

300627



**UNIVERSIDAD LA SALLE**

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS  
INCORPORADA A LA U.N.A.M.

14  
Ley

**"EFECTOS TOXICOS DE LOS FARMACOS  
CITOSTATICOS (AGENTES ALQUILANTES)  
DE MAYOR USO EN LA REPUBLICA  
MEXICANA"**

**TESIS PROFESIONAL**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :  
**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**  
**P R E S E N T A :**  
**PATRICIA PORTALES CASTILLO**  
DIRECTOR DE TESIS :  
Q.F.B. ENRIQUE CALDERON GARCIA

MEXICO, D. F.

1997

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Ofrezco este trabajo a Dios Nuestro Señor, ya que sin Su bondad infinita, no habría sido posible llevarlo a cabo.

Sea el presente trabajo una muestra del agradecimiento que siento hacia mis padres, Héctor y Guadalupe, cuyo apoyo y cariño constantes han sido determinantes en el logro de mis metas y objetivos. Mil gracias.

A mi hermana, Angélica, quien con sus consejos y cariño, ha sido un gran apoyo para mí en todo momento.

Quiero dedicar este trabajo a Clara, como recuerdo de todos los momentos compartidos durante nuestra carrera, y como símbolo de la amistad que nos une.

Mi más profundo agradecimiento a la Q.F.I. Leticia Ramírez Zuñiga, ya que sin su colaboración, no habría sido posible la realización de esta Tesis.

A mis tíos, primos y abuelos, con mucho cariño.

A todos mis amigos



UNIVERSIDAD LA SALLE

PERMANECIENDO  
UNIDOS

Agosto 13 de 1997

**A QUIEN CORRESPONDA:**

Por este medio se hace constar que la Q.F.I. Leticia Ramírez Zuñiga colaboró como Asesor Externo de la Tesis:

**“ EFECTOS TOXICOS DE LOS FARMACOS CITOSTATICOS  
(AGENTES ALQUILANTES) DE MAYOR USO EN LA REPUBLICA  
MEXICANA “**

elaborada por la Srita. Patricia Portales Castillo , exalumna de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo de esta Universidad.

Dicho trabajo será la base de sustentación de su Examen Profesional de la Srita. Portales.

Por lo anterior se dan las más sinceras gracias a la Q.F.I. Ramírez Zuñiga, por haber otorgado su apoyo y dirección necesarios para que esta persona haya podido realizar su trabajo.

“ Indivisa Manent “

---

*I.Q. Gerardo Múgica Zerecero*  
Secretario Académico  
Escuela de Ciencias Químicas

## **CAPITULO 1**

### **INTRODUCCION**

## INTRODUCCION

El cáncer es la segunda causa más común de muerte en el mundo, después de las enfermedades cardiovasculares (12,13,15), especialmente en personas de edad avanzada, pudiendo calcularse que el 20 % de la población muere de cáncer. (3,13,19) En los Estados Unidos, los neoplasmas malignos son responsables de cerca de 500,000 muertes anuales, y se reportan cerca de 1,000,000 de casos nuevos por año. (12,19)

Los agentes que causan cáncer se dividen en tres grandes grupos:

- a) Energía radiante,
- b) Carcinógenos químicos, y
- c) Virus. (3,12,15)

Actualmente, se relacionan las tensiones excesivas (estrés) con el cáncer, así como con la aparición de metástasis. (17)

El objetivo de la terapéutica anticancerosa es reducir el tamaño del tumor. La farmacología anticancerosa, en combinación con cirugía y radiación, mejora el pronóstico de la enfermedad, y prolonga la vida, aunque la calidad de ésta a menudo sufre un deterioro. (4,7,12) Los agentes quimioterapéuticos antineoplásicos dañan a las células malignas respetando relativamente al organismo. Estos agentes son venenos celulares que destruyen a las células malignas o detienen su crecimiento (oncostáticos o citostáticos). (11,13)

Los fármacos citostáticos se dividen en varias categorías dependiendo de su sitio de acción así como de su mecanismo. Un grupo muy importante de estos fármacos es el conformado por los agentes alquilantes. (3,4,11,14) Los agentes alquilantes se unen a grupos químicos esenciales del núcleo celular mediante radicales alquilo (3,13), combinándose con grupos amino, sulfhidrilo, carboxilo y fosfato (3,4), formando enlaces covalentes con tales grupos. (5,7) El mecanismo de acción principal de los agentes alquilantes consiste en atacar a las bases purínicas y pirimidínicas del DNA, formando de esta manera cadenas defectuosas y anormales durante la división celular. (3,11,19) Los agentes alquilantes no son específicos del ciclo celular (4) y se usan como agentes únicos o en terapia combinada. (3,14,16)

En México, los agentes alquilantes más comúnmente utilizados para el tratamiento de las neoplasias son: busulfán, cisplatino, clorambucilo, ciclofosfamida, dacarbazina, melfalán, procarbazona y tio-TEPA. Entre los antibióticos antineoplásicos, es también muy utilizado el

antibiótico Mitomicina C, cuyo mecanismo de acción es similar al de los agentes alquilantes, por lo cual se le incluye en esta revisión. (5,6)

Este grupo de medicamentos tiene una gran cantidad de reacciones adversas, lo cual se debe a su baja especificidad antineoplásica, ya que su acción se extiende a todos aquellos tejidos de crecimiento rápido pero normal. (2,3,4,7,9,12,13,14,16) Esta toxicidad es debida a que las diferencias metabólicas entre células normales y células malignas son más cuantitativas que cualitativas. (2)

Así, los agentes alquilantes actúan sobre las células del tejido hematopoyético (médula ósea), epitelio intestinal, tejido linforreticular, folículos pilosos, testículo, feto y sobre la cicatrización de heridas (3,7,13). También son oncógenos y pueden causar tumores en localizaciones diferentes de las que se tratan. (3) La toxicidad de los agentes alquilantes implica a los siguientes órganos principalmente: pulmón, hígado, riñón y estructuras nerviosas. La modificación estructural del genoma, inducida por los propios fármacos, puede originar mutagenicidad y carcinogenicidad, siendo éstas otras de las reacciones adversas presentadas por los fármacos citostáticos. (3,7) Las formas de toxicidad incluyen: mielosupresión, daño gastrointestinal, alopecia, hepatotoxicidad, toxicidad pulmonar, cardiotoxicidad, cistitis hemorrágica, neurotoxicidad, y teratogénesis y carcinogénesis, como se mencionó. (7,11,12,13)

Debido a todo lo anterior, y dada la alta incidencia de cáncer en nuestro país, se considera importante la realización de una revisión bibliográfica, científicamente documentada, acerca de los riesgos que implica el uso de agentes alquilantes en el tratamiento de las neoplasias malignas, con el fin de valorar la relación riesgo/beneficio existente en la utilización de estos compuestos.

## **CAPITULO 2**

### **OBJETIVO**

## **OBJETIVO**

**Conocer los fármacos citostáticos (agentes alquilantes) más empleados en la actualidad en México**

**Efectuar una revisión bibliográfica acerca de los efectos adversos que pueden presentarse con el uso de estos compuestos.**

**CAPITULO 3**

**GENERALIDADES**

## GENERALIDADES

### 3.1 FARMACOS CITOSTATICOS

En el tratamiento del cáncer se cuenta actualmente con tres opciones terapéuticas: radioterapia, cirugía y quimioterapia. (7,13) Los agentes utilizados en el tratamiento de los neoplasmas malignos tienen la capacidad de alterar el desarrollo de las células cancerosas. Estos agentes no son utilizados como tratamiento inicial, pues los métodos de elección en la mayoría de los casos siguen siendo la radioterapia y la cirugía. (5) La cirugía y la radiación son medidas locales muy eficaces para los tumores que no hayan formado metástasis, pero en los casos restantes, las micrometástasis son una característica propia de los neoplasmas, lo cual hace preciso dar un tratamiento sistémico como la quimioterapia, que puede combinarse con la cirugía y la radioterapia para un tratamiento más eficaz. (12)

Actualmente, alrededor de un 50 % de los casos de cáncer es curable, y la quimioterapia ayuda en la curación de un 17 % de dichos casos (12), aunque la calidad de vida a menudo sufre un deterioro. (4)

Con el nombre de agentes quimioterápicos antineoplásicos, o fármacos citostáticos, se conoce a los agentes capaces de dañar a las células malignas respetando relativamente al organismo. Estos agentes son llamados asimismo citotóxicos, pues son capaces de destruir o detener el crecimiento de las células malignas, siendo su propiedad predominante el inhibir el crecimiento de los tumores malignos. (13) Clínicamente, los agentes antineoplásicos o citostáticos son utilizados en el tratamiento de más de 100 tipos de enfermedades neoplásicas, y se utilizan los agentes que muestran alguna selectividad por las células tumorales. (18) El objetivo de la quimioterapia es desarrollar agentes que no perjudiquen a las células normales del paciente, sino a las células extrañas, cancerosas (2,3). Sin embargo, las células cancerosas difieren de las normales de un modo cuantitativo y no cualitativo. Debido a esto, los fármacos citostáticos de que se dispone actualmente carecen de acción selectiva. Las células cancerosas despiertan una escasa respuesta inmune, misma que es inhibida por los fármacos utilizados en la terapia anticancerosa, ya que dichos agentes son también inmunosupresores. (3)

Actualmente, la quimioterapia anticancerosa es un recurso paliativo más que curativo en la mayor parte de los tipos de cáncer, pues produce una remisión temporal de los signos y síntomas del cáncer y ayuda a prolongar la vida útil. Los medicamentos anticancerosos ideales serían aquellos que eliminaran a las células cancerosas sin dañar a los tejidos normales.

Desgraciadamente, este criterio no se cumple en ninguno de los agentes actualmente utilizados, y el uso clínico de dichos agentes implica sopesar los beneficios obtenidos contra la toxicidad en busca de un índice terapéutico favorable. (12) Sería ideal asimismo el poder maximizar la exposición de las células tumorales a los fármacos mientras se minimiza el contacto con las células normales. (19) Debe hacerse hincapié en el hecho de que todos los fármacos citostáticos actualmente usados son de baja especificidad antineoplásica, siendo todos ellos tóxicos para el organismo. (13) Esto se debe a que muchos agentes son más eficaces contra las células de división rápida, sean normales o tumorales. (7,13) En realidad los fármacos antineoplásicos actúan predominantemente sobre los procesos malignos. (13)

Por otra parte, cuando un tumor se encuentra sometido a la presión selectiva de un tratamiento farmacológico, las células sensibles son destruidas, pero la subpoblación de mutantes que se han hecho resistentes sobrevive y prolifera. (7) Este es un problema muy importante asociado a los fármacos citostáticos. (12)

#### **RESISTENCIA A LOS FARMACOS**

Así, algunos pacientes responden inicialmente de modo favorable a los fármacos anticancerosos, pero después sufren una recaída y el tumor regresa, siendo inefectivos los agentes anteriormente utilizados (19). A este fenómeno se le llama resistencia adquirida, y puede ser muy específica a un solo agente o manifestarse como un fenotipo resistente a muchos fármacos: se desarrolla resistencia a diversos agentes anticancerosos de estructuras diferentes después de la exposición a un solo agente. (12)

En otros pacientes, un régimen quimioterapéutico produce poco o ningún resultado positivo, aún cuando el régimen haya sido efectivo en otros casos. (19). A esto se le conoce con el nombre de resistencia primaria. (12) En sujetos resistentes, la reducción de la efectividad puede deberse a un decremento en la concentración intracelular del fármaco, a la reparación del daño causado por el fármaco, o a una modificación de los sitios de acción del fármaco. (19)

**CUADRO 3-1 POSIBLES MECANISMOS PARA EL DESARROLLO  
DE RESISTENCIA A LOS AGENTES ANTINEOPLASICOS**

<p><b>AGENTES ANTINEOPLASICOS</b></p> <p>Decremento en la entrada del agente activo a la célula cancerosa Deficiencia en el metabolismo del agente a una especie química capaz de producir un efecto tóxico Aumento en la conversión del agente a un metabolito inactivo Incremento en el transporte del agente desde la célula cancerosa Incremento en la concentración de grupos sulfhidrilo</p> <p><b>CELULA CANCEROSA (DNA, ENZIMA BLANCO, U OTRA MACROMOLECULA)</b></p> <p>Reparación del DNA dañado por el fármaco Amplificación genética: mayor cantidad de enzima blanco dentro de la célula Reducción de la habilidad de la enzima blanco para unirse al agente</p>
--

Referencia: Wingard, Jr. B.L. *Human Pharmacology*, 1991, p.p. 801

**FUTURO DE LA QUIMIOTERAPIA ANTICANCEROSA**

El uso óptimo de los agentes anticancerosos requiere un conocimiento preciso de los principios quimioterapéuticos, el mecanismo de acción y la farmacología (farmacocinética y relación riesgos/beneficio). (16) Es también esencial el conocimiento de la cinética del ciclo celular, pues muchos de los agentes citostáticos más potentes actúan en fases específicas del ciclo celular, y su actividad se limita a las células en división. (9)

## 3.2 HISTORIA Y USO DE LOS FARMACOS CITOSTATICOS

### 3.2.1 HISTORIA

En 1854 se sintetizó la mostaza sulfurada, cuyas propiedades vesicantes fueron descritas en 1887. (9)

Durante la Primera Guerra Mundial, se observaron los efectos de la mostaza sulfurada sobre la piel, ojos y tracto respiratorio. Posteriormente, se pudo apreciar que la exposición a este agente también trae como consecuencia una toxicidad sistémica grave. (9)

En 1919, Krumbhaar y Krumbhaar establecieron que el envenenamiento provocado por la mostaza sulfurada se caracteriza por la aparición de leucopenia y por aplasia de la médula ósea, disolución del tejido linfóideo y ulceración del tracto gastrointestinal. (9)

La era moderna en la quimioterapia del cáncer comienza en 1941, cuando C. Huggins y C.U. Hodges demuestran que la administración de dietilstilbestrol ayudaba a mejorar el cáncer de próstata. (2,14,18)

Más tarde, se sintetizan los agentes alquilantes polifuncionales (2), como resultado de investigaciones hechas durante la Segunda Guerra Mundial, época en la que se sintetizaron sustancias análogas al gas de mostaza. Dichas sustancias sintéticas, denominadas mostazas nitrogenadas, tienen aplicación terapéutica, ya que son menos tóxicas que las mostazas sulfuradas. (4,13,16)

En 1942 se inician los estudios a nivel clínico para estos compuestos. (9) Posteriormente, se introducen muchos otros agentes alquilantes para el tratamiento quimioterapéutico del cáncer. (4)

El desarrollo de los antagonistas del ácido fólico y de otros antimetabolitos como posibles agentes antitumorales se originó en las observaciones acerca del papel del ácido fólico en la producción de leucocitos y como factor "antianémico". Los compuestos relacionados estructuralmente con el ácido fólico son capaces de inhibir la producción de leucocitos. Estas observaciones aumentaron el interés en otros antagonistas metabólicos como posibles agentes quimioterapéuticos, con lo cual se descubrieron varios antagonistas de: purinas, pirimidinas y aminoácidos. (4)

Así, se han aprobado más de 30 fármacos para su uso en el tratamiento de pacientes con enfermedades malignas. (16)

- 1865** Se le da uso al metarsenito potásico en el tratamiento de leucemias. (18)
- 1869** Dresler y Stein sintetizan la hidroxiurea, compuesto que produce leucopenia, anemia y alteraciones megaloblásticas en la médula ósea de conejos. Más tarde se demostró que este compuesto poseía actividad antineoplásica contra el sarcoma 180. (9)
- 1940** La Actinomicina A es el primer antibiótico cristalino aislado de un caldo de cultivo de una especie de *Streptomyces*. Posteriormente se obtuvieron compuestos relacionados, incluyendo la Actinomicina D (Dactinomicina), la cual presenta efectos benéficos en el tratamiento de tumores, particularmente en ciertas neoplasias de la infancia y en el coriocarcinoma. (9,18)
- 1942** Hitchings y colaboradores comienzan los estudios acerca de los análogos de la purina. (9)
- 1946** Gilman y colaboradores inician los estudios con la mecloretamina, compuesto prototipo de las mostazas nitrogenadas y desarrollado como resultado de investigaciones acerca de las armas químicas utilizadas durante la Segunda Guerra Mundial. (14)
- 1946** Se conocen las propiedades citotóxicas de la podofilina, compuesto sumamente tóxico como para ser usado de modo sistémico. Un programa de síntesis llevó a probar dos derivados de la podofilina: el etopósido (VP-16) y el tenipósido (VM-26). (14)
- 1948** Los antifolatos producen las primeras remisiones notables, aunque temporales, en leucemia, y la primera cura de un tumor sólido, un coriocarcinoma, en 1963. Este logro dió un gran impulso a las investigaciones de estos compuestos en el ámbito de la quimioterapéutica. (9)
- 1952** Elion y colaboradores sintetizan a los análogos de la purina: 6-mercaptopurina (6-MP) y 6-tioguanina (6-TG), los cuales son introducidos en la práctica clínica poco después del metotrexato (MTX), que introdujeron Burchenal y colaboradores en 1953. (14)

- 1963** Kidd notó que el suero de cobayo inhibía el crecimiento de ciertos linfomas trasplantables y que poseía actividad antileucémica. En 1963 Broome y colaboradores aislaron al factor responsable de esta actividad, el cual resultó ser la L-asparaginasa. (9,14)
- 1963** Se introduce en la práctica clínica el compuesto trietilenotiofosforamida (Tio-TEPA). (16)
- 1967** Heidelberger y colaboradores observaron que ciertas células malignas recuperaban con mayor eficacia al uracilo que las células de tejidos normales y sintetizaron al 5-fluorouracilo (5-FU) y a otros desoxi y ribosinucleósidos. (14)
- 1968** Wakaki y colaboradores aislan a la mitomicina a partir del *Streptomyces caespitosus*. (9)
- 1968** Noble y colaboradores observan que los extractos de la Vinca producen granulocitopenia en ratas y que tienen actividad depresora sobre la médula ósea, y purifican un alcaloide activo. Johnson y colaboradores demuestran que ciertas fracciones del alcaloide presentan actividad contra una neoplasia linfocítica en ratones. Se aislan los alcaloides activos, entre los cuales destacan la vinblastina y la vincristina. (9)
- 1962** Rao y colaboradores aislan la mitramicina (plicamicina), compuesto citotóxico, a partir de cultivos de cultivos de *Streptomyces canashiensis*. (9)
- 1963** Bollag y colaboradores demuestran que la procarbazona, derivado de la metilhidrazina, tiene efectos antineoplásicos sobre tumores experimentales. (9)
- 1963** Se introducen las nitrosoureas por investigadores del Southern Research Institute, y se realizan las primeras evaluaciones clínicas para la carmustina (BCNU; biscloroetilnitrosourea). (9,14,16)
- 1965** El Dr. B. Rosenberg notó que el crecimiento bacteriano era inhibido por la formación de compuestos producidos por electrodos de platino. Se obtuvo el *cis*-diaminodicloroplatino II (cisplatino), y se investigó su efecto citotóxico sobre células tumorales de mamíferos, comprobándose que poseía valor clínico. (9,14,16)
- 1966** Se demuestra que la aminopterina induce remisiones completas en niños con leucemia linfocítica aguda. (14)

- 1966** Umezawa y colaboradores descubren la bleomicina, la cual es un producto de fermentación del hongo *Streptomyces verticillus*. (9,14,18)
- 1967** Se comienzan los estudios clínicos de la estreptozocina, compuesto de la misma familia de las nitrosoureas. (14,16)
- 1969** Se aprueba el carboplatino, que es un compuesto análogo al cisplatino, para el tratamiento de cáncer de ovario. (9)

### 3.2.2 USO DE LOS FARMACOS CITOSTATICOS

Los agentes citostáticos se emplean en el tratamiento de enfermedades neoplásicas malignas. (5) Generalmente no se usan como tratamiento inicial, pero actualmente podemos mencionar un número importante de enfermedades neoplásicas que pueden ser curadas mediante un tratamiento que emplee únicamente agentes quimioterápicos o estos agentes combinados con otros métodos. Estas neoplasias incluyen el coriocarcinoma en las mujeres; la leucemia aguda, el tumor de Wilms, el sarcoma de Ewing, el rhabdomyosarcoma y el retinoblastoma en los niños; y la enfermedad de Hodgkin y el carcinoma testicular. (9,18)

La indicación y las dosis de los diferentes fármacos, así como su uso en forma aislada o en combinación, y la duración de su administración y su prescripción continua o intermitente dependen del esquema terapéutico establecido. La indicación para utilizar la quimioterapia antineoplásica depende también del estadio clínico en el que se presente el paciente y de la posibilidad de aplicar tratamientos alternativos. (5)

