

Fármacos antineoplásicos (y II)

Revisión

Tras describir los antineoplásicos que actúan sobre el ADN (véase la primera parte de este artículo en el número anterior de FARMACIA PROFESIONAL), las autoras pasan a revisar el resto de las opciones actualmente disponibles en terapia oncológica.

JUANA BENEDÍ, Prof. Titular de Farmacología. Facultad de Farmacia. UCM
M. ÁNGELES GÓMEZ DEL RÍO, Licenciada en Farmacia

En la segunda parte de esta revisión de antineoplásicos se consideran los siguientes grupos de medicamentos:

- Antineoplásicos que actúan sobre la mitosis sin afectar el ADN: antineoplásicos de origen vegetal (alcaloides de la vinca y taxanos).
- Antineoplásicos que actúan sobre factores extracelulares de división celular: a) antagonistas de estrógenos, b) antagonistas de andrógenos, c) progestágenos, d) interferones, y e) análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).
- Antineoplásicos que actúan sobre el sistema inmunitario: factor de necrosis tumoral, interleucinas, anticuerpos monoclonales, vacunas del bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

Antineoplásicos de origen vegetal

Integran este subgrupo los alcaloides de la vinca y los taxanos.

Alcaloides de la vinca

La *vinblastina* y la *vincristina* son alcaloides antitumorales que se extraen de la planta *Catharanthus rose*, conocida como vinca. La *vinblastina* es similar en su estructura y mecanismo de acción a la *vincristina*, pero su toxicidad y espectro de actividad son diferentes.

La *vincristina* y los demás alcaloides de la vinca ejercen sus efectos citotóxicos interfiriendo con los microtúbulos que forman los haces mitóticos durante la metafase, interrumpiendo así el ciclo celular. Estos alcaloides se unen a las subunidades a y b de la tubulina en la fase S del ciclo celular. Como consecuencia, la tubulina no puede polimerizarse para formar los microtúbulos que intervienen en varias funciones celulares, como la formación del huso mitótico, el desplaza-

miento de neurotransmisores a través de los axones, etc. Las estructuras microtubulares se agregan formando protofilamentos que experimentan una desintegración creciente.

Algunas de sus indicaciones son: linfomas (*vinblastina*, *vindesina*), leucemia (*vincristina*, *vindesina*), cáncer de mama (*vinblastina*, *vinorelbina*, *vindesina*) y cáncer de pulmón (*vincristina*, *vinorelbina*).

La *vincristina* es un fármaco extremadamente tóxico, con un índice terapéutico muy bajo. Durante el tratamiento con *vinblastina*, se deben monitorizar semanalmente los parámetros hematológicos (recuentos, fórmula, hemoglobina y hematócrito). La *vinblastina* está contraindicada en pacientes inmunodeprimidos y se debe utilizar con suma precaución en pacientes que hayan recibido radioterapia o corticoides. La administración intramuscular y subcutánea de la *vinblastina* está contraindicada, ya que produce grave necrosis de la piel y de los tejidos adyacentes. La *vinblastina* puede producir daños fetales e incluso la muerte y no debe ser administrada durante el embarazo. La *vinblastina* puede producir o exacerbar trastornos neurológicos, aunque en menor grado que la *vincristina*.

