

Otros fármacos empleados en el tratamiento y diagnóstico del cáncer

La terapéutica farmacológica del cáncer ha experimentado en los últimos años un crecimiento inusitado. El diagnóstico del cáncer es cada vez más preciso y las indicaciones autorizadas para los nuevos antineoplásicos son cada vez más restringidas.

Otros agentes antineoplásicos:

- **Antineoplásicos activos sobre los microtúbulos.** La implicación de la interferencia sobre los microtúbulos se manifiesta a tres niveles:
 - **Detención de la proliferación celular.** Por su capacidad de interferir el funcionamiento del huso mitótico.
 - **Efecto antiangiogénico.** Posiblemente por alteración de la migración y la diferenciación de las células endoteliales. Los microtúbulos y los filamentos de actina ejercen un papel clave en este proceso.
 - **Inhibición de la migración celular.**
- **Alcaloides de la vinca rosa o vinca de Madagascar (*Catharanthus roseus* o *Vinca rosea*)**
 - **Mecanismo de acción**
 - Unión selectiva a dos puntos diferentes del dímero de la tubulina, de forma rápida y reversible.
 - Los microtúbulos formados con anterioridad pierden su estructura, con lo que se produce el deterioro de los protofilamentos y se inicia un proceso muy rápido de despolimerización.
 - Afectan al mantenimiento de la forma de las células y de su movilidad, adhesión e integridad. Afectan al movimiento de los leuco-

citocitos (alterando así los fenómenos de quimiotaxis y fagocitosis) y al transporte axonal en las neuronas.

- Detención del ciclo celular en la fase G2/M, provocando la muerte celular mediante la inducción de apoptosis.
- **Estructura química.** Muy compleja. Con núcleos indólicos duplicados y acoplados de forma estéricamente muy específica. Arquitectura molecular tridimensional muy particular, extremadamente selectiva para determinadas zonas de la tubulina.
- **Características farmacocinéticas.** Se administran por vía intravenosa en infusión breve. Se unen en un alto porcentaje a proteínas plasmáticas. Se acumulan en el interior de las células sanguíneas. Su eliminación se realiza fundamentalmente por metabolismo hepático.
- **Indicaciones. Vincristina:** Leucemia, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, sarcoma osteogénico, micosis fungoide, sarcoma de Ewing, cáncer de mama, melanoma maligno, cáncer de pulmón microcítico y tumores ginecológicos de la infancia. **Vinblastina:** Enfermedad de Hodgkin generalizada, linfoma linfocítico nodular y difuso, poco y bien diferenciado, linfoma histiocítico, micosis fungoide, cáncer de testículo avanzado, sarcoma de Kaposi, histiocitosis X. **Vindesina:** Leucemias agudas infantiles, crisis blásticas de leucemia mieloide crónica, cáncer de mama avanzado y

melanoma maligno. **Vinorelbina:** Cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de mama metastásico. **Vinflunina:** Carcinoma avanzado o metastásico de células transicionales del epitelio urotelial.

- **Efectos adversos.** Generales: mielosupresión, neurotoxicidad y toxicidad digestiva. **Vincristina:** Neuropatía periférica, disfunción autónoma (íleo paralítico, retención de orina, hipotensión ortostática, etc.), disfunción de pares craneales (dolor mandibular, parálisis de cuerdas vocales, etc.), apenas causa mielosupresión, náuseas o vómitos. Alopecia. Es muy vesicante. **Vinorelbina:** mielotoxicidad (leucopenia y neutropenia. Limitantes de dosis), náuseas y vómitos (poco frecuentes), mucositis, diarrea, alopecia y astenia. **Vinblastina:** leucopenia, manifestaciones neurológicas (a dosis altas), dolor agudo en las localizaciones tumorales, mucositis, alopecia y estreñimiento. Es vesicante. **Vinflunina:** Efectos hematológicos (anemia, leucopenia, neutropenia y en menor medida trombocitopenia), digestivos (estreñimiento, náusea, vómitos, estomatitis), reacciones generales (fatiga, anorexia, pérdida de peso), alopecia.
- **Terpenoides taxánicos**
 - **Mecanismo de acción**
 - Inhiben la despolimerización e inducen una polimerización anómala de las tubulinas. El resultado es la formación de microtúbulos afuncionales, lo que impide la división celular, la angiogénesis y la metástasis tumoral.

