



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA

COMPARACION RIESGO-BENEFICIO-COSTO
DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS
QUIMIOTERAPEUTICOS CONTRA EL CANCER

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

ALMA YURIKO JOSHINA ORTIZ

ASESOR: M. en F.C. MA. EUGENIA POSADA GALARZA

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO

2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA 14
MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria.

Comparación riesgo-beneficio-costos de los diferentes tratamientos
quimioterapéuticos contra el cáncer.

que presenta 1a pasante: Alma Yuriko Joshina Ortíz

con número de cuenta: 9555701-4 para obtener el título de:

Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 24 de Septiembre de 2001

| MODULO | PROFESOR | FIRMA |
|--------|---|-------|
| I | M. en F.C. Ma. Eugenia Posada Galarza | |
| II | M. en F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy | |
| III | M. en F.C. Cecilia Hernández Barba | |

*A mi mamá
Por esforzarse y preocuparse,
por brindarme una buena formación personal y profesional
y con ello la oportunidad de alcanzar esta meta.
Muchas gracias por todo, te amo.*

*A mis hermanos: Hana, Koji y Paco
por todas las tristezas y alegrías compartidas,
por su apoyo incondicional para lograr este objetivo,
gracias, fueron parte de este reto.*

*A Toño,
porque siempre estuviste cerca para apoyarme,
por tu cariño y comprensión,
por tu enorme apoyo para la realización de este trabajo.
Gracias.*

*A todos los amigos que siempre estuvieron cerca,
gracias por su apoyo,
especialmente a Iván, Vero y Pepe, formamos el mejor equipo.*

*Amigos de otras generaciones y carreras,
especialmente Ivonne,
que supo escucharme y aconsejarme cuando lo necesite.*

*A la maestra Marú
por el apoyo y tiempo brindado
para la realización de este trabajo,
muchas gracias*

*A todas aquellas personas que creyeron en mí,
y no me dejaron fallar*

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. Introducción..... | 1 |
| 2. Objetivos..... | 3 |
| 3. Generalidades..... | 5 |
| 3.1 Ciclo celular..... | 5 |
| 3.2 Cáncer..... | 9 |
| 3.3 Carcinogénesis..... | 10 |
| 3.3.1 Fases de la carcinogénesis..... | 10 |
| 3.3.2 Carcinógenos químicos..... | 13 |
| 3.3.3 Virus oncógenos..... | 16 |
| 3.3.4 Carcinogénesis por radiación..... | 18 |
| 3.3.5 Otros factores de riesgo..... | 20 |
| 3.4 Tipos de tumores (nomenclatura)..... | 23 |
| 3.5 Fases de los tumores..... | 26 |
| 3.6 Manejo Terapéutico..... | 26 |
| 3.6.1 Tratamiento farmacológico..... | 27 |
| A) Quimioterapia..... | 27 |
| B) Terapia hormonal..... | 28 |
| C) Modificadores de respuestas biológicas..... | 31 |
| 3.6.2 Tratamiento no farmacológico..... | 32 |
| A) Cirugía..... | 32 |
| B) Radioterapia..... | 32 |
| C) Dieta..... | 34 |
| 4. Desarrollo del trabajo..... | 37 |
| 4.1 Antimetabolitos..... | 38 |
| 4.1.1 Metotrexato..... | 39 |
| 4.1.2 5-Fluoruracilo..... | 41 |
| 4.1.3 6-Mercaptopurina..... | 43 |
| 4.1.4 Citarabina..... | 45 |
| 4.2 Antibióticos..... | 48 |
| 4.2.1 Actinomicina D..... | 49 |
| 4.2.2 Bleomicina..... | 51 |
| 4.2.3 Daunorubicina..... | 52 |
| 4.3 Agentes Alquilantes..... | 54 |
| 4.3.1 Ciclofosfamida..... | 55 |
| 4.3.2 Mecloretamina..... | 56 |
| 4.4 Inhibidores mitóticos..... | 58 |
| 4.4.1 Vincristina..... | 59 |
| 4.4.2 Vinblastina..... | 60 |

| | |
|---|-----|
| 4.5 Agentes Misceláneos..... | 62 |
| 4.5.1 L-asparaginasa..... | 62 |
| 4.5.2 Prednisona..... | 64 |
| 4.5.3 Procarbacin..... | 67 |
| 4.5.4 Leucovorina cálcica..... | 69 |
| 4.5.5 Dexametasona..... | 70 |
| 4.5.6 Etopósido..... | 73 |
| 4.6 Elección de los fármacos en la quimioterapia..... | 87 |
| 4.6.1 Mecloretamina-Oncovin-Procarbacin-Prednisona..... | 89 |
| 4.6.2 Adriamicina-Bleomicina-Vinblastina-Dacarbacin..... | 90 |
| 4.6.3 Ciclofosfamida-Hidroxi-daunorrubicina-Oncovin- Prednisona..... | 92 |
| 4.6.4 Ciclofosfamida-Oncovin-Metotrexato-Leucovorina-Ara-C..... | 94 |
| 4.6.5 PROMACE-CYTABOM..... | 95 |
| 4.6.6 Prednisona-Vincristina-Asparaginasa..... | 97 |
| 4.6.7 Daunorrubicina-Ara-C..... | 99 |
| 4.6.8 Vincristina-Actinomycin-D-Ciclofosfamida..... | 100 |
| 5. Análisis de Resultados..... | 103 |
| 6. Conclusiones..... | 107 |
| Glosario..... | 109 |
| Referencias..... | 113 |

INDICE DE FIGURAS

| | |
|--|---|
| 3.1 Ciclo celular..... | 7 |
| 3.2 Puntos de restricción o control celular..... | 8 |

INDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| 3.1 Principales carcinógenos químicos..... | 15 |
| 3.2 Virus tumorales..... | 17 |
| 3.3 Exposición ocupacional y cáncer..... | 21 |
| 3.4 Medicamentos y cáncer..... | 23 |
| 3.5 Nomenclatura de tumores comunes..... | 24 |
| 3.6 Sistema TMN..... | 26 |
| 3.7 Fármacos utilizados en quimioterapia del Cáncer..... | 28 |
| 3.8 Usos de agentes hormonales anticancerosos..... | 30 |
| 3.9 Problemas de alimentación..... | 35 |
| 4.1 Indicaciones terapéuticas de medicamentos utilizados en cáncer..... | 76 |
| 4.2 Contraindicaciones de fármacos utilizados en cáncer..... | 77 |
| 4.3 Reacciones Adversas de fármacos utilizados en cáncer..... | 78 |
| 4.4 Interacciones farmacológicas con metotrexato..... | 80 |
| 4.5 Interacciones farmacológicas con 5-Fluorouracilo..... | 81 |
| 4.6 Interacciones farmacológicas con 6-Mercaptopurina..... | 81 |
| 4.7 Interacciones farmacológicas con Citarabina..... | 82 |
| 4.8 Interacciones farmacológicas con Actinomicina D..... | 82 |
| 4.9 Interacciones farmacológicas con Bleomicina..... | 82 |
| 4.10 Interacciones farmacológicas con Daunorrubicina..... | 83 |
| 4.11 Interacciones farmacológicas con Ciclofosfamida..... | 83 |
| 4.12 Interacciones farmacológicas con Mecloretamina..... | 84 |
| 4.13 Interacciones farmacológicas con Vincristina..... | 84 |
| 4.14 Interacciones farmacológicas con Vinblastina..... | 84 |
| 4.15 Interacciones farmacológicas con Asparaginasa..... | 85 |
| 4.16 Interacciones farmacológicas con Prednisona..... | 85 |
| 4.17 Interacciones farmacológicas con Leucovorina..... | 86 |
| 4.18 Interacciones farmacológicas con Dexametasona..... | 86 |
| 4.19 Interacciones farmacológicas con Etopósido..... | 86 |
| 4.20 Costos de algunos medicamentos utilizados en cáncer..... | 87 |
| 4.21 Protocolos con varios agentes..... | 88 |
| 4.22 Reacciones adversas de MOPP..... | 89 |
| 4.23 Costo del tratamiento con MOPP..... | 90 |
| 4.24 Reacciones adversas de ABVD..... | 91 |
| 4.25 Costo del tratamiento con ABVD..... | 92 |
| 4.26 Reacciones adversas de CHOP..... | 93 |
| 4.27 Costo del tratamiento con CHOP..... | 94 |
| 4.28 Reacciones adversas de COMLA..... | 94 |
| 4.29 Costo del tratamiento con COMLA..... | 95 |
| 4.30 Reacciones adversas de PROMACE-CYTABOM..... | 96 |

| | |
|--|-----|
| 4.31 Costo del tratamiento con PROMACE-CYTABOM..... | 97 |
| 4.32 Reacciones adversas de PVA..... | 98 |
| 4.33 Costo del tratamiento con PVA..... | 99 |
| 4.34 Reacciones adversas de DA..... | 99 |
| 4.35 Costo del tratamiento con DA..... | 100 |
| 4.36 Reacciones adversas de VAC..... | 100 |
| 4.37 Costo del tratamiento con VAC..... | 101 |
| 4.38 Porcentaje de remisión y costos de diferentes protocolos..... | 101 |

ABREVIATURAS

| | |
|--------------|--|
| <i>ABVD</i> | Tratamiento con Adriamicina-Bleomicina- Vinblastina-Dacarbacina |
| <i>AINE</i> | Antiinflamatorios no esteroideos |
| <i>CHOP</i> | Tratamiento con ciclofosfamida-hidroxi-daunorrubicina-Oncovín- Prednisona |
| <i>cm</i> | centímetro |
| <i>COMLA</i> | Tratamiento con ciclofosfamida-ovcovin-metotrexato-leucovorina- ara C |
| <i>DA</i> | Tratamiento con daunorrubicina-Arubicina C |
| <i>DNA</i> | Acido desoxirribonucleico |
| <i>IM</i> | Intramuscular |
| <i>IV</i> | Intravenosa |
| <i>LLA</i> | Leucemia linfocítica aguda |
| <i>LNA</i> | Leucemia no linfocítica aguda |
| <i>MAO</i> | Monoamino oxidasa |
| <i>mg</i> | miligramos |
| <i>ml</i> | mililitros |
| <i>MOPP</i> | Tratamiento con Mecloretamina-Oncovín-Procarbacin-Prednisona |
| <i>mRNA</i> | RNA mensajero |
| <i>NCI</i> | National Cancer Institute |
| <i>ng</i> | nanogramos |
| <i>PVA</i> | Tratamiento con prednisona-vincristina-asparaginasa |
| <i>RNA</i> | Acido ribonucleico |
| <i>SNC</i> | Sistema Nervioso Central |
| <i>U</i> | Unidades |
| <i>VAC</i> | Tratamiento con vincristina-actinomicina D-ciclofosfamida |

1. INTRODUCCION

El número de células de un organismo en desarrollo se encuentra en constante crecimiento, mientras que en un adulto, este permanece invariable aún cuando la división celular continúa, este fenómeno se debe a que la división celular se encuentra en equilibrio dinámico con la muerte celular. Para mantener este equilibrio u homeostasis en el número de células debe existir un mecanismo para su eliminación. La muerte celular ocurre en respuesta a traumas o a condiciones tóxicas, se le conoce con el nombre de necrosis y es, en general, la respuesta al estrés en el medio ambiente. (1)

Por el contrario, el cáncer es un desorden celular y a pesar de que aparece como un tumor formado por una masa de células, el tumor visible es el resultado final de una serie de cambios que tienen lugar durante un proceso que debió tomar muchos años para desarrollarse una proliferación incontrolada de células en un órgano o tejido. (2)

El cáncer es una enfermedad que ha padecido la humanidad desde hace milenios y actualmente es uno de los problemas más importantes de salud mundial. (3) En México, las estadísticas de salud presentadas por el INEGI en 1999 reportan 53662 defunciones por cáncer, siendo así la segunda causa de mortalidad en nuestro país. (4)

Por medio de este trabajo queremos analizar los diferentes tratamientos que existen actualmente para combatir este problema de salud, así como sus respectivas ventajas y desventajas.

2. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Comparar riesgo-beneficio-costo los diferentes tratamientos quimioterapéuticos contra el cáncer mediante una revisión bibliográfica y hemerográfica.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- Adquirir conocimientos básicos del proceso de carcinogénesis, los factores de riesgo y posibles tratamientos del cáncer.
- Comparar riesgo-beneficio-costo los tratamientos quimioterapéuticos empleados contra el cáncer, a partir del análisis de la eficacia terapéutica (beneficio), reacciones adversas e interacciones farmacológicas (riesgo), así como el costo directo de la terapia de los fármacos incluidos.

3. GENERALIDADES

3.1 CICLO CELULAR

La clasificación celular parece seguir operando según Bizzozero, quien considera a las células **lábil**es que presentan poca diferenciación celular, un tiempo de vida bajo y una alta capacidad para reproducirse y regenerar más tejido, ejemplo de estas células son los eritoblastos formadores de eritrocitos, las células epiteliales del tracto digestivo o las células epiteliales de la piel, las cuales se encuentran sometidas a un desgaste continuo. Las células **estables** como las del hígado tienen una menor capacidad para reproducirse, presentan una mayor diferenciación celular, y por lo tanto mayor especialización en sus funciones y morfología, y presentan un tiempo de vida mayor. Por último, las células **permanentes**, que son altamente especializadas, su capacidad para reproducirse se ha perdido por completo, pero en cambio, su tiempo de vida se vuelve mayor, de hecho de por vida, ejemplo de estas son las neuronas o el tejido muscular.

Todas estas células partieron de una sola célula totalmente indiferenciada e "inmadura", la cual tiene una alta capacidad para reproducirse y diferenciarse. Las etapas en las cuales las células totipotenciales pueden diferenciarse dependen de los sistemas de información generados, los cuales gobiernan y estimulan el crecimiento celular, el número de divisiones y cantidad celular que debe proliferar. El ciclo celular será diferente para el tipo de célula que dará lugar en el sitio adecuado.⁽¹⁴⁾

El ciclo celular es el proceso por el cual las células aumentan y es similar en todas las células somáticas e involucra el crecimiento de los componentes de la célula seguido por la división de la misma, en dos células hijas con las mismas características morfológicas y fisiológicas que la célula madre. ^(2, 5) (Fig. 3.1)
Se reconocen 4 etapas:

- **G1:** es una pausa donde parece que no pasa nada, aunque hay mucha actividad bioquímica. Es la fase de crecimiento citoplasmático caracterizado por la síntesis de las proteínas. (2,16)
- **S:** es la fase de síntesis, particularmente DNA, para doblar la cantidad normal, con lo que se garantiza la misma estructura molecular en las células hijas, también incrementan otros componentes. (2, 16)
- **G2:** es un segundo periodo de pausa, donde se realiza un reacomodo del material genético sintetizado. (2,16)
- **M:** es la fase de mitosis en la cual el núcleo se divide para formar los cromosomas, los cuales en células normales se separan en dos grupos idénticos, la membrana nuclear se reforma y el citoplasma se divide para formar dos células idénticas. (2) Este proceso se llama citocinesis. (5)

La mitosis presenta 5 fases:

1. - Profase: caracterizada por el movimiento de cromatina y la formación de los cromosomas hasta el punto de ser visible como filamentos en el microscopio, cada cromosoma consiste en dos cromátides unidas al centrómero. El núcleo comienza a desaparecer. El citoesqueleto comienza a desaparecer y su tubulina se comienza a reacomodar para formar el huso acromático.
2. - Prometáfase: se reconoce por la fragmentación de la membrana nuclear permitiendo que entre el huso acromático al área nuclear; los cromosomas ocupan la región ecuatorial del núcleo y los centriolos se disponen uno en cada polo.
3. - Metafase: Los cromosomas que se encuentran ya condensados, se alinean para formar el plato metafásico, que es el plano equidistante entre los dos polos del huso acromático.

4. - Anafase: es la fase más corta, las cromátides de cada cromosoma se separan y se mueven hacia polos opuestos de la célula.

5. - Telofase: los cromosomas se desenrollan. El huso desaparece y forma la membrana nuclear alrededor de los dos grupos de cromosomas "hijos". Al mismo tiempo, la célula es la citocinesis para producir dos células hijas. (5, 6,16)

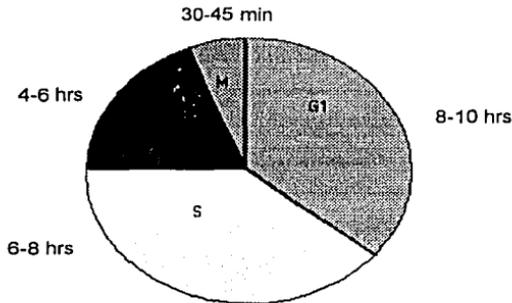


FIG. 3.1 Fases del Ciclo Celular

El ciclo total normalmente tiene una duración de 18-24 horas, esta variación varía de acuerdo al tipo y a la especialización de la célula.

Este ciclo puede ser bloqueado en una fase en particular por fármacos, por agentes fisiológicos o llevadas a una fase de reposo conocida como G0. (2, 5)

Hay tres puntos principales de bloqueo o control, en esos puntos la célula decide seguir o no para conducirse a una fase de reposo. La decisión está basada en señales químicas reflejando el estado interno de la célula y el ambiente externo. Los dos puntos más estudiados son:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- a) Casi al final de G1, conocido como punto de restricción, las células que han pasado este punto están obligadas a la división mientras que las que no han pasado este punto pueden permanecer en G1 indefinidamente, en una fase de reposo G0
- b) Al final de G2, es un punto de control muy importante, controla la entrada de la célula a la mitosis, algunas células pueden entrar a un estado de reposo similar a G0.
- c) En la mitosis durante la metafase de alguna manera se determina si los todos los cromosomas están perfectamente unidos al huso antes de permitir que la anafase comience. (2, 5) (Fig. 3.2.)

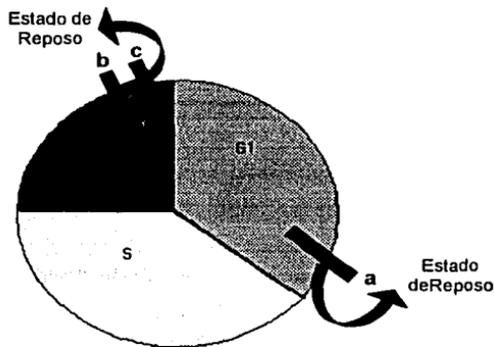
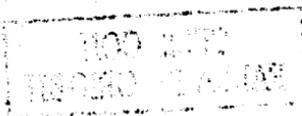


Fig. 3.2. Puntos de Control celular (5)



3.2 CÁNCER

En latín el término *cáncer* significa "cangrejo", esto es debido a que notaron que unos tipos de cáncer de piel tenían esta apariencia y fue usado por Hipócrates para describir enfermedades en los cuales el tejido crecía y se esparcía sin restricción en el cuerpo. (5,7) Es una enfermedad que ataca los procesos básicos de la vida de la célula, alterando en casi todos los casos el genoma celular y dando lugar a un crecimiento no controlado y diseminado de las células cancerosas. La causa de la alteración del genoma es la mutación de uno o más genes; la mutación de un gran segmento de un filamento de DNA que contiene muchos genes, la adición o pérdida de grandes segmentos de cromosomas. (6) Recientemente ha habido un gran proceso identificando los genes mutados durante la carcinogénesis y fueron llamados oncogenes. (12)

La célula cancerosa difiere de la normal en una gran variedad de características anatómicas, funcionales y bioquímicas que permiten distinguirla con relativa facilidad de los elementos no alterados, lo más importante es que la célula afectada exhibe un comportamiento radicalmente distinto al de los elementos normales. Este comportamiento se caracteriza por una propiedad fundamental: su autonomía de los mecanismos que regulan la morfostasis en organismos superiores. (13)

Existen muchas definiciones de neoplasia, lo que nos hace suponer que no hay una totalmente satisfactoria, pero de acuerdo a las características de ésta podemos definirla de la siguiente manera:

"La neoplasia es un trastorno del crecimiento y la diferenciación celulares, caracterizado por crecimiento excesivo, generalmente rápido y progresivo, debido a múltiples causas que probablemente inducen un cambio en el genoma (mutación) y que manifiesta diversos grados de autonomía de los mecanismos normales de regulación de la morfostasis" (13)

3.3. CARCINOGENESIS

La carcinogénesis es un proceso de varias fases. La acción de un agente productor de cáncer (carcinógeno) no guía a la producción inmediata de un tumor. Hay una serie de cambios después de la inducción por el carcinógeno. Las etapas subsecuentes –promoción de tumor- puede ser producido por el carcinógeno o por otras sustancias (agentes promotores) que por ellos mismos no producen los tumores. (2)

3.3.1 Fases de la carcinogénesis

La **iniciación** que es la etapa esencial en el proceso es muy rápida, pero una vez que se ha dado el cambio inicial las células iniciadas persisten por un tiempo considerable. (2) Sucede a una breve exposición a una forma activada del carcinógeno, en términos biológicos se conoce como un estado en el cual pueden aparecer proliferaciones focales como consecuencia de la acción de varios agentes, que por este motivo se llaman promotores. (8) El sitio más común del evento primario es el material genético (DNA), aunque hay otras posibilidades. Se piensa que el carcinógeno daña o destruye genes específicos probablemente en la población de células tallo del tejido involucrado. Los agentes promotores no son carcinogénicos pero pueden inducir a las células iniciadas a dividirse. Muchas sustancias pueden provocar la división pero solo los agentes promotores llevan al desarrollo de tumores. (2) Las células se transforman irreversiblemente en células neoplásicas latentes o dormidas. (13)

La **promoción**, según la define Farber(9), es el proceso por el cual un tejido o un órgano iniciado desarrolla proliferaciones focales, una o varias de las cuales pueden actuar como precursoras del paso siguiente del proceso de carcinogénesis. Este es un proceso más prolongado que la iniciación y a menudo requiere la aplicación persistente o múltiple del agente promotor. (8)

La **progresión** incluye todos los cambios en la naturaleza de la neoplasia una vez que ha alcanzado su estado de autonomía. Comprenden variaciones de la velocidad de crecimiento, desarrollo de una población celular heterogénea, transformación en neoplasia maligna, variaciones del tipo y el índice de agresividad, capacidad de producir metástasis, entre otras. (8) Las características generales de la progresión neoplásica pueden resumirse en las siguientes seis reglas o principios:

- 1) Progresión independiente de tumores múltiples. Cuando en un mismo animal o individuo coexisten dos o más tumores, la progresión de cada uno de ellos es independiente de la mostrada por los demás.
- 2) Progresión independiente de distintos caracteres. Las diversas propiedades de una misma neoplasia sufren cambios cualitativos independientemente; por ejemplo, las anomalías cromosómicas pueden alterarse mientras la velocidad de crecimiento se conserva constante.
- 3) Progresión independiente del crecimiento. Las modificaciones en las características de un tumor no se correlacionan ni con su crecimiento, ni con su estadio clínico, tamaño, tiempo de duración, u otros factores.
- 4) La progresión neoplásica puede ser continua o discontinua, o sea puede llevarse a cabo de forma gradual o por cambios bruscos.
- 5) La progresión sigue uno de varios caminos alternativos de desarrollo.
- 6) La progresión no siempre alcanza una forma estable durante la vida del portador de la neoplasia. (13)

Aunque una de las características de la célula neoplásica es su crecimiento indefinido, en ocasiones éste se detiene espontáneamente por largos periodos, con menor frecuencia cesa definitivamente y en un número muy pequeño de casos el tumor puede incluso desaparecer, a esta fase se le conoce como **regresión**. Se consideran dos formas generales de mecanismos de regresión de los tumores:

- 1) Las debidas a cambios en el medio requerido por las células neoplásicas para continuar su crecimiento, que incluye tumores hormono-dependientes o que presentan reacción "defensiva" del huésped en contra de las células tumorales, por ejemplo: fenómenos vasculares oclusivos que interfieren con la irrigación de la masa tumoral y provocan su necrosis y esfacelo o respuesta inmune específica, dirigida contra antígenos presentes en las células neoplásicas y ausentes en las normales, que resultaría en la destrucción selectiva del tumor.
- 2) El segundo mecanismo es intrínseco en las células tumorales, se postula una "programación" simultánea con el origen del tumor, cuyo genoma recibe al mismo tiempo instrucciones para multiplicarse con carácter neoplásico pero también para cometer "suicidio" al llegar a cierto límite. (13)

Las células cancerosas tienden a expandirse. La expansión a tejidos vecinos se llama **invasión** (5,13), ésta se puede llevar a cabo de diferentes maneras:

- Infiltración de los espacios intersticiales por hileras de elementos tumorales constituyendo prolongaciones o bien células aisladas o en grupos pequeños, pero siempre en continuidad con la masa neoplásica principal.
- Los cordones dendríticos de células tumorales penetran dentro de un vaso linfático o sanguíneo y continúan creciendo a lo largo de su luz.
- Invasión nodular o en gruesos cordones de células tumorales, que en vez de separar las estructuras vecinas y penetrar entre ellas, las abliteran y las destruyen. (13)

La expansión a órganos distantes se denomina **metástasis**. (5) Este depósito secundario de un tumor maligno primario además de encontrarse

alejado de él no hay continuidad anatómica entre las dos masas neoplásicas. Se lleva a cabo a través de varios pasos:

- Invasión, el tumor alcanza y penetra los vasos linfáticos o sanguíneos, las cavidades serosas o conductos preformados y revestidos por epitelio, como el árbol bronquial
- Embolia o transportes, cuando las células neoplásicas son acarreadas por linfa, sangre, líquido seroso o secreción epitelial, hasta detenerse al final de su viaje en un órgano distante o en una superficie, serosa o epitelial
- Multiplicación celular y desarrollo de un nódulo, que invade los tejidos vecinos y deriva de ellos el estroma necesario para su subsistencia. (13)

La embolia de células tumorales no es equivalente a metástasis, para que ésta se desarrolle influyen otros factores adicionales como el número de células neoplásicas que constituyen el émbolo, su adhesividad al endotelio vascular y su destino ulterior. (13)

La probabilidad de mutaciones puede aumentar varias veces cuando una persona se expone a ciertos factores químicos, físicos o biológicos. Algunos de ellos son los siguientes:

3.3.2. Carcinógenos químicos

Se ha logrado demostrar que varias sustancias químicas son carcinógenos. Las siguientes observaciones han surgido del estudio de estas sustancias:

- 1) Tienen estructura en extremo diversa e incluyen tanto productos naturales como sintéticos.
- 2) Algunos reaccionan en forma directa y no requieren de transformación química para inducir carcinogenicidad, pero otros reaccionan en forma

indirecta y solo se activan después de conversión metabólica. Estos agentes se denominan procarcinógenos y sus productos activos carcinógenos esenciales.