Los tipos más comunes de neoplasias son los de: pulmón, cabeza, cuello, esófago, estómago, páncreas, cuello uterino, mamas, próstata, riñón, vejiga, hueso y cerebro. Desafortunadamente, los fármacos citostáticos no producen beneficios notables en estos trastornos. (3)

**CUADRO 3-2 AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS  
UTILES EN NEOPLASIAS**

<b>Tipo de agente</b>	<b>Nombres genéricos (otros nombres)</b>	<b>Enfermedad</b>
<b>Mostazas nitrogenadas</b>	Mecloreteamina (HN <sub>2</sub> )	Enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin
	Ciclofosfamida Ifosfamida	Leucemias linfocíticas aguda y crónica, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, ma-ma, cuello de útero, ovario, pulmón, tumor de Wilms, testículo, sarcomas de tejido blando
	Melfalán (L-sarcosina)	Mieloma múltiple, mama, ovario
	Clorambucilo	Leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia primaria, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin
<b>Etileniminas y metil-melaminas</b>	Hexametilmelamina	Ovario
	Tio-TEPA	Vesícula, mama, ovario
<b>Alquil sulfonatos</b>	Busulfán	Leucemia granulocítica crónica
<b>Nitrosoureas</b>	Carmustina (BCNU)	Enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, tumores de cerebro primarios, mieloma múltiple, melanoma
	Lomustina (CCNU)	Enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, tumores de cerebro primarios, de pulmón de células pequeñas
	Semustina (metil-CCNU)	Tumores primarios de cerebro, estómago, colon
	Estreptozocina (estreptozotocina)	Insulinoma pancreático maligno, carcinóide maligno
<b>Triazenos</b>	Dacarbazina (DTIC; dimetilnitrazenoimidazolcarboxamida)	Melanoma, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de tejidos blandos
<b>Análogos del ácido fólico</b>	Metotrexato (ametopterina)	Leucemia linfocítica aguda, conocarcinoma, micosis fungoides, mama, cabeza y cuello, pulmón, sarcoma osteogénico
<b>Análogos de la pirimidina</b>	Fluorouracilo (5-fluorouracilo; 5-FU)	Mama, colon, estómago, páncreas, ovario, cabeza y cuello, vejiga urinaria, lesiones premalignas de la piel (uso tópico)
	Floxuridina (fluorodesoxiuridina; FdUR)	Leucemia linfocítica aguda y leucemia granulocítica aguda
<b>Análogos de la purina e inhibidores relacionados</b>	Citarabina (arabinósido de citosina)	Leucemia linfocítica aguda y leucemia granulocítica aguda
	Mercaptopurina (6-mercaptopurina; 6-MP)	Leucemias linfocíticas aguda, granulocítica aguda y granulocítica crónica
	Tioguanina (6-tioguanina; 6-TG)	Leucemias granulocítica aguda, linfocítica aguda y granulocítica crónica
	Pentostatina (2'-desoxicoformicina)	Leucemia de células vellosas, micosis fungoides, leucemia linfocítica crónica

CUADRO 3-2 (continuación)

<i>Tipo de agente</i>	<i>Nombres genéricos (otros nombres)</i>	<i>Enfermedad</i>
Alcaloides de la vinca	Vinblastina (VLB)	Enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, mama, testículo
	Vincristina	Leucemia linfocítica aguda, neuroblastoma, tumor de Wilms, rhabdomyosarcoma, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, tumor de pulmón de células pequeñas
Epipodofilotoxinas	Etopósido Tenipósido	Testículo, tumor de pulmón de células pequeñas y otros tumores de pulmón, mama, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, leucemia granulocítica aguda, sarcoma de Kaposi
Antibióticos	Dactinomicina (actinomicina D)	Conocarcinoma, tumor de Wilms, rhabdomyosarcoma, testículo, sarcoma de Kaposi
	Daunorrubicina (daunomicina, rubidomicina)	Leucemias granulocítica aguda y linfocítica aguda
	Doxorrubicina	Sarcoma de tejido blando, sarcoma osteogénico y otros sarcomas, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, leucemia aguda, mama, genitourinario, tiroideo, pulmón, estómago, neuroblastoma
	Bleomicina	Testículo, cabeza y cuello, piel, esófago, pulmón y tracto genitourinario, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin
	Plicamicina (mitramicina)	Testículo, hipercalcemia maligna
	Mitomomicina (mitomicina C)	Estómago, cuello uterino, colon, mama, páncreas, vesícula, cabeza y cuello
Enzimas	L-asparaginasa	Leucemia linfocítica aguda
Modificadores de la respuesta biológica	Interferón alfa	Leucemia de células vellosas, sarcoma de Kaposi, melanoma carcinóide, carcinoma de células renales, ovario, vesícula, linfomas no Hodgkin, micosis fungoides, mieloma múltiple, leucemia granulocítica crónica
Complejo de coordinación del platino	Cisplatino (cis-DDP) Carboplatino	Testículo, ovario, vesícula, cabeza y cuello, pulmón, tiroidea, cuello de útero, endometrio, neuroblastoma, sarcoma osteogénico
Antracenediona	Mitoxantrona	Leucemia granulocítica aguda, mama
Urea sustituida	Hidroxiurea	Leucemia granulocítica crónica, policitemia vera, trombosis esencial, melanoma
Derivado de la metilhidrazina	Procabazina (N-metilhidrazina; MIH)	Enfermedad de Hodgkin
Supresores corticosteroides	Mitolano (o,p'-DDD)	Corteza suprarrenal
	Aminoglutetimida	Mama

CUADRO 3-2 (continuación)

<i>Tipo de agente</i>	<i>Nombres genéricos (otros nombres)</i>	<i>Enfermedad</i>
Corticosteroides	Prednisona	Leucemias linfocíticas crónica y aguda, linfomas no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mama
Progestágenos	Caproato de hidroxiprogesterona Acetato de medroxiprogesterona Acetato de megesterol	Endometrio, mama
Estrógenos	Diethylstilbestrol Ethinilestradiol	Mama, próstata
Antiestrógenos	Tamoxifeno	Mama
Andrógenos	Propionato de testosterona Fluoximesterona	Mama
Antiandrógenos	Flutamida	Próstata
Análogo de la hormona liberadora de gonadotropina	Leuprolida	Próstata

Referencia: Goodman, L. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 1991, 8ª ed. p.p. 1156-1158

### 3.3 CLASIFICACION DE FARMACOS CITOSTATICOS

Los fármacos antineoplásicos pueden ser clasificados de acuerdo a dos esquemas: según su sitio de acción en el ciclo celular o según su mecanismo de acción. (11) Resulta más práctico clasificar a los fármacos de acuerdo con su mecanismo de acción. Así, se tienen seis grupos de fármacos: (11)

- \* Agentes alquilantes polifuncionales.
- \* Antimetabolitos
- \* Alcaloides vegetales
- \* Antibióticos
- \* Agentes hormonales
- \* Fármacos misceláneos (12)

Cada uno de estos grupos se subdivide a su vez en distintos tipos de agentes.

#### 3.3.1 AGENTES ALQUILANTES POLIFUNCIONALES

Los agentes alquilantes son un grupo químicamente diverso de fármacos. (11), pero comparten la propiedad de transformarse en electrófilos fuertes a través de la formación de iones carbonio intermediarios o de complejos de transición con las moléculas blanco. (9,18,19)

La alquilación es la unión covalente a los grupos alquilo de otras moléculas, y tiene lugar cuando el ión carbonio con carga positiva (carbocación) reacciona con los sitios ricos en electrones, particularmente sobre el DNA y el RNA para formar ácidos nucleicos modificados. (19)

Estas sustancias son altamente reactivas, se combinan con moléculas biológicamente importantes. Los blancos principales son las bases purínicas y pirimidínicas del DNA. Cada grupo alquilante se une covalentemente a un átomo de N, C u O de la molécula blanco. Así, se forma un puente entre dos sitios de ataque, dando como resultado enlaces cruzados entre las cadenas sencillas de DNA, entre dos cadenas de DNA o entre cadenas de DNA y nucleoproteínas. Estas reacciones inhiben la separación o resultan en una separación anormal de DNA durante la división celular, llevando a la muerte de la célula. (11,12,19) Los principales agentes alquilantes con utilidad clínica tienen una estructura que contiene una bis-(cloroetil)-amina, una etilenimina o una parte de nitrosourea. (12)

**CUADRO 3-3 CLASIFICACION DE FARMACOS  
CITOSTATICOS**

<b>Clase</b>	<b>Tipo de agente</b>
<b>Agentes alquilantes</b>	Mostazas nitrogenadas Etileniminas y metilmelaminas Alquil sulfonatos Nitrosoureas Triazenos Compuestos de platino Derivados de la metil hidrazina
<b>Antimetabolitos</b>	Análogos del ácido fólico Análogos de la pirimidina Análogos de la purina e inhibidores relacionados
<b>Alcaloides vegetales</b>	Alcaloides de la vinca Epipodofilotoxinas
<b>Antibióticos</b>	Dactinomicina Daunorrubicina Doxorrubicina Bleomicina Plicamicina Mitomicina C
<b>Agentes Hormonales</b>	Corticosteroides Progestágenos Estrógenos Antiestrógenos Andrógenos Análogo de la hormona liberadora de gonadotropina
<b>Fármacos Misceláneos</b>	Enzimas Modificadores de la respuesta biológica Antracenediona Urea sustituida Supresores corticosuprarrenales

Referencia: Goodman, L. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 1991 8ª ed. p.p. 1168

## **MEDICAMENTOS RELACIONADOS CON POSIBLE ACTIVIDAD COMO AGENTES ALQUILANTES**

Existen otros medicamentos cuyo mecanismo de acción implica una alquilación, por lo cual se incluyen en este grupo. Tales compuestos son: procarbazina, dacarbazina y cisplatino.

### **3.3.2 ANTIMETABOLITOS**

Los antimetabolitos son fármacos sintéticos que actúan inhibiendo rutas bioquímicas críticas en la formación de DNA, o como sustitutos anormales de las bases de ácidos nucleicos. (11,18) Los metabolitos imitan las estructuras de los constituyentes metabólicos normales, incluyendo ácido fólico, pirimidinas, o purinas, inhibiendo las enzimas necesarias para la regeneración del ácido fólico o para la activación de purina y/o pirimidina para la síntesis de RNA o DNA en células neoplásicas. (19)

### **MECANISMO DE ACCION**

Las vías bioquímicas que han probado con mucho ser las más explotables con antimetabolitos son las relacionadas con la síntesis de nucleótidos y ácidos nucleicos. (12) Así, los fármacos actúan interfiriendo con la función de metabolitos esenciales mediante mecanismos de competencia debido a que son análogos químicos, por lo que también se les denomina inhibidores análogos. (13,18) Estos agentes tienden a ser dependientes del ciclo celular y afectan a todas las células que se dividen rápidamente, sean normales o cancerosas. (11)

La toxicidad más común con este tipo de agentes incluye: toxicidad dermatológica (rash cutáneo), gastrointestinal (estomatitis y diarrea), así como manifestaciones hematopoyéticas (leucopenia y trombocitopenia). (11,18)

### **3.3.3 ALCALOIDES VEGETALES**

Este grupo es también conocido con el nombre de inhibidores mitóticos. Se trata de sustancias extraídas de plantas y son agentes dependientes del ciclo celular. Actúan principalmente durante la mitosis. (11)

Entre los alcaloides vegetales con acción citotóxica, los únicos que tienen aplicación clínica en el cáncer son los alcaloides de la vinca y los agentes semisintéticos derivados de la podofilotoxina, componente principal de la resina podofilina. (13)

### **ALCALOIDES DE LA VINCA**

Los alcaloides de la vincapervinca, *Catharanthus roseus* o *Vinca rosea*, más utilizados, son la vinblastina y la vincristina. (11,12,19)

Estos compuestos bloquean la formación de microtúbulos y así interrumpen la mitosis en el ciclo celular. (12,19) Tanto la vinblastina como la vincristina se fijan en forma específica a la proteína microtubular tubulina en forma de dímeros, deteniendo así el ensamblaje de los microtúbulos y despolimerizándolos. Esto provoca la interrupción de la mitosis en metafase, la disolución del huso mitótico y la interferencia en la segregación de los cromosomas. (12)

### **EPIPODOFILOTOXINAS**

También conocidas con el nombre de podofilotoxinas. Se trata del compuesto VP-16 (etopósido) y un medicamento relacionado, el VM-26 (tenipósido). Ambos son derivados semisintéticos de la podofilotoxina, la cual se extrae de la raíz del podófilo o mandrágora (*Podophyllum peltatum*). (12,19)

El VP-16 es un glucósido que tiene propiedades antimitóticas. (11) Se cree que su mecanismo de acción implica la degradación del DNA y la inhibición del transporte de nucleósidos y del transporte de electrones en las mitocondrias. (12)

### **3.3.4 ANTIBIÓTICOS**

Los antibióticos son productos de fermentación obtenidos a partir de cultivos de hongos y posteriormente purificados y caracterizados. (11) Todos los antibióticos clínicamente útiles ahora disponibles son productos de algunos tipos del hongo del suelo *Streptomyces*. (12)

El estudio selectivo de estos productos ha conducido al descubrimiento de cierto número de inhibidores del crecimiento que han probado ser clínicamente útiles en la quimioterapia del cáncer. (12,19)

Los mecanismos de acción de los antibióticos antitumorales son distintos. (11) Muchos de estos compuestos se unen al DNA por intercalación entre bases específicas y bloquean la síntesis del RNA o DNA nuevos, causan la escisión de la cadena de DNA e interfieren en la replicación celular. (12) La toxicidad también es característica de cada fármaco. (9)

### **3.3.5 AGENTES HORMONALES**

Algunos análogos sintéticos de las hormonas, así como algunos antagonistas, son utilizados en el tratamiento de cánceres hormonodependientes. (4,11,12) El cáncer que se origina en las glándulas mamarias y prostática, puede ser inhibido o estimulado por cambios apropiados en el equilibrio hormonal. La terapéutica con hormonas sexuales o la extirpación de ciertos órganos endocrinos pueden ser tratamientos paliativos eficaces del cáncer mamario y prostático. (12)

Los corticosteroides suprarrenales producen disolución de los linfocitos, regresión de los ganglios linfáticos e inhibición del crecimiento de ciertos tejidos mesenquimatosos. (12)

Los esteroides actúan atravesando la membrana celular y uniéndose a los receptores citoplasmáticos, los cuales entran entonces al núcleo e interactúan con la cromatina para inducir la síntesis de mRNA especial. Este último codifica nuevas proteínas que alteran reacciones fisiológicas o bioquímicas, obteniéndose así los efectos deseados. (19)

Los efectos adversos de los estrógenos incluyen síntomas gastrointestinales, hipercalcemia, edema, hemorragia uterina y feminización en los hombres. Los probables efectos adversos de grandes dosis de los andrógenos utilizados en el cáncer avanzado de mama son virilización, edema e hipercalcemia. (4)

### **3.3.6 FARMACOS MISCELANEOS**

Se han encontrado varios compuestos de gran utilidad en el tratamiento de las neoplasias malignas. Estos medicamentos se utilizan en la práctica clínica, y se encuentran aparte de las categorías anteriormente descritas. (14)

## **CAPITULO 4**

### **AGENTES ALQUILANTES**

## AGENTES ALQUILANTES

### 4.1 CLASIFICACION DE AGENTES ALQUILANTES

Los agentes alquilantes tienen dos sitios reactivos en su molécula, por lo cual son capaces de formar enlaces cruzados con las moléculas biológicas principales, especialmente con el DNA. (14)

Los agentes alquilantes son obtenidos por síntesis, y comprenden los siguientes grupos (13):

- \* Mostazas nitrogenadas
- \* Etileniminas y metilmelaminas
- \* Alquil sulfonatos
- \* Nitrosoureas
- \* Triazenos
- \* Compuestos con platino
- \* Derivados de la metil hidrazina. (7,9,13,14,16)
- \* Antibiótico alquilante: Mitomicina C

#### 4.1.1 MOSTAZAS NITROGENADAS

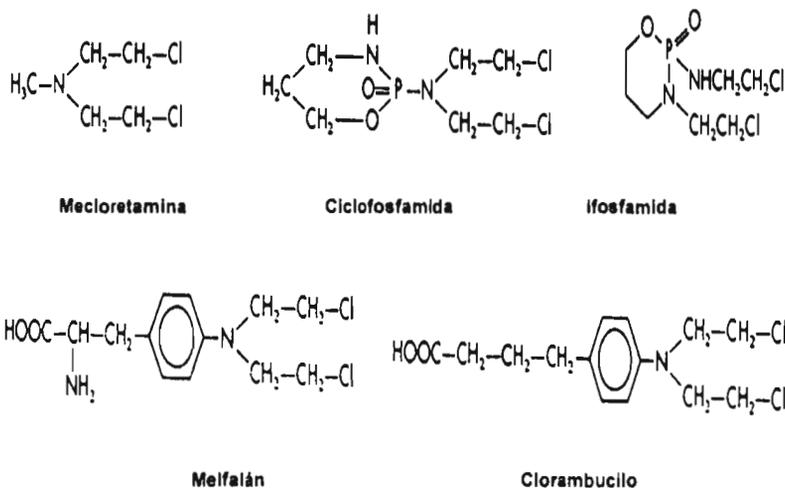
Las mostazas nitrogenadas son 2-cloroetilaminas, constituyendo aminas terciarias halogenadas; su acción antineoplásica depende del hecho de que son bifuncionales, siendo así bis-(2-cloroetil)-aminas (alquilantes polifuncionales). La amina con sus radicales alquilo, o sea el grupo alquilante, se encuentra unido a un portador (carrier), que es de cadena abierta o cerrada, teniéndose así:

- a) Mostazas nitrogenadas alifáticas
- b) Mostazas nitrogenadas heterocíclicas
- c) Mostazas nitrogenadas aromáticas (13)

La actividad biológica reside en la presencia del grupo bis-cloroetilamina, unido a un nitrógeno trivalente. (7) Los agentes alquilantes son capaces de formar iones de carbono positivamente cargados que reaccionan con los grupos nucleófilos, SH, PO<sub>4</sub> y NH<sub>3</sub>, en los ácidos

nucleicos, proteínas y moléculas pequeñas. (16) En el organismo, las mostazas nitrogenadas se ciclizan dando compuestos de imonio cuaternario (compuestos de etilenimonio) que se ionizan y son las sustancias farmacológicamente activas. El catión formado es muy reactivo y se combina con los aminoácidos de proteínas y con las bases del DNA uniéndoles grupos alquilo. Este proceso tiene lugar en dos tiempos, ya que se trata de compuestos bifuncionales. (13)

**FIGURA 4-1 MOSTAZAS NITROGENADAS  
EMPLEADAS EN TERAPEUTICA**



Referencia: Goodman, L. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 1991, 8ª ed. 99-1173

**i) Mecloretamina (mostaza nitrogenada)**

Esta fue la primera de las mostazas nitrogenadas que se empleó en clínica médica. (7.9) Este es el agente con acción más rápida de este grupo. (16) Es un compuesto altamente reactivo (7.11,14), por lo cual debe prepararse *de novo* y administrarse por vía intravenosa inmediatamente después de su reconstitución. (7.11,14,16) Este agente requiere de gran precaución durante su administración intravenosa. (11,14) Si el fármaco se extravasa, puede producir un severo daño hístico local. (11,16), el cual puede tardar mucho tiempo antes de sanar. (11)

La mecloretamina ingresa en las células a través de un sistema de transporte en lugar de la colina. (16) Una ciclización intramolecular produce productos derivados del etilénimonio, y estos intermediarios reactivos se unen rápidamente a distintos nucleófilos, especialmente a grupos sulfhidrilo y al DNA. (14)

Así, el fármaco desaparece rápidamente del plasma. (16,18) La mecloretamina es usada casi exclusivamente en el tratamiento del linfoma de Hodgkin. Se usa también para controlar efusiones pleural y pericardial, y también se aplica en forma tópica en solución diluida para tratar micosis fungoides. (7,13,14)

