91% eran mujeres, todas las dosis de jengibre redujeron significativamente la gravedad de las náuseas agudas en el día 1 en comparación con el placebo ($P = 0,003$). Se observó la mayor reducción en la intensidad de las náuseas con las dosis de 0,5 g y 1,0 g ($P = 0,017$ y $0,036$, respectivamente). En este estudio sin embargo, no se observó un beneficio significativo en la fase tardía de la emesis inducida por quimioterapia. Resultados similares fueron observados en un estudio abierto de jengibre más granisetron más dexametasona, en pacientes con cáncer de mama (13).

Estos resultados sugieren entonces que el uso de jengibre es útil en el tratamiento de los síntomas de CINV, en la fase aguda, sin encontrarse un beneficio en la fase tardía (13-14).

Otra ventaja del jengibre radica en que no tiene un costo ni eventos adversos significativos (13).

6. Bibliografía

1. NCCN Antiemesis Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal National Comp Cancer. 2015.
 2. Feyer P, et al. Update and new trends in antiemetic therapy. The continuing need for novel therapies. Ann Oncol 2011.
 3. Erazo A, et al. Guidelines for the Management of Antiemetics in Oncology, Hematology and Radiotherapy, 2012.
 4. Ginés R, et al. Antieméticos y Quimioterapia. Evolución Histórica y Estudio Comparativo de los Antagonistas de la Serotonina. Recomendaciones Actuales. 2010
 5. Guía de Prescripción Terapéutica
- Información de medicamentos autorizados en España. <http://www.imedicinas.com/GPTage/Open.php?Y2EwNHNIMDZnbTAX>
- Garthright WE, Archer DL, Kvenberg JE. Estimates of incidence and costs of intestinal infectious diseases in the United States. Public Health Rep 1988; 103:107-15.
- Gadsby R. Pregnancy sickness and symptoms: your questions answered. Prof Care Mother Child 1994;4:16-7.
- Quigley EM, Hasler WL, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. Gastroenterology 2001; 120:263-286. 4. American Gastroenterological Association medical position statement: nausea and vomiting. Gastroenterology 2001;120:263-286
- The Impact of 5-HT3RA Use on Cost and Utilization in Patients with Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Systematic Review of the Literature. Broder MS, Faria C, Powers A, Sunderji J, Cherepanov D. Am Health Drug Benefits. 2014 May;7(3):171-82. Review.
- Roberts SM, Bezinover DS, Janicki PK. Reappraisal of the role of dolasetron in prevention and treatment of nausea and vomiting associated with surgery or chemotherapy. Cancer Manag Res. 2012;4:67-73.
- Wilkes G. Antiemetic agents. Oncology (Williston Park). 2007 Jul;21(8 Suppl):48.
- Rochford M, Kiernan TJ, Aziz A. Dolasetron overdose resulting in prolonged QTc interval and severe hypotension: a case report and literature review. EmergMed J. 2007 Jul;24(7):515-7. Review
- Bishal Gyawali Cheaper Options in the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting <http://jgo.ascopubs.org/content/2/3/145.full.pdf+html>
- Ethan Basch, Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Journal of Clinical Oncology ASCO special article volume 29 number 31 november 1 201

Parte 2

SOPORTE HEMATÍNICO EN ONCOLOGÍA

Patricio Hidalgo Dillon
Julia Soria
Verónica Pólit
Jaime Palacios Salazar
Janina Lascano Aguirre
Alexandra Pallo Suntaxi

1.Introducción

El progreso en la medicina transfusional ha permitido adelantos en el tratamiento de pacientes oncológicos. Combinaciones de fármacos que pueden ser dados a altas dosis, gracias al soporte brindado por los hemoderivados permiten sobrellevar los frecuentes efectos secundarios hematológicos de la quimioterapia. Sin embargo, los conocidos efectos secundarios asociados a las transfusiones hacen cada vez más necesario el establecimiento de pautas con la finalidad de saber claramente en qué casos es realmente justificada una transfusión (1, 2,3).

CONCENTRADOS DE GLÓBULOS ROJOS (CG)

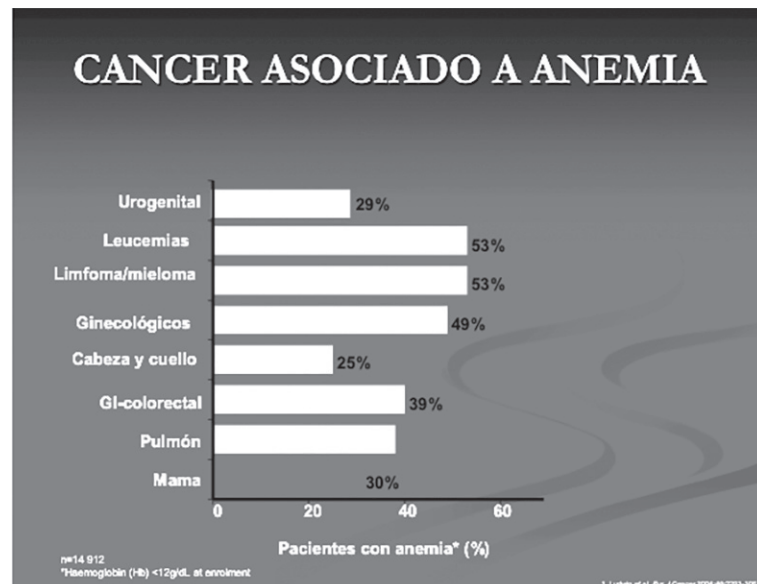
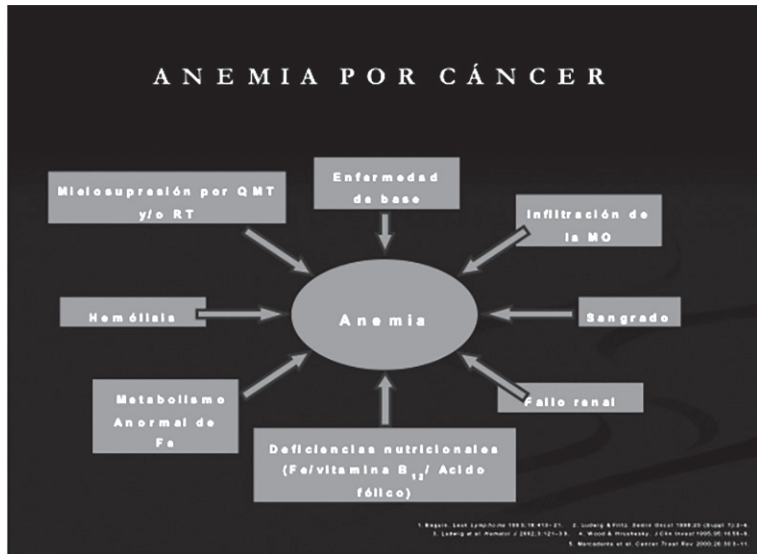
Son hemoderivados obtenidos por la centrifugación débil de la sangre total conservados a una temperatura de 1-6° C tienen un periodo de vida media de 41 días, y contienen un hematocrito de 55-60% (1).

450

Se indican fundamentalmente para mejorar el transporte de oxígeno a nivel tisular (1, 2,3). No deben ser usados como expansores de volumen, para mejorar la presión coloidal osmótica, para el tratamiento de déficit nutricionales (Fe, Vit. B12), mejoramiento en la evolución de heridas o para el bienestar subjetivo del paciente (1).

Es un hecho frecuente la presencia de anemia en pacientes con cáncer, producida ya sea por la enfermedad subyacente mediante diversos mecanismos o asociada al tratamiento con efectos marcados sobre la calidad de vida del paciente, disminución de la respuesta y muchas veces prolongación del tiempo necesario de tratamiento (2,5,6).

Antiguamente se consideró los datos de laboratorio como fundamentales para indicar una transfusión, sin embargo posteriormente el establecimiento de guías y consensos determinaron que, si bien es cierto que el organismo tolera niveles de hasta 7mg/dl, la necesidad de transfundir debe individualizarse



según la capacidad de cada paciente para tolerar distintos niveles de hipoxia, grado de anemia, patologías asociadas que puedan incrementar la morbi-mortalidad (1-3,5) .La severidad de la anemia nos da una pauta sobre la decisión, sin embargo no debe ser tomada como un dato absoluto (3).

Grado de anemia según el nivel de HB

Nivel de HB	Descripción	Grado
10-NIN	LEVE	1
8 - 9.9	MODERADA	2
6.5 - 7.9	GRAVE	3
<6.5	AMENAZA LA VIDA	4

Pautas para evaluar el deterioro fisiológico en pacientes anémicos y determinar estrategia transfusional

Nivel de HB	Probabilidad de deterioro fisiológico significativo	Estrategia transfusional
10>	BAJO	Ninguna
8 - 10	MUY BAJO	Se pueden evitar en pacientes estables, considerarlas si produgeran mejoramiento importante
7 - 8	MODERADA	Se puede indicar
7<	ALTA	Usualmente indicada si otras formas de terapia no corrigen anemia

En general no se requieren transfusiones con valores de hemoglobina próximos a diez, sin embargo, en pacientes con factores de comorbilidad como patología cardiovascular o pulmonar se deben mantener valores próximos a diez (1). La excepción sería también en los pacientes sometidos a quimioterapia, en cuyo caso se recomiendan valores próximos a 12, debido a que valores inferiores disminuirían la respuesta al tratamiento, considerando la progresiva disminución de la reserva medular que se produce en los pacientes con ciclos sucesivos de quimioterapia (2,5,6).

CONCENTRADOS PLAQUETARIOS (CP)

Son productos obtenidos a partir de la centrifugación del plasma rico en plaquetas, con un volumen de 50cc. Se conservan a una temperatura de 20 a 22° C, con un periodo de vida útil de 5 días, pudiendo llegar hasta 7 aunque con mayor riesgo de contaminación (1).

En los años 70 se determinó que tenían mayor utilidad como profilaxis que como tratamiento del sangrado (2). Cuál debería ser el nivel umbral bajo el cual se deben transfundir plaquetas ha sido motivo de especial interés en los últimos años. Por

mucho tiempo se tomó como valor de referencia el valor de 20.000, dato obtenido por Gaydos en los sesentas. Observaciones posteriores determinaron que este valor puede ser seguramente disminuido en algunos pacientes sin factores de riesgo de hemorragia (1,2,3,4).

En 1991 se reevaluó la funcionalidad plaquetaria (Gmur y col.). Pacientes con leucemia aguda, sin fiebre ni hemorragia toleraban niveles de hasta 5000 plaquetas, requiriéndose niveles por encima de 10.000 en aquellos que presentaban estas complicaciones y de 20.000 en los que tenían alteraciones concomitantes de la coagulación (1,2).

Posteriormente con los estudios de Slitcher quién propuso el valor de 10.000, basado en el hecho de que diariamente se consumen en el organismo alrededor de 7.500 plaquetas por uL. En procesos de reparación del endotelio vascular para prevención de sangrados (1). El grupo italiano de enfermedades hematológicas confirmó este dato con una reducción del 21% en la utilización de transfusiones (1).