- 3) Todos los carcinógenos químicos, tanto los de reacción directa como los esenciales, son electrófilos altamente reactivos que reaccionan con átomos ricos en electrones en el RNA, proteínas celulares y principalmente DNA.
- 4) Los agentes que en sí tienen poca o ninguna actividad cancerosa aumentan la carcinogenicidad de muchas sustancias químicas, en particular carcinógenos débiles. Estos agentes aumentadores se conocen como promotores.
- 5) Los efectos transformadores de los carcinógenos sobre el DNA son permanentes e irreversibles. No obstante, los efectos de los promotores son transitorios y reversibles.
- 6) Diversos carcinógenos químicos pueden actuar con otros tipos de influencias carcinógenas (por ej: virus o radiación) para inducir neoplasia: cocarcinogénesis. (18) (Ver tabla 3.1)

Mecanismo de acción de los carcinógenos químicos

El estudio de carcinógenos químicos ha proporcionado datos respecto a la naturaleza fundamental de la carcinogénesis. Estos datos pueden resumirse como sigue:

Casi todos los carcinógenos químicos son mutágenos: se unen en forma directa al DNA y a sitios específicos dentro de la molécula, induciendo errores en la codificación durante la transcripción y replicación. Esto no excluye la posibilidad de unión a RNA o a proteínas citoplásmicas. Ya que el DNA es el blanco primario puede convertir células normales en cancerosas por transfección (transferencia de genes mediante técnicas

de DNA recombinante) de DNA tomado de células transformadas químicamente.

Carcinógenos de Acción directa

Alquilantes. Beta propiolactona

Dimetil sulfato

Diepoxibutano

Fármacos anticancerosos (ciclofosfamida,clorambucil, nitrosoureas)

Acilantes. 1-Acetil imidazol

Cloruro de dimetilcarbamil

Procarcinógenos que requieren activación metabólica

Hidrocarburos aromáticos policíclicos y heterocíclicos

Benz(a)antraceno, Benz(a)pireno

Dibenz(a)antraceno

3- metilcolantreno

7,12- dimetilbenz(a)antraceno

Aminas aromáticas, amidas, colorantes azoidos

2-naftilamina (beta-naftilamina)

Benzidina

2-acetilaminofluoreno

Dimetilaminoazobenzeno (amarillo mantequilla)

Plantas naturales y productos microbianos

Aflatoxina B₁

Griseofulvina, Cicasina, Safrol

Fruto de la areca o bonga

Otros

Nitrosamina y amidas

Cloruro de vinil, níquel, cromo

Insecticidas, fungicidas

Bifenilos policlorinados (PCBs)

Tabla 3.1 Principales carcinógenos químicos⁽¹⁸⁾

- ♦ La carcinogenicidad de los agentes químicos puede aumentarse en forma importante mediante la administración subsecuente de los denominados promotores.
- ♦ Para que sea eficaz el promotor debe ir después del iniciador. Cuando los intervalos de exposición al promotor no son tan prolongados, el efecto promotor es aditivo.
- ♦ La secuencia de dos etapas de iniciación-promoción ha permitido reconocer que la carcinogénesis comprende más de un fenómeno único.
- ♦ Dos o más iniciadores, sean agentes químicos, virus oncogénicos o radiación, pueden actuar en grupo para inducir transformación maligna, denominada cocarcinogénesis.⁽¹⁸⁾

3.3.3 Virus oncogénicos

Algunos virus han sido relacionados con algún tipo de cáncer, y se denominan virus oncogénicos y se consideran dos grupos, según la naturaleza del ácido nucleico que constituye su genoma: los virus de DNA y los de RNA.⁽¹³⁾

Los virus oncogénicos de RNA fueron denominados oncornavirus (de VIRUS ONCOgenos-RNA), posteriormente se demostró que poseen polimerasa de DNA dependiente de RNA, conocida como transcriptasa inversa, que permite la transcripción inversa del RNA viral hacia DNA específico para virus, de ahí que ahora se conozcan como retrovirus. Estos virus son responsables de muchos tumores espontáneos, son muy semejantes entre sí y de tamaño menor con respecto a los virus DNA. ^(13, 18)

Los virus oncogénicos de DNA se han asociado con una variedad mayor de neoplasias experimentalmente inducidas en animales que los de RNA, son más heterogéneos y de mayor tamaño. No contienen transcriptasa inversa, por lo tanto el DNA viral o una porción del mismo se incorpora en forma directa dentro del genoma de células susceptibles. En contraste con los retrovirus no pueden replicar más virus; la multiplicación de virus causa citólisis. Se conocen

como *papova* ya que incluyen virus de *papiloma*, de *polioma* y *vacuolizantes*.
(13,18) (Tabla 3.2)

| Clase | Ejemplos | Tumor inducido | Organismo |
|------------------|----------------------------------|--|-----------|
| Virus DNA | | | |
| Herpesvirus | Virus Lucké | Adenocarcinoma de riñón | Ranas |
| | Epstein-Barr | Linfoma de Burkitt, Carcinoma nasofaríngeo | Humanos |
| | Virus de Marek | Linfoma | Pollos |
| | HSV-2 | Carcinoma vulvar y del cuello uterino | Humanos |
| | Citomegalovirus | Sarcoma de Kaposi | Humanos |
| Papovavirus | SV-40 | Sarcoma subcutáneo, riñón y pulmón | Ratón |
| | Polioma | Hígado, riñón, pulmón, Tej. Nervioso y conectivo | Hamsters |
| | Papiloma humano | Cáncer cervicouterino | Humanos |
| Adenovirus | A. humanos | Subcutáneo, intraperitoneal, intracraneal | Hamsters |
| Virus RNA | | | |
| Virus tipo c | Virus de Rous | Sarcomas | Ratones |
| | V. leucemia felina | Leucemia | Gatos |
| | V. sarcoma felina | Sarcoma | Gatos |
| | V. de leucemia humana (célula T) | Leucemia/Linfomas | Humanos |
| | V. de tumor mamario | Carcinoma mamario | Humanos |
| Virus de plantas | V. tumoral de plantas | Raíces y tallos | Plantas |

Tabla 3.2 Ejemplos de virus tumorales.(7, 18)

MECANISMOS DE CARCINOGENESIS VIRAL

Diversas líneas de pruebas han comprobado que algunos de los retrovirus contienen un gen único que origina la transformación celular. Esos genes se denominan *v- oncogenes* (*v-oncs*). En el genoma normal humano se encuentran *proto-oncogenes* u *oncogenes* celulares (*c-oncs*), a los que Bishop

denomino "los enemigos dentro" y son estrechamente homólogos a los v-oncs.(5,18)

Se han hecho las siguientes conclusiones respecto a la carcinogénesis por retrovirus:

- ♦ Los retrovirus que contienen v-oncogenes, los adquirieron durante la evolución por captura y quizá modificación de c-oncogenes.
- ♦ Los retrovirus que carecen de un v-oncogen pueden causar cáncer al inducir mutación de c-oncs.
- ♦ Las secuencia promotoras de retrovirus cuando se insertan adyacentes a un oncogen c, pueden causar cáncer por expresión excesiva del c-onc.
- ♦ Los retrovirus también pueden originar cáncer por mutación e inactivación de genes reguladores celulares, causando así expresión excesiva de c-oncs.(5, 18)

Respecto a los agentes DNA aún están inciertos sus modos de acción, en algunos casos, el DNA viral se inserta en el genoma de la célula huésped. Sin embargo los fragmentos de DNA viral bastan para inducir transformación, lo que sugiere que la función transformadora está restringida a ciertos genes virales y no son precisamente oncogenes celulares.(14)

3.3.4 Carcinogénesis por radiación

La radiación, cualquiera que sea su fuente (luz solar, rayos X, fisión nuclear, radionúclidos) es un carcinógeno establecido. Se sabe que la energía radiante tiene el potencial de producir mutaciones y aún de matar células, el mecanismo de carcinogenicidad no esta bien definido, pero hay dos factores establecidos:

- ♦ Los tumores sólo aparecen luego de un periodo latente prolongado durante el cual se han desarrollado generaciones sucesivas de clonas. Esta replicación celular puede ser un requisito para la fijación permanente de la lesión inducida por radiación y quizá para que se amplifique.
- ♦ La iniciación por radiación por lo general es irreversible, pero a dosis bajas es reparable. Pueden aparecer o no tumores cuando las células reciben dosis fraccionales, según la dosis, duración de los intervalos y la capacidad de las células para repararse durante éstos.

A pesar de que no está bien dilucidado el mecanismo, se tienen algunas especulaciones:

- ♦ Las mutaciones inducidas por radiación pueden activar a proto-oncogenes o al lesionar las regiones reguladoras, permitir la expresión excesiva de proto-oncogenes.
- ♦ Las mutaciones por radiación pueden volver a las células vulnerables a otras influencias carcinógenas, por ejemplo: virus
- ♦ La radiación podría causar muerte de las células, permitiendo que las sobrevivientes proliferen y así se hagan vulnerables a las influencias oncógenas.
- ♦ Es posible que la amplificación durante el tiempo de mutaciones inducidas por radiación, conduzcan en última instancia a la neoformación de oncogenes celulares.

Cualquiera que sea el mecanismo, la radiación ha inducido cánceres en humanos y sus efectos son aditivos.⁽¹⁸⁾

3.3.5 Otros factores de riesgo

a) Cigarro y Alcohol

Los extensos estudios epidemiológicos realizados en distintos países del mundo han establecido de manera definitiva que el hábito de fumar cigarrillos se relaciona causalmente con la existencia y fenomenal aumento en la frecuencia de carcinoma pulmonar, además de existir datos que apoyan una relación semejante con otros tumores, como carcinomas de la cavidad oral, de laringe, vejiga urinaria y esófago; los datos no excluyen la existencia y posible acción de otros agentes cancerígenos, pero demuestran, hasta donde la investigación epidemiológica puede hacerlo, que el hábito de fumar cigarrillos desempeña un importante papel etiológico. (13)

El riesgo de cáncer de pulmón aumenta de acuerdo al tiempo que se ha fumado así como a la cantidad, y sustancialmente aumenta la posibilidad de ataque cardíaco y apoplejía. (11)

Hammond y Horn demostraron con un estudio de aproximadamente 200,000 individuos mostraron que los índices de mortalidad por carcinoma broncogénico por exposición al cigarro es de 3.4% para no fumadores y 157.1 para personas que fuman más de una cajetilla por día. (15)

El exceso de alcohol está asociado con cáncer de boca, faringe, laringe y esófago. Además también produce cirrosis en el hígado, lo cual incrementa el riesgo de cáncer de hígado. (11)

b) Dieta

La dieta juega un papel importante en el desarrollo de algún tipo de cáncer, particularmente de los órganos digestivos y reproductores. Los carcinógenos de la dieta pueden existir dentro de alimentos naturales, pueden ser producidos al cocinar, por almacenamiento no adecuado o generados por la

actividad de los ácidos biliares y flora intestinal o sintéticos como son los aditivos para la conservación, saborizantes, colorantes, entre otros. (11)

Estudios epidemiológicos han demostrado que un consumo alto de fibra, alimentos ricos en vitaminas A, C Y E parecen ser protectores, algunos grupos como los mormones que son básicamente vegetarianos, no fumadores tienen niveles mucho más bajos de cáncer principalmente de pulmón y del tracto digestivo comparado con el resto de la población. (11)

c) Ocupacional

Existen muchas sustancias capaces de producir tumores, las cuales se pueden encontrar en el medio ambiente, a veces como compuestos orgánicos naturales o como productos de procesos industriales. (13) Los factores de riesgo a los que estamos expuestos en un trabajo son diversos. (Tabla 3.3)

| INDUSTRIA O MATERIAL | CARCINÓGENO | SITIO DE CÁNCER |
|--|----------------------------|-----------------|
| Asbestos | Asbestos | Pulmones |
| Cervecería | Alcohol | Hígado |
| Pesca Comercial | Luz UV | Piel |
| Demolición | Asbestos | Pulmones |
| Fábrica de muebles | Polvo de madera | Fosas nasales |
| Fábrica de pegamentos | Benceno | Leucemia |
| Aislamiento eléctrico | Asbestos | Pulmones |
| Producción resinas de intercambio iónico | Bis-cloro metil éter | Pulmones |
| Fábrica de Alcohol isopropílico | Alcohol isopropílico | Fosas nasales |
| Aceite mineral | Hidrocarburos policíclicos | Pulmones, piel |

Tabla 3.3 Exposición ocupacional y cáncer (11)

| | | |
|--------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Refinería de Níquel | Níquel | Pulmones, fosas nasales |
| Manufactura de minerales | Cromo | Pulmones |
| Ocupación al aire libre | Luz UV | Piel |
| Pesticidas | Arsénico | Pulmones, piel |
| Producción de petróleo | Hidrocarburos policíclicos | Pulmones |
| Manufactura de pigmentos | Cromo | Pulmones |
| Manufactura de hules | Aminas aromáticas | Vejiga |
| Astillero | Asbestos | Pulmones, piel |
| Fundición | Arsénico | Pulmones, piel |
| Minería de uranio | Radiación ionizante | Varios sitios |
| Barnices | Benceno | Leucemia |
| Cloruro de vinilo | Cloruro de Vinilo | Hígado |

Continuación TABLA 3.3 Exposición ocupacional y cáncer⁽¹¹⁾

El contacto con sustancias químicas es un factor importante, principalmente derivados de los colorantes de anilina, de tal forma que cuando los trabajadores de plantas químicas que los producen no se protegen, tienen predisposición al cáncer. ⁽⁶⁾

El contacto con asbestos induce a mesotelioma y cáncer de pulmón y rara vez de colon. La exposición a asbestos puede ocurrir durante la minería, manufactura de asbestos, la construcción y demolición pero también con algunos materiales en la casa o escuela.

d) Medicamentos

Las terapias con estrógenos después de la menopausia se ha ligado al desarrollo de cáncer endometrial, se han hecho estudios que indican que la

progesterona a bajas dosis reduce la incidencia de cáncer uterino asociado con el uso de estrógenos. Las hijas de mujeres expuestas a dietilstilbestrol durante el embarazo tienen riesgo de adenocarcinoma de la vagina. Otros fármacos potencialmente carcinogénicos son los agentes alquilantes como ciclofosfamida, que se asocian con leucemia linfocítica aguda. El abuso crónico de fenacetina incrementa el riesgo de cáncer renal. (11) (Tabla 3.4)

| Carcinógeno | Principal ruta de exposición | Órgano blanco en humanos |
|--|--|--|
| Mezcla de analgésicos conteniendo fenacetina | Ingestión | Tracto urinario |
| Azatioprina | Inyección e ingestión | Sistema hematopoyético, piel, e hígado |
| Clorambucil | Ingestión | Sistema hematopoyético |
| Ciclofosfamida | Ingestión e inyección | Vejiga y sistema hematopoyético |
| Estrógenos | Ingestión | Útero y glándulas mamarias |
| Anticonceptivos orales (combinados) | Ingestión | Hígado |
| Dietilstilbestrol | Ingestión (atravesaba barrera placentaria) | Útero y vagina |
| Treosulfán | Ingestión | Sistema hematopoyético |

Tabla 3.4 Medicamentos y cáncer (2)

3.4 TIPOS DE TUMORES (NOMENCLATURA)

En la práctica es muy importante homologar la nomenclatura para tomar una decisión acerca del tratamiento adecuado. A pesar de que pueden parecer confusos, es una nomenclatura simple. A continuación mencionamos algunos puntos importantes:

1. Los términos tumor, crecimiento o neoplasia se utilizan para describir tumores malignos. (2)
2. Los tumores pueden originarse de células maduras, diferenciadas o células tallo. El cáncer de una célula tallo lo identificamos por el sufijo -oma. Ej: neuroblastoma para un tumor de origen neuroblástico. (5)
3. Otro elemento importante en la categorización de tumores es el tejido donde se origina:

- Carcinomas: son los tipos más comunes de cáncer, surge de las células epiteliales, los más comunes son cáncer de pulmón, pecho y colon.
- Sarcomas: se originan en tejidos de soporte de origen mesodérmico, como el hueso, cartílago y tejido conectivo.
- Linfomas, Eritroblastomas y Leucemias; surgen de células sanguíneas y de origen linfático.

El término leucemia es empleado cuando el cáncer circula por el torrente sanguíneo en lugar de crecer como masas sólidas de tejido. (5, 7)

Los nombres más comunes se encuentran en la tabla 3.5.

| TEJIDO | TIPO DE CÉLULA | TUMOR BENIGNO | TUMOR MALIGNO |
|---|---|--------------------------|---|
| Piel | Epitelio escamoso Célula basal Cél. De Pigmento (melanocito) | Papiloma Melanoma | Carcinoma escamoso Carcinoma basal Melanoma maligno |
| Boca, labios, lengua, esófago | Epitelio escamoso | Papiloma | Carcinoma escamoso |
| Estómago e intestinos | Epitelio columnar | Adenoma papilar | Carcinoma |
| Faringe y pulmones | Epitelio bronquial | Adenoma | Carcinoma |
| Sistema urinario (vejiga) | Urotelio | Papiloma | Carcinoma |
| Hígado, riñón, próstata, tiroides, páncreas, y pituitaria | Epitelio | Adenoma | Carcinoma |

TABLA 3.5 Nomenclatura de tumores comunes (2)

| | | | |
|-----------------------------------|--|--|---|
| Gónadas | | | |
| Ovario | Epitelio superficial Células germinales | Cistadenoma Seroso Cistadenoma Mucinoso Teratoma | Cistadenocarcinoma Ser. Cistadenocarcinoma Muc. Teratocarcinoma Coriocarcinoma |
| Testículos | Células germinales | Teratoma | Seminoma Carcinoma embrional Coriocarcinoma Teratoma maligno |
| Mesencrímo | | | |
| Tejido fibroso | Fibroцитs | Fibroma | Fibrosarcoma |
| Tejido adiposo | Adipocitos | Lipoma | Liposarcoma |
| Hueso | Osteocitos | Osteoma | Osteosarcoma |
| Cartílago | Cocondrocitos | Coindroma | Coindrosarcoma |
| Músculo liso | Cél. Músculo liso | Leiomioma | Leimiosarcoma |
| Músculo estriado | Células músculo | Radbomioma | Radbomiosarcoma |
| Vesícula sanguínea | Endotelio | Hemangioma | Hemangiosarcoma |
| Vesícula linfática | Endotelio | Linfagioma | Linfagiosarcoma |
| Sistema nervioso | | | |
| Nervios | | | Neuroblastoma Retinoblastoma |
| Células de soporte | Astroцитs Oligodendrocitos | | Astrocitoma Oligodendrocitoma |
| Células de envoltura (SNC) | Meninges | Meningioma | |
| Células de envoltura (SNA) | Perineurio Endoneurio | Neurofibroma Neurofibroma | Neurofibrosarcoma Neurofibrosarcoma |
| Sistema Reticuloendotelial | | | |
| Leucocitos | Células mieloides Monocitos Granulocitos | | Leucemia mielóide Leucemia monocítica Leucemia granulocítica |
| Eritrocitos | Linfocitos | | Leucemia linfática |
| Nódulos linfáticos | Eritrocitos Linfocitos | | Eritroleucemia Linfoma Non-Hodgkin Enfermedad de Hodgkin's |
| Tejidos embrionarios | Mixtos | Teratoma | Teratocarcinoma |

Continuación TABLA 3.5 Nomenclatura de tumores comunes₍₂₎

3.5 FASES DE LOS TUMORES

La idea de conocer las fases de los tumores es seleccionar el tratamiento apropiado, la precisión de categorizar la fase puede depender de la localización del tumor primario, las características físicas del paciente y la experiencia para la examinación clínica.

Existen varios sistemas para llevar esto a cabo para los diferentes tipos de tumores pero la principal clasificación internacional es el sistema TNM, el cual involucra el tamaño del tumor (T), el status del nodo (N) y la presencia o ausencia de metástasis distante (M). (Ver tabla 3.6)

| Fase | Manifestaciones Clínicas |
|------|--|
| I | Pequeño tumor localizado |
| II | Diseminación a nódulos linfáticos locales |
| III | Tumor grande local y/o diseminación a otros nódulos linfáticos |
| IV | Presencia de metástasis distante |

Tabla 3.6 Fases TNM₍₂₎

3.6 MANEJO TERAPÉUTICO

El manejo terapéutico de pacientes con esta patología debe ser integral, por lo que se requiere un equipo interdisciplinario que cuente con médicos trabajando en conjunto con farmacéuticos, especialistas en oncología, radiólogos, patólogos y otros miembros para brindar soporte emocional, social, guías nutricionales y enfermeras.⁽¹¹⁾ y debe comprender tanto un tratamiento farmacológico, como uno no farmacológico. El médico apoyado con el farmacéutico debe elegir el fármaco más adecuado, asegurando así que éste sea efectivo, seguro y al más bajo costo, además de dar recomendaciones al paciente para mejorar su estilo de vida y supervivencia.

Tomando esto en cuenta y sabiendo que el tratamiento ideal es la remoción o destrucción de la células cancerosas aunque en muchos casos esto no es posible debido a que el tumor involucra órganos vitales o se ha diseminado por todo el cuerpo⁽²⁾ se han desarrollado diferentes tratamientos, tanto farmacológicos como no farmacológicos.

3.6.1. Tratamiento farmacológico

A) Quimioterapia

Involucra el uso de fármacos que son designados para destruir células proliferativas. Debido a que los fármacos son acarreados a través del cuerpo por el sistema circulatorio, la quimioterapia es particularmente aceptada para el tratamiento de tumores que han producido metástasis. Este tratamiento presenta el mismo problema que la radioterapia pues inhibe la división de células normales y células cancerosas, produciendo reacciones secundarias como diarrea (causada por destrucción de células del revestimiento intestinal), pérdida del cabello (causada por la destrucción de las células del folículo piloso) y susceptibilidad a infecciones (causada por destrucción de eritrocitos).⁽⁷⁾

En algunos casos la quimioterapia con un fármaco es responsable de mejorar la tasa de supervivencia, pero en otros casos se utiliza junto con cirugía o radiación. La efectividad de la terapia puede mejorar utilizando varios fármacos en combinación en vez de un agente solo. Las combinaciones resultan ser más efectivas porque incrementan la habilidad de destrucción de tumores observado pero de igual manera incrementan los efectos secundarios. ⁽⁷⁾

Los fármacos antitumorales pueden ser divididos en seis diferentes categorías de acuerdo a su mecanismo de acción. En la tabla 3.6 se muestra la clasificación y ejemplos de los mismos.