## ii) Ciclofosfamida

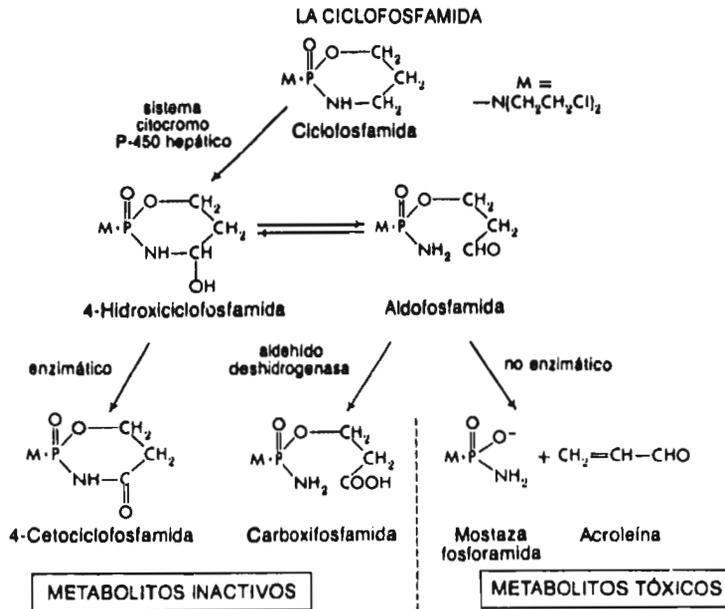
La ciclofosfamida se sintetizó pensando que sería activada por las células tumorales. (11) Sin embargo, la ciclofosfamida es también activada por el sistema P<sub>450</sub>, es decir, por oxidasas halladas tanto en microsomas hepáticos como en las células tumorales (7,11,16), por lo cual la base de la selectividad de la ciclofosfamida no está clara. (16)

La ciclofosfamida es inactiva *in-vitro*. (11,18) Tras su activación por el sistema P<sub>450</sub> en vivo, se generan los metabolitos activos, la mostaza fosforamida, a partir del precursor 4-hidroxíciclofosfamida (7,14,16,18), y que es el compuesto responsable de la actividad antitumoral. Se forma también la acroleína, que es causante de los efectos tóxicos en la vejiga. (7,11,14,16) (Fig. 4-2)

La ciclofosfamida puede ser administrada por vía intravenosa o por vía oral. (14) Después de su administración por vía intravenosa, su vida media es de 6-7 horas. Por la vía oral el nivel pico se observa en una hora. (16)

La ciclofosfamida se utiliza como parte de regímenes combinados para el tratamiento de los linfomas, leucemia linfóide, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovario y distintas enfermedades malignas de la infancia. (7,11,13,14,16) Este compuesto es ampliamente utilizado en altas dosis en programas de trasplante de médula ósea autóloga y para el tratamiento de linfomas refractarios. (13,14,16) La ciclofosfamida es también muy utilizada como inmunosupresor. (13,14)

FIGURA 4-2 ACTIVACION Y METABOLISMO DE



Referencia: Goodman, L. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 1991, 8ª ed., p.p. 1179

### iii) Ifosfamida

Este compuesto se introdujo al principio de la década de 1970 (9), y ha sido recientemente aprobado para su uso. (14,16) La ifosfamida es un análogo de la ciclofosfamida (7.9), de la cual difiere en la ubicación de una fracción cloroetil. (7,14,16)

La activación de la ifosfamida ocurre predominantemente en el hígado (7,9,14,16), por el sistema de oxidasas de función mixta P<sub>450</sub>. Se genera así mostaza de ifosfamida, que es el metabolito activo. La acroleína y el ácido cloroacético son los principales metabolitos tóxicos. (7,14,16)

La ifosfamida tiene un amplio espectro de actividad. Se observan efectos antitumorales en pacientes con linfoma, cáncer de ovario, cáncer de testículo y diversos tumores sólidos. (13,14,16)

Ensayos clínicos han demostrado que la ifosfamida posee actividad contra carcinoma de cuello de útero y de pulmón, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin y sobre ciertos sarcomas. (7,9,13)

#### **iv) Melfalán (Mostaza de L-fenilalanina)**

La base racional de la síntesis del melfalán fue la premisa de que ciertos tumores, como el mieloma o el melanoma, podrían acumular de forma preferencial compuestos análogos de la L-fenilalanina o la tirosina. (16)

El melfalán es un agente alquilante bifuncional, y causa entrecruzamientos de cadenas así como enlaces cruzados de proteínas-DNA. (14)

Este agente es bien absorbido por la vía oral (7,9,11,14,16,18), y reacciona lentamente con los nucleófilos. (16) Ingresa en las células por medio del sistema de transporte de L-aminoácidos mediante un proceso de transporte activo. (11,16) Este fármaco se absorbe de manera incompleta y variable (9,14), su vida media es de aproximadamente 90 minutos. (7,9,16,18) Los pacientes que están utilizando esta sustancia, deben recibir una dosis establecida en un punto fijo y las concentraciones del fármaco en la sangre deben cuantificarse para asegurar que se está obteniendo una dosis efectiva. (14)

El melfalán es el fármaco de primera elección para el mieloma múltiple. Se utiliza también en el tratamiento del cáncer de mama, ovario y contra el melanoma maligno. (7,9,11,13,14,16)

#### **v) Clorambucilo**

El clorambucilo es una mostaza nitrogenada de acción lenta. Fue sintetizado con la esperanza de que penetrara en el tejido tumoral de forma rápida y fácil y que reaccionara lentamente con el DNA. (16) Se administra por vía oral y su absorción es consistente, adecuada y confiable. (7,9,14,16,18) Esta sustancia se metaboliza totalmente (9,16) y presenta una vida media en el plasma de aproximadamente una hora. (7,9)

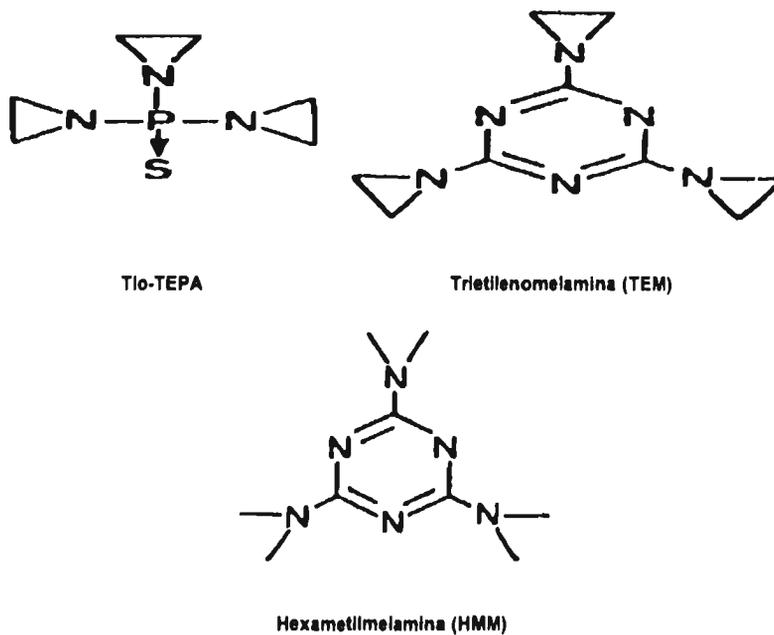
El uso principal del clorambucilo es en el tratamiento de leucemia linfocítica crónica (CLL) y linfomas de bajo grado, no Hodgkinianos, como la macroglobulinemia primaria (enfermedad de Waldenström). (7,9,13,14,16) Con este agente pueden esperarse remisiones en la enfermedad de Hodgkin y en otros linfomas así como en algunos tumores sólidos. En algunos pacientes con mieloma de células plasmáticas se ha observado mejoría clínica. (9,13)

#### 4.1.2 ETILENIMINAS Y METILMELAMINAS

Las etileniminas son agentes alquilantes polifuncionales, que en medio ácido forman el ion etilénimonio, que actúa uniendo grupos alquilo en forma similar a las mostazas nitrogenadas. (13) Las etileniminas pueden administrarse por vía oral, pero debido a su inestabilidad en medio ácido se dan en cápsula entérica o con bicarbonato sódico. (18) En la práctica clínica general, las mostazas nitrogenadas han reemplazado ampliamente a las etileniminas. (9)

De los compuestos que se incluyen en este grupo, actualmente se utiliza casi exclusivamente el tio-TEPA, ya que los demás tienen un escaso margen de seguridad. (13)

FIGURA 4-3 ESTRUCTURAS QUIMICAS DE LAS ETILENIMINAS Y METILMELAMINAS USADAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS



Referencia: Katzung, B. G. *Farmacología Básica y Clínica*, 1991, 4ª ed., p. p. 689

### **i) Trietilenomelamina (TEM)**

Este compuesto fue sintetizado inicialmente para su uso industrial. Al tener un grupo etilenimina en su estructura y reconocerse como agente alquilante, se estudian sus propiedades anticancerosas. Actualmente, su uso se restringe al tratamiento de retinoblastoma exclusivamente. (13,16) Esto es debido a que presenta una gran toxicidad, por lo cual ha caído en desuso. (13)

### **ii) Tio-TEPA (Trietilenotiofosforamida)**

Esta es una tiofosforamida -contiene azufre y fósforo- trietilenimina cíclica. (14) Se introduce en la clínica en 1953. (16) Se trata de un agente lipofílico, por lo cual es capaz de penetrar en el SNC, donde alcanza altas concentraciones. (7,14)

Se cree que su mecanismo de acción es por medio de la alquilación del DNA de modo similar a la mostaza nitrogenada. Puede ser administrado por vía oral o parenteral, y se ha empleado en forma intravesical e intraarterial, ya que no es vesicante. (14) Se ha demostrado que el tio-TEPA tiene efecto antitumoral en cáncer de mama, pulmón, ovario y en cánceres de tipo hematológico, pero su uso es restringido a la administración intravesical para el cáncer de vejiga superficial. (7,9,13,14) Ha resurgido el interés en este fármaco como parte de regímenes combinados para el trasplante de médula ósea autóloga. (13,14,16)

### **iii) Hexametilmelamina (HMM)**

Este fármaco se encuentra en etapa de investigación. Su estructura es similar a la de la trietilenomelamina. Es relativamente insoluble y sólo se dispone en su forma para administración oral. (7,12) Se absorbe de manera muy variable por vía oral y sufre intensa metabolización microsomal con formación de productos N-desmetilados poco activos. Su semivida es de 5 a 10 horas. (7)

El uso principal de la hexametilmelamina es en el tratamiento de cáncer ovárico avanzado, para el cual se usa en regímenes combinados. (9,12,13,16) La pentametilmelamina, metabolito importante de la hexametilmelamina, se encuentra bajo investigación clínica en una forma para administración intravenosa. (12) La hexametilmelamina y su compuesto relacionado, la pentametilmelamina, posiblemente se metabolizan con rapidez mediante desmetilación a intermediarios activos. (12)

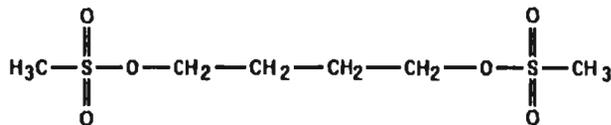
### 4.1.3 ALQUIL SULFONATOS

Este es el tercer grupo de fármacos alquilantes polifuncionales. Su exponente principal es el busulfán, éster ácido disulfónico. Se trata de un compuesto bifuncional. (13)

#### Busulfán

El busulfán presenta cuatro grupos metileno entre dos grupos sulfonato. (Figura 4-4)

FIGURA 4-4 ESTRUCTURA QUIMICA DEL BUSULFAN



#### Busulfán

Referencia: Ketzung, B.G. *Farmacología Básica y Clínica*, 1991, 4ª ed., p. 689

Este compuesto reacciona más extensamente con grupos tioles de los aminoácidos y proteínas, así como con el N7 de la guanina del DNA. (7) Este fármaco se encuentra disponible para su uso oral; se absorbe bien y desaparece de la sangre con una vida media de 2 a 5 horas. Casi todo el fármaco se excreta en la orina como el metabolito ácido metanosulfónico. (7,9,13,14,16,18)

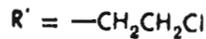
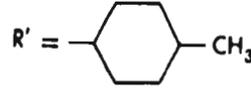
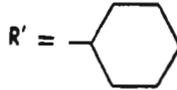
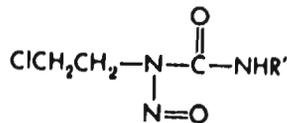
Los efectos benéficos del busulfán en la leucemia mielocítica crónica (CML) han quedado bien establecidos, siendo el tratamiento de esta enfermedad la principal aplicación de esta sustancia. (7,9,13,14,16) Después de un ciclo de tratamiento inicial pueden esperarse remisiones en el 85 a 95 % de los pacientes. (9,13) Se ha informado de resultados benéficos para otras alteraciones mieloproliferativas, que incluyen policitemia vera y mielofibrosis con metaplasia mielóide. Dosis altas de busulfán han sido usadas efectivamente en combinación de altas dosis de ciclofosfamida en la preparación para trasplante de médula ósea a pacientes con leucemia mielóide aguda. (9,13)

#### 4.1.4 NITROSOUREAS

Las nitrosoureas no son mostazas. Su mecanismo de acción principal es la alquilación. (11)  
Se trata de agentes alquilantes bifuncionales. (9)

FIGURA 4-5 ESTRUCTURAS QUIMICAS  
DE LAS NITROSOUREAS

##### 2-CLOROETILNITROSOUREAS (CNU)



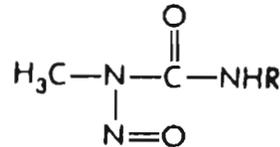
Carmustina (BCNU)

Lomustina (CCNU)

Semustina (metil-CCNU)

##### METILNITROSOUREA (MNU)

R' = Glucosa 2-sustituida



R = 2-glucosa sustituida

Clorozotocina

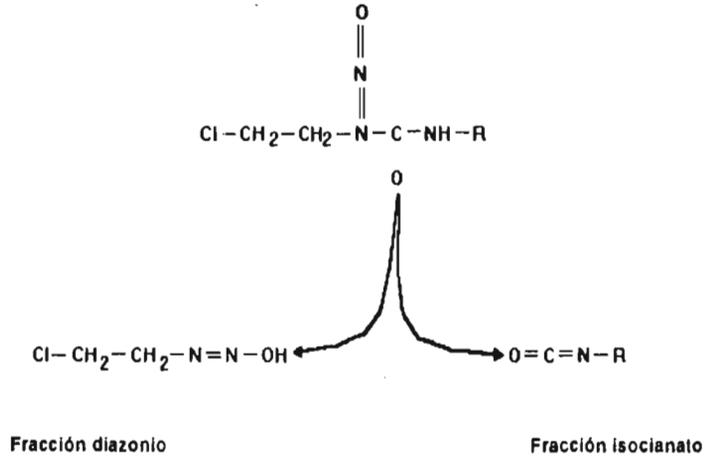
Estreptozocina

Referencia: Goodman, L.S. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 1991, 8ª ed., p.p. 1174

Entre estos compuestos, los más utilizados son la carmustina (BCNU) con dos grupos cloroetilo y la lomustina (CCNU), con un grupo cloroetilo y un grupo ciclohexilo. (13)

Todas las nitrosoureas requieren la biotransformación para ejercer su actividad antitumoral, la cual se produce por desdoblamiento no enzimático para liberar derivados con actividad alquilante y carbamilo. (12) Las nitrosoureas son sumamente liposolubles y atraviesan la barrera hematoencefálica, lo que las hace útiles en el tratamiento de los tumores cerebrales. (9,11,12,18) Estos compuestos se descomponen espontáneamente en productos que son responsables de la acción citotóxica: iones cloroetilidiazonio y cloroetilcarbonylo por un lado, e isocianato por el otro. (Figura 4-6)

FIGURA 4-6 ACTIVACION DE LAS NITROSOUREAS



Referencia: Florez, J. *Farmacología Humana*, 1992, 2ª ed. p. 944

Los iones cloroetilidiazonio alquilan grupos cloroetilo sobre unidades de citidilato y guanilato del DNA, y el isocianato carbamila proteínas enzimáticas relacionadas con la duplicación y reparación del DNA y síntesis del RNA, acción no esencial para el efecto antitumoral, pero que podría ser, en cambio, causante de toxicidad. (7)

**i) Carmustina (BCNU o bis-(cloroetil)-nitrosourea)**

La carmustina es capaz de inhibir la síntesis de DNA, RNA y proteínas. (9) Aunque se absorbe rápidamente por vía oral, se administra por vía intravenosa (7,9,11) porque la captación por los tejidos y su metabolismo se produce con rapidez; la desaparición del plasma se produce con una vida media de 90 minutos. (9) La carmustina es desactivada por desnitrosación. (7) La cinética de la carmustina es biexponencial, con una vida media inicial de 6 minutos, y una vida media b de 68 minutos. (7,14,16) Aproximadamente el 80 % del fármaco aparece en la orina dentro de las 24 horas como productos de degradación. (9) Su penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es rápida y se observan concentraciones que son un 15-30 % de las plasmáticas. (7,9)

La carmustina produce respuestas significativas en el linfoma de Hodgkin y en menor grado en otros linfomas y mielomas. Se ha empleado en leucemia meníngea y en tumores primarios y metastásicos del cerebro. Se ha informado acerca de respuestas benéficas en melanomas, carcinoma gastrointestinal, mamario, broncogénico y de células renales. (7,9,13,14,16)

**ii) Lomustina (CCNU ó 1-(2-cloroetil)-3-ciclohexil-1-nitrosourea) y Semustina (Metil-CCNU)**

Estos compuestos son similares al anterior en cuanto a su mecanismo de acción y actividad clínica, así como en su toxicidad clínica. (14,16) La lomustina es absorbida rápidamente en el tracto gastrointestinal y se administra por vía oral. (9,11)

Tras administrar oralmente la lomustina, los metabolitos plasmáticos representan casi todo el medicamento administrado, con concentraciones plasmáticas máximas de metabolitos que aparecen en un lapso de una a cuatro horas, y la rápida aparición en el SNC de 30 a 40 % de la actividad que se encuentra en el plasma. (12) Los metabolitos de la lomustina tienen una vida media prolongada en plasma, que varía entre 16 y 48 horas. Aproximadamente el 50 % de la dosis administrada se detecta en la orina dentro de las 24 horas y el 75 % dentro de los cuatro días. La semustina no se detecta en plasma ni orina. La porción cloroetilo tiene una vida media de 36 horas, y la porción ciclohexilo tiene una curva de desaparición bifásica, con una vida media temprana de 24 horas y una fase secundaria más lenta con una vida media de 72 horas. (9,12) Al parecer, la excreción urinaria es su principal vía de eliminación del organismo. (12) Ni lomustina ni semustina pueden ser detectadas en su estado original en el LCR, pero si aparecen metabolitos activos en concentraciones significativas dentro de los 30 minutos. (7,9)

La lomustina es efectiva contra el linfoma de Hodgkin. Ambos fármacos producen beneficios, ya sea solos o en combinación con otras sustancias, en pacientes con gliomas malignos, adenocarcinomas del tracto gastrointestinal, linfomas de Hodgkin y colaboradores, carcinoma de mama, melanoma maligno, hipernefomas, mieloma múltiple, y varios carcinomas de células escamosas. (9,13)

#### iii) Estreptozocina

Se administra por vía parenteral, presentando una vida media de 15 minutos. (7,9) La vida media plasmática de la estreptozocina es breve y el fármaco es excretado en la orina en forma de metabolitos (14,16), en un porcentaje del 10 al 20 %. (9)

La estreptozocina es sumamente útil en el tratamiento funcional de los tumores malignos de las células de los islotes pancreáticos (7,9,12), por lo cual se emplea fundamentalmente en pacientes con carcinoma pancreático metastásico de las células de los islotes (9,13,14,16), ya que destruye en forma selectiva las células  $\beta$  de los islotes del páncreas y causa diabetes en los animales. (14,16)

Este compuesto es capaz de inhibir la síntesis del DNA en microorganismos y en células de mamíferos (9) y es también activo en el linfoma de Hodgkin, otros linfomas, cáncer de colon y en forma ocasional en melanoma y tumores carcinoides malignos. (9,13,14,16)

#### iv) Clorozotocina

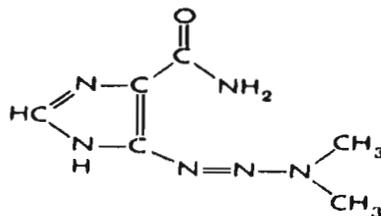
Este es un agente donde el carbono 2 de la glucosa está sustituido por el grupo cloronitroso (CNU). No es diabetogénico y produce escasa mielosupresión o carbamilación. (9)

#### 4.1.5 TRIAZENOS

##### DACARBAZINA

Aunque inicialmente fue considerado como un antimetabolito, el derivado de la triaceno 5-(3,3-dimetil-1-triaceno)-imidazol-4-carboxamida, conocido como dacarbazina o DTIC funciona mediante un mecanismo de alquilación. (9,13)

FIGURA 4-7 ESTRUCTURA QUIMICA DE LA  
DACARBAZINA



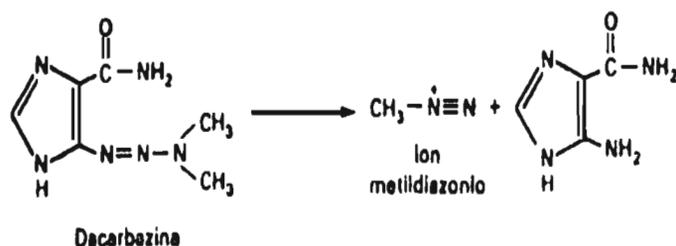
Dacarbazina

Referencia: Goodman, L S *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 1991. 8ª ed. p.p. 1174

