



# T75.- FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

## 1.- DEFINICIÓN

Fármacos que se utilizan para el tratamiento (curativo o paliativo) de los procesos tumorales. Se pueden utilizar solos o como tratamiento coadyuvante de la cirugía o la radioterapia.

## 2.- FACTORES A TENER EN CUENTA A LA HORA DE ADMINISTRAR UN ANTINEOPLÁSICO

### 2.1. Ciclo celular

**2.2. Toxicidad general:** Estos fármacos son citotóxicos, y por tanto, van a afectar también a todas aquellas células que se encuentran en proceso de división celular produciendo:

- Mielotoxicidad
- Mala cicatrización de heridas
- Retraso crecimiento en niños
- Esterilidad
- Teratogenicidad
- Alopecia
- Mutagenicidad y carcinogenicidad
- Alteraciones gastrointestinales

Además, hay efectos tóxicos característicos de determinados fármacos

### 2.3. Resistencia (natural o adquirida)

- Modificación de las características de la proteína diana
- Aumento del proceso de inactivación farmacológica
- Disminución de los mecanismos de penetración del fármaco
- Incremento de los mecanismos de salida o expulsión
- Aumento en la velocidad de reparación del DNA alterado
- Resistencia múltiple a varios fármacos: expresión excesiva de una bomba de salida general de fármacos (glucoproteína P)

## 3.- CLASIFICACIÓN

**ANTIMETABOLITOS:** *Antagonistas del folato* (Metotrexato), *análogos pirimidínicos* (5-Fluorouracilo, citarabina), *análogos púricos* (6-mercaptopurina).

**ANTIBIÓTICOS:** Actinomicina D, *antraciclinas* (Doxorrubicina y daunorrubicina), Bleomicina,

mitomicina C.

**AGENTES ALQUILANTES:** *Mostazas nitrogenadas* (mecloretamina, ciclofosfamida, estramustina, melfalán), *nitrosoureas* (carmustina, lomustina).

**INHIBIDORES DE LOS MICROTÚBULOS:** *Alcaloides de la vinca* (vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina), *Taxanos* (paclitaxel o taxol).

### **HORMONAS ESTEROIDEAS y SUS ANTAGONISTAS**

**OTROS:** Cisplatino y carboplatino, etopósido y tenipósido, procarbazona, L-asparaginasa.

## **4.- ANTIMETABOLITOS**

Interfieren con la biodisponibilidad normal de los precursores de los nucleótidos de purina o pirimidina. Son específicos de la fase S del ciclo celular.

### **Metotrexato**

- Inhibe la dihidrofolato reductasa.
- Efectos adversos específicos: nefrotoxicidad a dosis altas, toxicidad pulmonar en niños y neurotoxicidad tras la administración intratecal.
- Se emplea en el tratamiento de linfomas en terapia combinada o a dosis elevadas, en cuyo caso se efectúa una terapia de "rescate" con ác. folínico.

### **5- Fluorouracilo**

- Se convierte en un nucleótido fraudulento (5-FdUMP), que interactúa con la timidilato sintetasa, originando depleción de d-TMP, necesario para la síntesis de DNA y el crecimiento celular. Además puede interferir con el procesamiento del RNA.
- Efectos adversos: mielotoxicidad y alteraciones de la consciencia a dosis altas.
- Se incrementa su efectividad si se administra previamente metotrexato.

### **Arabinósido de citosina** (citarabina o Ara-C)

- Análogo natural de la 2'-desoxicitidina que se transforma intracelularmente en ara-CTP, el cual inhibe competitivamente la DNA-polimerasa e inhibe la elongación de DNA.
- Se degrada a nivel gastrointestinal, por lo que se administra vía i.v. o intratecal
- Potente mielosupresor.

### **6- Mercaptopurina**

- Análogo de la hipoxantina que se convierte en el nucleótido fraudulento T-IMP, que: 1) inhibe la síntesis "de novo" de purinas, 2) inhibe la síntesis de AMP y XMP, y 3) puede incorporarse al RNA y DNA.
- Su absorción oral es incompleta y se metaboliza por la xantina oxidasa (posible interacción con alopurinol).

## **5.- ANTIBIÓTICOS**

### **Actinomicina D**

- Se une a la doble hélice del DNA e impide la transcripción; además, produce roturas de

- DNA, probablemente por su acción sobre la topoisomerasa II.
- Es muy potente y produce una importante mielosupresión

**Antraciclinas:** Doxorubicina y daunorrubicina

- Producen rotura del DNA por generación de radicales libres o por su acción sobre la topoisomerasa II.
- Su utilidad clínica queda limitada por la cardiotoxicidad (irreversible) que producen.
- Análogos menos cardiotóxicos: epirubicina y mitoxantrona

**Bleomicinas**

- Se une al DNA, generando radicales libres que producen rotura del DNA.
- Eficaz frente a tumores de células germinativas de testículos y ovarios.
- Origina una importante toxicidad cutánea y toxicidad pulmonar.