B) Terapia hormonal

La administración de terapia hormonal a pacientes con cáncer generalmente es para atenuar más que para curar, estudios recientes sugieren que las hormonas utilizadas como adyuvantes a la terapia primaria puede incrementar la probabilidad de cura. Estos tratamientos alteran el medio hormonal corporal por eliminación o desplazamiento natural de hormonas por alguna extirpación médica del órgano que la produce o por el tratamiento con cantidades farmacológicas de hormonas o antihormonas. (11)

| Clase | Ejemplos | Mecanismo de acción |
|-----------------------|---|---|
| Antimetabolitos | Metotrexato 5-Fluorouracilo 6-Mercaptopurina | Inhiben procesos enzimáticos para biosíntesis de ácidos nucleicos por sustitución de sustratos normales |
| Antibióticos | Actinomicina D Bleomicina Daunorubicina | Unión al DNA |
| Agentes alquilantes | Mostaza nitrogenada Clorambucil Ciclofosfamida Mecloretamina | Entrecruzamiento de DNA |
| Inhibidores mitóticos | Vincristina Vinblastina Taxol | Interfieren con el huso mitótico |
| Agentes misceláneos | L-asparaginasa | Hidroliza asparagina |

Tabla 3.7 Fármacos utilizados en quimioterapia del Cáncer₍₇₎

Actualmente hay evidencia que sugiere que las hormonas combinadas con otras hormonas o con agentes quimioterapéuticos ofrecen ventajas sobre el uso secuencial de cada clase de agentes, a pesar de que hay tres desventajas marcadas de estas combinaciones:

- a) Cuando la terapia hormonal se combina con quimioterapia, se pierden los beneficios del tratamiento hormonal no tóxico, que bajo circunstancias óptimas lleva a una vida asintomática por varios meses, incluso años.
- b) No se conoce el componente de la combinación que produce la respuesta, esto es muy importante ya que los pacientes que responden a hormonas inicialmente también responderán a un segundo o tercer agente hormonal.
- c) Los agentes hormonales puede interferir con la acción del fármaco citotóxico y viceversa. (11)

Debido a que toma un largo tiempo antes de que los pacientes con tumores metastásicos respondan a la terapia hormonal, se sugiere que se seleccionen pacientes con una enfermedad de progresión lenta, que permita la observación por un periodo de 2 a 3 meses. (11)

Los agentes hormonales comúnmente usados, se muestran en la tabla 3.7.

El argumento para usar los estrógenos y andrógenos es la creencia de que los carcinomas prostáticos y mamario son, en cierto modo "dependientes de las hormonas" respecto a la proliferación y diferenciación.

La elección del uso de estrógenos y andrógenos depende de la edad de la paciente. Los estrógenos se usan en pacientes bien entradas en la menopausia, mientras los andrógenos pueden ser útiles en las que aún menstrúan. El principal beneficio de este tratamiento es la reducción del dolor relacionado con las lesiones metastásicas óseas.

Los efectos adversos de los estrógenos comprenden síntomas gastrointestinales, hipercalemia, edema, hemorragia uterina y feminización en los hombres. Los esperados para dosis elevadas de andrógenos en el tratamiento del carcinoma mamario avanzado son: virilización, edema e hipercalemia. (19)

| Tipo de Cáncer | Agente Hormonal |
|-----------------------|--|
| Cáncer de mama | Antiestrógenos <ul style="list-style-type: none"> - Tamoxifen - Nafoxidina - Clomifeno Progestinas <ul style="list-style-type: none"> - Acetato de Megestrol - Caproato de hidroxiprogesterona - Medroxiprogesterona Estrógenos (dosis farmacológicas) <ul style="list-style-type: none"> - Difosfato de dietilestibestrol - Etilnil estradiol Aminoglutetimida Andrógenos <ul style="list-style-type: none"> - Propionato de testosterona - Fluoximesterona |
| Cáncer endometrial | Acetato de megestrol Acetato de medroxiprogesterona Caprotato de hidroxiprogesterona |
| Cáncer de próstata | Estrógenos Leuprolida Flutamida Acetato de ciproterona |
| Cáncer de la Tiroides | Tiroxina |
| Linfoma/Leucemia | Corticoesteroides (Prednisona, prednisolona, dexametasona, hidrocortisona) |

Tabla 3.8 Usos de agentes hormonales anticancerígenos^(11, 19, 20)

El tamoxifen es un antiestrógeno que compite con el estradiol por el receptor estrogénico, no es un esteroide pero por competir por el receptor inhibe el crecimiento de células sensibles a hormonas por interacción con receptores hormonales. Su principal aplicación es el carcinoma de mama en mujeres pre y posmenopáusicas. ^(11,19, 20)

C) Modificadores de respuestas biológicas

El alto grado de especificidad de anticuerpos monoclonales y la facilidad con la cual pueden producirse ha hecho que aumenten las esperanzas de mejorar la especificidad del diagnóstico y tratamiento del cáncer. Algunos estudios sugieren que anticuerpos inyectados pueden alcanzar tumores *in vivo* y unirse a células blanco. Células con leucemia linfocítica aguda bearing el antígeno de leucemia linfoblástica aguda (CALLA) ha sido tratado con anticuerpos anti-CALLA, aunque se observa un aclaramiento de células circulando, el efecto tiene una vida corta y tiene un impacto completo en el curso de la enfermedad. La pérdida de superficie antigénica debido a la modulación inmune (internalización del complejo antígeno-anticuerpo) o el esparcimiento de superficie puede ser un impedimento mayor en el uso efectivo de esta terapia, porque la respuesta inmune del huésped es requerida para atraer a la célula blanco o a destruir.⁽¹¹⁾

También se ha sugerido el uso de citocinas, las aplicaciones clínicas propuestas son:

1. Como citotoxinas para destruir células tumorales directamente (Ej: actor de necrosis tumoral)
2. Como inmunomodulador para activar las células inmunes como: linfocitos "asesinos" (NK por sus siglas en inglés Natural Killer), monocitos.
3. Como agentes bloqueadores o reversores de la toxicidad relacionada con la quimioterapia (Ej: factor estimulante de colonias granulocito-macrófago y el factor estimulante de colonias granulocíticas)
4. Como estimulante para sensibilizar células tumorales o proteger células normales durante la quimioterapia (Ej: interferones)
5. Como agentes que pueden alterar la expresión de antígenos de superficie celular (Ej: aquellos relacionados a los antígenos de

leucocitos humanos (HLA) y los que pueden promover las respuesta del huésped contra el tumor (interferones)),⁽¹¹⁾

3.6.2 Tratamiento no farmacológico

A) Cirugía

Es utilizada para remover tumores localizados en una región particular del cuerpo y resulta ser un método efectivo en una etapa temprana de la enfermedad para minimizar las probabilidades de metástasis.^(2, 7)

Desafortunadamente el cáncer que involucra órganos internos presentan síntomas hasta que se han diseminado por el cuerpo, por lo que la probabilidad de realizar una cirugía puede reducirse.⁽⁷⁾

El escalpelo es la mejor arma del cirujano pero intentando mejorar se ha desarrollado una cirugía láser o criocirugía utilizando sondas con nitrógeno líquido para coagular las células cancerosas *in situ*.⁽²⁾

La era de la cirugía radical para todas las condiciones malignas ha terminado, actualmente el cirujano ha comenzado a apreciar diferencias en la biología tumoral, se conocen de manera más amplia las fases de la enfermedad y ha aumentado la variedad de procedimientos quirúrgicos, por lo que es necesario tomar muchas consideraciones, como pueden ser: localización del tumor, tipo histológico, la edad y sexo del paciente, así como sus requerimientos en su forma de vida, antes de optar por este tratamiento. ⁽¹¹⁾

B) Radioterapia

Es un tratamiento basado en el hecho de que las células empleadas en la síntesis de DNA o mitosis son particularmente sensibles a los efectos destructivos de la radiación por rayos X.⁽⁷⁾

Este método es ampliamente utilizado y efectivo para destruir células cancerosas en proliferación, pero usualmente hay problemas porque al aplicar

grandes dosis para matar células cancerosas se destruyen tejidos normales cercanos, además de que las radiaciones por sí mismas son carcinogénicas. (2, 7)

Llega a ser más efectiva en dosis fraccionadas que en una terapia unidosis, la explicación aún no es muy clara, pero se ha demostrado que por lo menos cuatro procesos relativamente independientes están involucrados en la respuesta del tejido en el curso del tratamiento fraccionado, siendo estos:

- a) Reparación: proceso intracelular que se completa pocas horas después de la irradiación, esta reparación es igualmente eficiente en células sanas como en malignas.
- b) Repoblación: involucra el reemplazo de las células muertas por la progenia de las células supervivientes a través de la multiplicación celular. Se ha demostrado que tanto el tejido normal como el maligno es capaz de recuperarse de este modo del daño debido a la radiación. (11)
- c) Redistribución: las células se redistribuyen en las diferentes fases del ciclo celular durante una dosis de radiación, la radiosensibilidad de una célula varía ampliamente a través del ciclo celular. Generalmente son más sensibles en las fases G1, M y G2, siendo más resistentes las células en fase S.

Teóricamente esperamos que aumente la sensibilidad de los tejidos normal y maligno mediante una sincronización de los tratamientos con radiación, esto es muy difícil porque se conoce muy poco sobre la cinética de la célula y tejidos *in vivo*. (11)

- d) Reoxigenación: es el proceso por el cual las células radioresistentes de un tumor hipóxico se sensibilizan debido a la redistribución del oxígeno. Ocurre como resultado de cambios en el flujo sanguíneo en el tumor, la radiación inductora de muerte celular, y la contracción del tumor. (11)

Este proceso puede activarse en tumores humanos y podría ser el responsable de la radiocurabilidad. Por otra parte si a reoxigenación

no ocurre en un tumor en particular, podemos pensar que contienen gran cantidad de células hipóxicas viables y es extremadamente radio resistente. Se requieren diferentes manejos terapéuticos para los dos diferentes tipos de hipoxia: intermitente o aguda (perfusión limitada) y crónica (difusión limitada) (11)

Actualmente la radioterapia se ha desarrollado empíricamente optimizándolos efectos de estos cuatro procesos. Conforme se vayan entendiendo mejor, se podrán desarrollar nuevos esquemas terapéuticos exitosos. (11)

C) DIETA

Un diagnóstico secundario frecuente en sujetos con cánceres avanzados es la malnutrición proteicoenergética. En la mitad de los cancerosos, en el momento del diagnóstico hay pérdida ponderal y alteraciones del estado nutricional. Incluso grados pequeños de pérdida de peso antes de la terapia (menos del 5% del peso corporal) pueden empeorar en grado significativo el pronóstico. Es por esto que es muy importante la evaluación nutricional temprana.

El apoyo nutricional mejora los índices de nutrición y puede mejorar el estado funcional global del enfermo de cáncer.

El aporte a base de nutrición parenteral puede beneficiar a algunos enfermos con cáncer con malnutrición profunda o en quienes se prevé que las toxicidades de vías gastrointestinales impidan la ingestión de alimentos por más de una semana. La intervención nutricional si es posible debe realizarse junto con la oncoterapia.(26)

Un punto en contra es la posibilidad de que el sostén nutricional beneficie de modo preferente al tumor. Los estudios de cinética celular en humanos han

indicado alteraciones después de la nutrición parenteral, pero esta medida no ha modificado índices objetivos como proliferación de la neoplasia, metástasis síntesis de proteínas por el tumor.

➤ OBJETIVOS DE LA ATENCIÓN NUTRICIONAL

Los objetivos globales de la atención nutricional del enfermo de cáncer son:

- 1) Evitar o corregir deficiencias nutricionales
- 2) Llevar al mínimo la pérdida ponderal.

La intervención temprana es esencial. Desde el momento del diagnóstico, hay que buscar los riesgos de problemas nutricionales, medida que no se interrumpirá durante todo el tratamiento. (26)

Las estrategias para modificar la ingestión de nutrimentos dependen del problema de alimentación específico y de la magnitud de la depleción. (26)

Comer bien durante la quimioterapia significa elegir una dieta balanceada con alimentos de cada uno de los grupos de alimentación, también se deben consumir las calorías suficientes para no perder peso y lo más importante, suficiente proteína para reconstruir piel, cabello, músculos y órganos.

Necesitan tomar cantidades adicionales de líquidos para proteger la vejiga y riñones durante el tratamiento. (27)

| Problema | Solución |
|---------------------------------------|--|
| Agudeza gustativa | Mayor empleo de especias |
| Aversión a la carne | Eliminar buscando otras fuentes de proteínas |
| Disfagia (lesiones en boca y esófago) | Líquidos blandos o líquidos a temperatura ambiente |
| Lesiones intestinales | Modificar el contenido de lactosa, grasa y fibra |
| Náusea y vómito inducidos por tx | Administrar ondansetron y granisetron |

Tabla 3.9 Problemas de alimentación (26)

4. DESARROLLO DEL TRABAJO

En el presente trabajo se evaluarán los agentes quimioterapéuticos antineoplásicos, los cuales son los fármacos capaces de dañar células malignas, respetando "relativamente" al organismo, también denominados agentes anticancerosos; agentes citotóxicos por su propiedad fundamental de inhibir el crecimiento de los tumores malignos; por su analogía con los fármacos bacteriostáticos se llaman citostáticos u oncostáticos.(21)

Es necesario comentar que los agentes citotóxicos disponibles son de baja especificidad antineoplásica, pues su acción se extiende a las células normales del organismo, sobretodo a las de crecimiento rápido, como las del tejido hematopoyético, epitelio intestinal y el epitelio del folículo piloso.(21)

La eficacia de los quimioterapéuticos es muy variable, Skipper propuso un modelo para explicar la eficacia de la quimioterapia en la eliminación de una masa tumoral, denominado modelo de destrucción celular logarítmica. De acuerdo con este modelo, el crecimiento tumoral es exponencial, con una cinética de primer orden y evoluciona a este ritmo hasta que alcanza una masa tumoral letal. Este modelo postula:

- a) El crecimiento tumoral sigue una cinética de primer orden a partir de una masa clínicamente indetectable hasta llegar a una masa tumoral letal.
- b) La regresión tumoral en respuesta a la quimioterapia sigue también una cinética de primer orden. Una dosis dada de quimioterapia destruye un porcentaje constante de células, cualquiera que sea el tamaño del tumor. Dos ciclos de quimioterapia convertirán al tumor en clínicamente indetectable, pero se requerirán de seis ciclos para la total erradicación del tumor. El tiempo necesario para que un tumor crezca desde 10^{-6} células hasta 10^{-9} (un incremento de 10^3 o de 10000 veces) es el mismo tiempo que el tumor invierte en crecer desde 10^{-9} a 10^{-12} células. Una dosis determinada de quimioterapia destruirá un

porcentaje constante de células, no un número constante, con independencia de la masa tumoral. Por lo tanto, si una dosis determinada destruye el 99% de las células tumorales (una reducción de 10^{-2}) una masa tumoral de 10^{11} células disminuirá a 10^9 .⁽²²⁾

También se debe tomar en cuenta la farmacodinámica, ya que los quimioterápicos muestran un efecto dosis-respuesta. En concentraciones suficientemente bajas, no se observa citotoxicidad. Con concentraciones crecientes, la destrucción celular es proporcional a la exposición del fármaco. Cuando las concentraciones son elevadas, el efecto alcanza una meseta. También las células normales son susceptibles a los efectos citotóxicos de los fármacos quimioterápicos y muestran un efecto dosis-respuesta, la curva de respuesta está desplazada en relación con las células malignas. Esta diferencia representa el índice terapéutico; la utilidad de estos fármacos está limitada por el hecho de que su índice es estrecho. La toxicidad sobre el tejido normal que impide continuar aumentando la dosis es la toxicidad limitadora de la dosis. La dosis inmediatamente inferior a este punto es la dosis máxima tolerada. Los fármacos como los agentes alquilantes poseen característicamente curva dosis-respuesta de gran pendiente: un aumento en la concentración del fármaco en un orden de magnitud o más da lugar a un incremento proporcional de la destrucción de células tumorales. Por el contrario en el caso de los antimetabolitos la curva dosis-respuesta, típicamente solo es lineal en un intervalo estrecho. Estos agentes son menos adecuados para incrementar la dosis.⁽²²⁾

A continuación se mencionan los fármacos más utilizados.

4.1 ANTIMETABOLITOS

Esta clase de medicamentos fue introducida a finales de los años 40's con el desarrollo de la aminopterina antagonista del ácido fólico. Actúan

interfiriendo con la síntesis de nuevos ácidos nucleicos. Ya que la síntesis ocurre solo en células activadas para división, los antimetabolitos son considerados específicos del ciclo celular.⁽¹¹⁾

4.1.1. Metotrexato

a) Acción terapéutica

Antineoplásico, antipsoriásico, antirreumático.

b) Propiedades

El metotrexato es específico de la fase S del ciclo de división celular. Su acción consiste en la inhibición de la síntesis de DNA, RNA, timidinato y proteínas como resultado de la unión relativamente irreversible con la dihidrofolato reductasa, lo que evita la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato activo. El crecimiento de las poblaciones de células que proliferan rápidamente (células malignas, células epiteliales en psoriasis) es afectado más que el crecimiento de la piel y la mayoría de los tejidos normales. Tiene una leve actividad inmunosupresora. Su absorción es muy variable. En dosis normales se absorbe bien en el tracto gastrointestinal (menos de $30\text{mg}/\text{m}^2$), pero en dosis elevadas puede absorberse poco. Atraviesa la barrera hematoencefálica sólo en cantidades limitadas, sin embargo, pasa en forma significativa a la circulación sistémica luego de la administración intratecal. Su unión a las proteínas es moderada (50%) y su metabolismo es hepático e intracelular (a poliglutamatos, que son retenidos en las células). El tiempo hasta la concentración máxima es de 1 a 5 horas por vía oral y de 30 a 60 minutos por vía IM. Se elimina por vía renal 40% a 90% en forma inalterada.^(11, 17)

c) Indicaciones terapéuticas

Leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloblástica aguda, carcinoma de mama, carcinoma de pulmón de células escamosas y de células pequeñas, linfomas no Hodgkin, linfosarcomas, psoriasis refractaria y severa que no responde en forma adecuada a otros tratamientos, artritis reumatoidea que no responde a otras terapéuticas, tumores trofoblásticos y carcinoma de cabeza y cuello (epidermoide). Las indicaciones se encuentran en constante revisión, como también la dosificación y los protocolos de tratamiento.(17)

d) Reacciones adversas

Insuficiencia hepática, renal. Fibrosis pulmonar. Muchas reacciones adversas son inevitables y representan su acción farmacológica; por ejemplo, leucopenia y trombocitopenia, que se emplean como indicadores de la eficacia de la medicación y facilitan el ajuste de la dosificación individual. Requieren atención médica sólo si persisten o son molestas: anorexia, náuseas y vómitos. Son de incidencia más frecuente y requieren atención médica: melena, hematemesis, diarrea, hematuria, artralgias y edemas. Con la administración intratecal pueden aparecer: visión borrosa, confusión, mareos, somnolencia, cefaleas, crisis convulsivas o cansancio no habitual. La alopecia no requiere atención médica. Indican posible toxicidad del SNC: visión borrosa, confusión, mareos y cefaleas. Los efectos secundarios tienen mayor tendencia a producirse en pacientes muy jóvenes o ancianos.(17)

e) Precauciones y advertencias

Evitar la ingestión de bebidas alcohólicas que pueden aumentar la hepatotoxicidad. Pueden producirse reacciones de fotosensibilidad sobre todo en pacientes con psoriasis. Evitar los productos que contengan salicilatos y los AINE, pues pueden aumentar la toxicidad. Evitar las inmunizaciones, a no ser

que lo indique el médico. El uso de ciclos intermitentes de metotrexato se asocia con menor riesgo de toxicidad severa que la dosificación diaria continua. Se recomienda tomar precauciones en pacientes que desarrollen trombocitopenia y leucopenia como resultado de la administración de metotrexato. No se debe iniciar la administración de dosis elevadas de metotrexato a no ser que exista una provisión de folinato de calcio, dado que el rescate de los efectos hemáticos y gastrointestinales es fundamental. La administración de folinato de calcio debe ser consecutiva, y no simultánea, a la de metotrexato. Este atraviesa la placenta y produce efectos adversos en el feto. Por excretarse en la leche materna no se recomienda su indicación durante el período de lactación, ya que implica riesgos para el lactante (mutagenicidad y carcinogenicidad). Debe tenerse precaución en neonatos y lactantes ya que la función hepática y renal es reducida. Se recomienda precaución en pacientes geriátricos, debido a una posible disminución de la función renal. Con frecuencia produce estomatitis ulcerosa, gingivitis y faringitis.(17)

f) Contraindicaciones

Hipersensibilidad al fármaco. Embarazo, lactancia, varicela existente o reciente, herpes zoster. Deberá evaluarse la relación riesgo-beneficio en presencia de ascitis, obstrucción gastrointestinal, derrame peritoneal o pleural, disfunción renal, depresión de la médula ósea, antecedentes de gota, cálculos renales, disfunción hepática, infección, úlcera péptica y colitis ulcerosa. También debe tenerse precaución en pacientes sometidos a tratamiento con fármacos citotóxicos o radioterapia, desnutridos y con alveolitis pulmonar.(17)

4.1.2 5-Fluoruracilo

a) Acción terapéutica

Antineoplásico.

b) Propiedades

Es un antimetabolito de la pirimidina, se considera que tiene acción específica de la fase S del ciclo de división celular. La actividad se produce como resultado de su conversión a un metabolito activo en los tejidos e incluye la inhibición de la síntesis de DNA y RNA. Atraviesa la barrera hematoencefálica y los metabolitos activos se localizan dentro de la célula. Se metaboliza con rapidez (1 hora) en los tejidos y produce un metabolito activo, el monofosfato de fluoxuridina. La degradación catabólica tiene lugar en el hígado. Se elimina en forma primaria por vía respiratoria 60% a 80%, como dióxido de carbono, y en forma secundaria por vía renal 15%, inalterado, en la primera hora.^(11,17)

c) Indicaciones terapéuticas

Carcinoma de colon, recto, mama, estómago, páncreas, vejiga y próstata. En su forma tópica está indicado para enfermedades cutáneas precancerosas y carcinomas superficiales de células basales.¹⁷⁾

d) Reacciones adversas

Ampollas: muchos de los efectos secundarios son inevitables y representan la acción farmacológica del medicamento, por ejemplo leucopenia y trombocitopenia; diarrea, fiebre, dolor de garganta, pérdida de pelo, náuseas, vómitos, debilidad y disnea.

Forma tópica: respuesta inflamatoria por reacción alérgica, sensación de escozor, fotosensibilidad, prurito, exudado y rash cutáneo. Estomatitis, diarrea, ataxia, nistagmos, somnolencia, desorientación, debilidad, euforia.⁽¹⁷⁾

e) Precauciones y advertencias

Se recomienda reducir la dosificación en pacientes con disfunción hepática o renal. No debe administrarse por vía intratecal debido a su neurotoxicidad. El fluorouracilo es un medicamento tóxico en extremo y la terapéutica debe interrumpirse al primer signo de diarrea, esofagofaringitis, hemorragia en cualquier sitio, estomatitis, trombocitopenia, vómitos intratables. La terapéutica se reiniciará con una dosis más baja. El fluorouracilo se puede utilizar en combinación con otros fármacos en distintos protocolos, lo que puede alterar la incidencia o severidad de los efectos secundarios y pueden emplearse distintas dosificaciones.

En la forma tópica, evitar el contacto con ojos, nariz y boca.