Procedimientos como aspirados de médula ósea son tolerados por los pacientes aún con trombocitopenia severa, sin soporte hematológico, con buena presión sobre el sitio (3).

Otros como biopsias transbronquiales o hepáticas, punción lumbar, anestesia epidural o laparotomías, requieren valores por encima de 50.000 (8).

En lugares en los cuales una hemorragia podría ser catastrófica como a nivel de SNC, ocular o pulmonar, valores por encima de 100.000 son necesarios (1,3,4).

PLASMA FRESCO CONGELADO

Son productos obtenidos por centrifugación de plasma rico en plaquetas, con un contenido de aproximadamente 220ml. Conservados a -18°C , tienen una duración de 12 meses (1). Contienen cantidades significativas de factores de coagulación tanto lábiles como estables y fibrinógeno (1). Se indican para corregir deficiencias congénitas o adquiridas de factores de coagulación, corrección del TP y TTP acompañados de hemorragias, como hepatopatías y CID, reversión del efecto de la warfarina, en casos de hemorragias o procedimientos quirúrgicos emergentes cuando no se pueda esperar el efecto de la vitamina K (1,3,7).

2. Efectos secundarios de las transfusiones

Las reacciones transfusionales se pueden clasificar como inmunológicas, infecciosas u otras (1):

INMUNOLÓGICAS

Reacción transfusional hemolítica aguda

Es aquella que se produce dentro de las primeras cuatro horas de la transfusión, por incompatibilidad del sistema ABO por anticuerpos presentes en el receptor, con activación del sistema de complemento y hemólisis intravascular. La activación del sistema de la coagulación produce CID, hipotensión, shock y fracaso renal (1). Clínicamente se manifiesta por fiebre, hipotensión persistente, dolor lumbar, dolor en el sitio de la punción, urticaria, rubor, vómitos, diarreas, CID. En el laboratorio hallaremos hiperbilirrubinemia, hemoglobinuria con hemoglobinemia (1). Como tratamiento se debe interrumpir la transfusión, administrar aminas vasoactivas y diuréticos para prevenir necrosis tubular (dependiendo el caso).

Reacción transfusional tardía

En este caso no existen anticuerpos en el receptor, pero hay respuesta anamnésica por previa sensibilización, los linfocitos producen anticuerpos al entrar en contacto con el mismo antígeno con producción de hemólisis extravascular. Se manifiesta por disminución del hematocrito con aumento de la bilirrubina no explicable por la clínica del paciente. Generalmente no requieren de tratamiento (1).

REACCIONES TRANSFUSIONALES

Reacción transfusional febril no hemolítica

Se caracteriza por escalofríos, tiritonas y fiebre (aumento de la temperatura de por lo menos un grado respecto de las mediciones pretransfusionales, durante las cuatro horas posteriores a la transfusión). Otros síntomas son hipertensión arterial diastólica, taquicardia, palpitaciones. Se produce por anticuerpos contra leucocitos del receptor al donante, o por acumulación de citocinas durante el almacenamiento de hemoderivados (9).

Su tratamiento es en base a antipiréticos, y meperidina.

Tipo de reacción	Causas más frecuentes	Signos y síntomas	Actuación	Prevención
Hemolítica intra-vascular	Incompatibilidad A-B-a Utilización de sangre calentada o mal conservada	Hemoglobinemia, hemoglobinuria, fiebre, escalofríos, dolor torácico, choque, oliguria, anuria	Parar la transfusión, CSV, mantener presión venosa y función renal.	Correcta identificación del PCTE y muestra de sangre. Vigilar al PCTE.
Hemolítica extra-vascular	Incompatibilidad de grupo sanguíneo	Flebre, ictericia, elevación de bilirrubina indirecta, descenso del hito	No requiere TTO	Transfusión de hematíes carentes de AG para las próximas transfusiones.

Reacción alérgica (Urticaria)

Se produce por hipersensibilidad a proteínas contenidas en el plasma de las unidades transfundidas. Como medidas se debe disminuir la velocidad de flujo una vez desaparecido el rash y habiendo descartado la posibilidad de anafilaxia (9).

Reacción anafiláctica/anafilactoide

Se da en pacientes inmunodeprimidos con déficit de IgA, que desarrollan de forma natural Acs. Contra IgA del donante. Clínicamente se manifiesta por insuficiencia respiratoria, edema de laringe, e hipotensión por lo que se requiere del uso de aminas vasoactivas, líquidos y corticoides endovenosos dependiendo del caso (9).

Lesión pulmonar asociada a transfusión

Es causada por Acs. Antigranulocitos presentes en el plasma del donante que activan a los granulocitos pulmonares del receptor con reacción inflamatoria, vasodilatación y producción de edema pulmonar no cardiogénico. Generalmente tiene evolución favorable, con un período de resolución de 3 a 7 días con pocas secuelas pulmonares (9). Clínicamente manifestado por insuficiencia respiratoria, hipoxia y hallazgos radiológicos de edema pulmonar. Las aminas vasoactivas, el oxígeno y si es necesario la ventilación asistida son la base del tratamiento (9).

Enfermedad postransfusional de injerto contra huésped (EICH-T)

Se produce por el injerto de linfocitos de componentes sanguíneos del donante, que no reconocen al receptor e inician la destrucción del intruso, como en el caso de pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras de médula ósea o sangre periférica. Clínicamente se manifiesta por rash eritematoso, descamativo, generalizado, diarrea intensa, alteración de la función hepática y pancitopenia. Se puede prevenir con el uso de productos irradiados (10).

Sepsis secundaria a transfusión

Los componentes celulares sanguíneos especialmente concentrados plaquetarios y paquetes globulares pueden contaminarse por bacterias que conjuntamente con sus toxinas son depositadas en el torrente del receptor con producción de shock séptico, especialmente por gérmenes gram negativos (paquetes globulares) con una mortalidad del 70%. Tratamiento antibiótico empírico hasta obtener el resultado de los cultivos (10).

Púrpura postransfusional

Es la disminución brusca en el número de plaquetas en pacientes previamente sensibilizados por transfusiones o gestación. Puede presentarse síndrome purpúrico con recuentos plaquetario de 10.000 a 20.000. Se previene con la transfusión de productos sin plasma como glóbulos rojos lavados (10).

Infecciones transmitidas por transfusiones

Dentro de las más importantes podemos mencionar a la hepatitis A, B, C, VIH, HTLV y citomegalovirus, con su respectivo cortejo sintomático y complicaciones (10).

Factores estimulantes de crecimiento sanguíneo

Eritropoyetina

El mejoramiento en el manejo sintomático de pacientes con cáncer ha sido permitido por el desarrollo de los factores de crecimiento sanguíneo como la eritropoyetina (6).

La eritropoyetina recombinante humana (epoetin alfa) fue desarrollada por primera vez en 1993, para el tratamiento de la anemia relacionada con el cáncer, en pacientes con enfermedades malignas no mieloides (6).

Con dosis iniciales aprobadas de 150 a 300 unidades por kg. de peso tres veces por semana, sin embargo, algunos estudios actuales sugieren que dosis de 40.000 unidades una vez por semana están asociados con resultados positivos (6).

El rol de la eritropoyetina en la anemia inducida por quimioterapia y su efecto sobre la calidad de vida se ha demostrado en muchos estudios con incrementos significativos de hemoglobina, disminución de los requerimientos de transfusiones sanguíneas y mejoramiento en la calidad de vida del paciente (5,6).

Con el paso del tiempo se han desarrollado nuevas formas de eritropoyetina como en el caso de la darbepoetina alfa, aprobada por el FDA en 2002, con la cualidad de poseer una cadena de carbohidratos adicional, lo que le da una mayor vida media con dosis de 2.25 mcg/Kg subcutáneos por semanas (6).

Las guías establecen que la eritropoyetina es una opción conveniente cuando el soporte con las mismas es adecuado. Se recomienda el inicio de la terapia con niveles bajo 11, y fuertemente recomendada con niveles por debajo de 10mg/dl (5).

3. Factores estimulantes de crecimiento de granulocitos

Los neutrófilos se originan a partir de células precursoras tales como mieloblastos y promielocitos, que maduran en la médula ósea. Los factores de crecimiento endógeno son producidos por los fibroblastos, monocitos y células endoteliales para regular la producción de neutrófilos en la médula ósea (11).

En pacientes con quimioterapia las células precursoras de neutrófilos son destruidas, provocando neutropenia. Factores estimulantes de crecimiento granulocítico recombinantes como el filgastrim aprobados desde 1991, han proveído beneficios substanciales en pacientes tratados con quimioterapia mielosupresiva, reduciendo el tiempo de maduración de los granulocitos e incrementando la actividad funcional, permitiendo así la recuperación del sistema de defensa antibacteriana primario en los pacientes (11).

Actualmente se han desarrollado nuevas composiciones farmacológicas que permiten dosificaciones menos frecuentes con igual eficacia y mejor compliance del paciente (11).

CARACTERÍSTICAS

El FEC es un glucosilado que se obtiene mediante biotecnología recombinante ADN de *E. coli* K12, tiene actividad hematopoyética por unión a receptores celulares específicos (12).

Regula la proliferación, la diferenciación, la liberación de neutrófilos y su actividad funcional es aumentar las cifras de neutrófilos en sangre a las 24h de su administración parenteral (12).

Aumenta el número de neutrófilos 65 veces, no aumenta las células mieloides inmaduras, aumenta mínimamente los monocitos y eosinófilos, disminuye el grado de neutropenia, si se administra 24 h luego de quimioterapia (12).

No se debe administrar junto con quimio o radioterapia, y luego de suspendida la terapia, los neutrófilos disminuyen 50% en 1 a 2 días y se normalizan en 7 días (12).

FARMACOCINÉTICA

Correlación lineal dosis/concentración sérica vía IV y SC (12).

No hay acumulación luego de administración continua por 28 días como mantenimiento.

No requiere ajuste de dosis en alteración renal o hepática. Pasa a través de placenta en mujeres embarazadas. Riesgo beneficio. En conejos mayor pérdida fetal. No teratogénico en ratas.

Pasa a la leche materna. Evitar en el período de lactancia (12).

NEUTROPENIA

Indicaciones: profilaxis primaria y secundaria de neutropenia febril por quimioterapia antineoplásica y radioterapia, A.A.S. y mielodisplasia (13).

TMO

Movilización de progenitores hematopoyéticos, neutropenia severa congénita, cíclica e idiopática ($<500/\text{mm}^3$) (13).

HIV: tratamiento antiviral, otras.

NEUTROPENIA

Contraindicación:

Hipersensibilidad a componentes, reacción alérgica (con uso IV)

Reacciones adversas:

Dolor esquelético.

Elevación de: LDH (50%), ácido úrico, FA (35%) y GGT (10%). Trombocitopenia $< 100.000/\text{mm}^3$ (35%).

Náusea, vómito, alopecia, diarrea, mucositis, fatiga, vasculitis. Neutropenia a los 5 minutos (14).

458

Dosis:

5ug/kg/día SC por 14 días

TMO: 10ug/kg. ($> 2 \times 10^6$ células CD34/Kg).