Este compuesto tiene gran similitud con un precursor de la purina, el metabolito 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), que es capaz de convertirse en ácido inosínico a través de enzimas de la síntesis de la purina. (4,9,14,16)

Esta semejanza entre la dacarbazina y la AIC parece ser casual, ya que, para que se manifieste su actividad quimioterapéutica, la dacarbazina requiere una activación inicial por el sistema citocromo P<sub>450</sub> del hígado a través una reacción de N-desmetilación oxidativa al derivado monometil que se desdobra en forma espontánea a 5-aminoimidazol-4-carboxamida, (la cual es excretada por la orina), y a diazometano. Este produce un ion metilcarbonio o metildiazonio con actividad alquilante de los ácidos nucleicos. (7,9,12,14,16) (figura 4-8)

FIGURA 4-8 ACTIVACION DE LA DACARBAZINA



Referencia: Fiorez, J. *Farmacología Humana*, 1992, 2ª ed., p.p. 945

Luego de su activación en el hígado, la dacarbazina funciona como un agente alquilante. Parece inhibir la síntesis del RNA y la proteica más que la síntesis del DNA. Provoca la muerte celular en forma lenta y no parece ser específica del ciclo celular. (9)

Aunque se absorbe bien por vía oral, normalmente se administra por vía intravenosa y no depende de un esquema de dosificación. (7,9,12) Después de una fase inicial de desaparición rápida ( $t_{1/2}$  de aproximadamente 20 minutos), el fármaco es eliminado del plasma con una vida media de alrededor de 5 horas. (7,9,14,16) Casi la mitad del compuesto se excreta en forma intacta en la orina por secreción tubular, la otra mitad se excreta en forma de metabolitos. (9,14,16) Las concentraciones elevadas de 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) en orina derivan del catabolismo de la dacarbazina, más que de una inhibición de la síntesis de novo. Las concentraciones de dacarbazina en el LCR son cercanas al 14 % de las plasmáticas. (9)

Actualmente, la dacarbazina se emplea principalmente para el tratamiento del melanoma maligno; la respuesta total es del orden del 20 %. También se ha informado sobre respuestas benéficas en pacientes con enfermedad de Hodgkin, particularmente cuando se emplea en combinación con doxorubicina, bleomicina y vinblastina (régimen ABVD), así como también en varios sarcomas cuando se usa junto con doxorubicina. (4,7,9,12,13,14,16)

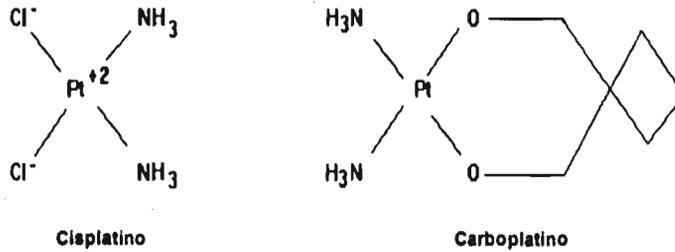
#### 4.1.6 COMPUESTOS CON PLATINO

##### 1) Cisplatino

El *cis*-diaminodicloroplatino (II) es un complejo inorgánico, sintético, hidrosoluble, que contiene platino. El II indica la valencia del platino. (7,9,11,12,13,14,16), +2 o bivalente. (13) Así, el cisplatino tiene 4 enlaces dirigidos hacia las cuatro esquinas de un cuadrado en cuyo centro se encuentra el átomo metálico, formándose así un complejo planar. (7) En este complejo, los ligandos -donadores de electrones- son dos grupos amoníaco. El isómero *trans* es inactivo. La presencia de los átomos de cloro corresponde a una reminiscencia de los agentes alquilantes bifuncionales. (13) (Figura 4-9)

El platino forma enlaces covalentes, por lo que sus reacciones se asemejan a las reacciones de alquilación. (7,11,12,13)

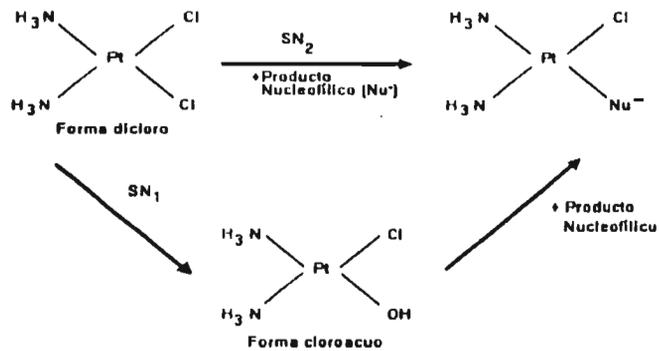
FIGURA 4-9 ESTRUCTURAS QUIMICAS DE LOS  
COMPUESTOS DE PLATINO



Referencia: Goodman, L.S. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 1991, 8ª ed., p.p. 1209

En los líquidos orgánicos, el platino debe formar enlace covalente con el H<sub>2</sub>O, que sustituye así a un Cl<sup>-</sup>, formándose un derivado "acu". En la concentración de Cl<sup>-</sup> que existe en el plasma, el cisplatino se puede encontrar en varias formas: dicloro, cloroacu (clorohidroxi) y diacu (dihidroxi) e incluso se pueden formar dipolímeros. Cualquiera de estas formas reacciona con los productos nucleofílicos que se encuentran en las células. (7) (Fig. 4-10)

FIGURA 4-10 FORMAS ACTIVAS DEL  
CISPLATINO



Referencia: Florez, J., *Farmacología Humana*, 1992, 2ª ed., p.p. 946

El cisplatino penetra en las células por difusión. (9) Los complejos con platino pueden reaccionar con el DNA, de forma similar a los agentes alquilantes, formando uniones cruzadas intracatenarias e intercatenarias. El nitrógeno 7 de la guanina es altamente reactivo (7,9,11,12,13,14,16), pero también se presenta una interacción covalente con la adenina y la citosina. (12,13) También se ha demostrado la unión covalente de las proteínas del DNA. (9) Así, y debido a que el cisplatino es un agente bifuncional, se producen enlaces o puentes cruzados entre las dos hebras del DNA; también parecen formarse puentes cruzados entre moléculas de guanina pertenecientes a la misma hebra e, incluso, entrecruzamientos entre moléculas de DNA y proteínas. Como consecuencia, se produce una fuerte inhibición en la síntesis del DNA. (7) El cisplatino puede también reaccionar con otros nucleófilos, como los grupos sulfhidrilo de las proteínas. (9)

Este compuesto se administra por vía intravenosa en solución que debe tener suficiente cloruro sódico para evitar la descomposición del fármaco (7), generalmente por infusión (13), y con hidratación forzada. (14,16) Luego de la administración rápida por vía intravenosa, el cisplatino tiene una vida media inicial de 25 a 50 minutos en el plasma; posteriormente, las concentraciones declinan con una vida media de 58 a 73 horas. (7,9,13) Más del 90 % del platino que se encuentra en la sangre está unido a las proteínas plasmáticas. (9,11,13,14,16,18) Se detectan altas concentraciones de cisplatino en riñones, hígado, intestino y testículos, pero la penetración en el SNC es escasa, ya que el fármaco no atraviesa la barrera hematoencefálica. (7,9,13,14,16,18) Sólo una pequeña porción del cisplatino se excreta por el riñón durante las primeras 6 horas; después de 5 días, hasta el 43 % de la dosis administrada se recupera en la orina. (7,9,11,13,14,16) Cuando se administra por infusión en lugar de una inyección rápida, la vida media en plasma es más corta y la cantidad de fármaco excretada es mayor. (9) La excreción biliar o intestinal parece ser mínima, y parece ser que también se excreta en pequeña proporción por la saliva. (7,9,13)

El cisplatino tiene efectos antitumorales significativos en el tratamiento de cánceres ovárico, testicular, pulmonar, de vejiga y de cabeza y cuello. (7,9,11,12,13,14,16,18) La combinación de cisplatino con bleomicina y vinblastina, o más recientemente con etopósido (14,16), ha llevado a la curación de un alto porcentaje (del 77 al 85 %) en pacientes con cáncer testicular, no seminomatoso, avanzado. (9,12,14,16) En combinación con la ciclofosfamida o con doxorubicina es el tratamiento de elección para el cáncer de ovario, con una alta tasa de respuesta (70 %) y algunas curaciones (10 %). (9,14,16) Las infusiones de cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU) también son altamente efectivas para producir regresiones tumorales en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, si bien las remisiones producidas son solo transitorias. (14,16) El cisplatino da lugar a respuestas reproducibles en el cáncer de vesícula, endometrio, en el carcinoma de células pequeñas de pulmón, en linfomas y en algunas neoplasias de la infancia,

como el neuroblastoma infantil. (9,13) Este compuesto también tiene capacidad para sensibilizar a las células para los efectos citotóxicos de la radioterapia. (9)

## **ii) Carboplatino**

Este compuesto es el *cis*-diamino-[1,1-ciclobutanodicarboxilato]-platino (Fig. 4-9), que sufre hidrólisis inicial para formar un derivado monoacu, y, por tanto, una forma monofuncional de reacción con el DNA. Se forman puentes de cruzamiento intrahebra e inhibición de la síntesis del DNA, de forma similar al cisplatino. (7,9) El carboplatino es menos reactivo que el cisplatino, y su grado de unión con las proteínas plasmáticas no es tan importante. (9,18)

La mayor parte del fármaco es eliminada como tal en la orina en un tiempo medio de 3 a 6 horas. El platino que procede del fármaco se une en forma irreversible a las proteínas plasmáticas y esta fracción del metal desaparece lentamente (vida media de 5 ó más días). (9)

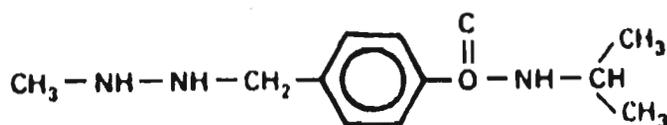
El carboplatino es una alternativa efectiva para pacientes que presentan tumores sensibles y que no pueden tolerar el cisplatino. (9) Actualmente, el carboplatino está aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario (9,14,16) que ha recidivado después de un tratamiento quimioterapéutico, incluyendo los tratamientos con cisplatino (9), aun cuando se han presentado resistencias cruzadas entre ambos compuestos. (7,14,16)

### **4.1.7 DERIVADOS DE LA METILHIDRAZINA**

Las metilhidrazinas constituyen un grupo de sustancias de origen sintético. La única sustancia utilizada de este grupo es la procarbazina (PCZ), empleada como agente antineoplásico. (13) (Figura 4-11).

## PROCARBAZINA

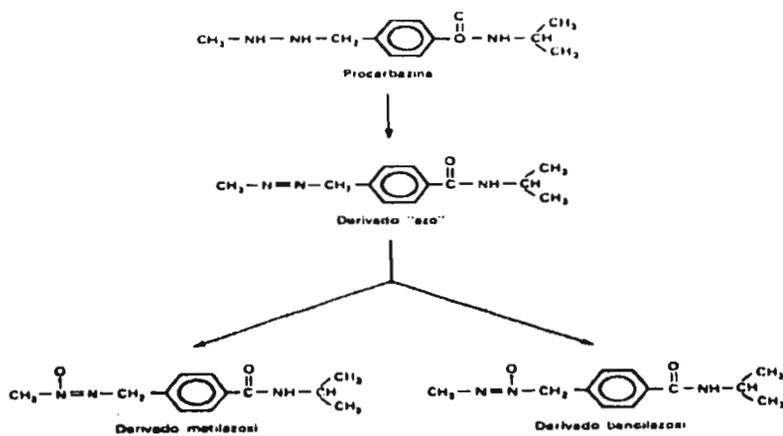
FIGURA 4-11 ESTRUCTURA QUIMICA DE LA PROCARBAZINA



Procarbazina

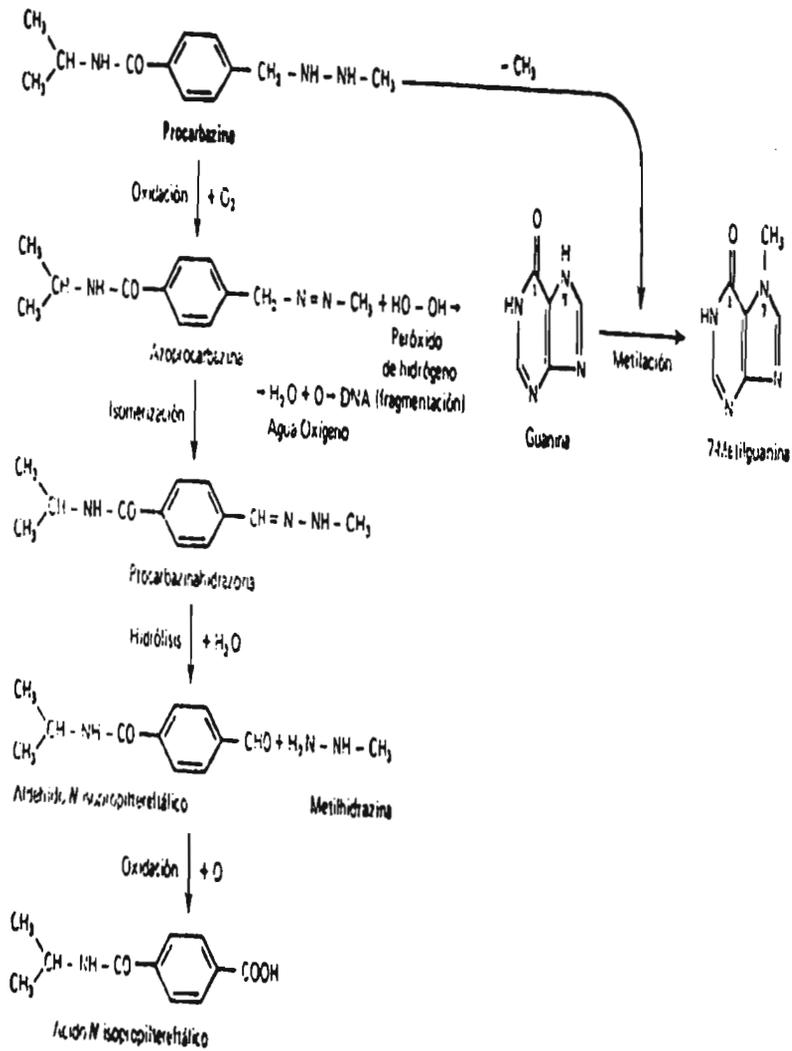
Referencia: Goodman, L.S. *Las Bases Farmacológicas de la terapéutica*, 1991, 8ª ed., p.p. 1212

FIGURA 4-12 ACTIVACION DE LA PROCARBAZINA



Referencia: Florez, J., *Farmacología Humana*, 1992, 2ª ed., p.p. 945

FIGURA 4-13. METABOLISMO Y MECANISMO DE ACCION DE LA PROCARBAZINA



Referencia: Litter, M. *Farmacología Experimental y Clínica*. 1988. 7ª ed., p.p. 1766

La procarbazona es inerte, y debe ser activada metabólicamente para generar al reactante más próximo. El primer paso consiste en la oxidación de la función hidrazina con formación de un análogo azólico (9,12) y peróxido de hidrógeno. (13) Se cree que el derivado azólico se isomeriza y luego se desdobla por hidrólisis para dar metilhidrazina y el aldehído correspondiente, que se oxida a su vez produciendo ácido N-isopropilureftálico (Fig. 4-13), metabolito principal de la procarbazona. (9,13)

La oxidación de la función hidrazina se produce en forma espontánea en solución neutra, por reacción con el oxígeno molecular y también en forma enzimática por reacción con el sistema citocromo P<sub>450</sub> del hígado. (7,9,14,16) Oxidaciones posteriores pueden generar los intermediarios metilazoxi y bencilazoxi. (7,9) (Fig. 4-12)

Se postula que el compuesto metilazoxi puede luego reaccionar para liberar una entidad similar al diazometano, que es un potente reactivo metilante. Radicales libres intermediarios también pueden estar involucrados en la citotoxicidad. (9)

Dado que la procarbazona tiene una acción semejante a los alquilantes clásicos, es seguro que aquélla sustancia actúa sobre el DNA. (13) Así, se ha detectado una inhibición de la síntesis del DNA, del RNA y de proteínas (5,6,9), prolonga la interfase y produce rompimientos en los cromosomas. (12) Estudios hechos *in-vitro* han demostrado que el DNA es fragmentado o despolimerizado por la procarbazona, pero sólo en presencia de oxígeno. Ya se describió anteriormente la formación de peróxido de hidrógeno en el organismo tras la oxidación de la procarbazona. El peróxido de hidrógeno es capaz de oxidar al DNA posiblemente a nivel del azúcar desoxirribosa. (13)

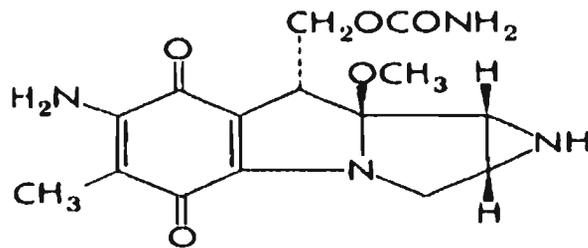
La procarbazona se absorbe por todas las vías, por administración bucal y parenterales. (13) En el primer caso, el fármaco se absorbe casi completamente por el tracto gastrointestinal. (9,13,14,16) Después de su administración parenteral, el fármaco alcanza con facilidad un equilibrio entre el plasma y el LCR. (9,14,16) En dicho líquido alcanza el pico máximo a los 60 minutos después de la administración. (13) La procarbazona se metaboliza en forma rápida y, luego de su inyección intravenosa, su vida media en sangre es de aproximadamente 7 minutos. (7,9,13,14,16,18) El derivado azo alcanza la C<sub>max</sub> en 10-20 minutos, seguido de los isómeros metilazoxi y bencilazoxi; tanto el metabolito azo como los demás metabolitos aparecen en el cerebro a los 10-30 minutos. (7) Entre el 25 y el 70 % de una dosis oral o parenteral se recupera de la orina durante las primeras 24 horas después de su administración. (9,14,16)

La procarbazona presenta una alta efectividad terapéutica para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin (4,7,9,12,13,14,16), particularmente cuando se administra con mecloretamina, vincristina y prednisona (régimen MOPP). La procarbazona ha demostrado que también posee actividad contra tumores cerebrales, carcinoma de células pequeñas de pulmón, linfomas no Hodgkin, mieloma y melanoma. (7,9,13,14,16) La procarbazona es también un inmunosupresor potente. (9)

#### 4.1.8 ANTIBIOTICO ALQUILANTE: MITOMICINA C

La mitomicina C es un antibiótico coloreado (13), aislado del *Streptomyces caespitosus* (9,12,13,14,18). (Fig. 4-14) Posee una función quinona, un grupo uretano y un grupo aziridina.