Se recomienda evitar su administración durante el primer trimestre del embarazo y durante el período de lactancia por sus efectos adversos, mutagenicidad y carcinogenicidad. (17)

Los efectos depresores de la médula ósea pueden dar lugar a un aumento de la incidencia de infecciones microbianas, retraso en la cicatrización y hemorragia gingival. (17)

f) Contraindicaciones

Varicela existente o reciente, herpes zoster. Deberá usarse con extrema precaución en presencia de depresión de la médula ósea, disfunción hepática, disfunción renal e infección. Hipersensibilidad al fármaco. Embarazo, lactancia. Cirugía mayor reciente. (17)

4.1.3 6-Mercaptopurina

a) Acción terapéutica

Tratamiento de la Leucemia aguda

b) Propiedades

La mercaptopurina es un análogo de la adenina, una de las bases necesarias para la biosíntesis de los ácidos nucleicos y de la base purínica hipoxantina. Es un fármaco citostático del grupo de los antimetabolitos e interfiere con la síntesis de los ácidos nucleicos de las células en replicación; sus metabolitos son también farmacológicamente activos. (11, 17)

Se absorbe en forma incompleta y variable después de su administración oral, siendo en promedio el 50% de la dosis administrada. La vida media plasmática de mercaptopurina es del orden de 90 minutos. Se metaboliza totalmente y la eliminación es por vía renal; sus metabolitos activos poseen una vida media plasmática más prolongada que la mercapturina.(17)

c) Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la leucemia aguda. Se ha demostrado su valor terapéutico como terapia de inducción de la remisión y como terapia de mantenimiento en las leucemias linfoblásticas y mieloides agudas. Tratamiento de la leucemia granulocítica crónica.(17)

d) Reacciones adversas

En vista de la gravedad de las indicaciones, no existen contraindicaciones absolutas. (17)

e) Precauciones y advertencias

Existen reportes de pacientes embarazadas tratadas con mercaptopurina y que tuvieron productos a término, sanos; sin embargo, también han sido reportados casos de aborto, prematuridad y malformaciones. No existe el

suficiente número de casos que permita una evaluación del riesgo del uso durante el embarazo, por tal motivo, deberán valorarse los beneficios para la paciente sobre los posibles riesgos para el producto. No se recomienda que la madre que reciba mercaptopurina proporcione alimentación al seno materno.

Durante el embarazo y la lactancia quedan bajo la responsabilidad del médico tratante.

La mercaptopurina puede generar supresión de la médula ósea (leucopenia y trombocitopenia). La incidencia de hepatotoxicidad varía considerablemente y puede ocurrir con cualquier esquema de dosificación, pero es más frecuente cuando se excede la dosis recomendada de 2.5 mg/kg. La monitorización de la función hepática puede permitir la detección oportuna de toxicidad; ésta puede ser reversible si se suspende la administración del fármaco a tiempo, sin embargo, se han visto casos de daño hepático fatal. El uso de mercaptopurina ha estado relacionado con la presencia de anorexia, náusea y vómitos en forma ocasional.

Al igual que otros antimetabolitos, es potencialmente mutagénico y se ha reportado daño cromosómico en humanos y animales. (17)

f) Contraindicaciones

Deberá usarse con extrema precaución en presencia de depresión de la médula ósea, disfunción hepática, disfunción renal e infección. Hipersensibilidad al fármaco. Embarazo, lactancia. Cirugía mayor reciente. (17)

4.1.4 Citarabina

a) Acción terapéutica

Antimetabolito

b) Propiedades

Es un antimetabolito que interfiere en el metabolismo del ADN: es activada a nucleótido trifosfato por la deoxicitidinaquinasa e inactivada a arabinofuranosiluracil (ara U) por la citidindeaminasa y deoxicitilato deaminasa. Parece que el balance entre los niveles de quinasa y deaminasas sea un factor importante en determinar el grado de sensibilidad o de resistencia de la célula a citarabina.

Es metabolizada rápidamente y se absorbe muy poco por vía oral ya que el solo 20 % del fármaco después de su administración oral pasa a la circulación, se utiliza también la administración por vía intravenosa, subcutánea o intratecal. Después de la administración por vía intravenosa rápida de citarabina, ésta desaparece del plasma en forma bifásica; inicialmente hay una fase de distribución con una vida media alrededor de 10 minutos y sigue una segunda fase de eliminación con una vida media de una a tres horas. Sólo alrededor de un 10 % de la dosis inyectada es excretada sin modificar en la orina en el curso de 12 a 14 horas, mientras que del 86 % al 96 % de la radiactividad aparece en forma de compuesto inactivo como arabinofuranosiluracil(ara U). Niveles plasmáticos relativamente constantes de citarabina pueden obtenerse con la infusión continua intravenosa.

Después de la administración subcutánea o intramuscular la citarabina marcada con titrio, los niveles máximos plasmáticos de la radiactividad se alcanzan entre los 20-60 minutos después de la inyección y son considerablemente inferiores a los de la administración intravenosa. Con la administración intratecal los niveles de citarabina en líquido cefalorraquídeo disminuyen con una primera fase de vida media de alrededor de 2 horas observándose limitada conversión a ara U debido a un bajo nivel de deaminasa en el líquido cefalorraquídeo.

c) Indicaciones Terapéuticas

En combinación con otros fármacos antineoplásicos está indicado en la inducción de remisiones de leucemia aguda no linfocítica en adultos y niños; leucemia linfocítica aguda, fase blástica de leucemia crónica mielocítica. La administración intratecal está indicado en la profilaxis y en el tratamiento de la leucemia meningeal. (17, 23)

d) Reacciones adversas

Ya que la citarabina es un supresor de la médula ósea puede presentar anemia, leucopenia, trombocitopenia, megaloblastosis y reticulocitosis reducida, la severidad de estas reacciones dependen de la dosis y el programa. Después de la infusión constante durante 5 días o inyecciones a la dosis de 50 mg/m² a 600 mg/m², sigue la disminución de leucocitos en un curso bifásico. Sin tener en consideración la cuenta inicial, nivel o esquema de dosis y el programa, hay una caída inicial comenzando en las primeras 24 horas con un punto más bajo de 7 a 9 días. Esto es seguido por un breve incremento de los picos alrededor del doceavo día. Una segunda y más profunda caída alcanza su punto más bajo de 15 a 24 días. Después hay un rápido incremento por arriba de la línea base en los próximos 10 días.

Depresión en las plaquetas es apreciable a los 5 días como una depresión en el pico ocurriendo entre los días 12 a 15. Posteriormente, un incremento rápido de la línea basal ocurre en los próximos 10 días. (17, 23)

e) Precauciones y advertencias

Ha demostrado ser teratogénico en algunas especies animales y por lo tanto se debe tener en consideración este posible efecto en las mujeres embarazadas o que pueden embarazarse durante el tratamiento con este

fármaco. Como no se conoce si la citarabina se elimina en la leche humana, no se indica su uso durante la lactancia.

Los pacientes que sean tratados con citarabina deben ser monitoreados con frecuentes conteos de plaquetas, leucocitos y exámenes de la médula ósea.

Con altas dosis intravenosas rápidamente, los pacientes pueden presentar náusea y vómito por algunas horas después de la administración; este problema se presenta en forma menos severa cuando se administra por infusión. Como el hígado tiene un rol de primera importancia en el proceso de desintoxicación de la citarabina, se debe tener cuidado y administrar dosis menores en los pacientes con insuficiencia hepática, así como renal. Se deben realizar chequeos periódicos de la médula ósea, funciones del hígado y riñón. Como otros fármacos citotóxicos, puede provocar hiperuricemia secundaria y rápida lisis de células neoplásicas. Se debe monitorear el nivel de ácido úrico en la sangre del paciente y estar preparado para usar medidas de soporte y farmacológicas cuando sea necesario controlar este problema. Se ha reportado pancreatitis aguda en pacientes que están siendo tratados con citarabina los cuales han tenido tratamientos anteriores con L-asparaginasa.

f) Containdicaciones

Hipersensibilidad al fármaco. (17, 23)

4.2 ANTIBIÓTICOS

El descubrimiento de la doxorubicina en los 60's trajo a la clínica el uso de un compuesto de amplio espectro. El mecanismo de acción involucra la intercalación entre pares de bases adyacentes en la cadena de DNA, lo que guía al desenrollamiento local de la doble cadena de DNA

4.2.1 Actinomicina D

a) Acción terapéutica

Antineoplásico

b) Propiedades

Es un antibiótico altamente tóxico con propiedades antineoplásicas. Inhibe la proliferación de las células siendo no específico del ciclo celular, formando un complejo estable con el DNA e interfiriendo con la síntesis del RNA dependiente del DNA.^(11, 17)

Después de su administración intravenosa es rápidamente distribuido y ampliamente ligado a tejido. Se metaboliza sólo en mínima parte y se elimina lentamente en orina y bilis. Aproximadamente el 30% de la dosis administrada se recupera en orina y heces en el curso de una semana; la vida media terminal plasmática es de 36 horas. No atraviesa la barrera hematoencefálica, pero parece cruzar la placenta. ⁽¹⁷⁾

La actinomicina D puede reforzar los efectos citotóxicos de la radioterapia y posee también acción inmunosupresora.⁽¹⁷⁾

c) Indicaciones Terapéuticas

Sus principales indicaciones son: tumor de Wilms, rabdomiosarcoma, tumores del útero y testículo, sarcoma de Ewing, sarcoma osteogénico y sarcoma de Kaposi.⁽¹⁷⁾

d) Reacciones Adversas

Las reacciones adversas pueden presentarse de inmediato o en forma tardía después de haberse suspendido el tratamiento.

Estas reacciones pueden ser: náusea, vómito, estomatitis, diarrea, proctitis, fiebre, hipocalcemia, eritema, mialgia, alopecia, alteraciones hepáticas y renales; depresión medular cuyas primeras manifestaciones son la trombocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia. Los efectos de la radioterapia son potenciados por la actinomicina D y graves reacciones pueden presentarse con el uso concomitante de altas dosis.⁽¹⁷⁾

e) Precauciones y Advertencias

Se tiene que manejar con precaución para evitar contacto con la piel y mucosas, especialmente con las de los ojos; en caso de contacto accidental se debe irrigar de inmediato la parte afectada con abundante agua por lo menos 15 minutos. Es altamente corrosivo para los tejidos blandos. Si ocurre extravasación en el curso de su administración, pueden presentarse daños severos. La actinomicina debe ser administrado bajo la supervisión de médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Durante el tratamiento es necesario vigilar la función renal, hepática y de la médula ósea; también se recomienda estar pendiente de la función gastrointestinal y de la depresión medular cuando se administra en conjunto con radioterapia.

La administración de actinomicina D durante infecciones por herpes zoster y varicela puede provocar complicaciones severas que pueden resultar fatales.

Se ha demostrado tener efecto embriotóxico y puede causar malformaciones fetales. No está indicado durante el embarazo y la lactancia ya que no existen estudios que comprueben que no pasa a la leche materna.⁽¹⁷⁾

f) Contraindicaciones

No se debe administrar en pacientes hipersensibles a actinomicina D o a cualquier componente de la fórmula, durante periodos de infección por varicela o

herpes zoster por el riesgo de severidad en la infección que puede resultar fatal.⁽¹⁷⁾

4.2.2 Bleomicina

a) Acción terapéutica

Antineoplásico

b) Propiedades

Es una mezcla de diversos antibióticos polipeptídicos, causa cortes de las cadenas de DNA.⁽¹¹⁾

Es inactiva por vía oral. Cuando se administra por vía parenteral, se distribuye rápidamente por todo el cuerpo con las más altas concentraciones en piel, pulmón, peritoneo y ganglios, pero no penetra en el líquido cefalorraquídeo.

La bleomicina se inactiva rápidamente en todos los tejidos con excepción de piel y pulmón. Logra niveles máximos en sangre por vía I.M. en 30-60 minutos y su vida media de eliminación plasmática es alrededor de 2-4 horas y el 45%-70% se encuentra en la orina en forma activa. La depuración plasmática es aumentada y la vida media prolongada en pacientes con alteración de la función renal.⁽¹⁷⁾

c) Indicaciones terapéuticas

Enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, carcinoma de testículo, cabeza y cuello, cérvix, piel, pene y recto, exudados pleurales y peritoneales por infiltración maligna.⁽¹⁷⁾

d) Reacciones Adversas

La reacción más grave que puede presentarse es la toxicidad pulmonar con mayor riesgo en los pacientes que previamente han recibido radioterapia, con neumopatías previas que han recibido oxígeno en altas concentraciones, en mayores de 70 años o en pacientes tratados con dosis individuales mayores a 24 U/m^2 o acumulativas de más de 400 U.

Otras reacciones de tipo cutáneo como eritema, rash, estrías, vesículas e hiperpigmentación. Se han reportado con cierta frecuencia vómitos, náuseas, fiebre, anorexia y alopecia, en algunos casos reacciones idiosincráticas.

e) Precauciones y advertencias

Se tiene que controlar cuidadosamente a los pacientes, en particular aquellos con disminución de la función renal y con función pulmonar comprometida, la neumotisis no específica provocada por bleomicina puede progresar hasta la fibrosis pulmonar y la muerte; se recomiendan frecuentes controles radiológicos

f) Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad o que hayan demostrado reacciones de idiosincrasia al medicamento y en el embarazo.⁽¹⁷⁾

4.2.3 Daunorubicina

a) Acción terapéutica

Antineoplásico.

b) Propiedades

Es un antibiótico antraciclínico que se obtiene de una cepa del hongo *Streptomyces coeruleorubidus*. Posee actividad inhibitoria de la síntesis de ácidos nucleicos, en especial sobre el DNA, lo que provoca inhibición de la mitosis y citotoxicidad. El mecanismo de acción preciso no se conoce. Luego de su administración por vía IV su concentración cae rápidamente, lo que indica una rápida distribución a los tejidos, con una vida media plasmática de 18,5 horas. Una hora después de la administración aparece el daunorrubicinol, un metabolito activo con una vida media de 26,7 horas. De la dosis administrada, 25% se elimina por orina en forma activa, mientras que un 40% lo hace por la bilis. La daunorrubicina no atraviesa la barrera hematoencefálica. En el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda (LNA), el fármaco ha producido remisiones completas en el 40 a 50% de los pacientes tratados, pero asociada con citarabina se eleva a un 50-65%. En la leucemia linfocítica aguda (LLA) la daunorrubicina, en combinación con vincristina y prednisona, produce remisión completa en 83% de los casos, contra 47% de los pacientes que no la reciben.⁽¹⁷⁾

c) Indicaciones terapéuticas

Inducción de la remisión de la LNA (mielógena, monocítica, eritroide) en adultos. Inducción de la remisión en la LLA en niños y adultos. Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA.⁽¹⁷⁾

d) Reacciones adversas

Esofagitis, anorexia, cardiopatía irreversible, arritmias, pericarditis, miocarditis, eritema, pigmentación de uñas, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, hiperuricemia, mielosupresión, alopecia reversible, náuseas, vómitos, mucositis,

diarreas, reacción anafilactoide, escalofrío, fiebre y, si ocurre extravasación en el sitio de inyección, puede presentarse necrosis tisular.⁽¹⁷⁾

e) Precauciones y advertencias

Es un potente mielodepresor. Cardiotoxicidad: insuficiencia cardíaca congestiva, contractilidad reducida, muerte; debe realizarse un monitoreo de la función cardíaca en los pacientes que reciben daunorrubicina. La insuficiencia hepática o renal puede exacerbar su toxicidad. Se recomienda no usar en mujeres embarazadas a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto. El amamantamiento debiera suspenderse.⁽¹⁷⁾

f) Contraindicaciones

Hipersensibilidad al fármaco, embarazo, lactancia, mielosupresión, cardiopatías descompensadas, enfermedad renal o hepática.⁽¹⁷⁾

4.3 AGENTES ALQUILANTES

Fueron los primeros agentes con actividad contra el cáncer descubiertos. Estructuralmente están relacionados con el gas mostaza, estos agentes no son específicos del ciclo celular y se ha demostrado que causan depresión de la médula ósea y de hiperplasia linfoide.

Su forma covalente se une a ácidos nucleicos, inteririendo así su acción.

El prototipo de esta clase es el gas mostaza, se han descubierto algunos otros como la ciclofosfamida, melfalan, clorambucil y busulfan. Últimamente también se ha encontrado la ifosfamida.⁽¹¹⁾

4.3.1 Ciclofosfamida

a) Acción terapéutica

Antineoplásico.

b) Propiedades

Un metabolito de la ciclofosfamida, la mostaza fosforamida, se liga a muchas estructuras moleculares intracelulares, incluyendo los ácidos nucleicos. Su acción citotóxica se debe principalmente al entrecruzamiento de la cadena de DNA y RNA, así como a la inhibición de la síntesis de proteínas. Se absorbe bien en el tracto gastrointestinal; su unión a las proteínas es muy baja. Se metaboliza en el hígado y su vida media se prolonga en la insuficiencia renal. Su eliminación es por vía renal, menos de 25% en forma inalterada.⁽¹⁷⁾

c) Indicaciones terapéuticas

Leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemias crónicas, adenocarcinoma de ovario, carcinoma de mama. Las indicaciones aceptadas de los antineoplásicos se encuentran en constante revisión.⁽¹⁷⁾

d) Reacciones adversas

Muchas reacciones de la terapéutica antineoplásica son inevitables y representan la acción farmacológica del medicamento. De incidencia más frecuente: fiebre, escalofríos, dolor de garganta, supresión gonadal (amenorrea), mareos, confusión, cansancio, debilidad, tos, disnea, artralgias, hemorragia o hematomas no habituales, náuseas, vómitos, pérdida de peso. Estomatitis, enterocolitis, leucopenia, trombocitopenia, azoospermia.⁽¹⁷⁾

e) Precauciones y advertencias

Es importante ingerir líquidos en abundancia para aumentar la diuresis, evitar las inmunizaciones a no ser que el médico las indique. Debe abandonarse la terapéutica si aparece cistitis hemorrágica. Si aparecen leucopenia o trombocitopenia marcadas, se debe suspender el tratamiento hasta que los valores vuelvan a niveles satisfactorios. Se puede producir supresión gonadal (amenorrea y azoospermia). Se recomienda evitar, si es posible, el uso de antineoplásicos durante el primer trimestre del embarazo, en especial la terapéutica combinada. Debe evaluarse la relación riesgo-beneficio en estos casos y durante el período de lactancia.⁽¹⁷⁾

f) Contraindicaciones

Varicela existente o reciente, herpes zoster. Deberá evaluarse la relación riesgo-beneficio en presencia de suprarrenalectomía, depresión de la médula ósea, gota, disfunción hepática o renal, infecciones. Hipersensibilidad al fármaco, embarazo, lactancia.⁽¹⁷⁾

4.3.2 Mecloretamina

a) Acción terapéutica

Antineoplásico.

b) Propiedades

Esta mostaza nitrogenada es el agente de acción más rápida de este grupo de compuestos y debe prepararse de novo y administrarse por vía IV en forma rápida.

Este agente ingresa en las células a través de un sistema de transporte en lugar de la colina y la resistencia a este fármaco se ha atribuido a la disminución de su captación.⁽²⁵⁾ De alguna manera entrecruza las tiras de DNA, inteririendo en la transcripción del RNA, causando desequilibrio en el crecimiento que conduce a la muerte celular. Es inespecífica del ciclo celular.⁽²³⁾

c) Indicaciones terapéuticas

La indicación principal es el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin y los linfomas, aunque puede ser útil en otros procesos malignos como cáncer mamario, pulmonar y ovárico. (19, 23, 25)

d) Reacciones adversas

Como con otros agentes alquilantes, el efecto tóxico que limita la dosis de la mecloretamina es la mielosupresión, que puede causar leucopenia y trombocitopenia. También causa náuseas, cefalea y vómitos severos que ocurren durante la primera y/o segunda hora siguientes a su administración.

Los principales efectos tóxicos en el largo plazo son el daño gonadal, que a menudo lleva a la infertilidad y un riesgo incrementado de procesos malignos secundarios, en particular leucemia aguda. ⁽²⁵⁾

e) Precauciones y advertencias

Las reacciones hísticas locales debidas a la extravasación deben tratarse de inmediato con la administración de tiosulfato de sodio y aplicación de hielo.

Puede requerirse modificación en anemia grave, cuenta reducida de neutrófilos o plaquetas, en pacientes tratados poco antes con radiación o quimioterapia. Determinar el número de leucocitos.

Cuando se administra por vía intracavitaria para efecto esclerosante, el paciente deberá moverse de un costado a otro, cada 15 minutos a una hora para distribuir el medicamento.

Para prevenir hiperuricemia con la consiguiente nefropatía por ácido úrico, debe acompañarse de una hidratación adecuada. Se debe medir ácido úrico sérico con regularidad.

Se debe observar por signos de infección (fiebre, dolor de garganta, fatiga) y hemorragia (facilidad de hematomas, espistaxis, hemorragia gingival, melena. Tomar la temperatura diariamente.

Los anticoagulantes y productos con aspirina se usarán con precaución. Observar por signos de hemorragia. El paciente evitará cualquier producto popular que contenga aspirina. (23, 25)

f) Contraindicaciones

Debido al potencial del fármaco para causar desarrollo rápido y extenso de amiloidosis, está contraindicada en pacientes con focos de inflamación crónica o supurativa. Será necesario ajustar dosis o suspender tratamiento en pacientes con infecciones, trastornos hematológicos o infiltración de la médula ósea con células malignas por los efectos adversos hematológicos del medicamento. (23)

4.4 INHIBIDORES MITÓTICOS

En este grupo encontramos a los alcaloides derivados de la vinca. Su principal mecanismo de acción es la unión a la tubulina, una proteína de estructura dimérica que polimeriza para formar los microtúbulos, muy importantes durante la mitosis y para el transporte de solutos.

Su principal efecto colateral es la ulceración de la piel si ocurre una extravasación y en ocasiones la mielosupresión. (11)

4.4.1 Vincristina

a) Acción terapéutica

Antineoplásico.

b) Propiedades

La vincristina bloquea la mitosis, detiene las células en metafase y también interfiere el metabolismo de los aminoácidos; su acción es específica de la fase M del ciclo de división celular. No cruza la barrera hematoencefálica en cantidades significativas. Se metaboliza en el hígado y se excreta por vía renal y biliar. Su unión a las proteínas es elevada (75%).⁽¹⁷⁾

c) Indicaciones terapéuticas

Leucemia linfoblástica aguda, neuroblastoma, tumor de Wilms, linfoma de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing.⁽¹⁷⁾

d) Reacciones adversas

Muchas de las reacciones adversas son inevitables y representan la acción farmacológica del medicamento; algunas de ellas, como la leucopenia y la trombocitopenia, se emplean como indicadores de la eficacia de la medicación.

De incidencia más frecuente: caída de pelo, visión doble o borrosa, dificultad para andar, cefaleas, debilidad, constipación, edemas de miembros inferiores.