- Reducen la expresión de bcl-2, uno de los oncogenes que actúan bloqueando la apoptosis.
- Estimulan la síntesis de enzimas y factores de transcripción relacionados con la proliferación celular, la apoptosis y la inflamación.
- Tienen un efecto radiosensibilizante, al impedir la progresión del ciclo celular en G2 (cuando la célula es más susceptible al daño inducido por las radiaciones ionizantes).
- **Estructura química.** Gran complejidad. La cadena lateral en C₁₃ y la estructura condensada de tipo diterpenoide son indispensables para la actividad biológica y el resto de benzoato en C₂, juega un papel fundamental en la unión a los microtúbulos.
- **Características farmacocinéticas.** Administración intravenosa. Unión elevada a proteínas plasmáticas. Intenso metabolismo hepático (CYP450). Eliminación lenta. Formulaciones de paclitaxel: tradicional con solventes (EFG) y en nanopartículas asociado a albúmina (Abraxane[®]). Esta última con un mayor aclaramiento y volumen de distribución y facilita una fracción libre de fármaco significativamente mayor que la formulación con solventes.
- **Indicaciones**
 - **Cabazitaxel.** Cáncer de próstata metastásico hormono-resistente
 - **Paclitaxel.** Carcinoma de ovario, tratamiento adyuvante del carcinoma de mama, cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, carcinoma de pulmón no microcítico, sarcoma de Kaposi asociado a SIDA, adenocarcinoma de páncreas metastásico, cáncer de pulmón no microcítico.
 - **Docetaxel.** Cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, tratamiento adyuvante en cáncer de mama operable, carcinoma prostático metastásico y refractario a hormonas, adenocarcinoma gástrico metastásico y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado.
- **Efectos adversos.**
 - **Paclitaxel.** Mielosupresión (neutropenia, constituye la toxicidad limitante), neurotoxicidad, cardiotoxicidad, alopecia, mucositis, fopopias, mialgias.
 - **Docetaxel.** Neutropenia
 - **Cabazitaxel.** Mielotoxicidad, efectos adversos digestivos, neutropenia, anemia, leucopenia y trombocitopenia. Anorexia, disgeusia, disnea, tos, alopecia, dolor de espalda, artralgia, hematuria, fatiga, astenia, fiebre.
- **Eribulina**
 - **Mecanismo de acción.** Inhibe la fase de crecimiento de los microtúbulos, lo que da lugar al bloqueo del ciclo celular G2/M, la disrupción de los husos mitóticos y a la apoptosis celular después del bloqueo mitótico prolongado.
 - **Estructura química.** Es un análogo sintético de la halcondrina B.
 - **Efectos adversos.** Fundamentalmente mielotoxicidad y neurotoxicidad (neuropatía periférica).
 - **Indicaciones.** Tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y del liposarcoma irresecable.
- **Inhibidores del proteasoma**
 - **Mecanismo de acción.** La inhibición de la actividad del proteasoma afecta a las células neoplásicas a través de la alteración de las proteínas reguladoras que controlan el ciclo celular y la activación nuclear del factor nuclear kappa B.
- **Estructura química.** Peptídica
- **Efectos adversos. Bortezomib:** elevada incidencia. Trombocitopenia, neuropatía periférica, efectos adversos digestivos. **Ixezomib:** estreñimiento, trombocitopenia, neuropatía periférica, náuseas, edema periférico, vómitos y dolor de espalda. **Carfilzomib:** anemia, cansancio, diarrea, trombocitopenia, náuseas, fiebre, disnea, infecciones respiratorias, tos y edema periférico.
- **Indicaciones. Bortezomib:** mieloma múltiple, linfoma de células del manto. **Ixezomib:** mieloma múltiple. **Carfilzomib:** mieloma múltiple.
- **Talidomida y derivados**
 - **Mecanismo de acción.** Inducen apoptosis de las células tumorales a través de la caspasa-8, inhiben la angiogénesis tumoral, modulan la secreción de diversas citocinas y obstaculizan las interacciones entre estroma y las células neoplásicas.
 - **Estructura química.** Derivados estructurales de la talidomida.
 - **Efectos adversos.** Teratogenicidad. La asociación con dexametasona contribuye a la aparición de efectos adversos. **Lenalidomida:** La neutropenia y la trombocitopenia son las principales causas de suspensión del tratamiento o de reducción de la dosis. **Pomalidomida:** Es particularmente importante la toxicidad hematológica (neutropenia, especialmente).
 - **Indicaciones. Lenalidomida:** mieloma múltiple, anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos. **Pomalidomida:** mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante.
- **Radiofármacos terapéuticos en cáncer.** Hay dos tipos de radioterapia según se localice la fuente de radiación ionizante en el exterior o en el