Movilización: 10-20ug/Kg por 3 a 5 días

HIV: 1 a 4ug/Kg, mantenimiento cada 48h.

Dosis máxima 100ug/kg.

Suspender con neutrófilos $> 10.000/\text{mm}^3$.

Modo de administración:

Subcutánea rápida, subcutánea continua.

IV en 30 minutos en 20ml de solución glucosada al 5% no salina.

Infusión continua IV

Almacenar de 2 a 8 grados (24h temperatura ambiente).

Diluido usar en 24h. Sobrante eliminar (14).

NEUTROPENIA

Disminución del número de neutrófilos por debajo de $1500/\text{mm}^3$ (14).

Clasificación (14)

Leve: 1500-1000/ mm^3

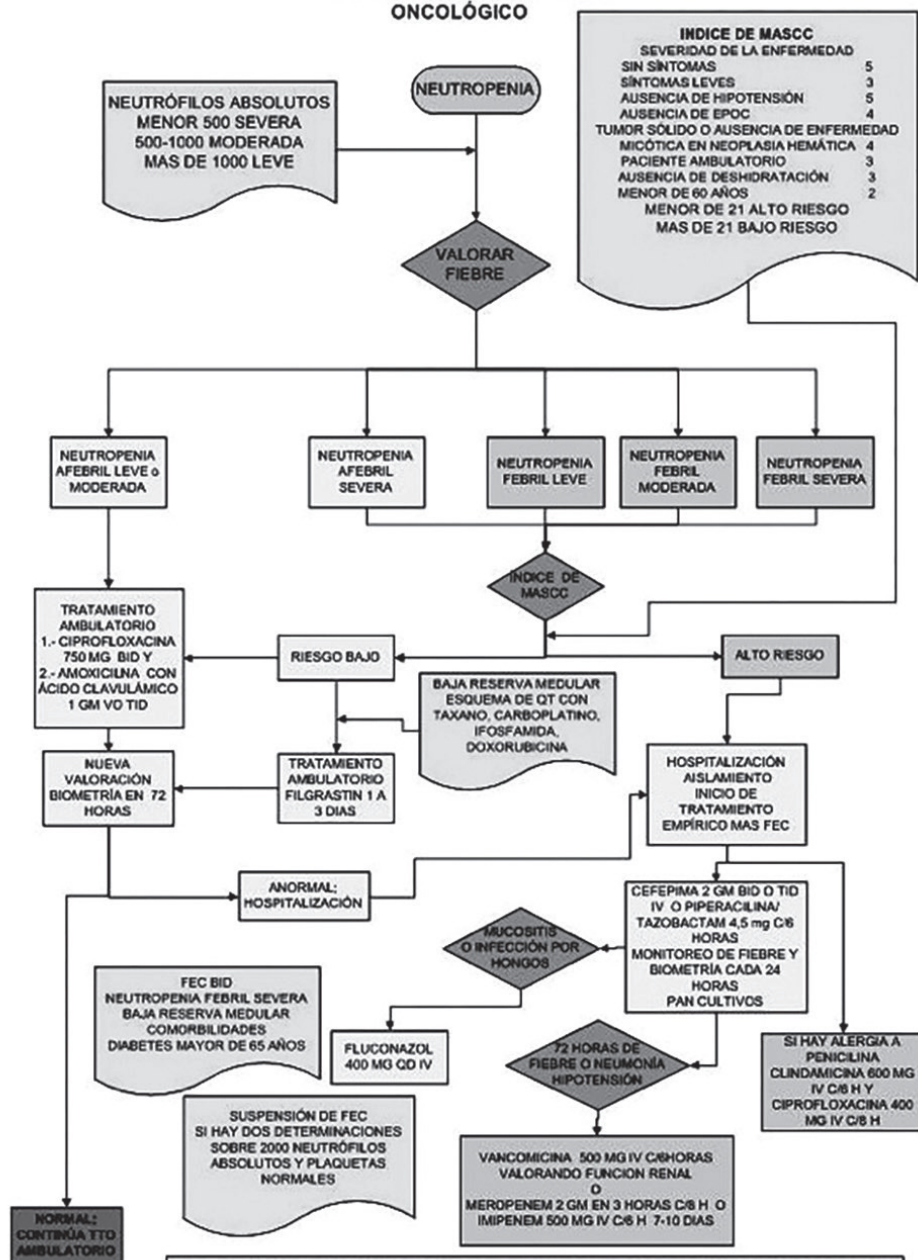
Moderada: 1000 a 500/ mm^3

Severa: menos de 500/ mm^3

Muy severa: menos de 200/ mm^3

Complicación más frecuente esperada secundaria a quimioterapia por cáncer y radioterapia.

NEUTROPENIA EN PACIENTE ONCOLÓGICO



Neutropenia y fiebre

1. Único pico $>38.3^{\circ}\text{C}$ ó $>38^{\circ}\text{C}$ por más de 1 hora.
2. Neutrófilos $<500/\text{mm}^3$ ó $<1000/\text{mm}^3$ y tendencia a bajar en las siguientes 48h.
3. Evaluación potenciales sitios de infección y organismos causantes.
4. Información histórica suplementaria.
5. Laboratorio. Estudios imágenes.
6. Cultivos primarios: hemocultivos, cultivos sitios específicos (13).

Sitios específicos de evaluación

1. Senos paranasales y nariz.
2. Boca y membranas mucosas.
3. Esófago, abdomen, hígado, región perirrectal (dolor, diarrea).
4. Accesos venosos.
5. Pulmón.
6. Piel y tejidos blandos.
7. Infección del tracto urinario.
8. Sistema nervioso central (13).

Alto riesgo (cualquier factor)

1. Paciente hospitalizado en el momento de la fiebre.
2. Neutropenia severa prolongada anticipada ($<100/\text{mm}^3$ por más de 7 días).
3. Creatinina sérica $>2\text{mg/dl}$, pruebas hepáticas >3 veces lo normal.
4. Cáncer progresivo o no controlado.
5. Neumonía u otra complicación infecciosa.
6. Riesgo MASCC $<$ de 21

Terapia antibiótica intravenosa con dosis altas en el hospital (13).

Bajo riesgo (ningún factor anterior)

1. Ambulatorio en el momento de la fiebre.
2. No asociado a ninguna enfermedad aguda.
3. Neutropenia severa anticipada de corta duración (<7 días).
4. Buen estado general (ECOG 0-1).
5. Creatinina sérica $< 2 \text{ mg/dl}$, pruebas hepáticas aumentadas < 3 veces lo normal.
6. Score MASCC de 21 o mayor (15).

Score de riesgo MASCC (15)	
Inicio de enfermedad	
- No síntomas o síntomas leves	5
- Síntomas moderados	3
No hipotensión	5
No EPOC	4

Tumor sólido o enfermedad hematológica maligna sin enfermedad micótica previa.	4
No deshidratación.	3
Paciente ambulatorio.	3
Edad menor de 60 años.	2

Riesgo TALCOTT (16):

Alto riesgo:

Grupo 1: hospitalizados con fiebre y neutropenia.

Grupo 2: ambulatorios, comorbilidad concurrente (inestabilidad hemodinámica, sangrado clínico, falla respiratoria, estado mental alterado o nuevo síntoma neurológico, deshidratación).

Grupo 3: ambulatorios, cáncer no controlado (retratamiento, recaída nueva, leucemia refractaria o persistente, enfermedad progresiva).

Bajo riesgo:

Grupo 4: ambulatorios sin comorbilidad o cáncer no controlado a la presentación.

Terapia antimicrobiana inicial:

Debe tomarse en cuenta:

1. Organismo potencialmente infectante más común.
2. Potenciales sitios de infección.
3. Suceptibilidad antimicrobiana de los patógenos aislados.
4. Importancia de la actividad antimicrobiana de amplio espectro.
5. Disfunción orgánica preexistente.
6. Alergia a la medicación.
7. Riesgo de aumento de infección del paciente.
8. Antibioticoterapia previa.

Considerar adición de factores de crecimiento (categoría 2B)

1. Infección progresiva.
2. Neumonía con lesiones focales.
3. Infección micótica invasiva.
4. Infección documentada que no responde al tratamiento.
5. Fiebre de origen desconocido, que no responde al tratamiento, y paciente inestable.

Complicaciones de la neutropenia:

1. Aumento del riesgo de infección dependiendo del grado de neutropenia.
2. Neutropenia febril.
3. Aumento del uso de antibióticos IV.
4. Aumento de complicaciones de antibióticos.
5. Aumento de los días de hospitalización.
6. Retraso en el tratamiento quimioterápico.
7. Disminución de la calidad de vida.
8. Limitada transfusión de neutrófilos.

Resultados del uso de filgrastim: (17)

1. Acortamiento del tiempo de neutropenia.
2. Disminución de infecciones serias.
3. Reducción de los días de hospitalización.
4. Reducción del uso de antibióticos IV.
5. Disminución de costos.
6. Disminución del retardo en la administración QT.
7. Disminución en reducción de dosis de QT.

4. Factores trombopoyéticos

La trombopoyetina ha sido clonada y se la ha evaluado en ensayos clínicos por sí sola o en su forma pegilada (factor de desarrollo y crecimiento megacariocítico, MGDF) con incrementos en el conteo de plaquetas en una forma dosis dependiente de 4 a 6 días luego de la administración del medicamento, sin un incremento de eventos trombóticos (18).

No ha habido resultados similares en cuanto a su uso en pacientes con LMA, sin acortamiento del tiempo de duración de la trombocitopenia, ni en el requerimiento de transfusiones de plaquetas. Se realizan estudios en su uso con pacientes de falla medular como anemia aplásica o mielodisplásica, tomando en cuenta, sin embargo, la poca utilidad que mostraron factores estimulantes de crecimiento granulocítico en estas patologías (19). A pesar de los resultados obtenidos se ha observado también significativa trombocitopenia en pacientes que reciben dosis repetidas de MGDF. Posiblemente por la presencia de anticuerpos contra el MGDF que neutralizan la trombopoyetina endógena. De esta forma el futuro rol de la trombopoyetina no es claro (19).