De incidencia menos frecuente: mareos, confusión, alucinaciones, anorexia, crisis convulsivas, micción dolorosa o difícil. Requieren atención

médica, si persisten o son molestas: distensión abdominal, diarrea, pérdida de peso, náuseas y vómitos, rash cutáneo. Necrosis intestinal, broncospasmo.⁽¹⁷⁾

e) Precauciones y advertencias

Es importante ingerir líquidos en abundancia para aumentar la producción de orina y facilitar la excreción del ácido úrico. Evitar las inmunizaciones salvo que el médico las indique. Los efectos secundarios neurotóxicos pueden ser más frecuentes en los ancianos. En pacientes con disfunción hepática puede ser necesario reducir la dosificación. La aparición de nefropatía por ácido úrico en pacientes con leucemia o linfoma en algunos casos se evita administrando alopurinol. Se puede alterar la incidencia o severidad de los efectos secundarios ya que la vincristina se puede utilizar asociada con otros fármacos en distintos protocolos. No se recomienda su utilización durante el primer trimestre del embarazo ni en el período de lactancia. Puede producir supresión gonadal con síntomas de amenorrea y azoospermia.⁽¹⁷⁾

f) Contraindicaciones

Herpes zoster, varicela existente o reciente. La relación riesgo-beneficio se debe evaluar en presencia de antecedentes de gota, disfunción hepática, leucopenia, síndromes desmielinizantes, enfermedad neuromuscular. Hipersensibilidad al fármaco. Infecciones.⁽¹⁷⁾

4.4.2. Vinblastina

a) Acción terapéutica

Antineoplásico.

b) Propiedades

La vinblastina bloquea la mitosis, detiene las células en metafase y también puede interferir con el metabolismo de los aminoácidos; su acción es específica de la fase M del ciclo de división celular. No atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidades significativas. Su unión a las proteínas es elevada (75%) y se metaboliza en el hígado. Se elimina por vía renal y biliar.

c) Indicaciones terapéuticas

Carcinoma de mama, coriocarcinoma, carcinoma testicular, linfomas de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Letterer-Siwe. Las indicaciones aceptadas de los antineoplásicos se encuentran en constante revisión. (17)

d) Reacciones adversas

Muchos de los efectos secundarios son inevitables y representan la acción farmacológica del medicamento, por ejemplo: leucopenia y trombocitopenia. La incidencia de estas reacciones en general está relacionada con las dosis. Requieren atención médica y son de incidencia más frecuente: fiebre, escalofríos y dolor de garganta. De incidencia más rara: artralgias, edemas de miembros inferiores, hemorragias o hematomas no habituales, cefaleas, mareos, depresión mental, visión doble, mialgias, náuseas y vómitos. La caída de pelo es de incidencia más frecuente pero no requiere atención médica. Hiperuricemia.

e) Precauciones y advertencias

Durante el tratamiento tratar de evitar las inmunizaciones; evitar el contacto con sujetos con infecciones bacterianas o virales. En pacientes con

disfunción hepática se recomienda emplear una dosis reducida. Si se produjera leucopenia o trombocitopenia marcada se recomienda suspender el tratamiento con vinblastina y tratar de detectar signos de infección. La vinblastina se puede utilizar en combinación con otros fármacos en distintos protocolos; en consecuencia, la incidencia o severidad de los efectos secundarios pueden alterarse. Se puede producir supresión gonadal con el resultado de amenorrea o azoospermia. Se recomienda evitar su uso durante el primer trimestre del embarazo debido al potencial mutagénico, teratogénico y carcinogénico de estos medicamentos. Tampoco se recomienda su uso durante el período de lactancia. La respuesta leucopénica puede incrementarse en pacientes de edad avanzada malnutridos o con úlceras cutáneas. Puede haber mayor incidencia de infecciones microbianas, retraso en la cicatrización y hemorragia gingival.

f) Contraindicaciones

Varicela existente o reciente, herpes zoster. La relación riesgo-beneficio debe evaluarse en presencia de depresión de médula ósea, gota, disfunción hepática, infección, y durante el embarazo y lactancia. Hipersensibilidad al fármaco. (17)

4.5 AGENTES MISCELÁNEOS

4.5.1 L-Asparaginasa

a) Acción terapéutica

Antineoplásico

b) Propiedades

La L-asparaginasa es una enzima específica del ciclo celular en la fase G1. La asparaginasa ejerce su actividad citotóxica, mediante inactivación del aminoácido asparagina, el cual es requerido por las células tumorales para sintetizar proteínas. Como las células tumorales no pueden sintetizar su propia asparagina, se inhiben las síntesis de proteínas y finalmente la del DNA y el RNA.

c) Indicaciones terapéuticas

En neoplasias linfoides, en particular la leucemia linfocítica aguda. (17,21, 25)

d) Reacciones adversas

Puede causar depresión de factores de la coagulación, trombocitopenia, leucopena y disminución de la albúmina sérica. Además en algunos casos causa letargo, somnolencia, vómito, anorexia, náuseas, exantema, urticaria, fiebre, cólicos, pérdida de peso, azoemia, insuficiencia renal, glucosuria y hepatotoxicidad.

También causa cambios metabólicos como elevación de fosfatasa alcalina y bilirrubinas (directa o indirecta); aumento y disminución de lípidos totales; hiperglucemia y aumento del radical amonio en sangre.

e) Precauciones y advertencias

Usar con precaución en alteración hepática preexistente. De preferencia administrarse en un hospital bajo supervisión estrecha.

Debe disponerse de adrenalina, difenhidramina y corticosteroides IV para tratamiento de anafilaxis.

No se usará como agente único para inducir remisión, a menos que la terapéutica combinada no sea la correcta. No se recomienda para tratamiento de sostén.

El riesgo de hipersensibilidad aumenta con la repetición de dosis. El paciente puede ser desensibilizado, pero esto no descarta el riesgo de reacciones alérgicas. La administración rutinaria de la dosis de prueba de 2 UI IV, puede identificar a pacientes de alto riesgo.

A causa del vómito es posible que el fármaco necesite líquidos parenterales por 24 horas o hasta que tolere los líquidos orales.

Se deberá determinar la amilasa sérica para vigilar el estado pancreático. Si es elevada, hay que interrumpir la asparaginasa.

La lisis del tumor puede causar nefropatía por ácido úrico. Se previene aumentando la gestión de líquidos. Iniciar con alopurinol antes del tratamiento.

Advierta al paciente que observe por signos de infección (fiebre, dolor de garganta, fatiga) y de hemorragia (facilidad para equimosis, epistaxis, hemorragia gingival, melena). Tomar la temperatura corporal todos los días.

Deberá vigilarse la glucosa sanguínea y se harán pruebas de glucosa en orina antes y durante el tratamiento. Vigilar por signos de hiperglucemia, como glucosuria y poliuria. (17,23,21, 25)

f) Contraindicaciones

Esta contraindicada en pacientes con antecedentes de reacciones anafilactoides al fármaco o en aquéllos con pancreatitis o antecedentes de esta enfermedad. (23)

4.5.2 Prednisona

a) Acción terapéutica

Glucocorticoide.

b) Propiedades

Es un potente glucocorticoide sintético con escasa acción mineralocorticoide. Para una equivalencia oral en mg (5) posee una potencia antiinflamatoria de 4 y una retención sódica de 0,8. Difunde a través de las membranas celulares y forma complejos con receptores citoplasmáticos específicos que penetran en el núcleo de la célula, se unen al DNA (cromatina) y estimulan la transcripción del mRNA y la posterior síntesis de varias enzimas, que son las responsables, en última instancia, de los efectos sistémicos. Pueden suprimir la transcripción del mRNA en algunas células (por ejemplo, linfocitos). Disminuye o previene las respuestas del tejido a los procesos inflamatorios, lo que reduce los síntomas de la inflamación sin tratar la causa subyacente. Inhibe la acumulación de células inflamatorias (macrófagos y leucocitos), en las zonas de inflamación. También inhibe la fagocitosis, la liberación de enzimas lisosómicas, y la síntesis y liberación de diversos mediadores químicos de la inflamación. El mecanismo inmunosupresor no se conoce por completo, pero puede implicar la supresión o prevención de las reacciones inmunes mediadas por células (hipersensibilidad retardada) así como acciones más específicas que afecten la respuesta inmune. Por vía oral se absorbe en forma rápida y completa, y su biodisponibilidad es elevada (80%). Por vía parenteral (IV-IM) el comienzo de la acción es rápido y el efecto máximo aparece en una hora. Su unión a las proteínas es muy alta (70%-90%). Su vida media biológica es de 18-36 horas. La mayor parte del fármaco se metaboliza principalmente en el hígado a metabolitos inactivos y se elimina por excreción renal.

c) Indicaciones terapéuticas

Insuficiencia adrenocortical aguda o primaria crónica, síndrome adrenogenital, enfermedades alérgicas, enfermedades del colágeno, anemia hemolítica adquirida, anemia hipoplásica congénita, trombocitopenia secundaria en adultos, enfermedades reumáticas, enfermedades oftálmicas, tratamiento del

shock, enfermedades respiratorias, enfermedades neoplásicas (manejo paliativo de leucemias y linfomas en adultos, y de leucemia aguda en la niñez), estados edematosos, enfermedades gastrointestinales (para ayudar al paciente a superar períodos críticos en colitis ulcerosa y enteritis regional), triquinosis con compromiso miocárdico.^(17,23)

d) Reacciones adversas

Aumentan con la duración del tratamiento o con la frecuencia de administración y, en menor grado, con la dosificación. Puede producir: úlcera péptica, pancreatitis, acné o problemas cutáneos, síndrome de Cushing, arritmias, alteraciones del ciclo menstrual, debilidad muscular, náuseas o vómitos, estrías rojizas, hematomas no habituales, heridas que no cicatrizan. Son de incidencia menos frecuente: visión borrosa o disminuida, reducción del crecimiento en niños y adolescentes, aumento de la sed, escozor, adormecimiento, alucinaciones, depresiones u otros cambios de estado anímico, hipotensión, urticaria, sensación de falta de aire, sofoco en cara o mejillas.

e) Precauciones y advertencias

No se recomienda la administración de vacunas de virus vivos durante la corticoterapia ya que puede potenciarse la replicación de los virus de la vacuna. Puede ser necesario aumentar la ingestión de proteínas durante el tratamiento de largo plazo. Durante el tratamiento aumenta el riesgo de infección en pacientes pediátricos o geriátricos o inmunocomprometidos. Se recomienda la dosis mínima eficaz durante el tratamiento más corto posible. En pacientes de edad avanzada el uso prolongado de corticoides puede elevar la presión arterial. En mujeres afeas puede presentarse osteoporosis inducida por corticoides.

f) Contraindicaciones

Infección fúngica sistémica, hipersensibilidad a los componentes. Para todas las indicaciones, se debe evaluar la relación riesgo-beneficio en presencia de sida, cardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, diabetes mellitus, glaucoma de ángulo abierto, disfunción hepática, miastenia gravis, hipertiroidismo, osteoporosis, lupus eritematoso, TBC activa y disfunción renal severa.(17,23)

4.5.3 Procarbacin (DTIC)

a) Acción terapéutica

Antineoplásicos

b) Propiedades

La procarbacin es un derivado sintético de la metilhidracina, es incierto el mecanismo de acción, sin embargo inhibe la síntesis de DNA, RNA y proteínas, prolonga la interfase y produce rompimientos en los cromosomas. Produce metabolitos que pueden ser citotóxicos, uno de éstos es un inhibidor de la monoaminoxidasa y pueden presentarse efectos colaterales adversos cuando la procarbacin se administra con otros inhibidores de la MAO. La máxima utilidad de la procarbacin ha sido en la quimioterapia de combinación de la enfermedad de Hodgkin, ya que no presenta resistencia cruzada con los alcaloides de la Vinca o con los agentes alquilizantes convencionales.(23)

c) Indicaciones terapéuticas

Enfermedad de Hodgkin, linfomas, cáncer de cerebro y pulmón

d) Reacciones adversas

Puede provocar hemorragias, trombocitopenia, leucopenia y anemia.

Otras reacciones comunes son: nerviosismo, depresión, insomnio, pesadillas, alucinaciones, náuseas, vómitos, dermatitis, alopecia reversible y derrame pleural.⁽²³⁾

e) Precauciones y advertencias

Se debe observar al paciente por signos de infección (fiebre, dolor de garganta, fatiga) y de hemorragia (facilidad para hematomas, epistaxis, hemorragia gingival). Es posible disminuir las náuseas y los vómitos si se toma al acostarse y en dosis divididas. No se debe administrar con bebidas alcohólicas, ni con inhibidores de la MAO, antidepressores tricíclicos o alimentos que contengan cantidades elevadas de tiramina, ya que puede causar reacción análoga a la del disulfiram (dolores torácicos, latidos cardíacos rápidos e irregulares, cefaleas intensas, rigidez de cuello), en este caso debe suspenderse la medicación.

Se debe advertir al paciente que evite actividades peligrosas como conducir u operar maquinaria pesada hasta conocer los efectos SNC adversos del medicamento.

f) Contraindicaciones

Esta contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al fármaco y en aquéllos con reserva escasa de la médula ósea por el potencial de toxicidad grave.⁽²³⁾

4.5.4 Leucovorina cálcica

a) Acción terapéutica

Aporte de folatos.

b) Propiedades

La leucovorina es uno de los varios derivados activos y químicamente reducidos del ácido fólico; por lo tanto, no debe ser reducida por la enzima dihidrofolatorreductasa para participar en las reacciones que utilizan folatos como fuente de estructuras carbonadas. La administración de leucovorina puede contrarrestar los efectos terapéuticos y tóxicos de los antagonistas del ácido fólico, tales como el metotrexato, el cual inhibe la dihidrofolatorreductasa. En contraste, la leucovorina puede incrementar los efectos terapéuticos y tóxicos de las fluoropirimidinas usadas en la terapéutica del cáncer, como el 5-fluorouracilo. Una vez en el organismo, la leucovorina se convierte con rapidez en otro folato reducido, el 5,10-metilentetrahidrofolato, que estabiliza la ligadura del ácido fluorodesoxiuridílico a la timidilatosintetasa lo que produce la inhibición de esta enzima. Luego de la administración IV de 25mg de leucovorina, los folatos reducidos totales en suero alcanzan un pico medio de 1.259ng/ml en alrededor de 10 minutos. La vida media de eliminación para los folatos reducidos totales fue de 6 horas y 12 minutos. Luego de la administración de una dosis de 25mg por vía IM, el pico sérico medio de folatos reducidos totales fue de 436ng/ml, que se alcanzó a los 52 minutos. La vida media de eliminación fue similar a la verificada con la dosis IV. Luego de la administración oral de 25mg de leucovorina, el pico sérico medio de folatos reducidos totales fue de 393ng/ml, que se alcanzó a las 2 horas y 21 minutos. La vida media de eliminación fue de 5 horas y 42 minutos.⁽¹⁷⁾

c) Indicaciones terapéuticas

El rescate con leucovorina se indica luego de altas dosis de metotrexato en el tratamiento del osteosarcoma. Anemias megaloblásticas debidas a deficiencia de ácido fólico, cuando no es posible utilizar la vía oral. En combinación con el 5-fluorouracilo, para prolongar la supervivencia en el tratamiento paliativo de los pacientes con cáncer colorrectal.

d) Reacciones adversas

Se ha informado sensibilizaciones alérgicas que incluyeron reacciones anafilactoides y urticaria.

e) Precauciones y advertencias.

La administración parenteral es preferible a la oral. Los pacientes tratados con la combinación de leucovorina y 5-fluorouracilo deberán efectuarse un recuento hemático diferencial y de plaquetas antes de cada tratamiento.

f) Contraindicaciones

La leucovorina está contraindicada en la anemia perniciosa y en otras anemias megaloblásticas secundarias a la ausencia de vitamina B₁₂. Hipersensibilidad al fármaco.⁽¹⁷⁾

4.5.5 Dexametasona

a) Acción terapéutica

Antiinflamatorio esteroide, inmunosupresor.

b) Propiedades

Difunde a través de las membranas celulares y forma complejos con los receptores citoplasmáticos específicos. Estos complejos penetran en el núcleo de la célula, se unen al DNA y estimulan la transcripción del mRNA y la posterior síntesis de enzimas, que son las responsables de dos tipos de efectos de los corticosteroides sistémicos. Sin embargo, estos agentes pueden suprimir la transcripción del mRNA en algunas células (p. ej., linfocitos). Como antiinflamatorio esteroide inhibe la acumulación de células inflamatorias, incluyendo macrófagos y leucocitos, en las zonas de inflamación. Inhibe la fagocitosis, la liberación de enzimas lisosómicas y la síntesis o liberación de algunos mediadores químicos de la inflamación. Como inmunosupresor reduce la concentración de linfocitos dependientes del timo, monocitos y eosinófilos. Disminuye la unión de las inmunoglobulinas a los receptores celulares de superficie e inhibe la síntesis o liberación de interleucinas, y reduce la importancia de la respuesta inmune primaria. Estimula el catabolismo proteico e induce el metabolismo de los aminoácidos. Aumenta la disponibilidad de glucosa. Se absorbe rápidamente por vía oral y por completo por vía IM. Se metaboliza en el hígado pero en forma más lenta que otros corticoides. Se elimina principalmente mediante metabolismo, por excreción renal de los metabolitos inactivos.

c) Indicaciones terapéuticas

Está indicada en el tratamiento de varias patologías debido a sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, proporciona un alivio sintomático pero no tiene efecto sobre el desarrollo de la enfermedad subyacente. Terapéutica sustitutiva en el tratamiento de insuficiencia suprarrenal. Diagnóstico del síndrome de Cushing. Isquemia cerebral. Prevención del síndrome de membrana hialina (aceleración de la maduración pulmonar fetal). Tratamiento del síndrome de distrés respiratorio en adultos por insuficiencia pulmonar

postraumática. Tratamiento del shock por insuficiencia adrenocortical y como coadyuvante en el tratamiento del shock asociado con reacciones anafilácticas. Es de elección cuando se requiere un corticoide de acción prolongada.

d) Reacciones adversas

Retardo en la cicatrización, hirsutismo. El riesgo de que se produzcan reacciones adversas, tanto sistémicas como locales, aumenta con la duración del tratamiento o con la frecuencia de la administración. Las perturbaciones psíquicas también pueden estar relacionadas con la dosis. Con la inyección local pueden aparecer lesiones en tejidos articulares o reacciones alérgicas locales. Son de incidencia menos frecuente: visión borrosa, polidipsia, disminución del crecimiento en niños y adolescentes, escozor, dolor y hormigueo en la zona de la inyección, perturbaciones psíquicas (obnubilación, paranoia, psicosis, ilusiones, delirio), rash cutáneo. Durante el uso en el largo plazo pueden darse: ardor abdominal, melena, síndrome de Cushing, hipertensión, calambres, mialgias, náuseas, vómitos, debilidad muscular, miopatía por esteroides, hematomas no habituales.⁽¹⁷⁾

e) Precauciones y advertencias

Tener en cuenta que aumenta el riesgo de infección durante el tratamiento; en pacientes geriátricos y pediátricos aumenta el riesgo de reacciones adversas. Las inyecciones intraarticulares se repetirán con una frecuencia no superior a tres semanas. Luego de cada una se deberá guardar reposo. No se han descrito problemas en la lactancia con dosis fisiológicas o farmacológicas bajas, pero con dosis mayores se excretan en la leche materna y pueden causar supresión del crecimiento en el niño e inhibición de la producción de esteroides andrógenos.

f) Contraindicaciones

Para inyección intraarticular: trastornos de la coagulación sanguínea, fractura intraarticular, infección periarticular, articulación inestable. La relación riesgo-beneficio debe evaluarse para todas las siguientes indicaciones: sida, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción renal o hepática severa, infecciones fúngicas sistémicas, infecciones virales o bacterianas no controladas, glaucoma de ángulo abierto, lupus eritematoso, tuberculosis activa. Hipersensibilidad al fármaco. (17,20,23)

4.5.6 Etopósido

a) Acción terapéutica

Antineoplásico.

b) Propiedades

El etopósido, también conocido como VP-16, es una podofilina semisintética derivada de la planta de mandrágora. Se desconoce el mecanismo exacto del efecto antineoplásico del etopósido. Parece ser que actúa en la etapa premitótica de la división celular, para inhibir la síntesis de DNA; es dependiente del ciclo celular y específico de fase, con un efecto máximo sobre las fases S y G₂ de la división celular. Su distribución es baja y variable en el LCR. Su unión a las proteínas es muy elevada (97%). Se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal, de 44% a 60%, y hasta 16% por vía fecal.

c) Indicaciones terapéuticas

Carcinoma testicular refractario en pacientes ya sometidos a cirugía, quimioterapia y radioterapia adecuadas. Carcinoma de pulmón de células

pequeñas. Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. Las indicaciones aceptadas de los antineoplásicos, su dosificación y protocolos se encuentran en constante revisión.^(17,23)

d) Reacciones adversas

Flebitis, hipotensión durante la venoclisis. Muchas reacciones adversas de la terapéutica antineoplásica son inevitables y representan la acción farmacológica del fármaco. Algunas de ellas (leucopenia y trombocitopenia) se utilizan como indicadores de la eficacia de la medicación: pérdida de pelo, fiebre, escalofríos, hemorragia o hematomas no habituales, taquicardia, anorexia, náuseas, vómitos o cansancio no habitual.

e) Precauciones y advertencias

Se recomienda administrarlo por infusión IV lenta, durante un período de 30 a 60 minutos, para evitar la hipotensión. No debe administrarse por otra vía parenteral. Se puede utilizar en combinación con otros fármacos en distintos protocolos, con alteración de la incidencia o severidad de los efectos secundarios y distintas dosificaciones. Evitar las inmunizaciones, a no ser que el médico las apruebe. Puede producirse supresión gonadal que da lugar a amenorrea o azoospermia. Estos efectos en general están relacionados con la dosis y la duración del tratamiento. Se recomienda evitar su administración durante el primer trimestre del embarazo y el período de lactancia. Su efecto depresor sobre la médula ósea puede dar lugar a un aumento de la incidencia de infecciones microbianas, retraso en la cicatrización y a hemorragia gingival.

f) Contraindicaciones

Varicela existente o reciente, herpes zoster. La relación riesgo-beneficio debe evaluarse en presencia de depresión de la médula ósea, disfunción

hepática, infección y disfunción renal. (17,23)

A continuación se muestran los cuadros que resumen los datos más relevantes de los medicamentos anteriormente descritos.