FIGURA 4-14 ESTRUCTURA QUIMICA DE  
LA MITOMICINA C



Mitomicina C

Ref.: Goodman, L. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 1991, 8ª ed. p.p. 1207

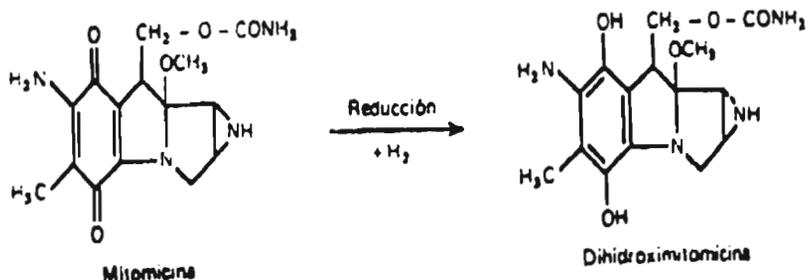
Aunque cada uno de estos grupos puede ser activo (9,12,13,14), se cree que la alquilación se efectúa principalmente a partir del grupo aziridina. (13) La mitomicina C es inactiva *in-vitro*, y se reduce en el organismo. Se trata de un agente alquilante "biorreductor" que es activado enzimáticamente por una reducción mediada por una reductasa del citocromo P<sub>450</sub> para generar un agente alquilante que inhibe la síntesis de las uniones cruzadas del DNA en la posición N6 de la adenina y en las posiciones O6 y N2 de la guanina. (4,9,12,18,19) La mitomicina C puede también ser activada en forma no enzimática. (9)

Las células madre hipóxicas de los tumores sólidos se encuentran en un ambiente propicio para las reacciones reductivas y son más sensibles a las acciones citotóxicas de la mitomicina que las células tumorales y normales oxigenadas. (9,12,18)

La mitomicina C no se absorbe adecuadamente por el tracto gastrointestinal (9,13), por lo cual su administración se efectúa por vía intravenosa. Tras la administración, la mitomicina C desaparece de la sangre en forma rápida. Las concentraciones máximas en plasma son de 0.4 ug/ml después de dosis de 20 mg/m<sup>2</sup>. La depuración plasmática de la mitomicina se produce con una vida media de alrededor de 1 hora. El fármaco se distribuye ampliamente en todo el organismo: pulmón, intestino, músculo y especialmente en el riñón, aunque no se detecta en el cerebro. La mitomicina C se metaboliza en el hígado transformándose en su derivado hidroquinona (Fig. 4-15), y se excreta por la orina y la bilis, en un 30 %. (9,12,13,14,18)

Este agente tiene utilidad en quimioterapia combinada (con bleomicina y vincristina) para el carcinoma de células escamosas del cuello uterino y para los adenocarcinomas del estómago, páncreas y pulmones (conjuntamente con la doxorubicina y el 5-fluorouracilo). Ha producido efecto beneficioso temporario en carcinomas de cuello de útero, colon, recto, páncreas, mama, vesícula, cabeza y cuello y pulmón y también en melanomas. Además, ha demostrado tener actividad contra linfomas y leucemias, particularmente en la leucemia granulocítica, pero no en el mieloma. (9,12,13,14)

FIGURA 4-15 METABOLISMO DE LA MITOMICINA C



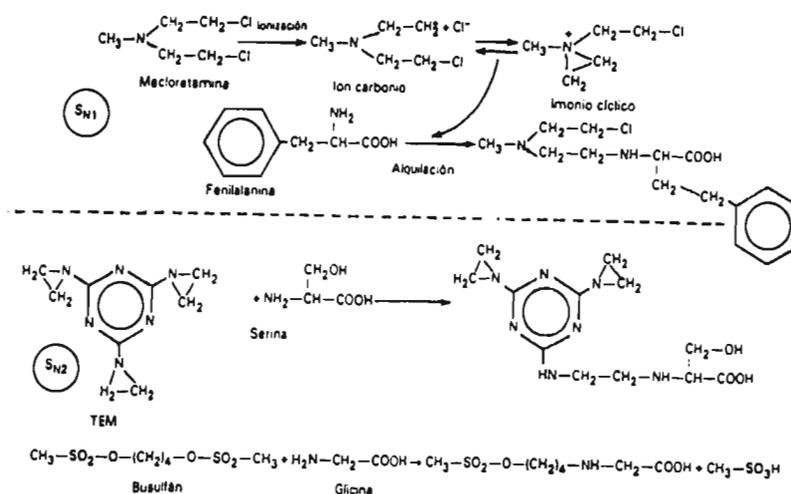
Referencia: Litter, M. *Farmacología Experimental y Clínica*. 1968. 7ª ed., p. 1762

## 4.2 MECANISMO DE ACCION DE LOS AGENTES ALQUILANTES

### 4.2.1 MECANISMO DE ACCION

Los efectos de los agentes alquilantes remedan hasta cierto punto los de los rayos X. (3,13) Es por este motivo que a veces se les conoce con el nombre de radiomiméticos. (1,3) Los agentes alquilantes tipo  $S_N1$  y  $S_N2$  tienen el mismo mecanismo de acción a nivel celular; lo único que varía es el mecanismo de reacción y la cinética de la misma. (18) (Fig. 4-14)

FIGURA 4-16 MECANISMO DE REACCION  $S_N1$  Y  $S_N2$  DE LOS AGENTES ALQUILANTES



Ref.: Velasco, A. Velázquez Farmacología. 1993. 16ª ed. p p 1101

Estos compuestos comparten la propiedad de transformarse en electrófilos fuertes a través de la formación de iones carbonio intermedarios o de complejos de transición con las moléculas blanco. (8,9,69) Estas reacciones dan lugar a la formación de uniones covalentes por alquilación de varias secciones nucleofílicas como los grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. (1,8,9,12). La acción de los agentes alquilantes es relativamente ciclo-inespecifica, ya que pueden reaccionar con las células incluso en fase de reposo. Sin embargo, las células son más sensibles a la alquilación cuando sus estructuras se encuentran en situación de cambio o

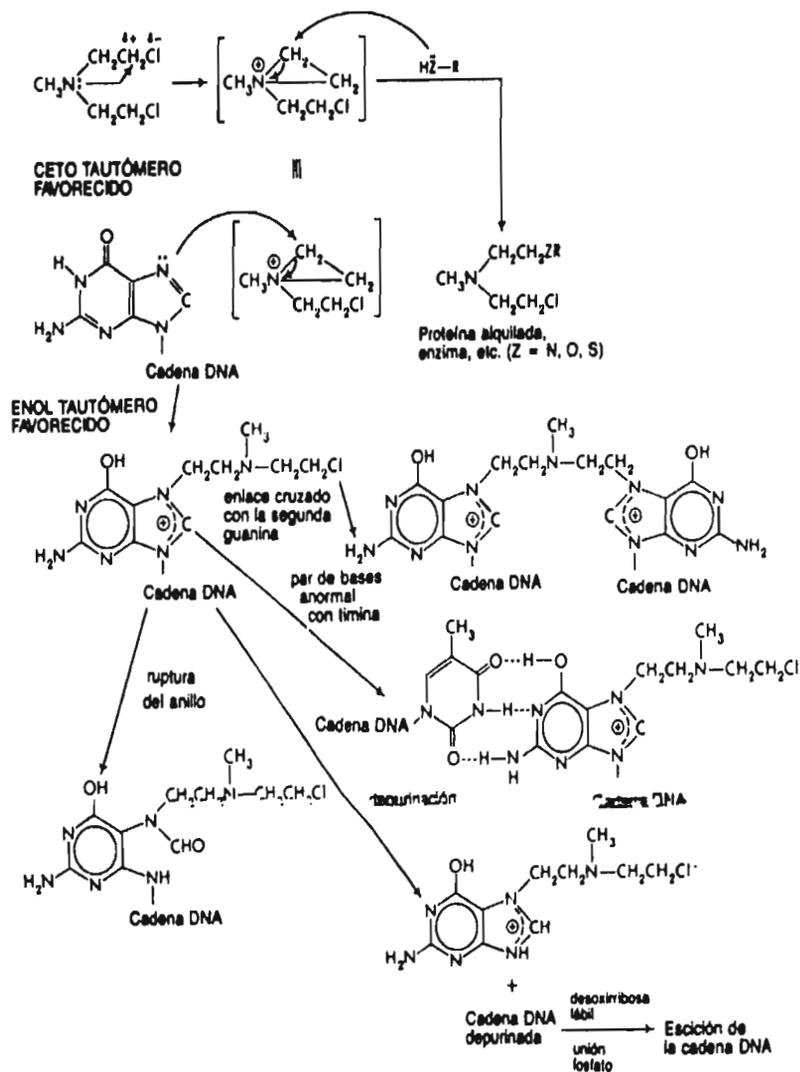
desparejamiento durante el proceso de replicación; por tanto, la alquilación será más eficaz al final de la fase G<sub>1</sub> y en la fase S. (7,12)

Los efectos quimioterapéuticos y citotóxicos están relacionados directamente con la alquilación del DNA (7,9,69), aunque son muchos los componentes celulares que sufren el proceso de alquilación (DNA, RNA, proteínas y membranas). (7) Así, los agentes alquilantes atacan el enlace 3'-5' del DNA y RNA, provocando la disrupción del polímero. Producen alquilación de los hidroxilos del ácido fosfórico de las cadenas laterales adyacentes (18), también introducen grupos alqulicos en las bases nitrogenadas, siendo el punto de ataque preferente el nitrógeno en posición 7 de la guanina. (3,7,9,12,13,18,19,69).

Debe tenerse en cuenta que otros átomos de las bases purínicas y pirimidínicas del DNA pueden ser alquilados, aunque en menor grado. Tales átomos pueden ser los nitrógenos 1,3 y 7 de la adenina, el nitrógeno 3 de la citosina, el nitrógeno 3 y el oxígeno 6 de la timina, y el oxígeno 6 y nitrógeno 3 de la guanina, así como los átomos de fosfato y las proteínas asociadas con el DNA. (7,9,12,13,19) Ciertos experimentos han demostrado que los agentes alquilantes tienen selectividad 70 veces mayor por el nitrógeno 7 de la guanina que por los demás átomos de las bases nitrogenadas. (19) La alquilación de los residuos nitrógeno 7 de la guanina en el DNA da lugar a diferentes efectos de gran importancia biológica. (Fig. 4-15)

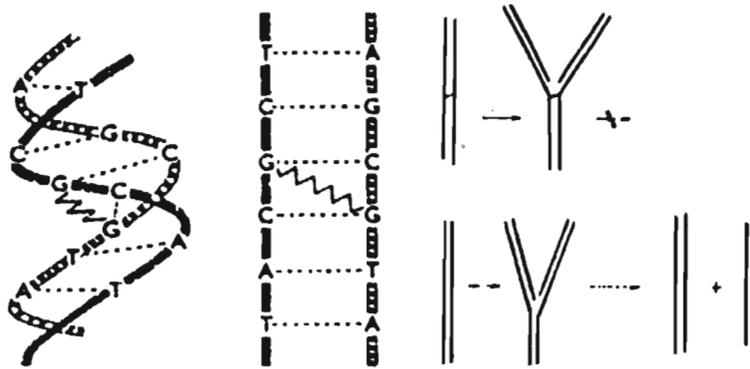
En el DNA, los residuos de guanina existen como tautómero ceto y producen pares de bases de Watson-Crick por unión del hidrógeno con residuos citosina. (9) Cuando el nitrógeno 7 de la guanina es alquilado, el residuo guanina es más ácido, favoreciendo el tautómero enol. (3,7,9,18) La guanina modificada puede formar pares de bases con residuos timina, dando lugar a posibles errores en la codificación y, además, a la sustitución de un par de bases adenina-timina por otro par guanina-citosina. (3,7,9,12,18) En segundo lugar, la alquilación del nitrógeno 7 labiliza el anillo imidazol, haciendo posible la apertura de éste o la depuración por escisión de residuos guanina. Cualquiera de estas reacciones puede producir un daño importante en la molécula de DNA. (3,7,9,12,13,18) Tercero, los agentes alquilantes tienen dos grupos funcionales, por lo cual la segunda cadena lateral 2-cloroetilo puede sufrir una reacción de ciclización y alquilar un segundo residuo de guanina u otra sección nucleofílica. (9) Esto puede producir un enlace cruzado de dos cadenas del ácido nucleico (Fig. 4-16) o bien dentro de una misma cadena. De esta forma, se impide la duplicación del DNA, que requiere la separación de las dos cadenas para que cada una sirva de molde para la síntesis de una nueva cadena. Se bloquean de esta forma los procesos de replicación y transcripción. (1,3,7,8,9,13,18,69)

**FIGURA 4-17 MECANISMO DE ACCION DE LOS AGENTES ALQUILANTES**



Ref: Goodman, L. S. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 1991, 8ª ed., p.p. 1172

**FIGURA 4-18 EFECTOS DE LOS AGENTES ALQUILANTES BIFUNCIONALES**



Ref.: Litar. M. *Farmacología Experimental y Clínica*. 1988. 7ª ed., p.p. 1755

Puede también suceder que el agente alquilante se una a las proteínas y/o enzimas, así como a las bases del RNA. Esto contribuye a la acción citotóxica, aunque es un efecto menor de los agentes alquilantes, cuya acción principal estriba en impedir la replicación del DNA. (3,7,9,13)

#### **4.2.2 MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS AGENTES ALQUILANTES**

Se ha observado que los fármacos citostáticos son capaces de inducir resistencia en los tejidos neoplásicos y células malignas. Esta resistencia se debe a la aparición de células mutantes resistentes. Es posible observar la existencia de resistencias cruzadas con respecto a fármacos de estructura química semejante o que se transforman en sustancias análogas en el organismo, de modo que una neoplasia resistente a un agente alquilante también lo será a otros. (13)

Un mecanismo de resistencia a los agentes alquilantes puede ser el incremento en la capacidad celular de reparar el DNA dañado; también puede ser que haya una disminución de la permeabilidad al agente alquilante, así como el incremento en la concentración intracelular de grupos tiol, que son capaces de inactivar al agente alquilante, o una facilitación de los mecanismos de degradación. (7,12)

**CAPITULO 5**

**AGENTES ALQUILANTES MAS  
EMPLEADOS EN MEXICO**

**AGENTES ALQUILANTES MAS EMPLEADOS  
EN MEXICO**

En México, entre los agentes alquilantes existentes, los más ampliamente utilizados son los siguientes: busulfán, ciclofosfamida, cisplatino, clorambucilo, dacarbazina, melfalán, mitomicina C, procarbazona y tio-TEPA. Estos fármacos son preparados en distintas formas farmacéuticas por varios laboratorios químicos (6), y se incluyen también en el Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud (5), con lo cual se confirma la extensión de su utilización en la República Mexicana.

**5.1 PLAN DE ADMINISTRACION Y DOSIS**

**CUADRO 5-1 ADMINISTRACION Y DOSIS DE LOS  
AGENTES ALQUILANTES MAS USADOS EN MEXICO**

<i>Agente alquilante</i>	<i>Vías de administración</i>	<i>Preparación</i>	<i>Dosis habitual</i>
Busulfán	Oral	Tabletas 2 mg	2-8 mg/día 150-250 mg/periodo de tratamiento
Ciclofosfamida	Intravenosa	Viales 200 mg Viales 500 mg	1.0-1.5 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas
	Oral	Grageas 50 mg	3.5-5.0 mg/kg/día durante 10 días
Cisplatino	Intravenosa	Viales 10 mg	20-40 mg/m <sup>2</sup> /día durante 5 días ó 50-70 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas
Clorambucilo	Oral	Tabletas 2 mg	0.1-0.2 mg/kg/día ó 6-12 mg/día
Dacarbazina	Intravenosa	Viales 200 mg	150-300 mg/m <sup>2</sup> /día durante 5 días
Melfalán	Oral	Tabletas 2 mg	0.25 mg/kg/día durante 4 días cada 4-6 semanas
Mitomicina C	Intravenosa	Viales 20 mg	20 mg/m <sup>2</sup> cada 6 semanas
Procarbazona	Oral	Cápsulas 50 mg	100-300 mg/día (adultos) 500 mg/día (niños)
Tio-TEPA	Intravenosa	Viales 15 mg	0.2 mg/kg durante 5 días

Ref.: Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud. 1989. p.p. 335-352

Los agentes antineoplásicos exigen una dosificación exacta para reducir en lo posible los efectos no deseados y habitualmente se calcula la dosis sobre la superficie corporal en metros cuadrados. (13,18) Como regla general, los agentes y los planes de administración para diversos procesos malignos están en constante modificación a medida que se acumula mayor información acerca de la quimioterapia antineoplásica a través de grupos de estudio que realizan ensayos clínicos controlados. (4)

Las dosis que se indicaron anteriormente para cada uno de los agentes alquilantes son las más comúnmente utilizadas, pero en realidad, se recomienda que se utilice la dosis más alta posible de los fármacos, siendo el factor limitante para dicha dosis la toxicidad de los agentes. (3,14,16)

#### TERAPIA INTERMITENTE

Ciertos fármacos son más eficaces cuando se administran a altas dosis en forma intermitente, en series intensivas en "pulsos" cada 3 ó 4 semanas en vez de dar tratamientos continuos de dosis diarias. Este método permite que las células normales del huésped se reproduzcan hasta alcanzar cifras normales. Además, se mantiene más activo al sistema inmunosupresor tras ciclos intermitentes de tratamiento. Este método reduce los efectos adversos y no disminuye la eficacia terapéutica. (2,11,12,18)

#### TERAPIA REGIONAL

Con objeto de emplear dosis elevadas de fármaco, evitando la toxicidad general, se ha recomendado su administración por perfusión de zonas o regiones aisladas, como puede ser una extremidad. (18)

Al aplicar la quimioterapia en contra del cáncer, el objetivo podrá ser: i) curativo, para obtener remisión completa y curar al paciente; ii) paliativo, para detener los síntomas pero con poca esperanza de remisión completa; o iii) adyuvante, para aumentar las posibilidades de cura o para incrementar el período de supervivencia cuando no se detecta el cáncer, pero se sospecha que pueden existir células cancerosas. (18)

## 5.2 TERAPIA COMBINADA

Actualmente, se tiende a emplear asociaciones de fármacos en el tratamiento del cáncer. Estas combinaciones toman en cuenta la fase del ciclo celular afectado por cada compuesto y las posibles acciones sinérgicas para tratar de incrementar la eficacia y disminuir el surgimiento de resistencia celular, así como la toxicidad clínica. (4,18) Así, la combinación de fármacos da una mayor capacidad de destrucción celular y retarda o impide la resistencia a los fármacos. (13,14,16) Los fármacos se usan en combinación cuando la toxicidad limitante de la dosis de uno de ellos no se superpone con la del otro y cuando se han obtenido evidencias de que la combinación produce efectos antitumorales aditivos o sinérgicos. (2,12,13,14,16,19) Cuando se combinan dos fármacos que tienen la misma toxicidad limitante, en general es posible utilizar cada fármaco con dos tercios de la dosis óptima (66%) sin aumentar la toxicidad total. (2,11,14,16) Si ambos fármacos son igualmente efectivos, la combinación aumenta la intensidad de la dosis en 1.5 veces. (14,16) La eficacia de los fármacos será mayor si estos cumplen con los siguientes requisitos: a) los fármacos deben ser activos frente a más de uno de los tipos de células que forman una población tumoral (2,7,13,19); b) han de actuar por mecanismos bioquímicos diferentes o en fases celulares distintas (2,7,11,13); c) han de poseer toxicidad orgánica diferente o al menos manifestarse con una secuencia temporal distinta (2,3,7,11,13); d) basta con que sus actividades respectivas se sumen, pero es preferible que presenten sinergia o potenciación. (7,13)

Un motivo importante para utilizar los fármacos en secuencia es el hecho de que uno de ellos module o aumente la actividad del otro. (14,16) La quimioterapia combinada es eficaz en neoplasias hematológicas y en tumores sólidos, en la actualidad, la mayoría de los esquemas quimioterapéuticos del cáncer corresponden a tratamientos combinados. (13)

Una desventaja de la quimioterapia combinada es que se supone que todos los fármacos incluidos en la combinación son igualmente efectivos. Si no lo son, el resultado puede ser la destrucción de menos células tumorales, porque se disminuye la dosis del fármaco más efectivo. Si se dan fenómenos de resistencia, puede que ésta no sea a todos los fármacos utilizados en la combinación. Cuando se producen efectos tóxicos puede ser difícil ajustar las dosis siguientes de los fármacos, porque puede no reconocerse al principal agente agresor. (14,16)

**CUADRO 6-2 COMBINACIONES DE FARMACOS  
ACTUALMENTE UTILIZADAS**

<b>Terminología</b>	<b>Tipo de cáncer</b>	<b>Fármacos</b>
MOPP	Linfoma de Hodgkin	mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona
ABVD	Linfoma de Hodgkin	doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina
CMF	Cáncer de pecho	ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo
CAF	Cáncer de pecho	ciclofosfamida, doxorubicina y fluorouracilo
---	Leucemia linfocítica aguda	vincristina, prednisona y asparaginasa y después metotrexato, mercaptopurina, citarabina y daunorubicina
---	Leucemia mieloide aguda	citarabina y daunorubicina
---	Leucemia granulocítica crónica	busulfán o hidroxiurea
---	Tumor de Wilms	actinomicina D, vincristina y doxorubicina
PACE	Tumor de células pequeñas	ciclofosfamida, doxorubicina, cisplatino y etopósido
VIP	Cáncer de células germinales	etopósido, ifosfamida y cisplatino
BIP	Cáncer cervical	bleomicina, ifosfamida y cisplatino
M-BACOD	Linfomas	metotrexato, bleomicina, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina y dexametasona

Ref.: Wingard, Jr. B L. *Human Pharmacology*, 1991, p p. 609

**CAPITULO 6**

**EFFECTOS TOXICOS DE LOS  
AGENTES ALQUILANTES  
MAS USADOS EN LA  
REPUBLICA MEXICANA**

## **EFFECTOS TOXICOS DE LOS AGENTES ALQUILANTES MAS USADOS EN LA REPUBLICA MEXICANA**

Los agentes alquilantes no poseen especificidad sobre las células malignas, de modo que afectan también a los tejidos normales, especialmente a aquéllos de rápida proliferación, dando lugar a efectos tóxicos. (9,13,18) Sin embargo, existen agentes alquilantes capaces de producir efectos nocivos sobre tejidos con índices mitóticos normalmente bajos como hígado, riñón y linfocitos maduros. (9)