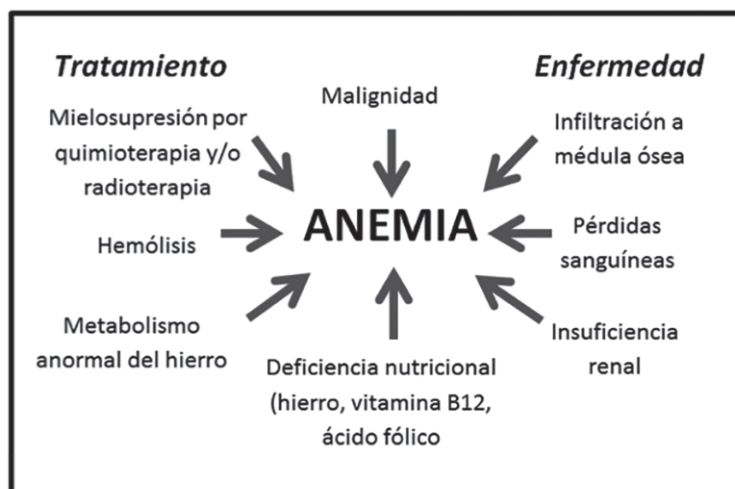
FÁRMACOS HEMATÍNICOS EN ONCOLOGÍA

La anemia es frecuente en los pacientes con cáncer, por causas complejas, relacionadas con el síndrome de anemia por enfermedad crónica y otras inducidas por los tratamientos de quimioterapia y/o radioterapia. Afecta gravemente la calidad de vida (el principal síntoma es la fatiga), obligando con frecuencia a la necesidad de administrar transfusiones sanguíneas, además de que empeora la hipoxia tumoral al disminuir la cantidad de oxígeno que llega a las células clonogénicamente viables del tumor, siendo este un factor importante que afecta al resultado de los tratamientos oncológicos, desencadenando una respuesta menor a las radiaciones o generando una resistencia a la quimioterapia en condiciones de hipoxia (20). Los niveles bajos de oxígeno en las células tumorales promueven la expresión de genes relacionados con angiogénesis, crecimiento y supervivencia, lo que induce a la aparición de clones celulares clínicamente más agresivos, por lo que la anemia en pacientes oncológicos representa una consecuencia negativa en la calidad de vida por el deterioro del estado físico y su influencia en la respuesta al tratamiento.

Los valores de Hb < 12 g/dl, pueden aparecer en una proporción del 30 al 90% de los pacientes oncológicos en algún momento de su enfermedad (21).

Ilustración 17: causas de anemia en pacientes oncológicos.

Para el tratamiento de la anemia en pacientes oncológicos se dispone de distintas opciones:



Transfusiones sanguíneas

Las transfusiones sanguíneas deben ser aplicadas para el tratamiento de anemias sintomáticas, en pacientes sometidos a quimioterapia o que iniciarán radioterapia. Se consigue una corrección inmediata de los valores de hemoglobina, pero con un beneficio transitorio. En los pacientes oncológicos puede aparecer además la inmunomodulación alterada que puede provocar un mayor riesgo de infecciones y recidiva tumoral, riesgos (infecciones) o reacciones adversas (aloimmunización, lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión) y el incremento del riesgo de trombosis (arterial y venosa), así como el incremento en la mortalidad (21).

La transfusión debe considerarse con valores de hemoglobina <7gr/dl a 8gr/dl en pacientes hospitalizados estables o 10gr/dl cuando está asociada a comorbilidades como enfermedades cardíacas, respiratorias o de la médula ósea, en la que la tolerancia a la sintomatología se encuentre disminuida (22).

Tabla 1: Productos de transfusión sanguínea

PRODUCTOS DE TRANSFUSIÓN	
1	Componentes sanguíneos leuco- reducidos
2	Componentes sanguíneos irradiados
3	Componentes sanguíneos lavados
4	Plasma fresco congelado

Fármacos estimulantes de la eritropoyesis

Los factores estimulantes de eritropoyesis son sustancias químicas, generalmente citoquinas e interleuquinas que interactúan con el desarrollo de células inmaduras de la médula, produciendo un mayor número de glóbulos rojos (23).

ERITROPOYETINA

La eritropoyetina humana (EPO) es una hormona producida y secretada por el riñón a nivel de células situadas en la corteza renal, en contacto directo con los capilares y adyacentes a las células tubulares, en respuesta a hipoxia. La EPO circula vía sanguínea hasta la médula ósea roja, donde se une a los receptores de la membrana de células progenitoras eritroides, induciendo un cambio conformacional sobre la quina- sa JAK2, posterior a lo que inicia una cadena de activación de genes en el núcleo, incluido el inhibidor de apoptosis Bcl-x6 (24). Los receptores de EPO se expresan en las células de la unidad formadora de colonias eritroides, siendo indispensable para la eritropoyesis. Así incrementan el número de eritroblastos y se promueve la liberación temprana de eritrocitos a la sangre circulante. En ausencia de EPO, la producción de glóbulos rojos cesa y los valores de hemoglobina caen rápidamente (24).

La EPO es regulada por un mecanismo de retroalimentación negativa: cuando el transporte de oxígeno al riñón aumenta, se inhibe la producción de EPO, con lo que se reduce la maduración de elementos eritroides. La producción de EPO está afectada en pacientes con insuficiencia renal crónica que, consecuentemente, presentan una anemia asociada al déficit de la hormona, así como en los pacientes sometidos a quimioterapia/radioterapia por los mecanismos mencionados previamente (25).

La EPO es eficaz para aumentar la cifra de hemoglobina en pacientes oncológicos, estén o no recibiendo tratamiento activo de quimioterapia/radioterapia. Entre el 50% y 60% de los pacientes que reciben EPO ven incrementados sus valores de hemoglobina, teniendo mejor respuesta aquellos que inician con niveles bajos de EPO en sangre o aquellos que a las 2 ó 4 semanas de tratamiento experimentan elevaciones en las cifras de reticulocitos (>40.000) o hemoglobina ($> 0,5$ g/dl) (26).

En los años 80 se desarrollaron dos formas de eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO): epoetina alfa y epoetina beta, indicadas inicialmente en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal. En 1993 se aprobó el uso de EPO en pacientes oncológicos que se encuentren en tratamiento de quimioterapia (en especial cuando se administra cisplatino), cuando presenten una anemia sintomática, con un nivel de Hb inferior a 9 a 10 g/dL, con el objetivo terapéutico de alcanzar un nivel de Hb de 12 g/dL, logrando así disminuir la necesidad de transfusiones sanguíneas y mejorar la calidad de vida, sobre todo relacionado con fatiga (24,25).

Las diferencias entre todos estos fármacos se basan en los procedimientos de manufactura y los estabilizadores.

Las epoetinas alfa y beta, al igual que la hormona natural, tienen 3 cadenas con un máximo de 14 moléculas de ácido siálico, lo que les da una vida media tras administración IV de unas 8 h, (dosis 150 $\mu\text{g/kg}$ 3 veces por semana por 4 semanas hasta llegar a los indicadores:

1. Incremento en los niveles de hemoglobina ≥ 1 g/dL.
2. Recuento de reticulocitos $\geq 40 \times 10^9$ /L. En ausencia de respuesta, se “escala la dosis” hasta 300 $\mu\text{g/kg}$ SC tres veces a la semana, máximo hasta 8 semanas, y luego se procederá a identificar otras causas de anemia (déficit nutricionales) (27).

La Darbepoetina alfa es una proteína de 165 aminoácidos, que difiere de la eritropoyetina por contener 5-N-cadenas de oligosacáridos a diferencia de 3 de la molécula original humana. Estas cadenas de carbohidratos adicionales aumentan el peso molecular a 37.100 Da, lo que resulta en una vida media más larga (superior a 26 horas), disminución de la afinidad por el receptor, y el aumento de la actividad biológica. La dosis es 2.25 mg/kg/semanal y se puede aumentar la dosis respuesta hasta 4.5 mg/kg/semana (28).

La FDA, así como la Guía de Práctica Clínica de Transfusión de sangre y sus componentes, del Ministerio de Salud pública del Ecuador 2013, establecen las siguientes recomendaciones para tener en cuenta si se decide administrar agentes estimulantes de la eritropoyesis:

Usar la menor dosis posible de agentes estimulantes de la eritropoyesis con el fin de incrementar gradualmente el nivel de Hb que evite la transfusión de CGR.

Realizar determinaciones de Hb dos veces por semana, durante 2 a 6 semanas, luego de ajustar la dosis del medicamento, para asegurar que el nivel de Hb se mantiene estable.

Disminuir la dosis del medicamento si la Hb supera 12 g/dL o aumenta 1g/dL en un período de 2 semanas.

Indicar agentes estimulantes de la eritropoyesis a pacientes con anemia que no reciben tratamiento quimioterápico, que no ofrece beneficios y puede acortar su sobrevida y es, además, un riesgo.

Recomendaciones para la transfusión de concentrado de glóbulos rojos en pacientes con anemias hipoproliferativas

En pacientes sometidos a tratamiento con radioterapia: mantener niveles de Hb entre 10-12 g/dL.

En pacientes sometidos a tratamiento con quimioterapia: mantener niveles de Hb entre 8-10 g/dL.

Efectos adversos:

Elevación de la presión arterial o empeoramiento de una hipertensión preexistente. Riesgo de eventos tromboembólicos por incremento del hematocrito, antigenicidad.

Efectos no eritropoyéticos:

La EPO posee receptores en numerosos tejidos, tanto embrionarios como en el adulto. En tejidos normales están presentes en el sistema nervioso central, neuronas y astrocitos, y en la retina, también en el miocardio, próstata y riñón. En tejidos tumorales, se han encontrado 24 líneas celulares malignas humanas que expresan receptores de EPO independientemente de su origen, tipo, características genéticas y propiedades biológicas, y muchas de ellas responden ante un estímulo hipóxico produciendo EPO, de lo que depende la supervivencia y proliferación de este grupo celular (29).

Ácido fólico

El ácido fólico es una vitamina B esencial para la biosíntesis de nucleótidos, la replicación del ADN, y la oferta grupo metilo. Está involucrado en el crecimiento y la reparación celular. El ácido fólico es la forma sintética del folato, que se utiliza en los suplementos de vitaminas y de alimentos fortificados (30).

La deficiencia de ácido fólico en los seres humanos está relacionada con anemia megaloblástica, defectos del tubo neural en el recién nacido, y patologías cardíacas. Se encuentra implicada además en el desarrollo de cáncer (colorrectal, cérvix, pulmón, mama, cerebro), en valores bajos puede promover etapas iniciales de la carcinogé-

nesis y a dosis altas puede incidir sobre el crecimiento de células tumorales. Este efecto se encuentra mediado por dos mecanismos:

La deficiencia de ácido fólico, por la reducción intracelular S-adenosilmetionina (SAM), puede alterar la metilación de citosina en el ADN, induciendo la activación inapropiada de los proto-oncogenes y la consecuente malignización (31).

El ácido fólico es crucial para la síntesis y reparación de ADN normal, por lo que su deficiencia puede causar un desequilibrio en los precursores, como incorporación errónea de uracilo y ruptura de los cromosomas.

Las células tumorales, igual sintetizan ADN durante la mitosis, requiriendo un aporte de ácido fólico. Su deficiencia o la inhibición de su metabolismo, mediado por tratamientos de quimioterapia, disminuye la proliferación de estas células. Los pacientes sometidos a quimioterapia, pueden presentar valores de hemoglobina disminuidos en relación con los fármacos administrados, asociado a niveles bajos de ácido fólico (esencial para la maduración de los glóbulos rojos y para la síntesis de nucleoproteínas). La dosis para el tratamiento de la anemia es de 10-20 mg VO QD.

Vitamina B12

La Vitamina B12 o cobalamina, es esencial para la síntesis de hemoglobina y la elaboración de glóbulos rojos. Se obtiene a través de proteínas de origen animal, durante el proceso digestivo en el que intervienen las enzimas del jugo gástrico y del factor intrínseco, por lo que su déficit se evidencia en el cáncer gástrico. Los requerimientos diarios son de 2.5 µg (microgramos) en adultos (32).