En estos cuadros se utilizaron algunas abreviaturas, las cuales son:

| | |
|-------|--------------------------------|
| Met | Metotrexato |
| 5-FU | 5-Fluorouracilo |
| 6-MP | 6-Mercaptopurina |
| Cit | Citarabina, arabicina ó Ara-C |
| Act-D | Dactinomicina ó Actinomicina D |
| Ble | Bleomicina |
| Dau | Daunorrubicina |
| Cic | Ciclofosfamida |
| Mec | Mecloretamina |
| Vinc | Vincristina |
| Vinb | Vinblastina |
| L-asp | L-asparaginasa |
| Pred | Prednisona |
| Proc | Procarbacina ó Dacarbacina |
| Leu | Leucovorina |
| Dex | Dexametasona |
| Eto | Etopósido |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

| IND. TERAPEUTICAS | Met | 5-FU | 6-MP | Cit | Act-D | Ble | Dau | Cic | Mec | Vinc | Vinb | L-aspl | Pred | Proc | Leu | Eto |
|-------------------------------|-----|------|------|-----|-------|-----|-----|-----|-----|------|------|--------|------|------|-----|-----|
| Adenocarcinoma de ovario | | | | | | | | x | x | | | | | | | |
| Carcinoma basal (piel) | | x | | | | x | | | | | | | | | | |
| Carcinoma de cabeza | x | | | | | x | | | | | | | | | | |
| Carcinoma de cérvix | | | | | | x | | | | | | | | | | |
| Carcinoma de colon | | x | | | | | | | | | | | | | xx | |
| Carcinoma de cuello | x | | | | | x | | | | | | | | | | |
| Carcinoma de estómago | | x | | | | | | | | | | | | | | |
| Carcinoma de mama | x | x | | | | | | x | x | | x | | | | | |
| Carcinoma de páncreas | | x | | | | | | | | | | | | | | |
| Carcinoma de pene | | | | | | x | | | | | | | | | | |
| Carcinoma de próstata | | x | | | | | | | | | | | | | | |
| Carcinoma de pulmón | x | | | | | | | | x | | | | | x | | x |
| Carcinoma de recto | | x | | | | x | | | | | | | | | xx | |
| Carcinoma de vejiga | | x | | | | | | | | | | | | | | |
| Coriocarcinoma / Seminoma | | | | | x | x | | | | | x | | | | | x |
| Enfermedad de LettererSiwe | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| Leucemia granulocita crónica | | | x | | | | | x | | | | | | | | |
| Leucemia linfoblástica aguda | x | | x | | | | x | x | | x | | x | xx | | | x |
| Leucemia Linfocítica Aguda | x | | x | x | | | x | | | | | x | xx | | | |
| Leucemia meningeal | | | | x | | | | | | | | | | xx | | |
| Leucemia Mieloblástica Aguda | x | | x | x | | | x | | | | | | | xx | | |
| Leucemia mielocítica aguda | | | | | | | | x | | | | | | xx | | |
| Leucemia mielocítica crónica | | | | x | | | | x | | | | | | xx | | |
| Leucemia no linfocítica aguda | | | | x | | | | | | | | | | xx | | |
| Linfoma Hodgkin | | | | | | x | | | x | x | x | x | xx | x | | x |
| Linfomas no Hodgkin | x | | | x | | x | | | x | x | x | x | xx | | | x |
| Linfosarcoma | x | | | | | | | | x | | | x | | x | | |
| Neuroblastoma | | | | | | | | | | x | | | | | | |
| Psoriasis refractaria | x | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rabdomiosarcoma | | | | | x | | | | | x | | | | | | |
| Sarcoma de Ewing | | | | | | | | | | x | | | | | | |
| Sarcoma de Kaposi | | | | | | | x | | | | x | | | | | |
| Tumor de útero | | | | | x | | | | | | | | | | | |
| Tumor de Wilms | | | | | x | | | | | x | | | | | | |
| Tumores trofoblásticos | x | | | | | | | | | | | | | | | |
| Osteosarcoma | | | | | | | | | | | | | | | xx | |

Tabla 4.1 Indicaciones terapéuticas de medicamentos utilizados en cáncer

| REACCIONES ADVERSAS | Met | 5-FU | 6-MP | Cit | Act-D | Ble | Dau | Cic | Mec | Vinc | Vinb | L-aspi | Pred | Proc | Leu | Dex | Eto |
|----------------------------------|-----|------|------|-----|-------|-----|-----|-----|-----|------|------|--------|------|------|-----|-----|-----|
| Acné | | | | | | | | | | | | | x | | | | |
| Agranulocitosis | | | | | x | | | | | | | | | | | | |
| Alopecia | x | x | | | x | x | x | | | x | x | | | x | | | x |
| Alucinaciones | | | | | | | | | | x | | | x | x | | x | |
| Amenorrea | | | | | | | | x | | | | | x | | | | |
| Anemia | x | | | | | | | | | | | | | x | | | |
| Anorexia | x | | | | | x | x | | | x | | x | | | | | x |
| Arritmias | | | | | | | | | | | | | x | | | | |
| Artralgias | x | | | | | | | | | | x | | | | | | |
| Aumento de amonio en sangre | | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| Azoemia | | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| Cardiopatía irreversible | | | | | | | | x | | | | | | | | | |
| Cefalea | x | | | | | | | | x | x | x | | | | | | |
| Confusión | x | | | | | | | | | x | x | | | | | | x |
| Crisis convulsivas | x | x | | | | | | | | x | | | | | | | |
| Debilidad / cansancio | x | x | | x | | | | | | x | | x | x | | | x | x |
| Depresión | | | | | | | | | | | | | x | x | x | | |
| Depresión factores coagulación | | | | | | | | | | | | x | | | | | x |
| Derrame pleural | | | | | | | | | | | | | | x | | | |
| Diarrea | | x | | | x | | x | | | | | | | | | | |
| Disminución albúmina sérica | | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| Disminución de plaquetas | | x | | | | | | | | | | | x | | | | x |
| Disnea | x | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dolor de garganta | x | | | | | | | | x | | x | | | | | | |
| Edemas | | x | | | | | | | | x | x | | | | | | |
| Elevación de bilirrubinas | | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| Elevación fosfatasa alcalina | | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| Elevación y disminución de lips. | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Eritema | | | | | x | x | | | | | | x | | x | | | |
| Esofagitis | | | | | | | | x | | | | | | | | | |
| Estomatitis | | | | | x | | | | | | | | | | | | |
| Fibrosis pulmonar | x | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fiebre | x | | | | x | | x | x | | | x | x | | | | | x |
| Flebitis | | | | | | | | | | | | | | | | | x |
| Glucosuria | | | | | | | | | | | | x | | | | | |

Tabla 4.3 Reacciones adversas de medicamentos utilizados en cáncer

| REACCIONES ADVERSAS | Met | 5-FU | 6-MP | Cit | Act-D | Ble | Dau | Cic | Mec | Vinc | Vinb | L-asp | Pred | Prcc | Leu | Dex | Eto |
|----------------------------|-----|------|------|-----|-------|-----|-----|-----|-----|------|------|-------|------|------|-----|-----|-----|
| Hematemesis | x | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hematomas | | | | | | | | | | | x | | x | | | x | x |
| Hematuria | x | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hemorragias | | | | | | | | | | | x | | | x | | | x |
| Hepatotoxicidad | | | | | | | x | | | | | x | | | | | |
| Hiperglucemia | | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| Hipertensión | | | | | | | | | | | | | | | | x | |
| Hiperuricemia | | | | | | | x | | | | x | | | | | | |
| Hipocalcemia | | | | | x | | | | | | | | | | | | |
| Hipotensión | | | | | | | | | | | | | x | | | | x |
| Infertilidad | | | | | | | | | x | | | | | | | | |
| Insomnio | | | | | | | | | | | | | | x | | | |
| Insuficiencia hepática | x | x | | x | x | | | | | | | | | | | | |
| Insuficiencia renal | x | | | | x | | | | | | | x | | | | | |
| Leucemia aguda | | | | | | | | | x | | | | | | | | |
| Leucopenia | x | x | | | | | | | x | x | x | x | | x | | | x |
| Mareos | x | | | | | | | | | x | x | | | | | | |
| Megaloblastosis | x | x | | x | | | | | | | | | | | | | |
| Mialgia | | | | | x | | | | | | x | | | | | x | |
| Micción dolorosa o difícil | | | | | | | | | | x | | | | | | | |
| Náuseas | x | | | | x | x | x | | x | | x | x | x | x | | x | x |
| Nefrotoxicidad | | | | | | | x | | | | | | | | | | |
| Pancitopenia | | | | | x | | | | | | | | | | | | |
| Pancreatitis | | | | | | | | | | | | | x | | | | |
| Pérdida de peso | | | | | | | | | | | | x | | | | | |
| Polidipsia | | | | | | | | | | | | | | | | x | |
| Psicosis | | | | | | | | | | | | | | | | x | |
| Reacción anafilactoide | | | | | | | x | | | | | | | | x | | |
| Reticulocitosis reducida | x | x | | | | | | | | | | | | | | | |
| Toxicidad pulmonar | | | | | | x | | | | | | | | | | | |
| Trocitopenia | | | | x | x | | | | x | x | x | x | | x | | | x |
| Úlcera péptica | | | | | | | | | | | | | x | | | | |
| Urticaria | | | | | | | | | | | | | x | x | x | | |
| Visión borrosa | | | | x | | | | | | x | x | | x | | | x | |
| Vómitos | | | | x | x | x | x | | x | | x | x | x | x | x | x | x |

| METOTREXATO | INTERACTUA CON: | MANIFESTACION |
|--------------------|--|---|
| Metotrexato | Aciclovir | Anomalías neurológicas |
| Metotrexato | Ácido Fólico y sus derivados | Interfiere con efectos antifolato de metotrexato |
| Metotrexato | Alcalinizantes urinarios | Pueden disminuir los efectos terapéuticos del metotrexato |
| Metotrexato | Alcohol | Aumenta riesgo de hepatotoxicidad |
| Metotrexato | Aminoglucósidos | Alteran los efectos farmacológicos de metotrexato |
| Metotrexato | Antiinflamatorios no esteroideos (fenilbutazona) | Aumenta riesgo de agranulocitosis, aumenta concentración de Met. |
| Metotrexato | Ásparagina (inhibidor de replicación celular) | Antagonismo |
| Metotrexato | Ciclofosfamida | Pueden disminuir los efectos terapéuticos de la ciclofosfamida |
| Metotrexato | Ciprofloxacina | Disminuye concentraciones plasmáticas de ciprofloxacina |
| Metotrexato | Cisplatino | Pueden aumentar los efectos del metotrexato |
| Metotrexato | Citarabina | Sinergismo de efecto citotóxico |
| Metotrexato | Derivados de Cumarina | Hemorragias: disminución de síntesis hepática de los factores de coagulación |
| Metotrexato | Digoxina | Disminuye depuración renal y aumenta riesgo de intoxicación |
| Metotrexato | Diuréticos tipo tiazidas | Puede aumentar depresión medular inducida por metotrexato |
| Metotrexato | Fluorouracilo | Efectos antagónicos o sinérgicos dependiendo el orden de administración (Se recomienda administrar metotrexato previo al 5-FU) |
| Metotrexato | Kanamicina oral | Aumenta absorción de metotrexato |
| Metotrexato | Leucovorina | Efectiva en tratamiento y prevención de la toxicidad inducida por Met (Administrar 48 horas antes de iniciar tratamiento con metotrexato) |
| Metotrexato | Medicamentos hepatotóxicos | Aumenta riesgo de hepatotoxicidad |
| Metotrexato | Neomicina oral | Disminuye absorción de metotrexato |
| Metotrexato | Pirimetamina, trimetoprima | Aumentan efectos tóxicos por acciones similares como antagonistas de ácido Fólico |
| Metotrexato | Probenecid y salicilatos | Inhiben excreción renal de metotrexato |
| Metotrexato | Procarbacin | Administrado 48 hrs. después de procarbacin puede aumentar toxicidad renal de metotrexato (Se recomienda un lapso de 72 hrs) |
| Metotrexato | Sulfonamidas, saicilatos, cloramfenicol, tetracicl | Desplazan metotrexato de su unión a proteínas causando toxicidad |
| Metotrexato | Tiopurinas | Pueden aumentar los efectos farmacológicos de las tiopurinas |
| Metotrexato | Vincristina | Estimula la captación de metotrexato causando hipotensión |

Tabla 4.4 Interacciones farmacológicas con Metotrexato

| 5-FU | INTERACTÚA CON: | MANIFESTACIÓN |
|-----------------|-------------------------|---|
| 5-Fluorouracilo | Anticoagulantes orales | Aumenta la toxicidad |
| 5-Fluorouracilo | Carbamazepina | Disminuyen efectos farmacológicos de carbamazepina |
| 5-Fluorouracilo | Cimetidina | Aumentan los efectos farmacológicos de fluorouracilo |
| 5-Fluorouracilo | Ciprofloxacina | Disminuyen las concentraciones plasmáticas de ciprofloxacina |
| 5-Fluorouracilo | Diuréticos tipo tiazida | Puede aumentar la depresión medular inducida por fluorouracilo |
| 5-Fluorouracilo | Leucovorina | Aumentan los efectos farmacológicos de fluorouracilo |
| 5-Fluorouracilo | Leucovorín cálcico | La administración continua, causa aumento de la unión de 5-FU al sustrato y aumento de la inhibición de la síntesis de la timidina |
| 5-Fluorouracilo | Metotrexato | La administración conjunta puede producir sinergismo o antagonismo dependiendo el orden de administración (Administrar metotrexato previo a 5-FU) |
| 5-Fluorouracilo | Metronidazol | Aumenta toxicidad gastrointestinal y hematológica del 5-FU |

Tabla 4.5 Interacciones farmacológicas con 5-Fluorouracilo

| 6-MP | INTERACTUA CON: | MANIFESTACIÓN |
|------------------|--------------------------|--|
| 6-Mercaptopurina | Alopurinol | Pueden aumentar los efectos farmacológicos y tóxicos (depresión de médula ósea) de la mercaptopurina |
| 6-Mercaptopurina | Anticoagulantes orales | Pueden disminuir los efectos hipprotrombénicos de los anticoagulantes |
| 6-Mercaptopurina | Ciprofloxacina | Pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ciprofloxacina |
| 6-Mercaptopurina | Diuréticos tipo tiazidas | Pueden aumentar la depresión medular inducida por mercaptopurina |
| 6-Mercaptopurina | Metotrexato | Pueden aumentar los efectos farmacológicos de la mercaptopurina |
| 6-Mercaptopurina | Warfarina | Disminuye actividad anticoagulante de warfarina |

Tabla 4.6 Interacciones farmacológicas con 6-Mercaptopurina

| CITARABINA | INTERACTUA CON: | MANIFESTACION |
|------------|-----------------|--|
| Citarabina | Asparaginasa | La combinación puede potencializar los efectos tóxicos y citotóxicos |
| Citarabina | Aminoglucósidos | Disminución de la acción de aminoglucósidos frente a ciertas cepas de <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> s |
| Citarabina | Barbitúricos | Mayor leucopenia por activación enzimática en administración crónica |
| Citarabina | BCG | Su administración anterior al citostático antagoniza efectos inmunosupresores sobre células activas, si es posterior produce disminución de la respuesta del aloantígeno y potencializa efectos inmunosupresores |
| Citarabina | Ciprofloxacina | Disminuye las concentraciones |

Tabla 4.7 Interacciones farmacológicas con Citarabina

| ACTINOMICINA D | INTERACTUA CON: | MANIFESTACION |
|----------------|-------------------------|--|
| Actinomicina D | Amikacina y Gentamicina | Disminuyen su actividad "in vitro" frente a cepas de <i>Staphylococcus</i> |
| Actinomicina D | Ciprofloxacina | Disminuyen la concentración plasmática de ciprofloxacina |
| Actinomicina D | Penicilina | Se inhibe el efecto de la penicilina |

Tabla 4.8 Interacciones farmacológicas con Actinomicina D

| BLEOMICINA | INTERACTUA CON: | MANIFESTACION |
|------------|------------------------|--|
| Bleomicina | Alcaloides de la vinca | Existe sinergismo cuando son administrados de forma conjunta |
| Bleomicina | Cisplatino | Aumenta los efectos tóxicos de bleomicina |
| Bleomicina | Clindamicina | Antagonismo de acción |
| Bleomicina | Glucósidos digitálicos | Conduce a una disminución de valores séricos de digoxina |
| Bleomicina | Metotrexato | La bleomicina reduce su entrada a las células |
| Bleomicina | Oxígeno | Concentraciones mayores de 25% de oxígeno puede aumentar el riesgo de toxicidad pulmonar inducido por bleomicina |
| Bleomicina | Rifampicina | Antagonismo de acción |

Tabla 4.9 Interacciones farmacológicas con Bleomicina

| DAUNORRUBICINA | INTERACTUA CON: | MANIFESTACION |
|----------------|--------------------------|---|
| Daunorubicina | Amikacina y Gentamicina | Disminuyen actividad "in vitro" frente a unas cepas de Staphylococcus |
| Daunorubicina | Ciprofloxacina | Disminuyen la concentración plasmática de ciprofloxacina |
| Daunorubicina | Diuréticos tipo tiazidas | Aumenta toxicidad de daunorubicina (Depresión de médula ósea) |
| Daunorubicina | Fármacos hepatotóxicos | El uso simultáneo aumenta el riesgo hepatotóxico de daunorubicina |

Tabla 4.10 Interacciones farmacológicas con Daunorubicina

| CICLOFOSFAMIDA | INTERACTUA CON: | MANIFESTACION |
|----------------|--|---|
| Ciclofosfamida | Alcaloides de la vinca | Potencia los efectos de la ciclofosfamida |
| Ciclofosfamida | Alopurinol | Puede aumentar toxicidad de cic. (depresión de médula ósea) |
| Ciclofosfamida | Anticoagulantes orales | Aumenta los efectos farmacológicos de los anticoagulantes |
| Ciclofosfamida | Ciprofloxacina | Disminuye las concentraciones plasmáticas de ciprofloxacina |
| Ciclofosfamida | Corticoides: prednisona y prednisolona | Puede disminuir la concentración plasmática de ciclofosfamida |
| Ciclofosfamida | Diuréticos tipo tiazidas | Los diuréticos pueden aumentar la depresión de médula ósea |
| Ciclofosfamida | Doxorrubicina | Cic. Puede aumentar la cardiotoxicidad de doxorrubicina |
| Ciclofosfamida | Fenobarbital | Aumenta la velocidad de metabolismo de la ciclofosfamida |
| Ciclofosfamida | Fenotiazinas | Pueden aumentar los efectos (antitumorales) y tóxicos (depresión de médula ósea) de la ciclofosfamida. |
| Ciclofosfamida | Metotrexato | Existe disminución en los niveles plasmáticos de metabolitos de cic. |
| Ciclofosfamida | Succinilcolina | Los efectos de bloqueo neuromuscular de la succinilcolina pueden ser aumentados. Se puede presentar depresión respiratoria con períodos extensos de apnea |

Tabla 4.11 Interacciones farmacológicas con Ciclofosfamida

| MECLORETAMINA | INTERACTUA CON: | MANIFESTACIÓN |
|---------------|-----------------|---|
| Mecloretamina | Anfotericina B | Aumenta las posibilidades de discrasias sanguíneas |
| Mecloretamina | Ciclofosfamida | Posible aumento del riesgo de hepatotoxicidad |
| Mecloretamina | Procarbacina | Posible aumento del riesgo de hepatotoxicidad |
| Mecloretamina | Ciprofloxacina | Disminuye las concentraciones plasmáticas de ciprofloxacina |

Tabla 4.12 Interacciones farmacológicas con Mecloretamina

| VINCRISTINA | INTERACTUA CON: | MANIFESTACIÓN |
|-------------|------------------------|---|
| Vincristina | Bloqueadores de Calcio | Se intensifica la acumulación de vincristina en las células |
| Vincristina | Ciclofosfamida | Se produce efecto sinérgico |
| Vincristina | Ciprofloxacina | Disminuye la concentración plasmática de ciprofloxacina |
| Vincristina | Digoxina | Disminuye el efecto de digoxina |
| Vincristina | Doxorrubicina | Mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva |
| Vincristina | Isoniazida | Disminuye la depuración hepática de vincristina |
| Vincristina | Metotrexato | Estimula la captación de metotrexato |
| Vincristina | Mitomicina | El uso conjunto produce aumento de los efectos citotóxicos |
| Vincristina | Teniposido | Puede aumentar la toxicidad de vincristina |

Tabla 4.13 Interacciones farmacológicas con Vincristina

| VINBLASTINA | INTERACTUA CON: | MANIFESTACIÓN |
|-------------|-----------------|--|
| Vinblastina | Bleomicina | Los alcaloides de vinca aumentan efectos citotóxicos de bleomicina |
| Vinblastina | Ciprofloxacina | Disminuyen las concentraciones plasmáticas de la ciprofloxacina |
| Vinblastina | Mitomicina | Produce broncoespasmo que puede aparecer al cabo de minutos u horas después de su administración |

Tabla 4.14 Interacciones farmacológicas con Vinblastina

| L-ASPARAGINASA | INTERACTUA CON: | MANIFESTACIÓN |
|----------------|--------------------------|---|
| L-Asparaginasa | Anticoagulantes orales | Potencializa el efecto anticoagulante |
| L-Asparaginasa | Antidiabéticos | Se produce el efect "Diabetes del citostático" |
| L-Asparaginasa | Ciprofloxacina | Disminuyen concentraciones plasmáticas de ciprofloxacina |
| L-Asparaginasa | Citarabina | Efecto Sinérgico y aumento del riesgo de citotoxicidad |
| L-Asparaginasa | Diuréticos tipo tiazidas | Pueden aumentar la depresión de m. ósea inducida por asparaginasa |
| L-Asparaginasa | Metotrexato | Aumenta la toxicidad |
| L-Asparaginasa | Vincristina | Aumenta la toxicidad |
| L-Asparaginasa | Prednisona | Posible aumento de efecto hiperglicémico |

Tabla 4.15 Interacciones farmacológicas con L-asparaginasa

| PREDNISONA | INTERACTUA CON: | MANIFESTACIÓN |
|------------|--|--|
| Prednisona | Paracetamol | Aumenta la toxicidad |
| Prednisona | Analgésicos no esteroideos | Aumenta riesgo de úlcera o hemorragia gastrointestinal |
| Prednisona | Andrógenos o esteroides anabólicos | Aumenta riesgo de edema |
| Prednisona | Anfotericina B | Hipokalemia severa |
| Prednisona | Anticoagulantes derivados de cumarina, heparin | Disminución del efecto anticuagulante |
| Prednisona | Anticonceptivos orales o estrógenos | Aumentan la vida media de los corticoides y por ende efectos tóxicos |
| Prednisona | Antidepresivos tricíclicos | Pueden exacerban perturbaciones mentales inducidas por corticoides. |
| Prednisona | Glucósidos digitálicos | Aumentan el riesgo de arritmias |
| Prednisona | Inmunosupresores | Aumenta el riesgo de infección y posibilidad de desarrollo de linfomas |
| Prednisona | Mexiletina | Acelera metabolismo de mexiletina y disminuye su concentración |

Tabla 4.16 Interacciones farmacológicas con Prednisona

| LEUCOVORINA | INTERACTUA CON: | MANIFESTACION |
|-------------|---|--|
| Leucovorina | Metotrexato | Antagonismo de efectos terapéuticos y tóxicos |
| Leucovorina | 5-Fluorouracilo | Aumenta el efecto farmacológico de 5-FU |
| Leucovorina | Antiepilépticos: fenobarbital, fenitoína, primidona | Leucovorina contrarresta los efectos antiepilépticos |

Tabla 4.17 Interacciones farmacológicas con Leucovorina

| DEXAMETASONA | INTERACTUA CON: | MANIFESTACIÓN |
|--------------|----------------------------------|---|
| Dexametasona | Paracetamol | Aumenta riesgo de hepatotoxicidad |
| Dexametasona | Antiinflamatorios no esteroideos | Aumenta riesgo de úlcera o hemorragia gastrointestinal |
| Dexametasona | Anfotericina B | Hipokalemia severa |
| Dexametasona | Antiácidos | Disminuye absorción de dexametasona |
| Dexametasona | Glucósidos digitálicos | Aumentan el riesgo de arritmias |
| Dexametasona | Mexiletina | Acelera metabolismo de mexiletina y disminuye de su concentración |
| Dexametasona | Vacunas de virus vivos | Se potencia la replicación de los virus de la vacuna |

Tabla 4.18 Interacciones farmacológicas con Dexametasona

| ETOPÓSIDO | INTERACTUA CON: | MANIFESTACIÓN |
|-----------|---|---|
| Etopósido | Carboplatino, ciclofosfamida, cisplatino, citarabina, dactinomicina, doxorubicina, mitomicina | Sinergismo potencial |
| Etopósido | Ciprofloxacina | Disminuyen las concentraciones plasmáticas de ciprofloxacina |
| Etopósido | Warfarina | Produce potencialización del efecto anticoagulante y aumento del tiempo de protombina |

Tabla 4.19 Interacciones farmacológicas con Etopósido

| Fármaco | Medicamento | Presentación | Precio * |
|------------------|-------------|-----------------------------|-------------|
| Metotrexato | Trixiem RU | Ampula 500 mg x 1 | \$ 560.00 |
| 5-Fluorouracilo | Fluorox | 250 mg/5ml Fco. Ampula x 10 | \$ 229.00 |
| 6-Mercaptopurina | Purinethol | Tabletas 50 mg x 30 | \$ 848.98 |
| Citarabina | Laracit | Fco Ampula 500 mg/10 ml | \$ 445.00 |
| Actinomicina D | AC-DE | Fco. Ampula 0.5 mg | \$ 140.00 |
| Bleomicina | Bleolem | Fco. Ampula 15 UI | \$ 456.00 |
| Daunorrubicina | Rubilem | Fco. Ampula 20 mg | \$ 167.00 |
| Ciclofosfamida | Ledoxina | Tabletas 50 mg x 50 | \$ 186.57 |
| Mecloretramina | Mustargen | Fco. Ampula 10 mg | \$ 57.84 |
| Vincristina | Citomid RU | Fco. Ampula 1 mg | \$ 119.00 |
| Vinblastina | Lemblastine | Fco. Ampula 10 mg | \$ 163.00 |
| L-asparaginasa | Leunase | Fco. Ampula 10000 UI | \$ 96.57 |
| Prednisona | Meticorten | Tabletas 50 mg x 50 | \$ 280.00 |
| Procarbina | Natulan | Cápsulas 50 mg x 20 | \$ 198.65 |
| Leucovorina | Dalisol | Ampolleta 15 mg/5ml x 5 | \$ 262.00 |
| Dexametasona | Decadronal | Fco. Ampula 8 mg | \$ 60.60 |
| Etopósido | Etopos | Fco. Ampula 100 mg | \$ 1,228.00 |

Tabla 4.20 Costos de los medicamentos utilizados en cáncer

* Estos precios fueron obtenidos directamente en los laboratorios farmacéuticos.