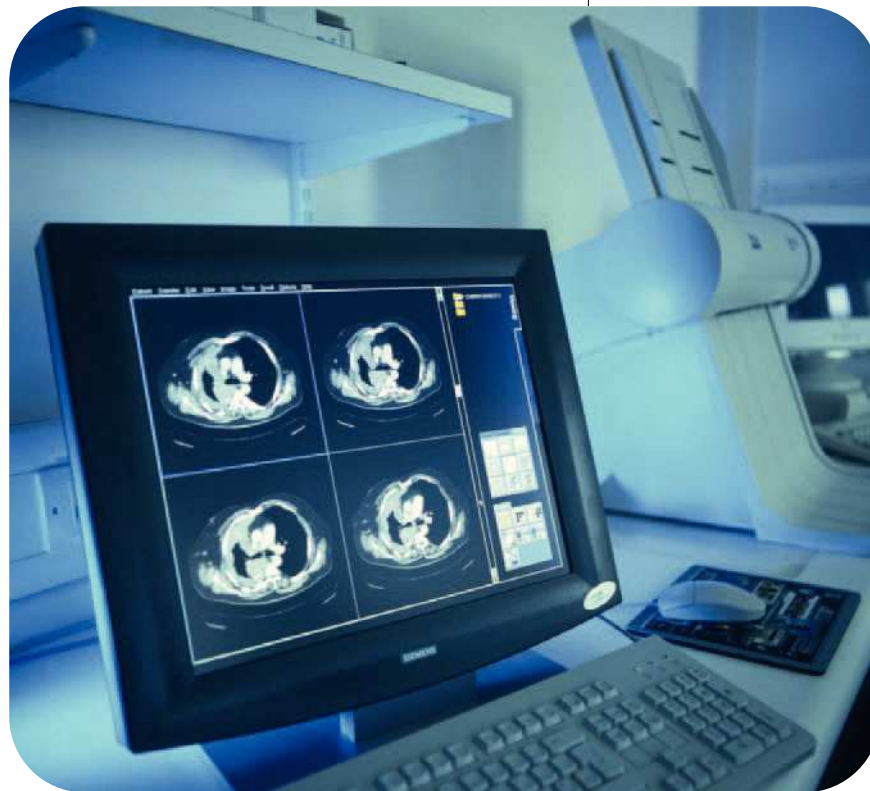
El factor limitante de la dosis de *vinblastina* es la mielosupresión, que ocasiona leucopenia, neutropenia y trombocitopenia y, ocasionalmente, anemia y pancitopenia. Usualmente, la *vinblastina* produce muchos menos efectos neurotóxicos que la *vincristina*. La *vinorelbina* es un derivado semisintético de la *vinblastina* y su espectro de toxicidad es similar al de los

otros alcaloides de la vinca; sin embargo, produce más neutropenia y menor neurotoxicidad. Las náuseas y vómitos asociados a la vinblastina son moderados. Otros efectos adversos sobre el tracto digestivo incluyen constipación, estomatitis y dolor abdominal. El íleo paralítico es menos frecuente con la vinblastina que con la vincristina.

Taxanos

Son los citostáticos más importantes de nueva adquisición, porque han mostrado un alto nivel de actividad antitumoral en el cáncer de mama. Su mecanismo de acción, al contrario que el de los derivados de la vinca, consiste en promover la formación de microtúbulos al unirse a la b-tubulina. Se forman estructuras microtubulares anómalas o excesivamente estables que no pueden participar en la mitosis. Este subgrupo incluye:

Paclitaxel. Se obtiene a partir de la corteza del tejo americano (*Taxus brevifolia*). Presenta una actividad antitumoral elevada en el cáncer de mama y en otras neoplasias (ovario, pulmón). Se administra sólo por vía intravenosa y es fundamental la utilización de premedicación para evitar reacciones de hipersensibilidad. Las dosis más comúnmente utilizadas oscilan entre 175-250 mg/m² en infusión de 1 a 3 h, cada 21 días, bien en regímenes de monoterapia o bien en combinación con otros citostáticos. En el último año se ha extendido la administración en esquemas semanales, a dosis de 75-90 mg/m², con el



mismo índice de respuestas y mejor tolerancia. A pesar de que el paclitaxel está autorizado por el Ministerio de Sanidad para el tratamiento de mujeres afectadas de un cáncer de mama resistente a las antraciclinas, el nivel de actividad detectado en distintos estudios fase II en combinación con antraciclinas como terapia de primera línea en cáncer metastásico hace augurar un futuro posicionamiento como tratamiento de primera línea. La mielosupresión es la toxicidad limitante de la dosis. El nadir de neutropenia ocurre entre los 7 y los 14 días. Otros efectos secundarios son neurotoxicidad, mialgias, arritmias cardíacas e hipotensión. La alopecia ocurre casi en el 100% de los pacientes y suele ser universal.