Hierro

Los suplementos de hierro se deben administrar a los pacientes para mantener la eritropoyesis cuando se encuentran recibiendo fármacos estimulantes de la eritropoyesis, de predominio con eritropoyetina. Se encuentra disponible en formas orales o intravenosas (con la que se obtiene mayor elevación de los valores de hemoglobina) (33).

5. Conclusiones

Es notable el uso de los factores de crecimiento en el soporte de pacientes hemato-oncológicos que pasan por tratamiento quimioterápico; sin embargo, al igual que con los derivados sanguíneos éstos deben ser administrados en casos con indicaciones específicas, tomando en cuenta la relación costo beneficio en el paciente. Los hemoderivados deben ser usados observando la relación riesgo beneficio en casos específicos ya que si bien es cierto las técnicas de screening han permitido la disminución de probabilidad de producción de infecciones transmisibles, persiste siempre un riesgo residual, al igual que con las demás complicaciones. Debe ser nuestro anhelo el hecho de que se desarrollen factores estimulantes de crecimiento sanguíneo con tal efectividad que permitan reducir al máximo el uso de transfusiones sanguíneas, por sus múltiples reacciones conocidas, y con un menor costo, de forma que puedan acceder a ellos grupos más grandes de pacientes.

6. Bibliografía

1. Flores B., Rosales P., Galván S., López N. Anemia inducida por quimioterapia en pacientes oncológicos: papel de los agentes eritropoyéticos. iMedPub Journals. Archivos de Medicina. 2015; Vol. 11 No. 1:1, 11.
2. Groopman, JE., Itri, LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: Incidence and treatment. J Natl Cancer Inst. 1999; 91: 1616-34
3. Mille-Loera . Alteraciones inmunológicas de la transfusión sanguínea en el paciente oncológico. Revista Mexicana de Anestesiología. 2011; Vol. 34.Supl.1 , 6.
4. Thomas Watkins. Transfusion Indications for Patients With Cancer. Cancer Control. 2015; Vol. 22, No. 1, 9.
5. Barbee I, Hinkins S. The 2011 National Blood Collection and Utilization Survey Report. 11nb-cus-report. 2011;1(1): 1-87.
6. AABB, American Red Cross, America's Blood Centers, and the Armed Services Blood Program. Circular of Information for the Use of Human Blood and Blood Components. April 2013.
7. Shortt , J, Polizzotto, N.M, Waters , N, Borosak , M. Assessment of the urgency and deferability of transfusion to inform emergency blood planning and triage: the Bloodhound prospective audit of red blood cell use. Audtieptbparbc-use. 14 July 2009;49(November 2009): 2296–2303.
8. Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. Iron overload in hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplantation (2008) 41, 997–1003.
9. Jacobo LG. La reacción transfusional. Gac Méd Méx. 2007; Vol.143 Supl 2.
10. Vázquez JA, Vassallo E, Storino MA. Reacciones Postransfusionales. RFM v.25 n.2 Caracas. 2002
11. Lawrence, T. The Relevance of Iron in Erythropoietin-Stimulated Erythropoiesis. Rie-se. October 2006;43(6): S3–S8.
12. Linda SE, Ying X, Mariana CM, Sharon HG. Granulocyte growth factor use in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma in the United States: adherence to guidelines and comparative effectiveness. Support Care Cancer (2016) 24:2695–2706
13. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, Von Lilienfeld-Toal M. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol (2017) 96:1775–1792
14. Lee S, Schwartzberg, Md, Facp. Neutropenia: Etiology and Pathogenesis. Clinical Cornerstone. 2006;8[Suppl 5]:S5-S11.
15. María CG, Albert F, Irma CC, Oriol ED, M. Jesús DE, M. Luisa PB. Utilidad de la escala de MASCC en el tratamiento de la neutropenia febril inducida por quimioterapia en pacientes con neoplasia solida. Med Clin (Barc). 2009; 133(8): 296-299

16. Carmona BA, Herrero MJ, Martínez G, Marín V. Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. Revisión crítica. *Oncología*, 2006; 29 (5):206-218.
17. Sobrevilla, P, Castañeda, N, Bustamante, O, Molina, A, Revilla, J. Evaluación de la seguridad y eficacia de Filgrastim en el manejo de la neutropenia febril posquimioterapia o radioterapia, en pacientes onco-hematológicos: reporte de experiencia clínica. *Hevila* . 2009;8(2): 1-6.
18. Otón, C, Peñate, G, Otón, L.F. Eritropoyetina en la anemia del paciente oncológico Luces y sombras. *Eapols*. 2018;150(2): 124.
19. Sheffield, R, Sullivan , S, Saltiel , E, nishimura , L. Cost comparison of recombinant human erythropoietin and blood transfusion in cancer chemotherapy-induced anemia. *Ccrhebtcc-ia*. January 1, 1997;31(1): 15-22.
20. Flores, C, Rosales, S, Galván , G, López, O, Revilla, J. Anemia inducida por quimioterapia en pacientes oncológicos: papel de los agentes eritropoyéticos. *IMedPub Journals*. 2015;11(1): 1-8.
21. Pedrazzoli, P. Parámetros de hierro en pacientes con cáncer y predicción de la respuesta a la hemoglobina. In: Zambon, S.A.U, Pharmanutra , S.R.L (eds.) 4º Curso Mediterráneo Multidisciplinar en Anemia Ferropénica. Madrid, Spain : ; 2016. p. 1-42.
22. Granfortuna , J, Shoffner , K, Depasquale , S.E, Badre , S, De oliveira brandao , C. Transfusion practice patterns in patients with anemia receiving myelosuppressive chemotherapy for nonmyeloid cancer: results from a prospective observational study. *PUBMED*. 2018;1(1): 1-8.
23. Flores, C, Rosales, S. Anemia y radioterapia: papel de los agentes eritropoyéticos. *IMedPub Journals*. 2014;10(1): 1-7.
24. Peñuela , O, Gómez, L. ERITROPOYETINA: MÁS ALLÁ DE LA PROLIFERACIÓN Y MADURACIÓN ERITROIDE. *Scielo*. 2010;18(1): 1-10.
25. Ajay K. Singh, Szczech L, Kezhen L. Tang, Huiman Barnhart, Shelly Sapp, Marsha Wolfson, and Donal Reddan, for the CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-2098.
26. Bennet C.L. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anaemia. *JAMA* 2008; 299:914-924.
27. Wilson J, Yao GL, Raftery J, Bohlius J, Brunskill S, Sandercock J, Bayliss S, Moss P, Stanworth S, Hyde C (2007) A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. *Health Technol Assess* 11:1–202,iii–iv.
28. Glaspy JA, Jadeja JS, Justice G, Kessler J, Richards D, Schwartzberg L, Tchekmedyian NS, Armstrong S, O'Byrne J, Rossi G, Colowick AB (2002) Darbepoetin alfa given every 1 or 2 weeks alleviates anaemia associated with cancer chemotherapy. *Br J Cancer* 87(3):268–276.
29. Schwartz RN (2007) Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *Am J Health Syst Pharm* 64(3 Suppl 2):S5–13.
30. World Cancer Research Fund and the American Institute for Cancer Research: "Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective." Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 2007.

31. Braunwald E, Fauci AS, Kasper D, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harison's principles of internal medicine. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
32. Forrellat M, Gautier du Défaix H. Papel del ácido fólico en la etiología de las anemias megaloblásticas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1997;13(2):77-89.
33. Andrews NC, Bridge KR. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. En: Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998:423-61.

Parte 3

BIFOSFONATOS

Jorge Pilco |
Edwin Cevallos Barrera

1. Introducción

Los bifosfonatos constituyen análogos químicos del pirofosfato inorgánico¹, con efectos físico-químicos similares. Se desarrollaron a mediados del siglo pasado como inhibidores del crecimiento, constatándose posteriormente que también disminuían la resorción ósea.^(1,4)

Los bifosfonatos fuera del mundo de la oncología se emplean en el tratamiento de la enfermedad de Paget óseo (2), en el tratamiento y prevención de la osteoporosis³, y en otras situaciones como en la prevención de la enfermedad ósea tras el trasplante de órganos, osteogénesis imperfecta y enfermedad de McCune-Albright. La acción farmacológica principal de estos medicamentos implica la inhibición de la resorción ósea mediada por osteoclastos, y su uso en oncología gira en torno a este mecanismo.

Los dos bifosfonatos intravenosos aprobados por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos para las indicaciones de cáncer, pamidronato y ácido zoledrónico, demostraron primero ser eficaces en el tratamiento de la hipercalcemia maligna.⁽⁵⁾ Los bifosfonatos también se emplean en la prevención y tratamiento de los eventos óseos asociados a las metástasis óseas y en la prevención de la osteoporosis asociada al cáncer de mama.⁽²⁾

Además de los efectos sobre el hueso y los osteoclastos, hay evidencia emergente de efectos directos e indirectos de bifosfonatos en las células cancerosas, y la posible sinergia con agentes anticancerígenos.(5)

COMPOSICIÓN QUÍMICA

La molécula de pirofosfato inorgánico se compone de dos átomos de fósforo y uno de oxígeno. Dicha molécula, presente en el plasma y líquido extracelular, tiene como función la inhibición del depósito de minerales en la matriz orgánica de los tejidos. Sin embargo, los bifosfonatos difieren en su estructura química con el pirofosfato. Los bifosfonatos, a diferencia del pirofosfato inorgánico, presentan dos átomos de fósforo unidos entre sí por un átomo de carbono¹, lo que les hace difícilmente degradables y, por otro lado, les confiere una alta afinidad por los cristales de hidroxapatita.

Al carbono central también se le unen dos cadenas laterales que son diferentes para cada tipo de bifosfonato y que determinan su potencia, duración de acción, efectos secundarios y otros parámetros clínicos u óseos. Los bifosfonatos más potentes poseen un grupo hidroxilo en una de sus cadenas laterales, que aumenta su capacidad para unirse al calcio.

CLASIFICACIÓN

Los bifosfonatos se clasifican sobre la base de si contienen o no un átomo de nitrógeno. Los bisfosfonatos que contienen nitrógeno (N-BPS) son más potentes que los que no lo contienen (no N-BPs) en la inhibición de la actividad osteoclástica.(6)

MECANISMO DE ACCIÓN

Los bifosfonatos se clasifican en función de si contienen o no un átomo de nitrógeno. Los bifosfonatos que contienen nitrógeno (N-BPS) son más potentes que los (NO-N-BP) en la inhibición de la actividad de los osteoclastos.

Los bifosfonatos que no contienen nitrógeno (Non-N-BPs) (por ejemplo, etidronato, clodronato) causan la acumulación intracelular de análogos citotóxicos no hidrolizables de trifosfato de adenosina, que posteriormente inducen la apoptosis de los osteoclastos. La nueva generación de bifosfonatos (N-BP) (por ejemplo, pamidronato, alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato, minodronato) interfiere específicamente con la farnesil pirofosfato sintasa (FPP), una enzima clave en la vía del mevalonato (6).