4.6 ELECCION DE LOS FÁRMACOS EN LA QUIMIOTERAPIA

Como regla general, los fármacos y la posología de elección de estos agentes en varios procesos malignos están cambiando continuamente, ya que constantemente hay información nueva procedente de ensayos controlados⁽¹⁹⁾

El énfasis actual en la quimioterapia del cáncer se centra en las combinaciones de fármacos, que tienen en cuenta la fase del ciclo celular afectado por cada fármaco y las acciones sinérgicas potenciales, en un intento de aumentar la eficacia y reducir la aparición de resistencia celular. Varias combinaciones de agentes múltiples han soportado el paso del tiempo y forman la base de la quimioterapia de varias enfermedades malignas. Algunos ejemplos se mencionan en la tabla 4.21.⁽¹⁹⁾

| SIGLAS | COMPONENTES | DOSIS/ CICLO | CICLOS TOTALES |
|-----------------|------------------------------------|-----------------|----------------|
| MOPP | Mecloretamina o Ciclofosfamida | 10 mg ó 1100 mg | 6 |
| | Oncovin (vincristina) | 2 mg | 6 |
| | Procarbaccina | 170 mg | 6 |
| | Prednisona | 60 mg | 6 |
| ABVD | Adriamicina = Doxorubicina | 10 mg | 6 |
| | Bleomicina | 18 UI | 6 |
| | Vinblastina | 18 mg | 6 |
| | DTIC (Dacarbaccina) | 600 mg | 6 |
| CHOP | Ciclofosfamida | 1100 mg | 6 |
| | Hidroxidaunorrubicina=doxorubicina | 8.5 UI | 6 |
| | Oncovin (vincristina) | 2 mg | 6 |
| | Prednisona | 12 mg | 6 |
| COMLA | Ciclofosfamida | 1100 mg | 3 |
| | Oncovin (vincristina) | 2 mg | 3 |
| | Metotrexato | 200 mg | 3 |
| | Leucovorina | 15 mg | 3 |
| | Ara-C (citarabina) | 170 mg | 3 |
| Promace-Cytabom | FASE A: Dexametasona | 12 mg | 3 |
| | Ciclofosfamida | 1100 mg | 3 |
| | Etopósido | 200 mg | 3 |
| | FASE B: Dexametasona | 12 mg | 3 |
| | Citarabina | 500 mg | 3 |
| | Vincristina | 2 mg | 3 |
| | Metotrexate | 200 mg | 3 |
| | Bleomicina | 8.5 UI | 3 |
| PVA | Prednisona | 12 mg | 6 |
| | Vincristina | 2 mg | 6 |
| | Asparaginasa | 10000 UI | 6 |
| DA | Daunorrubicina | 8.5 UI | 6 |
| | Citarabina | 150 mg | 6 |
| VAC (pulso) | Vincristina | 2 mg | 12 |
| | Actinomicina-D (dactinomicina) | 500 µg | 12 |
| | Ciclofosfamida | 1100 mg | 12 |

Tabla 4.21 Ejemplos de protocolos con varios agentes (19, 23,24, 32, 33,34)

4.6.1 Mecloretamina-Oncovin-Procarbacin-Prednisona (MOPP)

El protocolo con Mecloretamina (Mostaza nitrogenada), Oncovin (Vincristina), Procarbacin y Prednisona: (MOPP), ha sido considerado el programa de quimioterapia estándar.

Algunos de los riesgos que presenta es que puede causar esterilidad masculina, presentada en el 80 % de los pacientes; menopausia prematura y mielodisplasia (leucemia), especialmente cuando se usa en conjunto con radioterapia y en pacientes mayores de 40 años. También se puede mencionar la neuropatía periférica y constipación debido a la vincristina. (11)

Puede producir del 60% al 80% de remisión de pacientes no tratados previamente. Cerca del 20-40% de los pacientes que logran la remisión completa subsecuentemente recaen, y la reinstauración de MOPP u otro régimen quimioterapéutico puede producir una segunda remisión completa en 30 a 40% de los casos. (11,28)

| Reacciones adversas | Mec | Onc | Pred | Pro | Total |
|----------------------|-----|-----|------|-----|-------|
| Acné | | | x | | 1 |
| Alopecia | x | x | | x | 3 |
| Alucinaciones | | x | x | x | 3 |
| Amenorrea | | | x | | 1 |
| Anemia | x | | | x | 2 |
| Anorexia | x | x | | | 2 |
| Arritmias | | | x | | 1 |
| Artralgias | x | | | | 1 |
| Cefalea | x | x | | | 2 |
| Confusión | x | x | | | 2 |
| Crisis convulsivas | x | x | | | 2 |
| Debilidad /Cansancio | x | x | x | | 3 |
| Depresión | | | x | x | 2 |
| Derrame pleural | | | | x | 1 |
| Disnea | x | | | | 1 |
| Dolor de garganta | x | | | | 1 |
| Edemas | | x | | | 2 |
| Eritema | | | | x | 1 |
| Fibrosis pulmonar | x | | | | 1 |
| Fiebre | x | | | | 1 |

| Reacciones adversas | Mec | Onc | Pred | Pro | Total |
|--------------------------|-----|-----|------|-----|-------|
| Hematemesis | x | | | | 1 |
| Hematomas | | | x | | 1 |
| Hematuria | x | | | | 1 |
| Hemorragias | | | | x | 1 |
| Hipotensión | | | x | | 1 |
| Insomnio | | | | x | 1 |
| Insuficiencia Hepática | x | | | | 1 |
| Insuficiencia renal | x | | | | 1 |
| Leucopenia | x | x | x | x | 4 |
| Mareos | x | x | | | 2 |
| Megaloblastosis | x | | | | 1 |
| Micción dolorosa | | x | | | 1 |
| Náuseas | x | | x | x | 3 |
| Pancreatitis | | | x | | 1 |
| Reticulocitosis reducida | x | | | | 2 |
| Trombocitopenia | | x | | x | 2 |
| Úlcera péptica | | | x | | 1 |
| Urticaria | | | x | x | 2 |
| Visión borrosa | | x | x | | 2 |
| Vómitos | | | x | x | 2 |

64

Tabla 4.22 Reacciones adversas MOPP

| SIGLAS | COMPONENTES | DOSIS/ CICLO | CICLOS TOTALES | COSTO/CICLO |
|--------|--------------------------------|-----------------|-------------------|-------------|
| MOPP | Mecloretamina o Ciclofosfamida | 10 mg ó 1100 mg | 6 | \$ 57.84 |
| | Oncovin (vincristina) | 2 mg | 6 | \$ 238.00 |
| | Procarbacin | 170 mg | 6 | \$ 675.41 |
| | Prednisona | 60 mg | 6 | \$ 3.20 |

Costo total por ciclo: \$ 974.45

Costo total MOPP: \$ 5846.70

Tabla 4.23 Costo del tratamiento MOPP

4.6.2 Adriamicina-Bleomicina-Vinblastina-Dacarbacin (ABVD)

Para 1989, se desarrollo un nuevo protocolo, ABVD, que era tan efectivo como MOPP. La única diferencia que presentan estos protocolos es que el

ABVD no parece estar asociado con un riesgo a largo plazo de mielodisplasia-leucemia y puede no causar alteraciones en la fertilidad de los hombres. (11, 27)

Se recomienda tomar muchos líquidos ya que la adriamicina y la vinblastina pueden causar problemas de riñón.

Los riesgos a largo plazo según la NCI pueden ser: leucemia aguda después de 10 años con terapia ABVD en 1% de los pacientes (MOPP: 3% a 5-9 años de terapia), también se ha observado una mayor frecuencia de cáncer de pulmón, por lo que pacientes con remisión deben dejar de fumar por completo. La neuropatía periférica (temblor de manos y pies) puede disminuir con el tiempo. (27, 28)

| Reacciones adversas | Dau | Ble | Vinb | Proc | Total |
|--------------------------|-----|-----|------|------|-------|
| Alopecia | x | x | x | x | 4 |
| Alucinaciones | | | | x | 1 |
| Anemia | | | | x | 1 |
| Anorexia | x | x | | | 2 |
| Artralgias | | | x | | 1 |
| Cardiopatía irreversible | x | | | | 1 |
| Cefalea | | | x | | 1 |
| Confusión | | | x | | 1 |
| Depresión | | | | x | 1 |
| Derrame pleural | | | | x | 1 |
| Diarrea | x | | | | 1 |
| Dolor de garganta | | | x | | 1 |
| Edemas | | | x | | 1 |
| Eritema | | x | | x | 2 |
| Esofagitis | x | | | | 1 |
| Fiebre | x | | x | | 2 |
| Hematomas | | | x | | 1 |
| Hemorragias | | | x | x | 2 |
| Hepatotoxicidad | x | | | | 1 |
| Hiperuricemia | x | | x | | 2 |
| Insomnio | | | | x | 1 |
| Leucopenia | | | x | x | 2 |
| Mareos | | | x | | 1 |
| Mialgia | | | x | | 1 |
| Náuseas | x | x | x | x | 4 |
| Nefrototoxicidad | x | | | | 1 |
| Reacción anafilactoide | x | | | | 1 |
| Toxicidad pulmonar | | x | | | 1 |

| Reacciones adversas | Dau | Ble | Vinb | Proc | Total |
|---------------------|-----|-----|------|------|-------|
| Trombocitopenia | | | x | x | 2 |
| Urticaria | | | | x | 1 |
| Visión borrosa | | | x | | 1 |
| Vómitos | x | x | x | x | 4 |

48

Tabla 4.24 Reacciones adversas ABVD

| SIGLAS | COMPONENTES | DOSIS/ CICLO | CICLOS TALES | COSTO/CICLO |
|--------|----------------------------|--------------|-----------------|-------------|
| ABVD | Adriamicina o Doxorubicina | 10 mg | 6 | \$ 83.50 |
| | Bleomicina | 18 UI | 6 | \$ 547.20 |
| | Vinblastina | 18 mg | 6 | \$ 293.40 |
| | DTIC (Dacarbacina) | 600 mg | 6 | \$ 119.19 |

Costo total por ciclo: \$ 1043.29

Costo total ABVD: \$ 6259.74

Tabla 4.25 Costo del tratamiento ABVD

Se recomienda una terapia combinada, que consista en ciclos de 6 meses alternados de MOPP/ABVD seguido de radioterapia, se demostró que tiene una eficacia elevada para cualquier estadio de la enfermedad. A pesar de que la toxicidad aguda y crónica de este tratamiento es significativa, el pobre resultado con estas terapias por separado justifica los riesgos. (11,28,29,30)

4.6.3 Ciclofosfamida-Hidroxiadaurubicina-Oncovin-Prednisona (CHOP)

El esquema CHOP, constituido por Ciclofosfamida, doxorubicina, oncovin (vincristina) y prednisona, ha sido empleado principalmente para el tratamiento de linfomas. Es un esquema muy parecido a MOPP, intercambiando la procarbocina por doxorubicina, ambos fármacos poseen actividad inhibidora de la síntesis de DNA, RNA y proteínas y su mecanismo de acción es incierto. (17)

La ventaja que presenta sobre MOPP es la menor cantidad de reacciones adversas de cada uno de los fármacos involucrados, lo cual disminuye la posibilidad de adición de reacción adversa.

Después de 8 ciclos puede producir remisión completa aproximadamente en el 60% de los pacientes, y una remisión parcial en 6 %.

Cerca del 16 % de los pacientes que logran la remisión completa subsecuentemente recaen; el 68% de los pacientes logran alargar su vida en un año. (38)

| Reacciones adversas | Cic | Dau | Vinc | Pred | Total |
|--------------------------|-----|-----|------|------|-------|
| Alopecia | | x | x | | 2 |
| Alucinaciones | | | x | | 1 |
| Amenorrea | x | | | | 1 |
| Anorexia | | x | x | | 2 |
| Cardiopatía irreversible | | x | | | 1 |
| Cefalea | | | x | | 1 |
| Confusión | | | x | | 1 |
| Crisis convulsivas | | | x | | 1 |
| Debilidad / Cansancio | | | x | | 1 |
| Diarrea | | x | | | 1 |
| Dolor de garganta | x | | | | 1 |
| Edemas | | | x | | 1 |
| Esofagitis | | x | | | 1 |
| Fiebre | x | x | | | 2 |
| Hematomas | | | | x | 1 |
| Hepatotoxicidad | | x | | | 1 |
| Hiperuricemia | | x | | | 1 |
| Hipotensión | | | | x | 1 |
| Leucopenia | | | x | | 1 |
| Mareos | | | x | | 1 |
| Micción dolorosa | | | x | | 1 |
| Náuseas | | x | | x | 2 |
| Nefrotoxicidad | | x | | | 1 |
| Pancreatitis | | | | x | 1 |
| Reacción anafilactoide | | x | | | 1 |
| Trombocitopenia | | | x | | 1 |
| Úlcera péptica | | | | x | 1 |
| Urticaria | | | | x | 1 |
| Visión borrosa | | | x | x | 2 |
| Vómitos | | x | | x | 2 |

36

Tabla 4.26 Reacciones adversas CHOP

| SIGLAS | COMPONENTES | DOSIS/ CICLO | CICLOS TOTALES | COSTO/CICLO |
|--------|-------------------------------------|--------------|-------------------|-------------|
| CHOP | Ciclofosfamida | 1100 mg | 8 | \$ 82.09 |
| | Hidroxiadaunorrubicina ó Bleomicina | 8.5 UI | 8 | \$ 258.40 |
| | Oncovin (vincristina) | 2 mg | 8 | \$ 238.00 |
| | Prednisona | 12 mg | 8 | \$ 3.20 |

Costo total por ciclo: \$ 581.69

Costo total CHOP: \$ 4653.52

Tabla 4.27 Costo del tratamiento CHOP

4.6.4 Ciclofosfamida-Oncovin-Metotrexato-Leucovorina-Ara-C (COMLA)

Este esquema como es sugerido involucra fármacos con diferente mecanismo de acción: un agente alquilante, un inhibidor mitótico, dos antimetabolitos con diferente mecanismo y la leucovorina como rescate a las altas dosis de metotrexato.⁽¹⁷⁾

En un estudio con pacientes con sarcoma en etapa 3 ó 4 tratados con 3 ciclos de los 5 fármacos involucrados en el régimen COMLA (Ciclofosfamida, Oncovin, Metotrexato, Leucovorina y Ara-C), presentó una remisión completa en 53% de ellos y 35% una remisión parcial, un paciente que presentó remisión total, tuvo una recaída a los 7 meses y murió 2 meses después, el resto continuaron con una remisión inmanente por 55-65 meses. ⁽³⁹⁾

| Reacciones adversas | Cic | Vinc | Met | Leu | Cit | Total |
|-----------------------|-----|------|-----|-----|-----|-------|
| Alopecia | | x | x | | | 2 |
| Alucinaciones | | x | | | | 1 |
| Amenorrea | x | | | | | 1 |
| Anemia | | | x | | | 1 |
| Anorexia | | x | x | | | 2 |
| Artralgias | | | x | | | 1 |
| Cefalea | | x | x | | | 2 |
| Confusión | | x | x | | | 2 |
| Crisis convulsivas | | x | x | | | 2 |
| Debilidad / Cansancio | | x | x | | x | 3 |
| Disnea | | | x | | | 1 |

| Reacciones adversas | Cic | Vinc | Met | Leu | Cit | Total |
|--------------------------|-----|------|-----|-----|-----|-------|
| Dolor de garganta | x | | x | | | 2 |
| Edemas | | x | | | | 1 |
| Fibrosis pulmonar | | | x | | | 1 |
| Fiebre | x | | x | | | 2 |
| Hematemesis | | | x | | | 1 |
| Hematuria | | | x | | | 1 |
| Insuficiencia hepática | | | x | | x | 2 |
| Insuficiencia renal | | | x | | | 1 |
| Leucopenia | | x | x | | | 2 |
| Mareos | | x | x | | | 2 |
| Megaloblastosis | | | x | | x | 2 |
| Micción dolorosa | | x | | | | 1 |
| Náuseas | | | x | | | 1 |
| Reacción anafilactoide | | | | x | | 1 |
| Reticulocitosis reducida | | | x | | | 1 |
| Trombocitopenia | | x | | | x | 2 |
| Urticaria | | | | x | | 1 |
| Visión borrosa | | x | | | x | 2 |
| Vómitos | | | | | x | 1 |

45

Tabla 4.28 Reacciones adversas de COMLA

| SIGLAS | COMPONENTES | DOSIS/ CICLO | CICLOS TOTALES | COSTO/CICLO |
|--------|-----------------------|--------------|-------------------|-------------|
| COMLA | Ciclofosfamida | 1100 mg | 3 | \$ 82.09 |
| | Oncovin (vincristina) | 2 mg | 3 | \$ 238.00 |
| | Metotrexato | 200 mg | 3 | \$ 224.00 |
| | Leucovorina | 15 mg | 3 | \$ 262.00 |
| | Ara-C (citarabina) | 170 mg | 3 | \$ 151.30 |

Costo total por ciclo: \$ 957.39

Costo total COMLA: \$ 2872.17

Tabla 4.29 Costo del tratamiento con COMLA

4.6.5 PROMACE-CYTABOM

Este esquema involucra dos fases: en la primera fase combina un agente alquilante, un inhibidor mitótico y un corticoesteroide, que al parecer tiene poder para inhibir la transcripción. En la segunda fase combina el

corticoesteroide, con dos agentes alquilantes, un inhibidor mitótico y un antibiótico antineoplásico como es la bleomicina.

La completa remisión se ha presentado en alrededor del 74% de los pacientes con una duración media de continuación de tratamiento de dos años y medio, de los cuales sólo el 18% presentaron recaída. La supervivencia media se calcula en 4 años. Este tratamiento polifármaco representa una mejora sustancial en el tratamiento de pacientes con linfomas gravemente difusos. (41,42)

| Promace-Cytabom | Dex | Cic | Eto | Cit | Vinc | Met | Bleo | Total |
|-------------------------------|-----|-----|-----|-----|------|-----|------|-------|
| Alopecia | | | x | | x | x | x | 4 |
| Alucinaciones | X | | | | x | | | 2 |
| Amenorrea | | x | | | | | | 1 |
| Anemia | | | | | | x | | 1 |
| Anorexia | | | x | | x | x | x | 4 |
| Artralgias | | | | | | x | | 1 |
| Cefalea | | | | | x | x | | 2 |
| Confusión | X | | | | x | x | | 3 |
| Crisis convulsivas | | | | | x | x | | 2 |
| Debilidad / Cansancio | X | | x | x | x | x | | 5 |
| Depresión de factores de coag | X | | | | | | | 1 |
| Disminución plaquetaria | x | | | | | | | 1 |
| Disnea | | | | | | x | | 1 |
| Dolor de garganta | | x | | | | x | | 2 |
| Edemas | | | | | x | | | 1 |
| Eritema | | | | | | | x | 1 |
| Fibrosis pulmonar | | | | | | x | | 1 |
| Fiebre | | x | x | | | x | | 3 |
| Flebitis | | | x | | | | | 1 |
| Hematemesis | | | | | | x | | 1 |
| Hematomas | x | | x | | | | | 2 |
| Hematuria | | | | | | x | | 1 |
| Hemorragias | | | x | | | | | 1 |
| Hipertensión | x | | | | | | | 1 |
| Hipotensión | | | x | | | | | 1 |
| Insuficiencia hepática | | | | x | | x | | 2 |
| Insuficiencia renal | | | | | | x | | 1 |
| Leucopenia | | | x | | x | x | | 3 |
| Mareos | | | | | x | x | | 2 |
| Megaloblastosis | | | | x | | x | | 2 |
| Mialgia | x | | | | | | | 1 |

| Promace-Cytabom | Dex | Cic | Eto | Cit | Vinc | Met | Bleo | Total |
|--------------------------|-----|-----|-----|-----|------|-----|------|-------|
| Micción dolorosa | | | | | x | | | 1 |
| Náuseas | x | | x | | | x | x | 4 |
| Polidipsia | x | | | | | | | 1 |
| Psicosis | x | | | | | | | 1 |
| Reticulocitosis reducida | | | | | | x | | 1 |
| Toxicidad pulmonar | | | | | | | x | 1 |
| Trombocitopenia | | | x | x | x | | | 3 |
| Visión borrosa | x | | | x | x | | | 3 |
| Vómitos | x | | | x | | | | 2 |

72

Tabla 4.30 Reacciones adversas Promace-Cytabom

| SIGLAS | COMPONENTES | DOSIS/ CICLO | CICLOS TOTALES | COSTO/CICLO |
|-----------------|----------------------|--------------|-------------------|-------------|
| Promace-Cytabom | FASE A: Dexametasona | 12 mg | 3 | \$ 90.90 |
| | Ciclofosfamida | 1100 mg | 3 | \$ 82.09 |
| | Etopósido | 200 mg | 3 | \$ 147.36 |
| | FASE B: Dexametasona | 12 mg | 3 | \$ 90.90 |
| | Citarabina | 500 mg | 3 | \$ 445.00 |
| | Vincristina | 2 mg | 3 | \$ 238.00 |
| | Metotrexate | 200 mg | 3 | \$ 224.00 |
| | Bleomicina | 8.5 UI | 3 | \$ 258.40 |

Costo total por ciclo: \$ 1576.65

Costo total Promace-Cytabom: \$ 4729.95

Tabla 4.31 Costo del tratamiento con Promace-Cytabom

4.6.6 Prednisona-Vincristina-Asparaginasa (PVA)

Este esquema es muy peculiar, ya que debe emplearse en niños, esto es porque algunos tejidos (principalmente linfoblástico) tienen necesidad de L-asparagina para su crecimiento, la mayoría de los tejidos normales sintetizan la propia y la L-Asparaginasa es la enzima encargada de catalizar su hidrólisis formando así ácido aspártico y amoníaco, privando a las células malignas de un aminoácido esencial y de este modo causa la muerte de las células sin daño semejante de los tejidos normales. (45)

En un estudio realizado en Madrid, tratando a pacientes infantiles con LLA, empleando corticoides, vincristina y asparaginasa, se consiguió remitir la enfermedad en 95-98% de los niños en 4-6 semanas.(44)

| Reacciones adversas | Pred | Vinc | Asp | Total |
|--------------------------------------|------|------|-----|-------|
| Acné | x | | | 1 |
| Alopecia | | X | | 1 |
| Alucinaciones | x | X | | 2 |
| Amenorrea | x | | | 1 |
| Anorexia | | X | X | 2 |
| Arritmias | x | | | 1 |
| Aumento de amonio en sangre | | | X | 1 |
| Azoemia | | | X | 1 |
| Cefalea | | X | | 1 |
| Confusión | | X | | 1 |
| Crisis convulsivas | | X | | 1 |
| Debilidad / Cansancio | x | X | X | 3 |
| Depresión | x | | | 1 |
| Depresión de factores de coagulación | | | X | 1 |
| Dism albúmina sérica | | | X | 1 |
| Disminución plaquetaria | x | | | 1 |
| Edemas | | X | | 1 |
| Elevación de bilirrubinas | | | X | 1 |
| Elevación de fosfatasa alcalina | | | X | 1 |
| Eritema | | | X | 1 |
| Fiebre | | | X | 1 |
| Glucosuria | | | X | 1 |
| Hematomas | x | | X | 2 |
| Hepatotoxicidad | | | X | 1 |
| Hiperglucemia | | | X | 1 |
| Hipotensión | x | | | 1 |
| Insuficiencia renal | | | X | 1 |
| Leucopenia | | X | X | 2 |
| Mareos | | X | | 1 |
| Micción dolorosa | | X | | 1 |
| Náuseas | x | | X | 2 |
| Pancreatitis | x | | | 1 |
| Pérdida de peso | | | X | 1 |
| Trombocitopenia | | X | X | 2 |
| Úlcera péptica | x | | | 1 |
| Urticaria | x | | | 1 |
| Visión borrosa | x | X | | 2 |
| Vómitos | x | | X | 2 |

48

Tabla 4.32 Reacciones adversas con PVA

| SIGLAS | COMPONENTES | DÓSI/ CICLO | CICLOS TOTALES | COSTO/CICLO |
|--------|--------------|-------------|----------------|-------------|
| PVA | Prednisona | 12 mg | 6 | \$ 3.20 |
| | Vincristina | 2 mg | 6 | \$ 238.00 |
| | Asparaginasa | 10000 UI | 6 | \$ 96.57 |