Docetaxel. Es un derivado semisintético extraído del tejo europeo (*Ta-*

xus baccata), que también ha mostrado inducir un alto índice de respuestas en el cáncer de mama diseminado. Se administra a dosis de 100 mg/m² en infusión de 1 h, o bien de 75 mg/m² cuando se combina con otros citostáticos. A diferencia del paclitaxel, el docetaxel puede administrarse en una infusión corta y carece de menor riesgo de reacciones de hipersensibilidad, pero por el contrario puede ser más mielotóxico, y puede producir un síndrome de retención hidrosalina cuando se administran dosis iguales o superiores a 400 mg/m². Este fenómeno se puede prevenir si se administra dexametasona a dosis de 8-12 mg/8 h antes de la infusión y se prosigue con 4 mg/12 h durante dos o tres días más. Uno de los efectos más tóxicos es la astenia, que se produce casi en el 70% de los pacientes.

Antineoplásicos que actúan sobre factores extracelulares de división celular

La terapia hormonal, en general, ejerce una inhibición de la proliferación tumoral mediante una reducción de la tasa de hormonas estimulantes circulantes o por actuación sobre los receptores hormonales específicos. Este grupo incluye:

Antagonistas de estrógenos

En esta categoría se enmarcan los antiestrógenos, los antagonistas de andrógenos, los progestágenos, los interferones y los análogos de la LHRH.

Antiestrógenos. Los antiestrógenos bloquean de forma competitiva la unión del estradiol al receptor nuclear estrogénico. Según el órgano en el que actúen, los antiestrógenos pueden ejercer un efecto antagonista o agonista parcial. En este grupo están presentes:

– *Tamoxifeno.* Es un análogo estructural del estradiol y un antagonista de los receptores estrogénicos de la mama y del útero. Se une al receptor produciendo en él un cambio de configuración y altera los procesos de proliferación en el ADN. Se administra por vía oral diaria a las dosis de 20 mg. Dosis mayores no consiguen más eficacia y añaden más toxicidad. Debido a su efecto agonista parcial sobre el sistema cardiovascular y óseo, se ha descrito un aumento del colesterol HDL, disminución del colesterol LDL, reducción de la actividad de la antitrombina III e inhibición de prostaglandinas implicadas en la reabsorción ósea como consecuencia del tratamiento. En el cáncer de mama es eficaz como adyuvante para el control de las recidivas tumorales y también en la profilaxis en pacientes con alto riesgo de desarrollar neoplasia de mama y en el tratamiento de las pacientes con cáncer metastático y receptores positivos en el tumor. Actualmente, el tamoxifeno es el tratamiento endocrino de elección en los protocolos de cáncer de mama. Los efectos secundarios incluyen fatiga, trastornos vasomotores, insomnio, cefaleas, depresión, do-

lor óseo o musculoesquelético, retención de líquidos, náuseas, vómitos, diarrea, leucopenia, etc.

– *Otros moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM).* Son compuestos con un efecto antagonista estrogénico a nivel mamario y uterino, y agonista parcial en hueso e hígado. Este hecho hace que también sean beneficiosos en el tratamiento y la prevención de la osteoporosis, así como en la prevención del Alzheimer. Destacan:

a) *Toremifeno.* Tiene un perfil similar al del tamoxifeno pero un mayor coste, por lo que su utilización es escasa (indicado en el cáncer de mama metastático en mujeres posmenopáusicas). Los efectos secundarios incluyen náuseas, vómitos y malestar.

b) *Raloxifeno.* De reciente introducción para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Se ha observado que, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y sin historia previa de cáncer de mama, el tratamiento con raloxifeno durante 3 años disminuye el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, no está aprobada su indicación como prevención del cáncer de mama en mujeres de riesgo.

c) *Antiestrógenos puros.* Presentan un efecto antagonista estrogénico puro. Los compuestos actualmente en desarrollo han demostrado su capacidad de inhibir el crecimiento de líneas celulares con resistencia adquirida al tamoxifeno. Las ventajas clínicas de los antiestrógenos puros son el bloqueo hormonal completo, que conlleva una rápida y duradera remisión tumoral. Sin embargo, los efectos secundarios potenciales a largo plazo (osteoporosis y alteraciones en el perfil lipídico) limitan su desarrollo.