La inhibición de FPPS limita la síntesis de los compuestos isoprenoides (farnesol y geranilgeraniol) necesarios para la traducción de las enzimas de unión a GTP, como RAB, RHO, y el RAC, que participan en la señalización intracelular de los osteoclastos lo que producirá apoptosis de los osteoclastos (7).

FARMACOCINÉTICA

Los bifosfonatos se absorben mal por vía oral (1 a 5 por ciento de la dosis oral), y la absorción es mejor cuando se está con el estómago vacío (8). Se recomienda que los bifosfonatos orales se tomen sólo con agua y que el paciente espere al menos 30 minutos antes de ingerir alimentos o medicamentos. Regímenes orales más convenientes de dosificación, por ejemplo, una vez semanales o mensuales, están disponibles y son los preferidos por la mayoría de los pacientes. Preparaciones intravenosas, que requieren incluso dosis menos frecuentes, también están disponibles para aquellos que no pueden tolerar regímenes orales.

475

2. Los bifosfonatos en oncología

El hueso es un sitio frecuente de metástasis en pacientes con tumores sólidos que surgen de la mama, próstata, pulmón, tiroides y riñón. Aproximadamente el 70% de los pacientes con cáncer avanzado de próstata o cáncer de mama, y hasta el 40% de los pacientes con otros tumores sólidos avanzados desarrollará metástasis óseas. La enfermedad ósea metastásica altera la homeostasis normal del hueso, y el aumentado y desequilibrado metabolismo óseo resultante conduce a una perturbación de la integridad del hueso, lo que puede dar lugar a morbilidad del esqueleto. Esto incluye dolor óseo, fracturas patológicas, necesidad de cirugía ortopédica para prevenir o reparar el daño estructural importante, la médula espinal y / o compresión de la raíz nerviosa, e hipercalcemia maligna.(9)

Algunos ensayos controlados aleatorios han mostrado que los efectos beneficiosos de los bifosfonatos son dependientes del tiempo; beneficios significativos se observaron sólo después de 6 meses de tratamiento (20).

Metástasis óseas: Los bifosfonatos pueden reducir, retrasar y evitar las complicaciones asociadas con metástasis ósea, mantener la movilidad y funcionalidad, y reducir el dolor.

Los glucocorticoides combinados con BP y la terapia con opioides están indicados en casos de dolor óseo multifocal. (7)

Cáncer de mama: Las células metastásicas del cáncer de mama imitan algunas de las características de las células normales óseas (ósteo mimetismo), expresan genes osteoblásticas u osteoclástica y causan varios tipos de complicaciones (eventos relacionados con el esqueleto). Las metástasis localizadas en la médula espinal y

los huesos torácicos se asocian con el índice más alto de complicaciones. Por el contrario, los ubicados en los huesos del cráneo están asociados con el menor índice de complicaciones. Los primeros estudios que utilizaron bifosfonatos (pamindronato) evaluaron a mujeres con cáncer de mama y metástasis óseas. Hubo menos eventos en el grupo de mujeres que habían tomado pamindronato en comparación con el grupo placebo (475 frente a 648) y el tiempo transcurrido hasta que la radioterapia fue necesaria para controlar el dolor, era más largo. A raíz de estos estudios, tres bifosfonatos (clodronato, pamindronato y ácido zolendróico) obtuvieron la aprobación para el tratamiento de las metástasis óseas del cáncer de mama.

La administración prolongada (> 24 meses) de bifosfonatos redujo la tasa de incidencia de los eventos relacionados con el esqueleto (p -valor = 0,020) en un estudio retrospectivo de 181 pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas. Datos recientes de un estudio internacional aleatorizado, doble ciego, sugirieron que el denosumab es más eficaz cuando se compara con ácido zolendróico para los pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas en relación con el tiempo con eventos del esqueleto (7).

Cáncer de próstata: El ácido zolendróico en comparación con el placebo, cuando se administra a pacientes con cáncer de próstata hormono resistente metastásico, redujo en un 36% la incidencia de eventos óseos, y retrasó la aparición de la primera complicación ósea en más de cinco meses. Además, contribuyó a menos dolor en comparación con el placebo. Beneficio en el alivio del dolor de las metástasis óseas dolorosas también fue mostrado por clodronato, así como la sustancial extensión de la supervivencia libre de progresión (SLP) (p = 0,066). De acuerdo con un estudio presentado en el Congreso Anual de Urología Europea en París en 2006, y posteriormente publicado en dos revistas en 2007 y 2010. La administración ZA es el tratamiento de elección en el cáncer de próstata hormono-resistente metastásico.

El cáncer de riñón y otros tipos de tumores sólidos: El cáncer de riñón con enfermedad en ganglios linfáticos suele ir acompañado de metástasis óseas. Cuando el ácido zolendróico se administró a 46 pacientes que sufren de cáncer renal con metástasis óseas, se redujo el riesgo de complicaciones óseas en un 58% y su incidencia en un 41%. El desarrollo del primer incidente se retrasó en un año en comparación con el grupo placebo (424 días frente a 72, p = 0,007).

Bifosfonato	Presentación	Nombre comercial	Dosificación
Alendronato	Oral (semanal)	Fosamax®	70 mg
Risendronato	Oral (semanal)	Actonel®	35 mg
	(mensual)	Acral®	75 mg
Etidronato	Oral (diario)	Difosfen®	200 mg
Ibandronato	Oral (mensual)	Bonviva®	150 mg
	i.v. (trimestral)		3 mg
Pamidronato	i.v. (mensual)	Aredia®	30 mg
Zolendronato	i.v. (mensual)	Zometa®/Aclasta®	4 mg/5 mg

3. Bibliografía

- 1.-González Jiménez e et al. (2009) Enfermedad de Paget ósea: utilidad de los bifosfonatos como terapia. REEMO. 2009;18(2):
2. Khosravi P, Díaz V. (2005) Bifosfonatos en oncología. An Med Interna (Madrid) 2005; 22: 544-547.
3. Watts NB. (2001) Treatment of osteoporosis with biphosphonates. Rheum Dis Clin North Am 2001; 27: 197-214
4. Terrogosa J. (2010) Uso de bifosfonatos en la enfermedad renal crónica. Nefrología 2010;30(3):288-96
5. Gralow J. (2010) Bisphosphonate risks and benefits: finding a balance. Journal of Clinical Oncology. 2010 page 4898.
6. Clézardin P. (2013) Mechanisms of action of bisphosphonates in oncology: a scientific concept evolving from antiresorptive to anticancer activities. BoneKEy Reports 2, Article number: 267 (2013).
7. Tolia M., Zygogianni A., Kouvaris J., Meristoudis C., Kara Kitsos P., Kokadis J. (2014) The Key Role of Bisphosphonates in the Supportive Care of Cancer Patients. ANTICANCER RESEARCH 34: 23-38 (2014)
- 8, Fleisch H. Pharmacokinetics. (1993) In: Bisphosphonates in Bone Disease: From the Laboratory to the Patient, University of Berne, Berne, Switzerland 1993. p.50.
9. Coleman R., McCloskey E. (2011) Bisphosphonates in oncology. Bone 49 (2011) 71–76
10. PETRUT et al. (2008) A primer of bone metastases management in breast cancer patients. Current Oncology - Volume 15, supplement 1. 2008

18

Raúl Andrés Puente Vallejo
Karen Mora Acosta
Kevin Sidel Almache
Edwin Cevallos Barrera
Cristina Nuñez Silva
Carolina Jaramillo Gómez
Carlos Eugenio Pilliza
Galo Duque Proaño

Radioinmuno terapia

479

1. Introducción

Uno de los más importantes avances en el tratamiento del cáncer en los últimos años es la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales.

481

En noviembre de 1997, la FDA aprobó el primero, el rituximab (Mabthera, Rituxan) para el uso clínico en el tratamiento del cáncer (1). Es un anticuerpo quimérico dirigido contra el antígeno CD20 de las células B. Su indicación inicial fue el tratamiento de los linfomas no Hodgkin foliculares de bajo grado, refractarios o recurrentes. Este anticuerpo monoclonal se utiliza de rutina en la actualidad como monoterapia de primera línea o combinado con un cóctel de quimioterapia. La adición del rituximab a la quimioterapia con CHOP (ciclofosfamida + doxorrubicina + vincristina + prednisona) incrementó la supervivencia global de los pacientes en un 15% (2).

Los ensayos con radioinmunoterapia (RIT) o de radioterapia sistémica dirigida habían iniciado en 1950. Se realizaron ensayos con anticuerpos policlonales en conejos. Luego fueron administrados a 14 pacientes con cáncer metastásico y se logró una respuesta patológica documentada en un paciente en 1960. Spar et al. administraron anticuerpos I- fibrinógeno policlonales a pacientes con cáncer y observaron respuesta sintomática en algunos casos.

En 1965 comenzó el desarrollo de los anticuerpos policlonales. Más específicamente asociados al antígeno carcino embrionario (CEA). Esto se asoció con anticuerpos relacionados con la captación en los tumores.

En 1970 se desarrollaron ensayos en tumores como por ejemplo colangiocarcinomas y hepatocarcinomas con anticuerpos I-anti-carcinoembrionario y I-antiferritina policlonales en combinación con radioterapia de haz externo y doxorrubicina, 5-fluorouracilo en lo que se refiere a quimioterapia. Una respuesta del 30% se observó en seis de nueve pacientes evaluados. Order et al. postularon una terapia agresiva al hepatocarcinoma, con un ensayo que incluyó anticuerpos policlonales radiomarcados. En febrero de 2002, la FDA aprobó el primer radiofármaco que combina el ⁹⁰Y, un radionúclido emisor de radiaciones β puras, con el anticuerpo monoclonal murino parental del rituximab, el ibritumomab, una inmunoglobulina murina G1 (IgG1) kappa que se dirige al mismo epítipo del antígeno CD20. Los dos componentes, el radionúclido y el anticuerpo monoclonal murino, se conjugan mediante la molécula tiuxetan

(Mx-DTPA), un potente agente quelante. El producto, 90 Y-ibritumomab-tiuxetan, se comercializa en los EEUU y en Europa bajo el nombre comercial Zevalin. Su efecto terapéutico se basa en la alta dosis de radiación β del 90Y entregada a nivel celular, dirigida por el anticuerpo contra el antígeno CD20 de las superficies de las células tumorales (1-3).

La unión de un radionúclido con un anticuerpo monoclonal murino para formar un conjugado radioinmune añade los beneficios de la radiación ionizante a los efectos citotóxicos mediados por la inmunidad, lo que incrementa la efectividad de la inmunoterapia. Además, las evidencias sugieren que la unión del antígeno con el anticuerpo estimula el efecto proapoptótico de la radiación (2, 4, 5).