## 6.- AGENTES ALQUILANTES

- Forman enlaces covalentes con grupos nucleofílicos del DNA, impidiendo su replicación.
- Provocan importante mielosupresión y alteraciones gastrointestinales; el uso prolongado puede deprimir la gametogénesis, sobre todo en hombres. Son teratogénicos en el primer trimestre de embarazo.

**Mostazas nitrogenadas:** *mecloretamina, ciclofosfamida e ifosfamida, estramustina, melfalán*

- Ciclofosfamida es el más utilizado. Es un profármaco que se metaboliza por el citocromo P450 a fosforamida (molécula citotóxica) y acroleína (molécula tóxica que origina cistitis hemorrágica). Tiene importantes efectos sobre los linfocitos, y puede administrarse vía oral.

**Nitrosoureas:** *Carmustina y lomustina*

- Son liposolubles, por tanto atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que se usan para tratar tumores cerebrales.
- Producen un importante efecto acumulativo depresor de la médula ósea.

## 7.- INHIBIDORES DE LOS MICROTÚBULOS

**Alcaloides de la vinca:** *Vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina*

- Se unen a la tubulina y bloquean su capacidad de polimerizarse en microtúbulos, por lo que se detiene la división celular.
- Relativamente poco tóxicos sobre la médula ósea; vincristina es neurotóxico.

**Taxanos:** *paclitaxel (taxol)*

- Se unen a la tubulina favoreciendo la polimerización en microtúbulos estables pero poco funcionales, deteniéndose la división celular.
- Efectos tóxicos sobre la médula ósea que son menores si se emplea con factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocitos, en cuyo caso el factor limitante de la dosis administrada es la aparición de neuropatía periférica.

## 8.- HORMONAS ESTEROIDEAS Y SUS ANTAGONISTAS

Los tumores que son sensibles a hormonas esteroideas pueden ser: 1) tumores que responden al tratamiento con hormonas: tras el tratamiento con una hormona específica, el tumor puede regresar; 2) dependiente de hormonas, de tal manera que la eliminación del estímulo hormonal puede originar regresión del tumor, o 3) ambos.

### **Corticoides suprarrenales: *prednisona***

- Inhibe la proliferación leucocitaria, por lo que se usan para tratar leucemias y linfomas

### **Antiestrógenos: *Tamoxifeno***

- Suprime los efectos promotores del crecimiento de los estrógenos.  
- Se utiliza para el tratamiento del cáncer de mama estrógeno-dependiente. También puede usarse de forma preventiva.

### **Estrógenos: *etinil estradiol y dietilestilbestrol***

- Se utilizan para el tratamiento del cáncer de próstata por su capacidad para inhibir el crecimiento del tejido prostático.

### **Aminoglutetimida**

- Inhibe la síntesis de cortisol por bloquear la conversión de colesterol en pregnenolona; también inhibe la aromatasa responsable de la síntesis de estrógeno a partir de androstenediona.  
- Se usa para tratar el cáncer metastásico de mama; también puede usarse como preventivo.

### **Leuprolida y goserelina**

- Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas, por lo que inhiben la LH y la FSH, y subsecuentemente la síntesis de andrógenos y estrógenos.  
- Se usan para el tratamiento del cáncer prostático y de mama.

### **Flutamida**

- Antiandrógeno que se usa para el tratamiento del cáncer de próstata.

## 9.- OTROS

### **Cisplatino**

- Agente que actúa como un agente alquilante bifuncional, inhibiendo la síntesis de DNA y RNA.  
- Produce de manera importante vómitos y nefrotoxicidad.  
- El carboplatino produce menos náuseas y nefrotoxicidad, pero es más mielosupresor.

### **Etopósido y tenipósido**

- Inhiben la topoisomerasa II impidiendo de forma irreversible la ruptura de la doble cadena de DNA, deteniéndose el ciclo celular en el final de la fase S-G2.

**Procarbazina**

- Inhibe la síntesis de DNA y RNA.

**L-Asparraginasa**

- Preparado de la enzima que hidroliza la asparragina, por lo que se priva a las células tumorales de este nutriente que ellas no pueden sintetizar y que necesario para la síntesis de proteínas.

**10.- ESTRATEGIAS FUTURAS**

Están encaminadas a mejorar la selectividad, disminuir la toxicidad de los antitumorales y mejorar la respuesta inmunitaria del huésped.

**Tratamiento de la emesis**

Metoclopramida y ondansetrón.

**Modificación de las respuestas biológicas:**

Factores estimulantes de colonias, interferones, interleucina-2.

**Toxinas dirigidas frente a células cancerígenas**

Anticuerpos monoclonales.

**Modificación de la regulación del crecimiento alterado**

Inhibidores de la angiogénesis y la metástasis.