Las reacciones adversas de los agentes alquilantes se clasifican en reacciones precoces o agudas que afectan especialmente el tracto digestivo, y reacciones tardías o crónicas que dañan el sistema hemalopoyético principalmente; existen también otros fenómenos tardíos referentes al sistema genital, al metabolismo, así como a la cistitis hemorrágica y a la alopecia. (13)

Así, entre las reacciones precoces o agudas debidas a los agentes alquilantes se tienen náuseas y vómitos, y a veces diarrea, siendo fenómenos de origen central. (7,9,12,13,18) También se han observado convulsiones, parálisis muscular progresiva y varios efectos colinómiméticos (9,18), así como trastornos semejantes a la gripe. (13) Entre las reacciones tardías se encuentra la depresión de la médula ósea o supresión medular, con leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia acompañada de hemorragias en la piel -petequias- y mucosas -encías, tracto gastrointestinal-, y también linfopenia, y anemia normocítica. (7,9,12,13,18) Los efectos sobre la eritropoyesis son menores, y la cuenta de eritrocitos sólo se reduce levemente. (12) Los efectos adversos en la médula ósea pueden ser más graves cuando se administran los agentes alquilantes junto con otros medicamentos mielosupresores o con radioterapia. (9,12,18) La mielosupresión, como es obvio, produce disminución de la producción de anticuerpos (inmunosupresión). (13,18) Esta condición puede ser reversible, pero puede entonces observarse una hiperplasia como efecto de rebote. (9) Otros fenómenos tardíos son la amenorrea y la azoospermia, siendo reversibles estas condiciones. (7,9,12,13,18) Se presenta también hiperuricemia e insuficiencia renal, pudiendo presentarse artritis gotosa, oliguria y aun anuria. (13,18) La alopecia es un fenómeno común y generalmente reversible. (9,13) Pueden presentarse otros efectos como la cistitis hemorrágica (13,18), trastornos digestivos (18), toxicidad pulmonar en forma de fibrosis pulmonar, debida posiblemente a la citotoxicidad directa del epitelio pulmonar, en el que se desarrollan alveolitis y fibrosis (7,18); se observan en algunos casos caquexia y cataratas. (18)

El riesgo de teratogénesis es claro durante el primer trimestre del embarazo, y se observan malformaciones congénitas en las extremidades inferiores, paladar hendido, ausencia de un riñón o

aplanamiento del puente nasal. No parece haber riesgo en el segundo y tercer trimestres del embarazo. (7,13,18)

Se describen fenómenos cancerogénicos en administraciones prolongadas, especialmente en quimioterapia combinada. (7,13) El cáncer secundario más frecuente es la leucemia aguda, así como el carcinoma de vejiga. (7,12,13) La combinación de los fármacos con radioterapia puede elevar el riesgo de inducción tumoral. (7) Muchos agentes alquilantes tienen efectos vesicantes directos y pueden dañar tejidos en el sitio de inyección, produciendo intensa irritación local en caso de extravasación. (12,18)

### **Busulfán**

Entre los efectos tóxicos observados durante el tratamiento con busulfán el principal es la mielosupresión, observándose trombocitopenia y leucopenia. (7,9,10,14,16) Puede presentarse también anemia. (10) Otros efectos relacionados con este fármaco incluyen náuseas, vómitos y diarrea que pueden ser leves (7,9,10,14,16) así como queilosis y glositis. (9,10) Se han presentado también casos de amenorrea, atrofia testicular e impotencia (7,9,10); también un síndrome de emaciación semejante al de Addison (10), hiperuricemia profunda a causa del aumento de lisis celular y de daño renal por precipitación de uratos (9,10), así como elevación temporal de la concentración de las enzimas hepáticas (14); hiperpigmentación temporal de la piel (9,10,14,16), anhidrosis (9,10), ginecomastia (9,10,14,16), alopecia (7,10), fibrosis pulmonar irreversible, denominada comúnmente "pulmón de busulfán" (7,9,10,14,16), infiltración pulmonar (7) y fibrosis endocárdica (9), así como carcinogénesis, leucemogénesis (9) y malformaciones fetales (teratogénesis) (7,9) y alteraciones cromosómicas. (7)

Beelen y colaboradores investigaron los efectos de altas dosis de busulfán y ciclofosfamida en 20 pacientes, hallando toxicidad hematológica severa en el 100 %, episodios febriles, sepsis (40 %), náusea y vómito, mucositis oral (90 %), dolor severo de la cavidad bucal y disfagia, descamación e hiperpigmentación de la piel (10 %), anormalidades de la función hepática (altos niveles de transaminasas en 85 % de los casos) e hiperbilirrubinemia en un 65 %. En 15 % de los casos se presentó cistitis hemorrágica tóxica y en 10 % hubo ataques generalizados durante la administración de busulfán, así como fibrosis pulmonar. (23)

Doll y colaboradores reportan el caso de un bebé con múltiples anomalías congénitas asociadas con la administración de busulfán durante el primer trimestre del embarazo, y otro caso

de un bebé con anomalías congénitas en el caso del cual la administración del busulfán fue durante el tercer trimestre del embarazo. (34)

Foa y colaboradores reportan un caso de carcinoma renal secundario después de cuatro años de tratamiento con busulfán en contra de leucemia mieloide crónica, lo cual hizo necesaria una nefrectomía. (40)

Lurlo y colaboradores reportan un caso de cáncer renal secundario, en el cual el paciente presentó hematuria macroscópica y dolor abdominal. En ratones, el busulfán causa un decremento en la actividad de las células asesinas naturales (NK), por lo que los autores piensan que la inmunosupresión tiene un papel importante en la aparición de tumores sólidos secundarios, y no sólo la mutagénesis. (50)

Storti y colaboradores reportan dos casos de cáncer gastrointestinal después de 4 y 6 años de tratamiento con busulfán para la leucemia mieloide crónica. Uno de los pacientes murió a causa del cáncer secundario, mientras que al otro se le trató con cirugía y radioterapia. (71)

Sureda y colaboradores reportan el caso de un paciente que se sometió a un tratamiento con ciclofosfamida y altas dosis de busulfán durante 2 días y al tercer día tuvo dos episodios consecutivos de ataques tónico-clónicos con pérdida de la conciencia. Tomografías del cerebro del paciente no revelaron nada anormal, y las convulsiones cesaron al administrársele difenilhidantoína. (72)

Vassal y colaboradores hicieron un estudio farmacológico en niños, hallando que la neurotoxicidad es dosis dependiente, pues el 15.4 % de niños que recibieron 600 mg/m<sup>2</sup> de busulfán tuvieron ataques generalizados, mientras que entre los niños que recibieron 16 mg/m<sup>2</sup> de busulfán, solo en un caso se presentaron ataques generalizados, vómito y náusea, dolor de cabeza y pérdida de la conciencia, así como ceguera durante 24 horas. (75)

El busulfán es ampliamente utilizado como terapia previa a un transplante de médula ósea. En un estudio desarrollado por Vowels y colaboradores, se estudió la relación entre la alopecia permanente y el busulfán en 74 niños, encontrándose que el 24.3 % de ellos desarrolló alopecia. (76)

En un estudio realizado en ratones, acerca de los efectos a largo plazo del busulfán, se observó que dichos efectos dependen de la dosis administrada: a dosis de 10-40 mg/kg, la

supervivencia fue de 87 a 100 %, que bajó a 54 y 32 % a dosis de 80 y 100 mg/kg de busulfán respectivamente. También se observaron variaciones en el peso: 87.2 % del control con 10 mg/kg, del 64 al 69 % en ratones con dosis de 35 a 65 mg/kg, y a dosis de 80-100 mg/kg el peso fue de sólo el 50 % del control. Todos los ratones experimentaron alopecia reversible, pero el pelo nuevo estaba despigmentado en diferentes grados, lo cual puede deberse a la pérdida de melanina y a la aparición de melanófagos peribulbares. (77)

### **Ciclofosfamida**

Durante los tratamientos con ciclofosfamida, se ha observado leucopenia (7,10,14), trombocitopenia en menor grado que otros agentes alquilantes (7,9,10,14,16) y anemia (10); cardiotoxicidad hemorrágica aguda (10,14), anorexia (10), náuseas y vómitos severos (7,9,10,14), estomatitis y mucositis (9,10), supresión gonadal que puede ser irreversible, cistitis hemorrágica (7,9,10, 14,16), fibrosis vesical, nefrotoxicidad, hiperuricemia (10), síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (ADH) con retención hídrica e hiponatremia (7,9,10,14), hipo, alopecia reversible en 50 % de los pacientes (7,9,10,16), neoplasmas secundarios (cáncer de vejiga) (7,9,10,14,16), fibrosis pulmonar (7,9,10,14) intersticial e infiltrados pulmonares (7,9), reacciones anafilactoides, borrosidad de visión y confusión (7), mareos de corta duración, estrias transversales en las uñas, hiperpigmentación, toxicidad hepática (9), así como teratogénesis (7,9) y mutaciones, por lo cual no se recomienda el uso de la ciclofosfamida durante el embarazo o la lactancia. (9)

Ataya y colaboradores investigaron el efecto de la ciclofosfamida en el ovario de ratas jóvenes, hallando que este fármaco: reduce el número de células granulosas, reduce el número de células nucleadas, se reduce el nivel de estradiol sérico y se reduce la supervivencia de las células granulosas así como la acumulación de progesterona de forma dosis dependiente.(20)

En un estudio acerca de la toxicidad de ciclofosfamida y busulfán, Beelen y colaboradores hallaron que la ciclofosfamida produce náusea y vómito que varían de moderados a severos en todos los pacientes. (23)

Boumpas y colaboradores informan que la ciclofosfamida está relacionada con el riesgo de amenorrea sostenida de un modo dependiente de la dosis, y también de la edad, siendo más propensas a presentar este problema las mujeres de 31 años o más y el menor riesgo se observa en el grupo de mujeres de 25 años o menos. (27)

Doll y colaboradores reportan el caso de un niño que presentó trombocitopenia y neutropenia tras exposición a la ciclofosfamida a través de la leche materna, y también se informa del caso de un niño que contrajo neuroblastoma a los 14 años y a los 16 contrajo carcinoma tiroideo. Este niño fue expuesto a la ciclofosfamida durante su gestación. (34)

Dow y colaboradores informan de una mujer que recibió ciclofosfamida y desarrolló un daño cardíaco severo y fulminante, similar a un infarto agudo al miocardio. La autopsia no reveló eventos ni alteraciones vasculares, lo cual sugiere que acaso este episodio haya sido causado por la administración de ciclofosfamida. (35)

Gardner y colaboradores realizaron un estudio para saber las causas de los daños causados por la ciclofosfamida en el corazón, los cuales van desde anomalías en los electrocardiogramas, hasta miocarditis y deterioro congestivo que conllevan a la muerte del paciente. Reportan los autores que estos efectos pueden deberse a cambios en la permeabilidad de membrana o en el flujo sanguíneo al miocardio. (42)

En una revisión llevada a cabo por Levine y colaboradores, se reportan los daños urológicos provocados por la ciclofosfamida, los cuales incluyen irritación temporal, frecuencia urinaria, disuria, hematuria y cistitis hemorrágica que puede ser fatal, fibrosis de la vejiga, necrosis, contractura y reflujo vesicouretral, así como cáncer de vejiga invasivo. Todos estos efectos hacen de la ciclofosfamida un arma de doble filo, que requiere la máxima precaución durante su administración. (54)

Entre los efectos tóxicos de la ciclofosfamida, es bien conocido el daño al ovario, causando infertilidad y baja fecundidad, así como menopausia prematura hasta en un 70 % de los casos de pacientes que han recibido tratamientos prolongados. El potencial de inducción de disfunción gonadal está en función de la edad de la paciente, del esquema terapéutico y del número de dosis, según reportaron Montz y colaboradores. (58)

En un estudio realizado por Sandoval y colaboradores en 4 niños tratados con una combinación de doxorubicina y ciclofosfamida, se observó que los 4 pacientes desarrollaron una neoplasia secundaria, lo cual se cree que es un efecto de la combinación administrada. (67)

Snyder y colaboradores reportan el caso de una mujer que presentó disfunción hepática 35 días después de haber iniciado un tratamiento con ciclofosfamida, la cual se corroboró no fue

debida a infecciones virales u otras etiologías; dicha disfunción cesó al interrumpir el tratamiento con ciclofosfamida. (70)

Zemlicks y colaboradores reportan el caso de una mujer embarazada que recibió un tratamiento de ciclofosfamida durante el embarazo. Su hijo nació con múltiples anomalías congénitas, y desarrolló un carcinoma tiroideo papilar a los 11 años y neuroblastoma a los 14. Se cree que estas neoplasias fueron efectos secundarios de la exposición intrauterina a la ciclofosfamida. (80)

### **Cisplatino**

En las terapias con cisplatino se han reportado los siguientes efectos tóxicos: mielosupresión reversible en 25 a 30 % de los casos (7,9,10,14,16), leucopenia, trombocitopenia (9,10), anemia (9,10,14,16), hemólisis (7), neuritis periférica (7,9,10,14,16), pérdida del sentido del gusto (10), convulsiones (9,10), tinnitus (10), pérdida de la audición (7,9,10,14,16), especialmente de la audición de altas frecuencias (9,14,16), náuseas y vómitos de gran intensidad (7,9,10,14,16), sabor metálico (10), intoxicación renal (9,10), que afecta los túbulos proximales y distales (7,14,16), dando como resultado hipomagnesemia (7,9,14,16), hipocalcemia, hipocalemia e hipofosfatemia, hiperuricemia (9), disminución de la depuración de creatinina por la orina (7), alteraciones cardíacas (9) y reacciones anafilactoides (7,9,10,14,16), mediadas por inmunoglobulinas (14,16) consistentes en edema facial, broncoconstricción, taquicardia e hipotensión. (9)

Ben-Baruch y colaboradores estudiaron la capacidad del cisplatino para pasar desde la corriente sanguínea hasta la leche materna, y vieron que en la leche materna pueden hallarse concentraciones de un décimo de las halladas en plasma. Este paso depende de la solubilidad, ionización, concentración, mecanismo de transporte y peso molecular del cisplatino. Los autores recomiendan suspender la alimentación de pecho si la madre está recibiendo cisplatino. (24)

Bissett y colaboradores reportan un caso de un paciente que murió a causa de un infarto agudo al miocardio tras la administración de cisplatino. El paciente nunca antes presentó síntomas de daño cardíaco. (26)

En un estudio realizado por Boyer y colaboradores acerca de los efectos del cisplatino, se encontró que, tras su administración, hubo pérdida de la audición de altas frecuencias en 77 % de los pacientes, daño neuronal periférico en 50 %, elevación del colesterol sérico en 67 % de los

casos, elevación del ácido úrico sérico en el 30 % e hipomagnesemia en 35 % de los pacientes. (28)

Canon y colaboradores informan que las células resistentes al cisplatino, tienen algunas características como captación disminuida del fármaco, aumento en el nivel celular de glutatión y metalotioneína (tioles celulares) y en la reparación del DNA. (29)

Cherukee y colaboradores reportan un caso en que el paciente desarrolló síndrome mielodisplástico luego de un tratamiento de cisplatino y 5-fluorouracilo, lo cual indica que el cisplatino tiene un alto potencial leucemogénico y que además puede incrementarse en combinación con otros fármacos o agentes alquilantes. (30)

Cornelison y colaboradores informan que existe una gran afinidad entre el cisplatino y los tejidos renales, lo cual provoca daño en dicho tejido, alteraciones en la estructura del nefrón y daño en su función, así como necrosis y degeneración de los túbulos. (32)

Diwan y colaboradores inyectaron cisplatino intraperitoneal a ratonas preñadas. Cuando las ratas parieron y las crías crecieron, se les aplicó 13-acetato de 12-O-tetradecanoilforbol (TPA) tópicamente. El 48.7 % de los ratones así tratados desarrolló papiloma. En ratones expuestos a TPA únicamente, el 10 % desarrolló papiloma. En ratones que fueron expuestos únicamente al cisplatino, no hubo papilomas, pero sí otros tipos de cáncer. Esto da evidencia de que el cisplatino es capaz de inducir lesiones neoplásicas o preneoplásicas transplacentarias en múltiples tejidos. (33)

Fausti y colaboradores informan que el tratamiento con cisplatino provoca pérdida irreversible de la audición hasta en un 84 % de los casos, comenzando por las altas frecuencias. (38)

Fillastre y colaboradores reportan que entre los daños renales causados por el cisplatino se incluyen daños tubulares, decremento en el flujo plasmático renal e incremento en las enzimas urinarias. Es frecuente también la hipomagnesemia, hipocalcemia e hipocalcemia. (39)

En un caso de daño renal, se observa incremento de las enzimas lactato deshidrogenasa (LDH), N-acetil-β-glucosaminidasa (NAG) y γ-glutamil transpeptidasa (γ-GTP), así como la peroxidación de lípidos en las células. Fukuishi y colaboradores notaron que estos parámetros se

incrementan en las células epiteliales que son expuestas a cisplatino durante 72 horas como mínimo, lo cual indica que dicho compuesto provoca daño renal. (41)

Gore y colaboradores realizaron un estudio acerca de la resistencia celular al cisplatino, hallando que las células resistentes alteran su fenotipo bioquímico, adquiriendo además resistencia cruzada a otros compuestos de platino. (43)

Greene y colaboradores llevaron a cabo una revisión bibliográfica acerca de la carcinogénesis del cisplatino, y encontraron que este compuesto es mutagénico, inductor de transformación celular, y carcinogénico en animales de laboratorio. Puede provocar leucemia mieloide. (44)

Durante los tratamientos con cisplatino, se recomienda una hidratación abundante para minimizar al máximo el daño renal. Guinee y colaboradores reportan un caso en el cual se siguió el protocolo y las precauciones al pie de la letra; sin embargo se presentó nefropatía túbulointersticial crónica, que no se detectó mediante determinaciones de creatinina sérica, ya que esta prueba no es suficiente para conocer la extensión del daño renal. (45)

Hamaguda y colaboradores, en un experimento con líneas celulares resistentes al cisplatino, hallaron que dichas células son resistentes no sólo a los análogos del platino, también son resistentes a otros neoplásicos como melfalán, doxorubicina, etopósido y mitoxantrona, pero no a la radiación. Esto puede explicar el limitado beneficio de las quimioterapias de segunda elección. (46)

El cisplatino es a veces aplicado mediante perfusión hipertérmica, disminuyendo así la toxicidad sistémica. Entre los efectos adversos locales, Hoekstra y colaboradores reportan edema local temporal y neurotoxicidad permanente, la cual puede ser severa hasta en 43 % de los casos, por lo cual no se justifica adecuadamente el uso de este método. (48)

Içli y colaboradores reportan el caso de un paciente que, durante el tratamiento con cisplatino, experimentó hipertensión e infarto agudo al miocardio, así como un accidente cerebrovascular. Estos síntomas se asociaron con la hipomagnesemia causada por la administración del cisplatino. (49)

Kanaka y colaboradores informan que durante los tratamientos con cisplatino, dos tercios de los pacientes presentan disfunción renotubular crónica, alcalosis metabólica, hipocalciuria e

hipocalcemia. En la mitad de los pacientes se presenta hipomagnesemia e hipocloremia. Los niveles de urea y creatinina en plasma de los pacientes sugerían filtración glomerular normal. (53)

Tras una infusión intracarotídea de cisplatino, una paciente presentó toxicidad ocular, dolor, irritación, pérdida progresiva de la sensibilidad a la luz y de la movilidad, según reportaron Margo y colaboradores. (56)

Mellish y colaboradores reportan que las respuestas obtenidas con cisplatino pueden ser satisfactorias, aunque de corta duración, dado el rápido desarrollo de resistencia, la cual es muy común. (57)

Uno de los procedimientos más utilizados en la administración del cisplatino es la hipertermia, la cual, según Ohno y colaboradores, aumenta en forma notable la toxicidad hematológica del cisplatino, como trombocitopenia, anemia y leucopenia. (59)

El cisplatino en combinación con etopósido y bleomicina es altamente leucemogénico, como lo informan Pedersen y colaboradores, quienes reportan cuatro casos de leucemia mieloide aguda y un caso de mielodisplasia después de someterse a dicho tratamiento. (62)

En un experimento realizado por Poirier y colaboradores en monas *Patas* preñadas, se vió que altas dosis de cisplatino ( $178 \text{ mg/m}^2$ ), son letales tanto para la madre como para su hijo. De 24 a  $28 \text{ mg/m}^2$ , el producto muere antes del término de la gestación, y a  $12 \text{ mg/m}^2$ , los productos llegan a término, naciendo vivos. Esto demuestra que el cisplatino atraviesa la placenta y su daño es dosis dependiente. (63)