La radioinmunoterapia tiene muchas ventajas sobre las terapias antitumorales convencionales:

1. La radiosensibilidad de algunas células malignas (la unión específica permite una mayor dosis de radiación sobre el tejido diana, lo que causa la muerte celular)
2. El efecto de “fuego cruzado” (ausente en la inmunoterapia convencional) permite la irradiación de las células tumorales adyacentes, que no tienen la unión específica
3. El efecto sinérgico de la radiosensibilización y la inmunorregulación
4. La corta duración del tratamiento (una semana vs. meses de quimioterapia)
5. La demostración de su eficacia y la duración del efecto (hasta los diez años) en los tumores hematológicos
6. El aceptable nivel de toxicidad (1-2)
7. La incorporación de la inmunoterapia y radioinmunoterapia ha provocado un dramático cambio en las opciones terapéuticas de los LNH (linfoma No Hodgkin) (3).

Su efecto terapéutico se basa en la alta dosis de radiación entregada a nivel celular proveniente de la radiación β del 90Y dirigida por el anticuerpo contra el antígeno CD20 de la superficie. Posteriormente, la FDA aprobó otro radiofármaco de características e indicaciones similares, el tositumomab marcado con I-131 conocido con el nombre comercial de Bexxar®. El 90Y-ibritumomab-tiuxetan al ser un emisor de radiación β puro reduce notoriamente los riesgos de exposición a las radiaciones, tanto del personal de salud como de los parientes y personas cercanas al paciente (3).

2. Ibritumomab tiuxetan

El ibritumomab tiuxetan con nombre comercial: Zevalin, viene en las siguientes presentaciones :

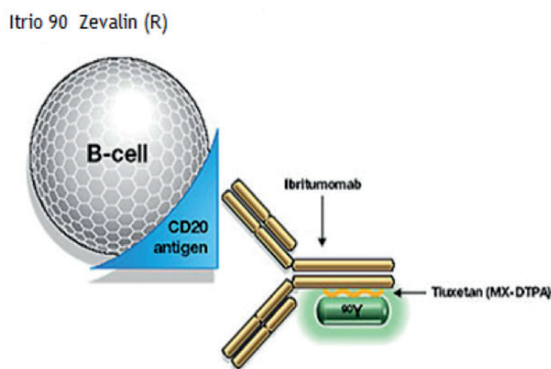
- Ibritumomab Tiuxetan 3.2 mg/2 ml.
- Acetato de sodio trihidratado 13.6 mg/2 ml. Solución tampón cloruro de Y 1850 Mbq/ml (92 ngitrio a HCE).

483

MECANISMO DE ACCIÓN

El anticuerpo monoclonal murino anti-CD20 IgG1 Kappa (anticuerpo murino predecesor de rituximab) que está unido por enlace tiourea covalente al tiuxetan, que muestra alta afinidad y retención por el ^{90}Y . El anticuerpo ibritumomab es producido por ingeniería genética mediante células ováricas de hámster. Después del radiomarcaje la acción del fármaco se produce por la radiación beta que emite el ^{90}Y sobre la masa tumoral, una vez que el anticuerpo anti-CD20 se ha unido al antígeno CD20 de los linfocitos tumorales. El pre-tratamiento con rituximab es necesario para depurar las células B circulantes, lo que permite que el ibritumomab tiuxetan marcado con ^{90}Y libere radiación más específicamente a las células del linfoma.

Ilustración 18: Esquema de acoplamiento a nivel de la superficie celular del anticuerpo monoclonal ^{90}Y -ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin) al receptor CD20 presente en las células B de los linfomas No Hodgkin de bajo grado.



INDICACIONES CLÍNICAS FORMALMENTE APROBADAS

LNH folicular de células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab.

POSOLOGÍA

Depende de los niveles de plaquetas que a continuación los mencionamos :

Plaquetas > 150.000/mm³: 15 MBq (0,4 mCi) de ibritumomab tiuxetan marcado con 90Y/kg. Máximo 1200 Mbq

Plaquetas = 150.000-100.000/mm³: 11 MBq (0,3 mCi) de ibritumomab tiuxetan marcado con 90Y/kg. Máximo 1200 Mbq

ESQUEMA

Día 1: rituximab 250 mg/m²

Día 8: rituximab 250 mg/m² seguido de ibritumomab tiuxetan marcado con 90Y (15 mBq o 11 mBq/kg).

En 8 días se completa el tratamiento, a diferencia con otros tipos de tratamientos que duran más tiempo.

ADMINISTRACIÓN

Día 1: infusión intravenosa lenta de rituximab 250 mg/m² de 3 a 4 horas según aparición de reacciones adversas.

Día 8: infusión intravenosa de rituximab 250 mg/m², inyección intravenosa lenta en 10 minutos de ibritumomab tiuxetan marcado con 90Y colocando un filtro de 0,2-2 micras y de baja retención proteica en la línea de perfusión. El tiempo transcurrido entre las dos infusiones no debe superar las 4 horas.

FARMACOCINÉTICA

En pacientes tratados con perfusiones IV de 250 mg/m² de rituximab, seguidas de inyecciones IV de 15 MBq/kg de Zevalin marcado con itrio-90 (90 Y), la vida media efectiva en suero de Zevalin marcado con itrio-90 (90Y) fue de 28 horas.

Como el itrio-90 forma un complejo estable con el ibritumomab tiuxetan, la biodistribución del fármaco radiomarcado sigue la biodistribución del anticuerpo. La irradiación por las partículas beta emitidas por el itrio-90 se produce en un radio de 5 mm alrededor del isótopo.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al ibritumomab tiuxetan, al cloruro de itrio o a alguno de los excipientes

- Hipersensibilidad al rituximab u otras proteínas derivadas de los murinos
- Embarazo y lactancia

TOXICIDAD

Citopenias graves y prolongadas
 Infecciones
 Hemorragia asociada a la trombocitopenia
 Reacciones mucocutáneas graves
 Sepsis
 Neumonía
 Síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda
 Anemia
 Pancitopenia
 Hemorragia intracraneal
 Reacciones mucocutáneas
 Síndrome de Stevens-Johnson (11-17)

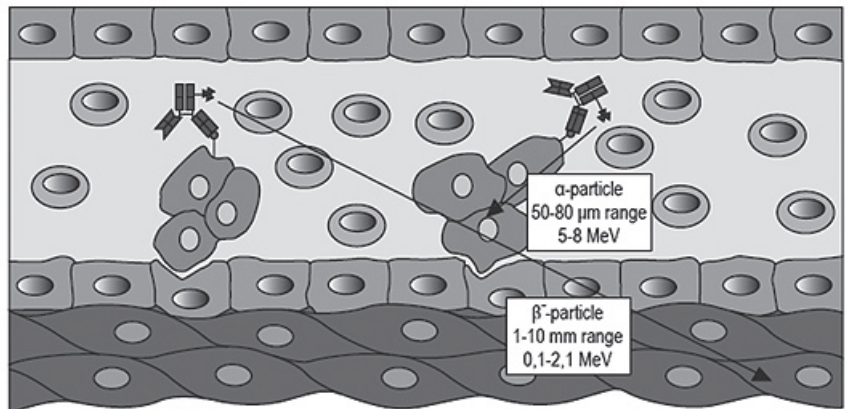
485

3. 131 i-tositumomab

Es un anticuerpo monoclonal murino unido a un átomo radioactivo de I-131 con nombre comercial de Bexxar.

INDICACIONES DE TRATAMIENTO

Tratamiento de determinados tipos de linfoma no Hodgkin CD20 positivo recidivantes o que no han respondido al tratamiento anterior con rituximab.



MECANISMO DE ACCIÓN

El tositumomab es un anticuerpo monoclonal murino IgG 2A lambda dirigido contra el antígeno CD20, presente en la superficie de linfocitos B normales y malignos, al cual se une covalentemente el Yodo 131 que es un radioquímico con emisión beta y gamma con una vida media física de 8.04 días. El tositumomab se une específicamente al antígeno CD20 presente en la superficie de los linfocitos pre B, B maduros y en más del 90% de las células B de los LNH. El epítipo de reconocimiento para tositumomab se encuentra dentro del dominio extracelular del antígeno CD20. Los posibles mecanismos de acción incluyen la inducción de apoptosis, citotoxicidad dependiente del anticuerpo y citotoxicidad dependiente del complemento. Adicionalmente, la muerte celular se asocia con la radiación ionizante del radioisótopo.

PRESENTACIÓN

El bexxar viene en presentaciones para la dosimetría y tratamiento, de la siguiente manera:

Paquete de dosimetría:

2 viales simples de 225 mg y un vial de 35 mg de tositumomab y un paquete con un vial simple de tositumomab Yodo 131 (0.61 mCi/ml).

Paquete de tratamiento:

2 viales simples de 225 mg y un vial de 35 mg de tositumomab y un paquete con uno o dos viales simples de tositumomab Yodo 131 (5.6mCi/ml).

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con BEXXAR consiste de 2 componentes separados (tositumomab yodo I 131 tositumomab) administrado en 2 pasos: dosis dosimétrica y dosis terapéutica, separados por 7 a 14 días.

Dosis dosimétrica: Tositumomab 450 mg por infusión intravenosa.

Tositumomab I-131 (5 mCi I-131 y 35 mg proteína) por infusión intravenosa.

Dosis terapéutica: Tositumomab 450 mg por infusión intravenosa.

Tositumomab I-131 (35 mg) por vía intravenosa. La dosis de yodo 131 se calcula basado en evaluación de dosimetría y biodistribución obtenida.

De acuerdo al recuento plaquetario obtenido dentro de 28 días antes de la dosificación.

Si los recuentos de plaquetas son 150,000 plaquetas/mm³ o mayor: la dosis recomendada (mCi) es la actividad de Yodo-131 calculado para entregar 75 cGy en irradiación corporal total.

Si los recuentos de plaquetas son de 100,000 a 149,000 plaquetas/mm³: la dosis recomendada es la actividad de I-131 calculada para entregar 65 cGy en total irradiación corporal.

EFFECTOS ADVERSOS

- Infección
- Tos
- Irritación de la garganta
- Dolor
- Hipotiroidismo
- Sarpullido
- Cefalea
- Dolor abdominal
- Vómito
- Anorexia
- Diarrea
- Prurito
- Mialgias y artralgias
- Catarro
- Fiebre
- Debilidad
- Citopenias
- Neoplasias secundarias
- Hipotiroidismo (17-26)

En linfomas no Hodgkin la radioinmunoterapia es lo que más se ha utilizado; pero además hay otros radiofármacos utilizados en otros tumores; a continuación vamos a describir algunos:

La RIT en melanoma maligno

Entre 1982 y 1984, Carrasquillo y colegas administraron múltiples infusiones de yodo 3–342 mCi con fragmentos Fab I (yodo) marcados a 10 pacientes con melanoma maligno. Hubo una respuesta del 10% que duró 5 meses. Las principales toxicidades fueron neutropenia y trombocitopenia (27).

La RIT en glioma

Coknor y Bigner reportaron la administración compartimental en gliomas primarios y recurrentes, usando una dosis de 81 C6 yodo marcado mAb. Treinta y cuatro pacientes previamente irradiados diagnosticados con gliomas malignos recurrentes fueron

tratados con 81 C6 yodo marcado m Ab. La dosis media de tratamiento (MTD) fue 100 mCi. La tasa media de supervivencia para los pacientes con glioblastoma fue de 56 semanas y para todos los pacientes, 60 semanas. Todavía no se aprueba este tratamiento para uso clínico común (3, 7, 11).