Inhibidores de la aromatasa. Se pueden clasificar, a su vez, según sus características bioquímicas, en dos clases:

– *Esteroides:* formestano y exemestano.

– *No esteroideos:* análogos de la aminoglutetimida y del grupo imidazol (fadrozol) o triazol (letrozol, vorozol, anastrozol).

La *aminoglutetimida* y la *testolactona* se pueden considerar como los inhibidores de la aromatasa de primera ge-

neración. Se ha demostrado que la aminoglutetimida inhibe la conversión de los andrógenos circulantes en estrógenos, y se introdujo el concepto de inhibición de la aromatasa como tratamiento del cáncer de mama en la mujer menopáusica. Los *nuevos inhibidores de la aromatasa* son una opción terapéutica con una buena tolerancia, alta efectividad y especificidad en las recidivas y en los casos de tumores resistentes al tratamiento con tamoxifeno. Los andrógenos circulantes, especialmente la androstendiona y, en menor medida, la testosterona, se convierten en estrona y estradiol respectivamente, mediante una reacción denominada aromatización (formación de un anillo aromático en el núcleo A). En las mujeres menopáusicas la fuente principal de androstendiona, el precursor de los estrógenos, es la glándula suprarrenal. Este andrógeno débil pasa a la circulación y se transforma en estradiol en el tejido adiposo, músculo, piel, hígado, e incluso en cánceres mamaros en las propias células tumorales. Los modernos inhibidores de la aromatasa actúan bloqueando la conversión esteroide en los tejidos periféricos, ejercen poco efecto sobre el tejido ovárico y han demostrado su efectividad y baja toxicidad como tratamiento de segunda línea del cáncer de mama avanzado de la mujer menopáusica. El empleo de inhibidores de la aromatasa como hormonoterapia de primera línea no está justificado, ya que los antiestrógenos son el tratamiento de elección.

Antagonistas de andrógenos

La mayoría son progestágenos que ejercen su acción antiandrogénica por un doble mecanismo: inhibición del receptor de andrógenos y supresión de la producción de gonadotropinas por retroalimentación negativa, lo que a su vez inhibe la producción de andrógenos. Se conocen dos tipos de fármacos antiandrogénicos: a) *antiandrógenos esteroideos*, que por sus acciones progestacionales también actúan suprimiendo las gonadotropinas y, por tanto, disminuyen la testosterona plasmática (ciproterona), y b) *antiandrógenos no esteroideos* (antiandrógenos puros), que se unen de forma selectiva al receptor para andrógenos impidiendo su función de proliferación so-



bre el núcleo de la célula y no presentan efecto antigonadotrófico (flutamida, bicalutamida).

Las acciones de la *ciproterona* dependen tanto de la supresión de la producción de testosterona como de la interferencia con el efecto androgénico. La dosis usual en el cáncer de próstata avanzado es de 200 a 300 mg por día en 2-3 tomas. Como efectos adversos destacan: insuficiencia cardíaca congestiva y accidentes cerebrovasculares con altas dosis, aumento de las transaminasas plasmáticas, hepatitis, hepatotoxicidad, ginecomastia, elevación del colesterol LDL.

La *flutamida* es el antiandrógeno más utilizado. Se emplea vía oral a dosis de 250 mg/8 h. Se tolera bien y permite conservar en muchos casos la potencia sexual, por la elevación de la testosterona. Los principales efectos secundarios son mastodinia y ginecomastia, sofocos, diarrea y dolor abdominal tipo cólico. Se utiliza en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico, en el bloqueo androgénico completo.

La *bicalutamida* se administra por vía oral a dosis de 50 mg diarios. Los

efectos secundarios son superponibles a los del anterior, aunque con este fármaco se han descrito cuadros de dolor torácico de perfil cardioisquémico y diarrea. También está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico con bloqueo androgénico completo.