Raffles y colaboradores reportan el caso de una niña expuesta a cisplatino, bleomicina y etopósido a las 22 semanas de gestación, y que nació prematuramente, presentando problemas respiratorios, leucopenia profunda y neutropenia, disminución de la cuenta plaquetaria, anemia, alopecia reversible y pérdida moderada de la audición bilateral. (64)

Raghavan y colaboradores hacen notar que durante los tratamientos con cisplatino puede aparecer hipercolesterolemia; en 14 de 17 pacientes (82 %) se presentó un incremento en los niveles de colesterol. (65)

Torii y colaboradores reportan que el cisplatino forma radicales libres en el organismo, que pueden transformar ácidos grasos insaturados en peróxidos lipídicos, que son productores de émesis. Si se administra un agente "rescatador" de radicales libres, la émesis disminuye. (73)

Van Gelder y colaboradores reportan que entre los síntomas de neurotoxicidad debida al cisplatino se tienen: ataques generalizados o focales, afasia, hemiparesia y ceguera cortical. Estos efectos se relacionan con la hipomagnesemia. (74)

### **Clorambucilo**

Al administrar clorambucilo, se observa leucopenia, trombocitopenia, anemia (10), mielosupresión (7,9,10,14), la cual es gradual, moderada y rápidamente reversible (7,9,10); convulsiones (9,10), náusea, vómito (10), dispepsia (9), azoospermia (7,9,10), esterilidad (10,14), amenorrea (9), hiperuricemia (10), hepatotoxicidad (9,10,14), neumonitis intersticial (10) o fibrosis pulmonar (9,10,14), dermatitis exfoliativas (9,10), exantemas, reacciones febriles alérgicas (10) y leucemias secundarias. (7,9,14)

En un estudio realizado por Doll y colaboradores, se informa que el 20 % de las pacientes expuestas a clorambucilo durante el primer trimestre del embarazo, dieron a luz a bebés con malformaciones fetales. (34)

Kaldor y colaboradores reportan que, entre los fármacos que más incrementan el riesgo de leucemia secundaria, el clorambucilo es uno de los que más se asocian a este mal. (51)

Para el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström, suele administrarse clorambucilo. Majado y colaboradores reportan un caso en el que apareció leucemia mielode crónica durante el curso de esta enfermedad. Se han descartado otras posibles causas de esta leucemia, siendo el clorambucilo el agente etiológico más probable de la segunda neoplasia en este caso. (55)

Yiannakis y colaboradores reportan el caso de un paciente que estuvo recibiendo clorambucilo durante cinco años, después de los cuales comenzó a quejarse de deterioro progresivo de la visión, el cual no disminuyó al interrumpir la administración del fármaco. Extensos estudios realizados al paciente eliminaron otras causas de este síntoma, siendo el clorambucilo el agente causal más probable. (78)

### **Dacarbazina**

Los efectos adversos de la administración de dacarbazina incluyen leucopenia y trombocitopenia de leves a moderadas, náuseas y vómitos intensos en más del 90 % de los casos (7,9,10,14,16), anorexia, aumento de enzimas hepáticas (10), hepatotoxicidad (7,9,10,14,16), fototoxicidad (7,9,10), enrojecimiento facial (9,14,16), dolor intenso si la inyección intravenosa se infiltra o la solución es muy concentrada (10,14,16), así como necrosis hística (14,16), lesión tisular (10), síndrome pseudogripal que incluye fiebre, malestar y mialgia (7,9,10,14,16); alopecia (7,9,10), reacciones anafilácticas (7,10) y neurotoxicidad. Es alto el índice de carcinogenicidad y teratogenicidad con este fármaco. (7)

Cimino y colaboradores reportan un caso de leucemia no linfocítica aguda durante un tratamiento combinado que incluía dacarbazina y radioterapia. Esto puede sugerir que la combinación dada es leucemogénica. (31)

Elias y colaboradores realizaron un estudio para conocer la toxicidad de la dacarbazina en combinación con doxorubicina e ifosfamida. La toxicidad limitante de las dosis fue la mielosupresión, la cual causó la muerte de un paciente. Se observó anorexia, vómitos, mucositis severa, hematuria macroscópica, acidosis tubular renal, deterioro renal t y toxicidad neurológica. (37)

Henry-Amar y colaboradores reportan un caso de leucemia aguda secundaria a un tratamiento de doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD). A juicio de los autores, este riesgo, aunque presente, es muy pequeño, y no debe interferir en la decisión de seguir un régimen como éste. (47)

Paschke y colaboradores reportan que la toxicidad hepática debida al uso de dacarbazina es dosis dependiente y puede ser letal. Durante esta toxicidad, se pueden observar elevaciones temporales de las transaminasas hepáticas. (61)

### **Melfalán**

Los efectos adversos del melfalán son: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis (7,9,10,14,16), eritema (10), alopecia (10,14,16), náuseas y vómitos poco frecuentes (9,14,16), diarrea, mucositis (14), neumonitis (10), infiltrados (7), fibrosis pulmonar (7,10,14) y anafilaxis. (10) Este compuesto puede ser carcinógeno. (7)

En un estudio realizado en tres monos *Rhesus* para conocer la toxicidad derivada de la administración intratecal del melfalán, se vio que dos monos presentaron parálisis de las extremidades inferiores, hinchazón axonal con hemorragia, edema y cromatólisis neuronal de la médula espinal lumbar y sacra. Otro mono murió 24 horas después de la administración del agente. Este método no es recomendable, ya que presenta una enorme neurotoxicidad. (25)

Henry-Amar y colaboradores reportan que el melfalán es sumamente leucemogénico, y además reportan que su potencial leucemogénico es más alto que el de la ciclofosfamida si se administran solos. (47)

En una comparación realizada por Kaldor y colaboradores, se encontró que el clorambucilo y el melfalán son de los agentes más leucemogénicos que se tienen. (51)

El protocolo previo a los trasplantes de médula ósea puede incluir irradiación y altas dosis de melfalán. Olshan y colaboradores reportaron que los niños así tratados presentan crecimiento deficiente, ya que tienen resistencia a la hormona del crecimiento, misma en la que son deficientes algunos de ellos. Esto quizá sea un efecto secundario al tratamiento. (60)

Satoh y colaboradores indujeron tumores de pulmón en ratones administrándoles melfalán durante 4 meses. Ellos observaron que si se administran compuestos de bismuto, se induce la síntesis de metalotioneína, que ayuda a prevenir el cáncer. (68)

### **Mitomicina C**

Los efectos tóxicos debidos al uso de la mitomicina C incluyen trombocitopenia y leucopenia, que pueden ser acumulativas y retardadas (9,10,14), parestesias (10), náuseas, vómitos (9,10,14), anorexia (10), estomatitis (9,10), diarrea (9), descamación, induración, prurito (10), dermatitis (9), dolor en el sitio de la inyección (10); la extravasación causa celulitis, ulceración y esfacelo (10,14); alopecia reversible, coloración violeta de los lechos de las uñas (10), fiebre (9,10), malestar general (9), síndrome de anemia hemolítica microangiopática caracterizado por trombocitopenia (9,10), insuficiencia renal causada por deterioro glomerular (síndrome urémico hemolítico) (9,10,14), hipertensión (10), cardiomiopatía (9,14), neumonitis intersticial (9,10,14) y alteraciones neurológicas (9)

En cirugía ocular, existe una técnica -trabeculectomía- en la cual se utiliza mitomicina C como inhibidor de fibroblastos. Bank y colaboradores reportan que con el uso de este fármaco, se

ha notado la formación de ampollas pequeñas y bien delineadas en los ojos postoperados, lo cual ha llegado a hacer necesaria la revisión de esta operación en los ojos operados. (21)

Barber y colaboradores estudiaron el papel de la oxigenación en los mecanismos embriotóxicos de agentes biorreducibles como la mitomicina C, descubriendo que este compuesto es sumamente teratogénico en medio hipóxico. Como los embriones se encuentran en un medio similar al descrito, es posible que la mitomicina C cause daño fetal y teratogénesis. (22)

La mitomicina C se activa mediante reducción mediante la enzima DT-diaforasa en condiciones aeróbicas. Las células resistentes a la mitomicina C son deficientes en dicha enzima, pero no en NADPH citocromo c reductasa, que también interviene en el metabolismo de la mitomicina C en condiciones hipóxicas. Este es un avance en la elucidación de los mecanismos de acción y de resistencia de las distintas líneas celulares. (36)

Zacharia y colaboradores informan que después de la trabeculectomía con mitomicina C, se ha observado hipotonía (presión intraocular menor de 5 mm Hg) en los ojos postoperados hasta en un 32.7 % de los casos. Entre los ojos hipotónicos, hubo pérdida de la agudeza visual en el 52.7 % de los casos. Estos efectos se relacionan con la aplicación de la mitomicina C. (79)

### **Procarbazina**

La administración de la procarbazina tiene efectos adversos varios, como tendencia hemorrágica (10), trombocitopenia, leucopenia (9,10); la mielosupresión es dosis dependiente (7,9,14,16); se presenta también anemia (10), hemólisis (7), alteraciones psíquicas como nerviosismo, depresión, alucinaciones (10), confusión (7,10), insomnio, pesadillas (10,14,16), mareos, ataxia, parestesias, cefaleas (14,16), en algunos casos somnolencia, y neuropatías periféricas (7); hemorragia retiniana, nistagmo, fotofobia (10), náuseas, vómitos (7,9,10,14,16), anorexia (10), estomatitis (7,10), boca seca, disfagia, diarrea, estreñimiento (10), dermatitis (9,10), alopecia reversible, derrame pleural (10), inhibición de la monoaminoxidasa (MAO) (7,9,14,16), teratogénesis, carcinogénesis, mutagénesis y esterilidad, especialmente en los hombres. (7,9)

Cimino y colaboradores investigaron la posibilidad de desarrollar una neoplasia secundaria después de quimioterapia combinada con agentes alquilantes, encontrándose que la combinación de mecloretamina, vincristina, procarbazina y prednisona (MOPP), es altamente leucemogénica, pues se reportan 12 casos de leucemia no linfocítica aguda secundaria a esta combinación. (31)

Doll y colaboradores reportan que la administración de procarbazina durante el embarazo puede causar malformaciones congénitas en el feto. Se informa también que en 7 casos, se administró dicho fármaco en combinación (régimen MOPP), y en 4 casos (57.1 %) hubo aparición de malformaciones. (34)

Kaldor y colaboradores describen el riesgo de contraer leucemia secundaria a la terapia con agentes alquilantes en comparación con radioterapia. La quimioterapia tiene un riesgo de 9.0 en comparación con la radiación, y si el régimen incluye mecloretamina o procarbazina durante más de seis ciclos, el riesgo es 14 veces más alto que con radioterapia sola. (52)

#### **Tio-TEPA**

Este fármaco no es actualmente muy recomendado por los farmacólogos, pero se incluye en el Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud, y su uso está aceptado en nuestro país. Sus efectos tóxicos son la mielosupresión, que es severa y un factor limitante del uso de este fármaco (7,14), leucopenia, trombocitopenia y neutropenia; náuseas, vómitos, amenorrea, disminución de la espermatogénesis, hiperuricemia, urticaria (10), exantema (10,14), dolor intenso en el sitio de administración, cefaleas, fiebre, obstrucción de garganta, mareos (10), mucositis y toxicidad en el sistema nervioso central. (14)

Kaldor y colaboradores informan que el riesgo de contraer leucemia aguda se incrementa en los pacientes que han recibido quimioterapia con agentes alquilantes. Entre éstos, los más leucemogénicos, son el clorambucilo y el melfalán, seguidos inmediatamente por el tio-TEPA. (51)

Ramireddy y colaboradores reportan el caso de una paciente que recibió altas dosis de ciclofosfamida y tio-TEPA, y tuvo un bloqueo cardíaco completo, y posteriormente pérdida de la conciencia y del control de las extremidades, junto con bloqueo atrioventricular completo, mismo que persistió más de 72 horas, lo cual hizo necesario implantarle un marcapasos definitivo. (66)

## **CAPITULO 7**

## **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

El cáncer es, actualmente, una enfermedad incurable, y es la segunda causa de muerte en nuestro país. Esto ha provocado gran interés en conocer todos los aspectos de esta enfermedad, como son sus causas y su posible curación.

Investigadores de todo el mundo han desarrollado y/o sintetizado distintos compuestos químicos que tienen actividad citostática, y son ampliamente usados en la terapéutica del cáncer. La quimioterapia antineoplásica aumenta la posibilidad de cura del cáncer, pero debe tomarse en cuenta que también presenta efectos adversos, los cuales en ocasiones pueden llegar a ser letales como lo es el propio cáncer.

Entre los fármacos citostáticos, uno de los grupos más utilizados es el de los agentes alquilantes, que aunque tienen buena respuesta, presentan gran cantidad de efectos adversos, algunos de los cuales no han sido estudiados a detalle. Durante la terapia con agentes alquilantes, es preciso sopesar los beneficios que se pueden obtener contra los riesgos implícitos en estos tratamientos.

Los agentes alquilantes más empleados en México son: busulfán, ciclofosfamida, cisplatino, clorambucilo, dacarbazina, mefalán, mitomicina C, procarbazona y tio-TEPA.

Después de realizar la presente revisión, se concluye que los agentes alquilantes tienen efectos tóxicos notables, algunos de los cuales no han sido caracterizados adecuadamente.

En los libros de farmacología se describen algunos de los efectos adversos de dichos compuestos, pero no se incluyen algunos efectos que se observaron en la práctica clínica y se describieron en los artículos científicos. Esto pudo deberse a la carencia de información acerca de todos los efectos tóxicos de los agentes alquilantes, o a que la información acerca de tales efectos cambia rápidamente. Es por esto que los oncólogos y personal relacionado con el área de la salud debe estar al día y mantenerse bien informado acerca de los avances en el campo de la quimioterapia antineoplásica.

## **CAPITULO 8**

### **COMENTARIOS**

## COMENTARIOS

Durante la realización del presente trabajo, llama la atención el hecho de que en el Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud se incluyen algunos fármacos que -según se investigó en libros de farmacología- son sumamente tóxicos, por lo cual su uso en la clínica se ha discontinuado o se ha limitado a unas pocas neoplasias. Este es el caso del agente tio-TEPA el cual se describe como sumamente tóxico, por lo cual su uso se restringe exclusivamente al cáncer de vejiga, a pesar de lo cual se le incluye en dicho Cuadro.

Debe también buscarse la continua mejora de los fármacos citostáticos, tratando de reducir sus efectos adversos, pues actualmente el margen de seguridad de dichos compuestos es muy estrecho, por lo que su manejo debe ser cuidadosamente vigilado y se deben tomar las mayores precauciones posibles. El ideal de la terapia anticancerosa es prolongar la vida del paciente al máximo, preservando en lo posible su salud, pues los fármacos citostáticos, aunque pueden curar, también pueden disminuir notablemente la calidad de vida del paciente.

**CAPITULO 9**

**GLOSARIO**

## GLOSARIO

1. ALOPECIA: caída de pelo. Puede ser debida a distintas causas, y puede en ocasiones ser irreversible.
2. ANTAGONISTAS: compuestos que compiten con otros por el sitio de acción en una enzima, inhibiendo la acción o efecto normal en el organismo del agonista o regulador endógeno.
3. APLASIA: ausencia congénita de algún órgano.
4. CARCINOGENO: agente que genera o provoca cáncer.
5. CARCINOMA: tumores sólidos, comúnmente se presentan en adultos o ancianos.
6. CITOSTATICO: agente capaz de detener o inhibir el desarrollo de las células.
7. CITOTOXICO: agente que es nocivo para las células, dañándolas y/o matándolas.
8. CORIOCARCINOMA: cáncer que se desarrolla en el corion embrionario y puede producir aborto y hemorragia, así como un aumento de la gonadotropina coriónica en la orina.
9. CUALITATIVO: se refiere a la naturaleza o esencia de los elementos componentes de un todo.
10. CUANTITATIVO: se refiere a la cantidad existente de cada elemento de un todo.
11. ERITROPOYESIS: formación de hematíes (glóbulos rojos).
12. FIBROBLASTO: célula del tejido conjuntivo, el cual es el encargado de unir y sostener las distintas estructuras del organismo.
13. GRANULOCITOPENIA: disminución excesiva del recuento de granulocitos (leucocitos).
14. HEMATOPOYESIS: formación de células de la sangre.
15. INTRACATENARIA (unión): es aquella que ocurre cuando un compuesto provoca la unión de dos bases nitrogenadas dentro de una misma cadena de DNA.
16. INTERCATENARIA (unión): es aquella en la cual un compuesto se une a dos bases nitrogenadas de distintas cadenas de DNA.
17. LEUCEMIA: exceso de leucocitos inmaduros en la sangre.
18. LEUCEMIA AGUDA: aparece en niños y personas jóvenes y suele ser fatal en pocos meses.
19. LEUCEMIA CRONICA: afección que se presenta generalmente en adultos y ancianos, es de comienzo insidioso y puede llevar a la muerte en un plazo de 4 a 6 años.
20. LEUCEMIA LINFOCITICA (o linfática): en ella se afectan los linfocitos o leucocitos de los ganglios linfáticos.
21. LEUCEMIA MIELOIDE (mielógena): en ella, aumentan en número los leucocitos de la médula ósea.
22. LEUCOPENIA: descenso en la cuenta leucocitos. Granulocitopenia.
23. LINFOMA: tumores del tejido linfático o ganglios linfáticos.
24. LINFOMA DE HODGKIN: linfoma en que se presenta un tejido de granulación o granuloma.
25. MELANOMA: cáncer cutáneo, nace en las células cutáneas pigmentarias de la epidermis.
26. METASTASIS: tumor secundario, originado a partir del tumor primario en una locación distante de éste.
27. MIELOMA: tumor maligno originado en el tejido de la médula ósea.
28. MUTAGENO: es aquel agente que es capaz de cambiar la información genética de una célula, provocando mutaciones.
29. NEOPLASMA: tumor. Formación desordenada de células que presentan alteración en sus funciones.
30. NEUROBLASTOMA: tumor muy frecuente que nace en el tejido nervioso embrionario y produce metástasis extensas.
31. ONCOGENO: que produce cáncer.
32. POLICITEMIA VERA: aumento del número de eritrocitos y del volumen sanguíneo, esplenomegalia e hiperplasia medular.
33. QUIMIOTERAPEUTICO: sustancia obtenida por síntesis, y que tiene actividad oncostática (citostática).
34. RETINOBLASTOMA: tumor ocular que se observa en los niños, y que nace del tejido nervioso embrionario.

- 35. **SARCOMA:** tumor sólido de huesos y cartílagos. Se presenta en personas jóvenes y puede producir metástasis.
- 36. **SN1:** sustitución nucleofílica 1.
- 37. **SN2:** sustitución nucleofílica 2.
- 38. **TROMBOCITOPENIA:** disminución en la cuenta de plaquetas (trombocitos) de la sangre.
- 39. **VESICANTE:** que produce ampollas en la piel.