La RIT en carcinoma prostático andrógeno independiente

Meredith y colegas emplearon 75 mCi/m² de Yodo – CC49 (anti TAG – 72) mAb en 15 pacientes con cáncer prostático metastásico hormono resistente. Las dosis tumorales iban desde 2 a 11 Gy. 6 de 10 pacientes sintomáticos tuvieron alivio para el dolor óseo pero ningún paciente cumplió criterios radiológicos específicos para PSA (antígeno prostático específico) para una respuesta objetiva. O'Donnell y colaboradores reportaron la terapia con Itrio, 90 (90Y) en un estudio prospectivo etapa I desarrollado en 17 pacientes, utilizando dosis de 5 a 20 mCi/m² en pacientes con cáncer prostático. Los rangos de dosis iban de 2 a 20 Gy, con respuestas similares en esos pacientes (7).

RIT en glándula mamaria

De Nardo y colegas administraron múltiples infusiones de 60 a 70 mCi de Yodo 131 quimérico (I 131) ChL6 a 10 mujeres con cáncer de seno metastásico. Se notó que ChL6 tiene actividades in vivo que resultaron en una disminución o caída en el complemento sérico e IL2R pero no tuvo efectos en su forma no radioactiva. Una respuesta parcial de más de 5 meses fue alcanzada en 4 pacientes con cáncer de mama avanzado (40%) y una respuesta menor fue observada en 2 pacientes (20%). Un ensayo fase I exploró una dosis alta de itrio, 90 (90Y) y soporte celular autólogo en 9 mujeres con enfermedad pre controlada. RP objetivos fueron descritos en 4 de 8 (50%) de pacientes con tumores medibles o identificables. 11 pacientes fueron tratados (30 a 60 mCi de Itrio, 90 Y90). 3 tuvieron una respuesta parcial de 70% de reducción tumoral, 3 tuvieron una menor respuesta y dos tuvieron una enfermedad estable por más de 1 mes (7).

Estos radiofármacos mencionados anteriormente no se encuentran en el cuadro básico ni están a la venta en el país.

4. Bibliografía

1. Hiddemann W KMDMS. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone. *Blood*. 2005; 3725-3732.
2. Yamilé Peña APJFB. Inmunogammagrafía y radioinmunoterapia en Cuba: experiencias con anticuerpos monoclonales marcados para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer (1993–2013). *Medicc Review*. 2014;; p. 68-74.
3. Amaral H MAPRMBGC. La medicina nuclear más allá de las imágenes. *Revista medicina nuclear Alasbimn*. 2005;; p. 29.
4. JM. C. Radioimmunotherapy-hot new treatment for lymphoma. *New England Journal of medicine*. 2005;; p. 496-498.
5. Weigert O ITHWDM. Recommendations for the use of Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan in Malignant Lymphoma. *Cancer*. 2006;; p. 686-695.
6. Weiden PL BH. Pretargeted radioimmunotherapy (PRIT) for treatment on non Hodgkin's lymphoma (NHL). *Oncology / hrmatology*. 2001;; p. 37-40.
7. DeNardo GL JMWCEa. Role of adiation dosimetry in radioimmunotherapy planning and treatment dosing.. *Oncology/hematology*. 2001;; p. 39;203.
8. Barbert J K–BVJea. Pretargeting with the affinity enhancement system for radioimmunotherapy. *Cancer Biother Radiopharm*. 1999;; p. 14;153.
9. Stinchcomb TG RJ. Analytic microdosimetry for radioimmunotherapeutic alpha emitters. *Med phys*. 1992;; p. 19, 1385.
10. Roger M Macklis. How and why does radioimmunotherapy work? *RADIATION ONCOLOGY*. 2004;; p. 1269-1271.
11. PA. VORHCBEHTBdKJV. Therapeutic advances of nuclear medicine in oncology. *Revista Española de Medicina Nuclear*. 2001;; p. 547-557.
12. AM Z. Logistic of Radioimmunotherapy with Yttrium 90 Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin). *Suplemento revista medicina nuclear*. 2004;; p. 14-19.
13. Gordon LI MMWTea. Durable response after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+ B-cell Lymphoma: long term follow-up of a phase II study. *Blood*. 2004;; p. 103:4429-4431.
14. DeNardoSj DGOLea. Treatment with a patient with B cell lymphoma by I 131, Lym 1 monoclonal antibodies. *Int J Biol Markers*. 1988;; p. 96.
15. Chemocare. Chemocare.com. [Online]; 2018. Available from: <http://www.chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/ibritumomabtiuxetan.aspx>.
16. zevalin. <http://www.zevalin.com/>. [Online]; 2018. Available from: <http://www.zevalin.com/>.

17. Dillman RO. Radiolabeled Anti-CD20 Monoclonal Antibodies for the Treatment of B-Cell Lymphoma. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY. 2002;; p. 3545-3557.
18. FDA. DATA FDA. [Online].; 2012. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125011s0126lbl.pdf.
19. Chemocare. Chemocare. [Online].; 2018. Available from: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/bexxar-reg.aspx>.
20. RL. W. Tositumomab and I-131 Therapy in Non-Hodgkin's Lymphoma.. J. Nucl. Med. 2005;; p. 128-140.
21. FDA. ACCES DATA FDA. [Online].; 2012. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125011s0126lbl.pdf.
22. Friedberg JW1 FR. Iodine-131 tositumomab (Bexxar): radioimmunoconjugate therapy for indolent and transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Anticancer Ther. 2004;; p. 18-26.
23. SCIENCE DIRECT. SCIENCE DIRECT. [Online].; 2018. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/tositumomab>.
24. Macklis RM. Iodine-131 tositumomab (Bexxar) in a radiation oncology environment. RADIATION ONCOLOGY. 2005;; p. S30-S33.
25. Kaminski MS1 TMEJKARCZKRDKPFSKSWR. 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. N Engl J Med. 2005;; p. 441-449.
26. Horning SJ1 YAJVKSLJPDGM. Efficacy and safety of tositumomab and iodine-131 tositumomab (Bexxar) in B-cell lymphoma, progressive after rituximab. J Clin Oncol. 2005;; p. 712-719.
27. Larson SM CJKKea. Localization of ^{131}I – labeled p97 – specific Fab fragments in human melanoma as a basis for radiotherapy. J Clin Invest. 1993;; p. 72:2101.

ABREVIATURAS

5-azacitidina monofosfato (5-ACMP)

5-FU: 5- fluoruracilo

5'-DFCR: desoxi-5-fluorocitidina

ADC: conjugados anticuerpo-fármaco

ADME: Absorción, distribución, metabolismo, excreción

ADN: ácido desoxirribonucleico

ADR: reacciones adversas a las drogas

ANC: Contaje absoluto de neutrófilos

ANDA (Abbreviated New Drug Application

ANMAT: Administración Nacional Argentina de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

AUC: área bajo la curva (area under the curve)

BA: bloqueo androgénico

BPC: buenas prácticas clínicas

BSA: área de la superficie corporal

CCR: carcinoma de células renales avanzado

CDKs: quinasas dependientes de ciclinas

CEI/CRI

Cl: aclaramiento corporal del fármaco

CME: edema macular cistoide

CSC: células madre del cáncer (cancer stem cells)

CSF: factores estimulantes de colonias

DPD: dehidropirimidina deshidrogenasa

EA: efecto adverso

EAS: evento adverso serio

EMA: European Medicine Agency

FDA: Food and Drug Administration

FV: farmacovigilancia

GFR: tasa de filtración glomerular

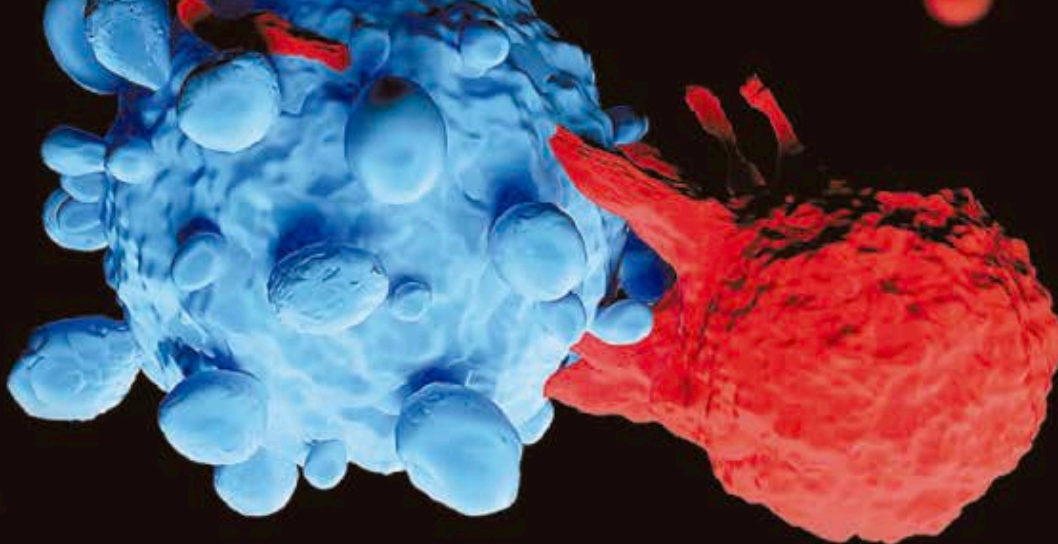
ICH: Conferencia Internacional de Armonización

IFA: ingrediente farmacéutico activo

IND: Investigational New Drug

IV: intravenoso

LADME: Liberación, absorción, distribución, metabolización, excreción
LMA: leucemia mielocítica aguda
LMA: leucemia mieloide aguda
LMC: leucemia mieloide crónica
MAC: complejo de ataque de membrana
MDT: máxima dosis tolerable
MHLW: Ministry of Health, Labour and Welfare
MRB: modificadores de la respuesta biológica
MTX: metotrexate
NDA: New Drug Application
NICE: National Institute for Clinical Excellence
NSCLC: cáncer de pulmón de células no pequeñas
OMS: Organización Mundial de la Salud
OPS: Organización Panamericana de la Salud
OR: odds ratio
PDGR: factor de crecimiento derivado de plaquetas
PRPP: pirofosforilribosa-5-PO₄
RAM Seria: reacción adversa medicamentosa seria
RAM: reacción adversa medicamentosa
RIT: radioinmunoterapia
RUM: uso racional de medicamentos
SMD: síndromes mielodisplásicos
SNC: sistema nervioso central
STB: sarcoma de tejidos blandos
TDM: monitoreo de drogas terapéuticas
TLD: toxicidades limitantes de dosis
TNF: factor de necrosis tumoral
VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular



**UNIVERSIDAD
DEL AZUAY**

Casa 
Editora

ISBN: 978-9942-778-70-3



9 789942 778703