Progestágenos

En la mujer presentan una acción antiestrogénica mediante dos mecanismos: inhiben la secreción de estrógenos a nivel hipotalámico-hipofisario y contrarrestan el estímulo proliferativo de los estrógenos a nivel celular. En el hombre, la acción inhibidora de la testosterona se debe, básicamente, al primero de los mecanismos citados.

La *medroxiprogesterona* se ha utilizado en el cáncer de mama y de endometrio, y también en el cáncer de próstata y renal. Dosis superiores a 1.000 mg/día añaden toxicidad sin beneficio clínico. Produce importantes efectos secundarios, como ganancia ponderal, cara de luna llena, hipersudoración, hipertensión y retención hídrica.

El *megestrol*, más utilizado que la medroxiprogesterona en el cáncer de mama y de próstata, en parte por la menor incidencia de efectos adversos, ha sido desplazado en la actualidad por los inhibidores de la aromatasas. Se utiliza contra la caquexia tumoral por su efecto de ganancia de apetito y peso.

Interferones

Los interferones reaccionan con receptores de la membrana celular y el efecto farmacológico tiene lugar en el núcleo. Inducen, mediante un mecanismo intermedio, la expresión de determinados genes, con la correspondiente síntesis de proteínas, y la represión de otros.

Se distinguen tres tipos de interferones según el lugar de producción en el organismo y las técnicas antigénicas de identificación: interferón α , interferón β e interferón γ . El *interferón α* es el más ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer.

El interferón α -2 α está indicado en: sarcoma de Kaposi asintomático progresivo asociado a sida, leucemia mieloide crónica y linfoma cutáneo de células T. El principal inconveniente de este fármaco es su importante toxicidad, siendo habitual la aparición de un síndrome pseudogripal, alopecia parcial, alteraciones del gusto y trastornos depresivos.

En estudios clínicos se está explorando la combinación del interferón α con otros modificadores de la respuesta biológica o con quimioterapia para tratar diversos cánceres.

Análogos de la LHRH

Los análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) producen en una primera fase un aumento de la secreción de gonadotropinas, pero el tratamiento continuado induce un estado refractario al posterior estímulo, que se traduce en un descenso muy pronunciado de los niveles de la hormona folículoestimulante (FSH) y de la hormona luteinizante (LH) y, como consecuencia, de la producción de testosterona en el hombre y de estrógenos en la mujer. Se utilizan en el cáncer de mama y en el cáncer de próstata, y producen una castración química reversible.

Hay 4 fármacos con indicaciones y toxicidades similares: *buserelina*, *goserelina*, *leuprorelina* y *triptorelina*. Se utilizan en forma de liberación lenta cada 4 semanas. La vía de administración empleada es la subcutánea para los 2 primeros, y la intramuscular para los otros 2 fármacos. En la mujer producen sofocos y pérdida de la menstruación, y pueden aumentar la retención hídrica. En el hombre producen pérdida de la libido e impotencia reversible.

Antineoplásicos que actúan sobre el sistema inmunitario

En este grupo se encuadran el factor de necrosis tumoral (TNF), las interleucinas, los anticuerpos monoclonales y la vacuna BCG.

Factor de necrosis tumoral

La *tasonermina* es la forma recombinante del factor de necrosis tumoral α . Aunque existen muchas expectativas acerca del potencial antineoplásico de esta citosina, su potente toxicidad impide, hasta el momento, su empleo sistemático.

La *tasonermina* está indicada como coadyuvante en la cirugía para la extirpación posterior del tumor, con el fin de evitar o retrasar la amputación o como medida paliativa, en caso de sarcoma de tejidos blandos inextirpable de las extremidades, utilizado en asociación con melfalán por perfusión regional arterial con hipertermia moderada.