Costo total por ciclo: \$ 337.77

Costo total PVA: \$ 2026.62

Tabla 4.33 Costo del tratamiento con PVA

4.6.7 Daunorrubicina-Ara-C (DA)

En 1969 Boiron y colaboradores refirieron un índice de respuesta completa del 55 %. La incorporación de daunorrubicina en esquemas parece ser beneficiosa, comparada con el esquema tradicional que incluye metotrexato, prednisona, vincristina y 6-mercaptopurina (POMP). Un estudio estableció que 45 mg/m² durante 3 días consecutivos de daunorrubicina, con 7 días de infusión continua de citarabina (100 mg/m²/día) es un buen tratamiento, principalmente para pacientes con LMA de reciente diagnóstico. También es de gran beneficio la inclusión de daunorrubicina, ya que la doxorubicina es causa de toxicidad gastrointestinal considerable.⁽⁴³⁾

| Reacciones adversas | Dau | Cit | Total |
|--------------------------|-----|-----|-------|
| Alopecia | x | | 1 |
| Anorexia | x | | 1 |
| Cardiopatía irreversible | x | | 1 |
| Debilidad/Cansancio | | x | 1 |
| Diarrea | x | | 1 |
| Esofagitis | x | | 1 |
| Fiebre | x | | 1 |
| Hepatotoxicidad | x | | 1 |
| Hiperuricemia | x | | 1 |
| Insuficiencia hepática | | x | 1 |
| Megaloblastosis | | x | 1 |
| Náuseas | x | | 1 |
| Nefrotoxicidad | x | | 1 |
| Reacción anafilactoide | x | | 1 |
| Trombocitopenia | | x | 1 |
| Visión borrosa | | x | 1 |
| Vómitos | x | x | 2 |

18

Tabla 4.34 Reacciones adversas con DA

| SIGLAS | COMPONENTES | DOSIS/ CICLO | CICLOS TOTALES | COSTO/CICLO |
|--------|---------------|--------------|-------------------|-------------|
| DA | Daunorubicina | 8.5 UI | 6 | \$ 167.00 |
| | Citarabina | 150 mg | 6 | \$ 133.50 |

Costo total por ciclo: \$ 300.5

Costo total DA: \$ 1803.00

Tabla 4.35 Costo del tratamiento con DA

En otro estudio con pacientes infantiles con leucemia mieloblástica aguda se logró una remisión completa en 80% de ellos, este fue realizado en el Hospital Materno Infantil Doce de Octubre en Madrid. (44)

4.6.8 Vincristina-Actinomicina D-Ciclofosfamida (VAC)

El tratamiento combinado de Vincristina, Actinomicina D y Ciclofosfamida, normalmente es utilizado después de la radioterapia. Los tumores densos generalmente responden rápido a este tratamiento, este esquema es aconsejado en niños con tumores sólidos. (40, 45)

Un estudio con 11 pacientes con sarcoma de Ewing, dio como resultado una remisión total de 64%, con una continuidad de 3-7 años de tratamiento. En el 82% de los pacientes se logró un control local a largo plazo. La extracción del tumor por procedimientos quirúrgicos no parece ser necesario, si se logra el control local con radioterapia y quimioterapia con VAC. (40)

| Reacciones adversas | Vinc | Act | Cic | Total |
|-----------------------|------|-----|-----|-------|
| Agranulocitosis | | x | | 1 |
| Alopecia | x | x | x | 3 |
| Alucinaciones | x | | | 1 |
| Amenorrea | | | x | 1 |
| Anorexia | x | | | 1 |
| Cefalea | x | | | 1 |
| Confusión | x | | | 1 |
| Crisis convulsivas | x | | | 1 |
| Debilidad / Cansancio | x | | | 1 |
| Diarrea | | x | | 1 |
| Dolor de garganta | | | x | 1 |

| Reacciones adversas | Vinc | Act | Cic | Total |
|------------------------|------|-----|-----|-------|
| Edemas | x | | | 1 |
| Eritema | | x | | 1 |
| Estomatitis | | x | | 1 |
| Fiebre | | x | x | 2 |
| Hipocalcemia | | x | | 1 |
| Insuficiencia hepática | | x | | 1 |
| Insuficiencia renal | | x | | 1 |
| Leucopenia | x | | | 1 |
| Mareos | x | | | 1 |
| Mialgia | | x | | 1 |
| Micción dolorosa | x | | | 1 |
| Náuseas | | x | | 1 |
| Nefrotoxicidad | | x | | 1 |
| Trombocitopenia | x | x | | 2 |
| Visión borrosa | x | | | 1 |
| Vómitos | | x | | 1 |

31

Tabla 4.36 Reacciones adversas con VAC

| SIGLAS | COMPONENTES | DOSIS/ CICLO | CICLOS | COSTO/CICLO |
|----------------|--------------------------------|--------------|---------|-------------|
| | | | TOTALES | |
| VAC (pulso) | Vincristina | 2 mg | 12 | \$ 238.00 |
| | Actinomicina-D (dactinomicina) | 500 µg | 12 | \$ 140.00 |
| | Ciclofosfamida | 1100 mg | 12 | \$ 82.09 |

Costo total por ciclo: \$ 460.09

Costo total VAC: \$ 5521.08

Tabla 4.37 Costo del tratamiento con VAC

Podemos resumir los datos anteriormente mencionados como se muestra en la tabla 4.38

| Protocolo | % Remisión completa | % Recaida | Costo/ciclo | Ciclos promedio | Costo total |
|-----------------|---------------------|-----------|-------------|-----------------|-------------|
| MOPP | 60-80 | 20-40 | \$974.45 | 6 | \$5,846.70 |
| ABVD | 60-80 | 20-40 | \$1,043.29 | 6 | \$6,259.74 |
| CHOP | 60 | 16 | \$581.69 | 8 | \$4,653.52 |
| COMLA | 53 | 9 | \$957.39 | 3 | \$2,872.17 |
| PROMACE-CYTABOM | 74 | 18 | \$1,576.65 | 6 | \$9,459.90 |
| PVA | 95-98 | | \$337.77 | 12 | \$4,053.24 |
| DA | 55 | | \$300.50 | 6 | \$1,803.00 |
| VAC | 64 | | \$460.09 | 12 | \$5,521.08 |

Tabla 4.38 Porcentaje de remisión y costos de diferentes protocolo

5. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Durante el desarrollo del presente trabajo se informó acerca de diferentes fármacos utilizados para el tratamiento de neoplasias, pero lo importante es conocer los protocolos o regímenes de tratamiento, ya que actualmente la terapia de combinación ha resultado ser la óptima.

Existen unos criterios importantes que se deben tomar en cuenta en las terapias de combinación, como son: incluir fármacos que son activos contra el tumor en cuestión, los fármacos incluidos deben poseer mecanismos diferentes de acción para minimizar la posibilidad de resistencia al fármaco, deben tener diferentes espectros de toxicidad clínica que permitan la administración de dosis completas, o casi completas, de cada uno de ellos y generalmente se busca que se pueda utilizar la combinación intensiva de fármacos en forma intermitente, en vez de hacerlo en forma continua. Todo esto permite alcanzar el máximo de destrucción de células tumorales, es mejor tolerado y al parecer origina menor inmunosupresión.

Muchos de los protocolos que se mencionaron en este trabajo presentan un alto grado de remisión total, pero de igual manera para realizar la elección se debe considerar que las reacciones adversas de cada fármaco son aditivas en estas combinaciones.

El protocolo que mayor porcentaje de remisión total presenta es el **PVA** con 95-98% después de 12 ciclos, pero generalmente es utilizado en niños recién diagnosticados, para una enfermedad avanzada no es muy indicado. Los medicamentos involucrados tienen gran cantidad de reacciones adversas, entre los más críticos se encuentra: hipotensión, micción dolorosa, pancreatitis, úlcera péptica, visión borrosa, amenorrea, arritmias, leucopenia, depresión de los factores de coagulación, hiperglucemia y elevación de fosfatasa alcalina, lo cual indica la presencia de necrosis celular. Es importante mencionar que los pacientes pueden permanecer en un estado de debilidad y cansancio constante, ya que los tres fármacos involucrados son causa de ello.

Considerando que el costo promedio de los esquemas anteriormente mencionados es de \$ 5058.67 M.N., podemos considerar que PVA con un costo

de \$ 4053.24 esta por debajo, a pesar de esto es el que mayor número de reacciones adversas presenta y por ende mayor número de complicaciones.

Promace-Cytabom es un esquema que con 2 fases alternas ha logrado tener un buen grado de remisión total (74%) y aunque MOPP y ABVD tienen porcentajes similares, el porcentaje de recaídas es menor, el alternar fármacos produce menor resistencia a ellos y mayor efectividad. La ventaja que tiene en cuanto a riesgos es que la mayoría de las reacciones que presentan los fármacos por separados no se repiten entre ellos, por lo que no hay sinergismo, las reacciones adversas que causan más de 3 fármacos son las normales de cualquier fármaco antineoplásico: náuseas, vómito, alopecia y fiebre. El costo de este esquema es muy elevado comparado con el resto, ya que es de \$ 9459.90 M.N., es decir, 87% más del promedio de los tratamientos analizados en el presente trabajo.

En el caso de **MOPP** y **ABVD**, son esquemas muy similares en cuanto a beneficio y recaídas, la diferencia está en la presencia de riesgos, ya que MOPP muy semejante a PVA presentan un gran número de reacciones adversas, MOPP puede causar amenorrea, infertilidad masculina, los 4 activos involucrados causan leucopenia, por lo que tiene gran probabilidad de presentarse una leucemia, ABVD puede llegar a presentar estos mismos riesgos pero en menor proporción, es por esto que se recomienda se den ciclos alternados de ambos para tener mejor eficacia, los riesgos que implica son justificados ya que la remisión aumenta de manera considerable. Los costos para ambos son parecidos \$5,846.70 y \$6,259.74 respectivamente, los cuales están por arriba de la media, pero este aumento es mínimo.

VAC es un esquema muy utilizado en tumores sólidos, presentando buena remisión, 64%, desgraciadamente no se obtuvo el valor de recaídas, pero la combinación de estos fármacos con mecanismo de acción diferente logra tener gran oportunidad para control local de los tumores, sus reacciones adversas son diferentes para cada activo, por lo que no son tan graves, las más importantes pueden ser la insuficiencia renal y hepática, que influyen en su metabolismo y excreción por lo que podría causar toxicidad, que no es muy

frecuente cuando se observa de cerca la dosis, es de los esquemas que menor número de riesgos representa. Su costo es de \$5521.08 que se encuentra dentro del promedio, ligeramente arriba, pero es considerable por el porcentaje de remisión que presenta y el bajo número de riesgos.

Un esquema que aunque no es el que mayor porcentaje de remisión total presenta (60%) pero si es el de menor número de reacciones adversas tiene es **CHOP**, considerando esto es muy buen tratamiento, este es muy similar a **MOPP** con la ventaja de que no presenta la probabilidad de infertilidad masculina, los riesgos son cardiopatía irreversible, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad, lo cual puede llegar a ser controlado si se tiene cuidado con las dosis administradas. También presenta una gran ventaja si consideramos que su costo es menor \$4653.52 y también se encuentra por debajo de la media de estos esquemas.

DA y **COMLA** son esquemas similares en cuanto a porcentaje de remisión total, ya que son de 55 y 53% respectivamente, la diferencia se encuentra en la cantidad de fármacos, combinaciones que aún con ésta han resultado ser muy efectivos, **COMLA** presenta un bajo porcentaje de recaídas, lo cual lo hace tener gran efectividad. De igual manera son de los que menor número de reacciones adversas tienen, las más críticas son: megaloblastosis, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad, los activos involucrados tienen distintas, por lo que no hay sinergismo de ellas. Son los dos esquemas más económicos \$1,803.00 y \$2872.17, el promedio de supervivencia con **COMLA** es de 5 años, para el caso de **DA** no se obtuvo el porcentaje de recaídas.

Como se observa cada uno de los tratamientos tiene sus riesgos y sus beneficios, pero es muy importante para la elección conocer el tipo de neoplasia que se presenta, estadio de la enfermedad, la edad, entre otros factores.

Cabe mencionar que los costos aquí mencionados son únicamente para los medicamentos utilizados de forma paliativa en la enfermedad, ya que el costo total de la enfermedad implica: gastos por estudios de gabinete, días de hospitalización y medicamentos para complicaciones principalmente. Como observamos, la terapia oncológica resulta ser elevada, por lo que gran parte de

la población en México queda en manos de la Seguridad Social, quienes desgraciadamente no aseguran la disponibilidad de estos medicamentos.

Es de gran importancia conocer los factores carcinogénicos ya que esto nos puede ayudar a prevenir, es decir tomar los cuidados necesario para evitar sustancias o factores que pueden ser el disparo de la enfermedad, es por eso que se utilizó un lenguaje fácilmente entendible con el fin de que esta información pueda ser utilizada para educación al paciente, a su familia y al público en general, ya que una de las obligaciones del farmacéutico es la educación sanitaria.

De igual manera es papel del farmacéutico informar acerca de medicamentos tanto a pacientes como al resto del equipo de salud, por lo que se desarrolló de manera amplia cada uno de los medicamentos para que, conociendo esta información se pueda minimizar reacciones adversas e interacciones farmacológicas y por ende aumentando la eficacia y ayudar a la elección del tratamiento adecuando las terapias y dando seguimiento a ellas de acuerdo a las necesidades individuales.

6. CONCLUSIONES

- En este trabajo se dió un amplio panorama de las neoplasias, considerado su: ciclo celular normal y factores carcinogénicos.
- Los fármacos utilizados en la actualidad son: antimetabolitos, antibióticos antineoplásicos, agentes alquilantes, inhibidores mitóticos y los agentes misceláneos, todos estos utilizados de forma paliativa en esta patología.
- No fue posible realizar una comparación riesgo-beneficio-costos, ya que los esquemas son utilizados en diferentes circunstancias.

GLOSARIO

Alopecia: Caída o pérdida de cabello.

Amenorrea: Ausencia anormal del flujo menstrual.

Amiloidosis: Depósito de una sustancia proteícea anormal (amiloide) entre las células en muchos tejidos y órganos corporales.

Ascitis: ver edema.

Azoemia: Concentración elevada de compuestos de nitrógeno no proteicos en sangre (Urea y/o creatinina).

Azoospermia: Completa ausencia de espermatozoides en el semen, lo cual significa infertilidad total.

Células somáticas: Todas las células a excepción de las reproductivas.

Citocinas: Proteínas o glucoproteínas, que intervienen en el intercambio de señales entre unas y otras células del sistema inmunitario.

Clonas: Un grupo de células derivadas de una sola.

Cromatina: Sustancia protoplásmica, la cual contiene la mayor parte del DNA dentro de la célula.

Cromosomas: Estructuras genéticas de células que contienen el ADN celular que lleva en su sucesión del nucleótido la serie lineal de genes.

Disnea: Dificultad para respirar.

Edema: Hinchazón producida por infiltración de serosidad en tejido celular.

Equimosis: Hematoma (moretón) subcutáneo grande (más de 1 cm de diámetro).

Espistaxis: Sangrado de nariz

Estroma: Componente básico de tumores, constituido por células no neoplásicas, derivado del huésped y formado por tejido conectivo, vasos sanguíneos y tal vez linfáticos, imprescindible para el crecimiento del tumor. Algunos tumores son clasificados según la riqueza del estroma, así el carcinoma con un gran desarrollo de estroma fuerte, recibe el calificativo de **escirro**. Si por el contrario tiene pobreza del estroma, se le califica como **medular** (blando).

Extravasación: Derrame de humores a través de una parte sólida del cuerpo.

Hematemesis: Vómito de sangre.

Hematuria: Presencia de sangre en orina.

Hiperplasia: Proliferación no neoplásica, caracterizada por el incremento en el número de células en un tejido u órgano.

Histolisis: Destrucción de tejidos.

Intratecal: Vía de administración que se lleva a cabo por medio de una aguja en el espacio que rodea la médula espinal.

Isquemia miocárdica: entendemos un déficit transitorio en la perfusión del flujo sanguíneo coronario de forma que el miocardio afecto responde con manifestaciones de tipo *bioquímico* (alteraciones de la bomba de Na/K^+), alteraciones de tipo *metabólico* (aeróbico/anaeróbico), de tipo *hemodinámico* (pérdida de la capacidad contráctil), de tipo *clínico* (angina), y finalmente de tipo *electrocardiográfico* (cambios en el ST-T).

Leucopenia: Recuento de leucocitos $< 4000 \text{ mm}^3$

Linf: Sustancia amarillenta o cíncolora, con glóbulos blancos e suspensión, que circula por los vasos linfáticos.

Miastenia: Trastorno neuromuscular caracterizada por debilidad y fatiga notoria de los músculos esqueléticos.

Neutropenia: recuento de granulocitos $< 1500 \text{ mm}^3$

Oncogen: gen que contribuye a la transformación neoplásica cuando se introduce en una célula normal.

Paliativo: Atenuante

Pancitopenia: Insuficiencia o supresión de las células madre que originan médula hipocelular, anemia, trombocitopenia y agranulocitosis.

Parénquima: Componente básico de todos los tumores, constituido por células transformadas o neoplásicas. Es del que deriva su conducta biológica. Todas estas células tienen caracteres comunes, pero hay una amplia gama de trastornos de la morfología y de la función.

Perfusión: Introducción lenta y continua de una sustancia medicamentosa o de sangre en un órgano.

Polidipsia: Secreción inadecuada de la hormona antidiurética

Posología: Indicación de la dosis en la toma de medicamentos.

Progenia: Descendencia

Psoriasis: Dermatitis caracterizada por la formación de escamas blanquecinas.

Reacción anafilactoide: Shock alérgico caracterizado por crisis respiratoria.

Trombocitopenia: Trastorno de la coagulación caracterizado por hemorragias espontáneas, tiempo de sangrado prolongado y tiempo de coagulación normal.

Urticaria: Erupción en la piel.

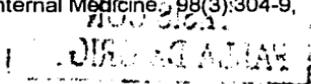
Virus oncogénicos: Algunas familias de virus capaces de disparar la transformación neoplásica en la células que infectan.

REFERENCIAS

1. Schwartzman, R., Cidlowski, J., (1993), Apoptosis: The biochemistry and molecular biology of programmed cell death, *Endoc Rev*, 14: 133-151.
2. Franks, L.M. and Teich, N.M., (1998), Introduction to the cellular and molecular biology of Cancer, 3rd ed. Oxford University Press, USA, 458 pp.
3. Hartwell, L., Kastan, M., (1994), Cell cycle control and cancer, *Science*, 266: 1821-1828
4. INEGI, SSA/DGEI, 1999.
5. Becker, Wayne M. Reece, Jane B. (1996) The world of cell, 3rd ed. The Benjamin/Cummings Publishing Company, USA. 897 pp
6. Guyton, Arthur C. (1984) Tratado de Fisiología Médica, 6^a ed. Nueva Editorial Interamericana, México, D.F. 1263 pp.
7. Kleinsmith, Lewis J., Kish, Valerie M. (1995) Principles of cell and molecular biology. 2nd. Ed. Harper Collins College Publishers, USA. 810 pp.
8. Pérez-Tamayo, Ruy. (1987) Introducción a la Patología: Mecanismos de la enfermedad 2^a. Ed. Editorial Médica Panamericana. México, 670 pp.
9. Farber, E. (1982) Chemical carcinogenesis. A biologic perspective. *Am. J. Pathology* 106: 271-296
10. Bouwell, R.K., (1974) The function and mechanism of promoters of carcinogenesis. *CRC Crit. Rev Toxicology* 2:419-443
11. American Cancer Society (1990) Cancer Manual, 8th. Ed. Massachusetts, 576 pp.
12. Turner, P.C. McLennan, A.G. (2000) Molecular Biology 2nd. Ed. UK 346 pp.
13. Pérez-Tamayo, Ruy. (1975) Patología molecular, subcelular y celular. Editorial Fournier México. 696 pp.
14. Márquez, M.H. (1994) Cáncer: Patogenia, invasión y metástasis, tratamiento con nucleótidos antisentido en un modelo in vivo. *Patología* 32: 143-153

15. Robbins, S.L. (1971) Basic Pathology 2nd Ed. U.S.A. 574 pp.
16. Fentanes de Torres, Elena (1990) Citología Clínica. 2^a. Ed. La Prensa Médica Mexicana S.A. de C.V. 227 pp.
17. P.R. Vademecum 2000.
18. Robbins, S.L. (1989) Patología Humana. 4^a. Ed. México. Nueva Editorial Interamericana (Mc Graw Hill) 798 pp.
19. Wesley G. Clark. (1992) Goth Farmacología Médica. 1^a. Ed. Mosby Division de Times Mirror de España. 832 pp.
20. Katzung, Bertram G. Farmacología Básica y Clínica. (1986) 2^a. Ed. Edit. El manual moderno. México. 919 pp.
21. Jeanne C. (1983), 2^a Ed. Introducción a la Farmacia Clínica. Editorial Harla. 521 pp.
22. Franco Merino, Fabiola. (2000) Trabajo de Seminario "Manejo Terapéutico en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda" FES Cuautitlán.
23. Olvera P. Ma. Isabel, Martínez A. Graciela. (1998) Tesis "Estudio de utilización de medicamentos citostáticos y concomitantes en el departamento de hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza" FES Cuautitlán.
24. Soto Valle, Fabiola (1998) Tesis "Estudio del costo-eficacia de las principales terapias de los padecimientos oncohematológicos en el departamento de hematología del Centro Médico La Raza" FES Cuautitlán.
25. Smith, Cedric M. Reynard, Alan M. (1993) Farmacología Editorial Médica Panamericana. Argentina. 1135 pp.
26. Mahan, K. (1998) Nutrición y Dietoterapia de Krause 9^a. Ed. Mc Graw Hill Interamericana. México 1207 pp.
27. http://www3.cancer.org/cancerinfo/load_cont.asp?st=wi&ct=1&language=spanish
28. <http://www.lymphomainfo.net/therapy/chemotherapy/abvd.html>
29. Longo, L.D. "Alternating MOPP and ABVD Chemotherapy Plus Mantle-Field Radiation Therapy in Patients With Massive Mediastinal Hodgkin's Disease" (1998) Journal of Clinical Oncology , Volume 15, Number 11

30. Rosenstein, E. (1994) Diccionario de Especialidades farmacéuticas. 40ª. Ed. Editorial PLM. México, D.F.
31. Hoover, J.E. (1975) Remington's Pharmaceutical Sciences. 15th Ed. Mack Publishing Co. 1964 pp
32. Restrepo A., Campuzano G. (1992) Hematología. 4ª. Ed. Editorial CIB. Colombia.
33. Litter, M. (1981) Compendio de Farmacología Editorial Ateneo. Argentina 932 pp.
34. Fisher, D.S., Knobs, M.T. (1989) The cancer chemotherapy handbook 2nd. Ed. Editotial Mosby.
35. Damarus, A. (1978) Medicina Interna 1ª. Ed. Editorial Marin. Barcelona, España. 1153 pp.
36. Loebel, S. Sprafto, G. (1994) Manual de Farmacología Tomo 1, 2, 3 y 4. 4ª. Ed. Editorial Limusa México, D.F. 892 pp.
37. Mc Van, B. (1995) Referencias Farmacéuticas 1ª. Ed. Editorial Manual Moderno. México D.F. 1635 pp.
38. Levine, A., MD. (2001) Non Hodgkins Linfoma: Monoclonal Mania, The beat goes on. 37th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology
39. Berd D. Cornog J. DeConti RC. Levitt M. Bertino JR. Long-term remission in diffuse histiocytic lymphoma treated with combination sequential chemotherapy. Cancer. 35(4):1050-4, 1975 Apr
40. Kinsella TJ. Triche TJ. Dickman PS. Costa J. Tepper JE. Glaubiger D. Extraskelatal Ewing's sarcoma: results of combined modality treatment. Journal of Clinical Oncology. 1(8):489-95, 1983 Aug.
41. Fisher RI, DeVita VT Jr, Hubbard SM, et.al. Randomized treatment of Pro-MACE-MOPP versus Pro-MACE-CytaBOM in previously untreated advanced stage diffuse aggressive lymphomas. Proc Am Soc Clin Oncol 3:242, 1984.
42. Fisher RI. DeVita VT Jr. Hubbard SM. Longo DL. Wesley R. Chabner BA. Young RC. Diffuse aggressive lymphomas: increased survival after alternating flexible sequences of proMACE and MOPP chemotherapy. Annals of Internal Medicine. 98(3):304-9,



43. <http://www.silcsalud.com/dato/dat023/01503010.htm>
44. <http://www.cancerinfantil.org/ponencias/jorn3.htm>
45. Goodman, L.S. Gilman, A. (1978) Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 5ª. Ed. Edit. Interamericana. México. 1412 pp.
46. Bevan, J.A. (1982) Fundamentos de Farmacología. 2ª. Ed. Editorial Harla. México, D.F. 825 pp.
47. Harper, H.A. (1976) Manual de Química Fisiológica. 5ª. Ed. Editorial El Manual Moderno. México, D.F. 653 pp.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**