**CAPITULO 10**

**BIBLIOGRAFIA**

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## BIBLIOGRAFIA

### LIBROS DE TEXTO

1. ARIENS, EJ; LEHMANN, PA; SIMONIS, AM. Introducción a la Toxicología General. 1ª edición. México, D.F. Editorial Diana. Enero de 1981. p.p. 132-142
2. BEVAN, JA. Fundamentos de Farmacología. 2ª edición. México, D.F. Editorial Harla. 10 de marzo de 1989. p.p. 694-705
3. BOWMAN, WC; RAND, MJ. Farmacología: Bases Bioquímicas y Patológicas. 2ª edición. México, D.F. Editorial Interamericana-McGraw-Hill. 1984. p.p. 38.1-38.20
4. CLARK, WG; BRATER, DC; JOHNSON, AR. Goth, Farmacología Clínica. 12ª edición. Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana. 1990. p.p. 558-566
5. Cuadro Básico de Medicamentos. México. Consejo de Salubridad General. Sistema Nacional de Salud. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud, SSA. 1989. p.p. 335-352
6. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 40ª edición. México, D.F. Ediciones Panamericana de Libros de Medicina. Abril de 1994.
7. FLOREZ, J; ARMIJO, JA; MEDIAVILLA, A. farmacología Humana. 2ª edición. España. Ediciones Científicas y Técnicas SA Masson Salvat Medicina. 1992. p.p. 921-959
8. GOLDSTEIN, A; ARONOW, L; KALMAN, SM. Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology. 2<sup>nd</sup> edition. New York, London, Sydney, Toronto. A Wiley Biomedical-Health Publication. John Wiley & Sons. 1974. p.p. 2-6
9. GOODMAN, LS; GILMAN, A; RALL, TW; NIES, AS; TAYLOR, P. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8ª edición. Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana. Julio de 1991. p.p. 1163-1222
10. Guía Profesional de Medicamentos. Manual de Consulta para Médicos, Odontólogos y Farmacéuticos. 4ª edición. México, D.F.-Santafé de Bogotá. Editorial El Manual Moderno. 1993. p.p. 553-564, 574-576.
11. KALANT, H; ROSCHLAU WHE. Principles of Medical Pharmacology. 5<sup>th</sup> edition. Toronto, Philadelphia. BC Decker INC. 1989. p.p. 604-613
12. KATZUNG, BG. Farmacología Básica y Clínica. 4ª edición. México, D.F. Editorial El Manual Moderno. 1991. p.p. 685-715
13. LITTER, M. Farmacología Experimental y Clínica. 7ª edición. Buenos Aires, Argentina. El Ateneo Editorial. 1988. p.p. 1737-1797
14. MELMON, KL; MORRELLI, HF; HOFFMAN, BB; NIERENBERG, DW. Melmon & Morrelli's Clinical Pharmacology: Basic Principles in Therapeutics. 3<sup>rd</sup> edition. United States of America. McGraw-Hill INC. 1992. p.p. 600-641
15. MURRAY, RK; MAYES, PA; GRANNER, DK; RODWELL, VW. Bioquímica de Harper. 12ª edición. México, D.F. Editorial El Manual Moderno. 1990. p.p. 638-651
16. SMITH, CM; REYNARD, AM. Farmacología. 2ª edición. Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana. 1993. p.p. 887-907
17. TORTORA, GJ; ANAGNOSTAKOS, NP. Principios de Anatomía y Fisiología. 5ª edición. México, D.F. Editorial Harla. 1989. p.p. 91-94
18. VELASCO, A; LORENZO, P; SERRANO, S; ANDRES-TRELLES, F. Velázquez Farmacología. 16ª edición. España. Editorial Interamericana-McGraw-Hill. 1993. p.p. 1089-1121
19. WINGARD JR, BL; BRODY, TM; LARNER, J; SCHWARTZ, A. Human Pharmacology. Molecular to Clinical. United States of America. Mosby Year Book Inc. Editor: Kim Kist. 1991. p.p. 585-610

### ARTICULOS PUBLICADOS EN REVISTAS CIENTIFICAS

20. ATAYA, KM; VALERIOTE, FA; RAMAHI-ATAYA, AJ. Effect of Cyclophosphamide on the Immature Rat Ovary. *Cancer Research*. April 1, 1989; VOL 49(7):1660-1664

21. BANK, A; F.R.A.C.O.; ALLINGHAM, RR. Application of Mitomycin C During Filtering Surgery. *American Journal of Ophthalmology.* September 1993; VOL 116(3):373-379
22. BARBER, CV; FANTEL, AG. The Role of Oxygenation in Embryotoxic Mechanisms of Three Bioreducible Agents. *Teratology.* March 1993; VOL 47(3):209-223
23. BEELEN, DW; QUABECK, K; GRAEVEN, U; SAYER, HG; MAHMOUD, HK; SCHAEFER, UW. Acute Toxicity and First Clinical Results of Intensive Postinduction Therapy Using a Modified Busulfan and Cyclophosphamide Regimen With Autologous Bone Marrow Rescue in First Remission of Acute Myeloid Leukemia. *Blood.* October 1989; VOL 74(5):1507-1516
24. BEN-BARUCH, G; MENCZER, J. Cisplatin Excretion in Human Milk. *Journal of the National Cancer Institute.* March 18, 1992; VOL 84(6):451-452
25. BERG, S; BALIS, FM; McCULLY, CL. Re: Toxicity of Intrathecal Melphalan. *Journal of the National Cancer Institute.* March 16, 1994; VOL 86(6):463
26. BISSETT, D; KAYE, SB. Myocardial infarction after chemotherapy for testicular teratoma. *Annals of Oncology.* 1993; VOL 4:432-435
27. BOUMPAS, DT; AUSTIN III, HA; VAUGHAN, EM; YARBORO, CH; KUPPEL, JH; BALOW, JE. Risk for Sustained Amenorrhea in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Receiving Intermittent Pulse Cyclophosphamide Therapy. *Annals of Internal Medicine.* 1 September 1993; VOL 119(5):366-369
28. BOYER, M; RAGHAVAN, D; HARRIS, PJ; LIETCH, J; BLEASEL, A; WALSH, JC; ANDERSON, S; TSANG, C. Lack of Late Toxicity in Patients Treated With Cisplatin-Containing Combination Chemotherapy for Metastatic Testicular Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* January 1990; VOL 8(1):21-26
29. CANON, JL; HUMBLET, Y; SYMANN, M. Resistance to Cisplatin: How to Deal with the Problem? *European Journal of Cancer.* 1990; VOL 26(1):1-3
30. CHERUKU, R; HUSSAIN, M; TYRKUS, M; EDELSTEIN, M. Myelodysplastic Syndrome after Cisplatin Therapy. *Cancer.* July 1, 1993; VOL 72(1):213-218
31. CIMINO, G; PAPA, G; TURA, S; MAZZA, P; ROSSI, FPL; BOSI, A; AMADORI, S; LO COCO, F; D'ARCANGELO, E; GIANNARELLI, D; MANDELLI, F. Second Primary Cancer Following Hodgkin's Disease: Updated Results of an Italian Multicentric Study. *Journal of Clinical Oncology.* March 1991; VOL 9(3):432-437
32. CORNELISON, TL; REED, E. Nephrotoxicity and Hydration Management for Cisplatin, Carboplatin, and Ormaplatin. *Gynecologic Oncology.* August 1993; VOL 50(2):147-158
33. DIWAN, BA; ANDERSON, LM; REHM, S; RICE, JM. Transplacental Carcinogenicity of Cisplatin: Initiation of Skin Tumors and Induction of Other Preneoplastic and Neoplastic Lesions in SENCAR Mice. *Cancer Research.* September 1, 1993; VOL 53(17):3874-3876
34. DOLL, C; RINGENBERG, QS; YARBRO, JW. Antineoplastic Agents and Pregnancy. *Seminars in Oncology.* October 1989; VOL 16(5):337-346
35. DOW, E; SCHULMAN, H; AGURA, E. Cyclophosphamide cardiac injury mimicking acute myocardial infarction. *Bone Marrow Transplantation.* August 1993; VOL 12(2):169-172
36. DULHANTY, AM; WHITMORE, GF. Chinese Hamster Ovary Cell Lines Resistant to Mytomycin C under Aerobic but not Hypoxic Conditions Are Deficient in DT-Diaphorase. *Cancer Research.* April 1, 1991; VOL 51(7):1860-1865
37. ELIAS, A; RYAN, L; SULKES, A; COLLINS, J; AISNER, J; ANTMAN, KH. Response to Mesna, Doxorubicin, Ifosfamide and Dacarbazine in 108 Patients With Metastatic or Unresectable Sarcoma and No Prior Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology.* September 1989; VOL 7(9):1208-1216
38. FAUSTI, SA; HENRY, JA; SCHAFFER, HI; OLSON, DJ; FREY, RH; BAGBY, GC. High Frequency Monitoring for Early Detection of Cisplatin Ototoxicity. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery.* June 1993; VOL 119(6):661-666
39. FILLASTRE, JP; RAGUENEZ-VIOTTE, G. Cisplatin Nephrotoxicity. *Toxicology Letters.* 1989; VOL 46:163-175
40. FOA, P; IURLO, A; MAIOLO, A.T. Renal Cancer After Busulphan Treatment for Chronic Myeloid Leukemia: Therapeutic Implications. *Annals of Oncology.* 1993; VOL 4:521-522

41. FUKUIISHI, N; GEMBA, M. Use of Cultured Renal Epithelial Cells for the Study of Cisplatin Toxicity. *Japanese Journal of Pharmacology*. June 1989; VOL 50(1):247-249
42. GARDNER, SF; LAZARUS, HM; BEDNARCZYK, EM; CREGER, RJ; MIRALDI, FD; LEISURE, G; GREEN, JA. High-dose cyclophosphamide-induced myocardial damage during RMT: assessment by positron emission tomography. *Bone Marrow Transplantation*. August 1993; VOL 12(2):139-144
43. GORE, ME; FRYATT, I; WILTSHAW, E; DAWSON, T; ROBINSON, BA; CALVERT, AH. Cisplatin/carboplatin cross-resistance in ovarian cancer. *British Journal of Cancer*. November 1989; VOL 65(5):767-769
44. GREENE, MH. Is Cisplatin a Human Carcinogen? *Journal of the National Cancer Institute*. March 4, 1992; VOL 84(5):306-312
45. GUINEE, DJ; VAN ZEE, B; HOUGHTON, DC. Clinically Silent Progressive Renal Tubulointerstitial Disease during Cisplatin Chemotherapy. *Cancer*. June 15, 1993; VOL 71(12):4050-4054
46. HAMAGUCHI, K; GODWIN, AK; YAKUSHIJI, M; O'DWYER, PJ; OZOLS, RF; HAMILTON, TC. Cross-Resistance to Diverse Drugs Is Associated with Primary Cisplatin Resistance in Ovarian Cancer Cell Lines. *Cancer Research*. November 1, 1993; VOL 53(21):5225-5232
47. HENRY-AMAR, M; DIETRICH, PY. Acute Leukemia after the Treatment of Hodgkin's Disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. April 1993; VOL 7(2):369-387
48. HOEKSTRA, HJ; KOOPS, HS; de VRIES, LGE; van WEERDEN, TW; OLDHOFF, J. Toxicity of Hyperthermic Isolated Limb Perfusion with Cisplatin for Recurrent Melanoma of the Lower Extremity after Previous Perfusion treatment. *Cancer*. August 15, 1993; VOL 72(4):1224-1229
49. İÇLİ, F; KARAOGUZ, H; DİNÇOL, D; DEMIRKAZIK, A; GÜNEL, N; KARAOGUZ, R; ÜNER, A. severe Vascular Toxicity Associated with Cisplatin-Based Chemotherapy. *Cancer*. July 15, 1993; VOL 72(2):587-593
50. IURLO, A; FOA, P; SALA, M; MAIOLO, AT. Renal Cancer after Busulphan Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. A Case Report. *Tumori*. 1993; VOL 79:278-279
51. KALDOR, JM; DAY, NE; PETERSSON, F; CLARKE, EA; PEDERSEN, D; MEHNERT, W; BELL, J; HØST, H; PRIOR, P; KARJALAINEN, S; NEAL, F; KOCH, M; BAND, P; CHOI, W; POMPE, KV; ARSLAN, A; ZARÉN, B; BELCH, AR; STORM, H; KITTELMAN, B; FRASER, P; STOVALL, M. Leukemia following Chemotherapy for Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine*. January 4, 1990; VOL 322(1):1-6
52. KALDOR, JM; DAY, NE; CLARKE, EA; VAN LEEUWEN, FE; HENRY-AMAR, M; FIORENTINO, MV; BELL, J; PEDERSEN, D; BAND, P; ASSOULINE, D; KOCH, M; CHOI, W; PRIOR, P; BLAIR, V; LANGMARK, F; POMPE, KV; NEAL, F; PETERS, D; PFEIFFER, R; KARJALAINEN, S; CUZICK, J; SUTCLIFFE, SB; SOMERS, R; PELLAE-COSSET, B; PAPPAGALLO, GL; FRASER, P; STORM, H; STOVALL, M. Leukemia Following Hodgkin's Disease. *The New England Journal of Medicine*. January 4, 1990; VOL 322(1):7-13
53. KANAKA, C; BIANCHETTI, MG; LÜTHY, AR; HIRT, A; WAGNER, HP; PEHEIM, E; OETLIKER, OH. Late Renal Sequelae after treatment with cisplatin in children and adolescents: frequency and extent. *Kidney International*. August 1990; VOL 38(2):365-373
54. LEVINE, LA; RICHIE, JP. Urological Complications of Cyclophosphamide. *The Journal of Urology*. May 1989; VOL 141(5):1063-1068
55. MAJADO, MJ; GONZÁLEZ, GC; MARÍN-BLAZQUEZ, MD; MORALES, LA; MORENO, MM. Aparición de una Leucemia Mieloide Crónica en el curso de una Macroglobulinemia de Waldenström. *Sangre*. Noviembre-Diciembre de 1992; VOL 37(6):465-466
56. MARGO, CE; REED, MF. Ocular and Orbital Toxicity After Intracarotid Cisplatin Therapy. *American Journal of Ophthalmology*. October 1993; VOL 116(4):508-509
57. MELLISH, KJ; KELLAND, LR; HARRAP, KR. In vitro platinum drug chemosensitivity of human cervical squamous cell carcinoma cell lines with intrinsic and acquired resistance to cisplatin. *British Journal of Cancer*. August 1993; VOL 68(2):240-250
58. MONTZ, FJ; WOLFF, AJ; GAMBONE, JC. Gonadal protection and Fecundity Rates in Cyclophosphamide-treated Rats. *Cancer Research*. April 15, 1991; VOL 51(8):2124-2126

59. OHNO, S; STREBEL, FR; STEPHENS, LC; SIDDIK, ZH; BABA, H; MAKINO, M; KHOKHAR, AR; BULL, JMC. Haematological toxicity of carboplatin and cisplatin combined with whole body hyperthermia in rats. *British Journal of Cancer.* September 1993; VOL 68(3):469-474
60. OLSHAN, JS; WILLI, SM; GRUCCIO, D; MOSHANG, T. Growth hormone function and treatment following bone marrow transplant for neuroblastoma. *Bone Marrow Transplantation.* October 1993; VOL 12(4):381-385
61. PASCHKE, R; HEINE, M; BRAUN, S; USADEL, KH. Mechanisms of hepatotoxicity caused by dacarbazine in rats. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* April 15, 1993; VOL 119(8):475-481
62. PEDERSEN-BJERGAARD, J; WERNER, HS; OLESEN, LS; DAUGAARD, G; PHILIP, P; RØRTH, M. Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumours. *The Lancet.* August 10, 1991; VOL 338(8763):359-363
63. POIRIER, MC; SHAMKHANI, H; LOPEZ-LARRAZA, D; JONES, AB; ANDERSON, LM; RICE, JM. Transplacental formation of cisplatin-DNA adducts in tissues of Patas monkeys exposed to cisplatin during gestation. *Proceedings of the American Association for Cancer Research.* March 1993; VOL 34(3):406
64. RAFFLES, A; WILLIAMS, J; COSTELOE, k; CLARK, P. Transplacental effects of maternal cancer chemotherapy. Case report. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* September 1989; VOL 96(9):1099-1100
65. RAGHAVAN, D; COX, K; CHILDS, A; GRYGIEL, J; SULLIVAN, D. Hypercholesterolemia After Chemotherapy for Testis Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* September 1992; VOL 10(9):1386-1389
66. RAMIREDDY, K; KANE, KM; ADHAR, GC. Acquired episodic complete heart block after high-dose chemotherapy with cyclophosphamide and thiotepa. *American Heart Journal.* March 1994; VOL 127(3):701-704
67. SANDOVAL, C; PUI, CH; BOWMAN, LC; HEATON, D; HURWITZ, CA; RAIMONDI, SC; BEHM, FG; HEAD, DR. Secondary Acute Myeloid Leukemia in Children Previously Treated With Alkylating Agents, Intercalating Topoisomerase II Inhibitors, and Irradiation. *Journal of Clinical Oncology.* June 1993; VOL 11(6):1039-1045
68. SATOH, M; KONDO, Y; MITA, M; NAKAGAWA, I; NAGANUMA, A; IMURA, N. Prevention of Carcinogenicity of Anticancer drugs by Metallothionein Induction. *Cancer Research.* October 15, 1993; VOL 53(20):4767-4768
69. SHULMAN, LN. The biology of alkylating-agent cellular injury. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* April 1993; VOL7(2):325-335
70. SNYDER, LS; HEIGH, RI; ANDERSON, MI. Cyclophosphamide-Induced Hepatotoxicity in a Patient with Wegener's Granulomatosis. *Mayo Clinic Proceedings.* December 1993; VOL 68(12):1203-1204
71. STORTI, S; PAGANO, L; MARRA, R; D'ADDOSIO, A; RICERCA, BM; MANCINI, R; BIZZI, B. Gastrointestinal Cancer in Patients With Chronic Myeloid Leukemia on Busulphan Treatment. *American Journal of Hematology.* September 1993; VOL 35(1):69
72. SUREDA, A; PEREZ, OJ; GARCIA, LG; ODRIÓZOLA, J. High-Dose Busulfan and Seizures. *Annals of Internal Medicine.* 15 September 1989; VOL 111(6):543-544
73. TORII, Y; MUTOH, M; SAITO, H; MATSUKI, N. Involvement of free radicals in cisplatin-induced emesis in *Suncus murinus*. *European Journal of Pharmacology-Environmental Toxicology and Pharmacology Section.* August 2, 1993; VOL 248(2):131-135
74. VAN GELDER, T; GEURS, PH; KITO, GS; DIPPEL, DWJ; VECHT, CHJ; SPLINTER, TAW. Cortical Blindness and Seizures Following Cisplatin Treatment: Both of Epileptic Origin? *European Journal of Cancer.* 1993; Vol 29A(10):1497-1498
75. VASSAL, G; DEROUSSENT, A; HARTMANN, O; CHALLINE, D; BENHAMOU, E; VALTEAU-COUANET, D; BRUGIÈRES, L; KALIFA, C; GOUYETTE, A; LEMERLE, J. Dose-dependent Neurotoxicity of High-Dose Busulphan in Children: A Clinical and Pharmacology Study. *Cancer Research.* December 1, 1990; VOL 50(23):6203-6207

76. VOWELS, M; CHAN, LL; GIRI, N; RUSSELL, S; LAM-PO-TANG, R. Factors affecting hair regrowth after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* October 1993; VOL 12(4):347-350
77. YEAGER, AM; SHINN, C; FARMER, ER; WINGARD, JR; YEAGER, MJ. Growth retardation and depigmentation of hair after high-dose busulphan and congenic hematopoietic cell transplantation in mice. *Bone Marrow Transplantation.* March 1992; VOL 9(3):199-204
78. YIANNAKIS, PH; LARNER, AJ. Visual failure and optic atrophy associated with chlorambucil therapy. *British Medical Journal.* 9 January 1993; VOL 306(6870):109
79. ZACHARIA, PT; DEPPERMENN, SR; SCHUMAN, JS. Ocular Hypotony After Trabeculectomy With Mitomycin C. *American Journal of Ophthalmology.* September 1993; VOL 116(3):314-326
80. ZEMLICKIS, D; LISHNER, M; ERLICH, R; KOREN, G. Teratogenicity and Carcinogenicity in a Twin Exposed in Utero to Cyclophosphamide. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis.* March 1993; VOL 13(3):139-143

**CAPITULO 11**

**INDICE**

## INDICE

CAPITULO	PAGINA
1. Introducción	1
2. Objetivo	4
3. Generalidades	6
3.1 Fármacos Citostáticos	7
3.2 Historia y Uso de los Fármacos Citostáticos	10
3.2.1 Historia	10
3.2.2 Uso de los Fármacos Citostáticos	14
3.3 Clasificación de los Fármacos Citostáticos	18
3.3.1 Agentes Alquilantes Polifuncionales	18
3.3.2 Antimetabolitos	20
3.3.3 Alcaloides Vegetales	20
3.3.4 Antibióticos	21
3.3.5 Agentes Hormonales	22
3.3.6 Fármacos Misceláneos	22
4. Agentes Alquilantes	23
4.1 Clasificación de Agentes Alquilantes	24
4.1.1 Mostazas Nitrogenadas	24
4.1.2 Etileniminas y Metilmetaminas	29
4.1.3 Alquil Sulfonatos	31
4.1.4 Nitrosoureas	32
4.1.5 Triazenos	38
4.1.6 Compuestos con Platino	38
4.1.7 Derivados de la Metilhidrazina	41
4.1.8 Antibiótico Alquilante: Mitomicina C	45
4.2 Mecanismo de Acción de los Agentes Alquilantes	47
4.2.1 Mecanismo de Acción	47
4.2.2 Mecanismos de Resistencia a los Agentes Alquilantes	50
5. Agentes Alquilantes más empleados en México	51
5.1 Plan de Administración y Dosis	52
5.2 Terapia Combinada	54
6. Efectos tóxicos de los Agentes Alquilantes más usados en la República Mexicana	56
7. Conclusiones	71

<b>8.</b>	<b>Comentarios</b>	<b>73</b>
<b>9.</b>	<b>Glosario</b>	<b>75</b>
<b>10.</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>78</b>
<b>11.</b>	<b>Indice</b>	<b>84</b>