Interleucinas

Se han identificado numerosas interleucinas en el organismo, pero la *interleucina-2 (IL-2 o aldesleucina)* ha sido la que se ha estudiado con mayor amplitud en el tratamiento del cáncer. La IL-2 es una linfocina con estructura glucoproteica, capaz de inducir la proliferación y diferenciación de los linfocitos T, así como activar otros mediadores de la respuesta inmune como las células citotóxicas (*natural killer*, NK). El efecto antitumoral es debido a una activación de la histólisis de las células tumorales inducida por células, así como a una activación de

la liberación de citocinas que pueden destruir el tejido neoplásico. Está indicada en el cáncer metastático de riñón. El principal inconveniente de este fármaco es su elevada toxicidad (estornudos, prurito, náuseas, vómitos y diarreas, hipotensión, desorientación, distrés respiratorio, muerte), que se relaciona directamente con la posología.

Anticuerpos monoclonales

Los investigadores están examinando formas de crear anticuerpos monoclonales específicos de los antígenos que se encuentran en la superficie de varias células cancerosas. Estos anticuerpos inhiben factores de proliferación y transducción de señales. Algunos llevan incorporado en su molécula un fármaco con capacidad radiactiva o productos altamente nocivos para la célula (inmunotoxinas).

El *rituximab* se une específicamente al antígeno de membrana CD20, una fosfoproteína no glucosilada, localizada en los linfocitos pre-B y B maduros. El antígeno se expresa en más del 95% de todos los linfomas no Hodgkin de células B. Está indicado en el linfoma folicular de estadio III-IV, en quimiorresistentes o que están en su segunda o subsiguiente recaída tras quimioterapia; en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkiniano difuso de células B grandes CD20 positivas.

El *trastuzumab* es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2). La sobreexpresión de HER-2 se observa en el 20-30% de los cánceres de mama primarios. Trastuzumab ha demostrado que inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER-2. Está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático cuyos tumores sobreexpresan HER-2.

El *alemtuzumab* es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG 1k que es capaz de reconocer el antígeno humano CD52, una glucoproteína de membrana que se expresa prácticamente en el 100% de los casos de leucemia linfocítica crónica, así como en la mayoría de los casos de linfomas

no Hodgkin. Tras su unión altamente selectiva a los receptores CD52, el *alemtuzumab* es capaz de provocar la lisis de las células implicadas. Está indicado en la leucemia linfocítica crónica.

Vacuna BCG

Se están desarrollando vacunas que puedan estimular el sistema inmunitario del paciente a que reconozca las células cancerosas. Estas vacunas se han diseñado para tratar un cáncer ya existente (vacuna terapéutica) o para evitar la evolución del mismo (vacuna profiláctica). Estas vacunas pueden ayudar a frenar el crecimiento de tumores, a impedir que el cáncer recurra o a eliminar las células cancerosas que no se destruyeron con los tratamientos anteriores.

La vacuna BCG (*Mycobacterium bovis*, cepa Connaught del *Bacillus Calmette-Guérin*) está indicada en el tratamiento del carcinoma superficial de células transicionales y del carcinoma *in situ* de la vejiga urinaria mediante instilaciones intravesicales. El producto liofilizado de bacterias en suspensión concentrada promueve una reacción inflamatoria local con infiltración histiocítica y leucocítica en la vejiga urinaria. Los efectos inflamatorios locales están asociados con una eliminación o reducción aparente de las lesiones cancerosas superficiales de la vejiga. □

Bibliografía general

- Abad F, Novalbos J, López Rodríguez R, Martínez Sancho E. Nuevas herramientas farmacogenéticas contra el cáncer. Prescripción de fármacos. 2004;10(7):50-2.
- Buzdar A. Advances in endocrine treatments for postmenopausal women with metastatic and early breast cancer. *The Oncologist*. 2003; 8:335-41.
- Formulario modelo de la OMS 2004. Sección 8: Antineoplásicos, inmunosupresores y fármacos utilizados en los cuidados paliativos.
- Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Morro MA, Velázquez: Farmacología Básica y Clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005.
- Redondo A, Sereno M, González M. Terapéutica anticancerosa. En: Avances en Farmacología del aparato digestivo y oncología. Módulo V. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España; 2004. p. 247-312.