interior del organismo del paciente al que se va a tratar.

- **Radioterapia de haz externo.** Se aplica desde un dispositivo donde se aloja un radioisótopo desde el que se generan haces de radiación ionizante.
- **Radioterapia interna o braquiterapia.** Consiste en introducir dentro del tumor sólido o sus proximidades implantes conteniendo radioisótopos emisores de radiación ionizante, pero de bajo nivel de penetración tisular, para no afectar a los tejidos sanos. Tiene menos complicaciones que la anterior.
 - **Radioterapia sistémica.** Consiste en administrar por vía oral o IV un radiofármaco susceptible de ser captado de forma selectiva por determinadas células tumorales u órganos. El radioisótopo tradicionalmente más utilizado en radioterapia sistémica ha sido el **iodo-131** (¹³¹I). También se utilizan **iobengano** (¹³¹I) e **ioduro sódico** (¹³¹Na).
 - **Radioinmunoterapia.** Emplea anticuerpos monoclonales ligados a radioisótopos citotóxicos.
 - **Ibritumumab tiuxetán itrio** (⁹⁰Y). Se une específicamente al antígeno CD20, que se localiza en la superficie de los linfocitos B malignos y normales. Está indicado en linfoma folicular y linfoma no Hodgkin (LNH) folicular (LNH) folicular de células B CD20+.
 - **Tositumomab iodo** (¹³¹I). Tratamiento de linfomas no-Hodgkin CD20+. No autorizado en Europa.
- **Sensibilizantes en terapias fotodinámicas**
 - **Aminolevulinato de metilo.** Es un precursor de las porfi-

rinas que se comporta como fotosensibilizante indirecto. Indicado en el tratamiento de la queratosis actínica fina o no hiperqueratósica y no pigmentada en la cara y en el cuero cabelludo.

– Otros antineoplásicos

- **Trióxido de arsénico.** Parece actuar promoviendo cambios morfológicos y fragmentación del ADN, así como degradación de la proteína de fusión PML/RAR α en las células promielocíticas anómalas, posiblemente a través de una activación de los mecanismos de apoptosis celular. Está indicado en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda recidivante/refractaria.
- **Hidroxycarbamida.** Inhibe la enzima ribonucleótido reductasa, esencial para el proceso de síntesis del ADN. Indicaciones: leucemia mieloide crónica y síndromes relacionados, cáncer de cérvix y tumores epidermoides, esplenomegalia mieloide/mielofibrosa (mielofibrosis idiopática), trombocitemia primaria esencial y policitemia vera.

Terapias complementarias del cáncer:

– Hipercalcemia, osteolisis y dolor óseo de origen canceroso

- **Agentes metabólicos**
 - **Bisfosfonatos.** Tras ser internalizados por los osteoclastos producen una alteración de su citoesqueleto. Los bisfosfonatos con indicaciones tumorales son clodronato, ibandronato, pamidronato y zoledronato. Se utilizan en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fracturas patológicas, compresión medular, radiación, cirugía ósea o hipercalcemia inducida por tumor).
 - **Denosumab.** Es un anticuerpo monoclonal humano que se dirige y se

une con gran afinidad y especificidad al RANKL, impidiendo la activación de su receptor, RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos. Indicaciones: osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con riesgo elevado de fracturas y pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas.

- **Radiofármacos.** Están constituidos por un elemento (frecuentemente una fracción peptídica, pero también otros compuestos orgánicos y sales inorgánicas), que les capacita para llegar a diversos órganos, tejidos, receptores, etc., por los que presenta una afinidad preferencial.

- **Cloruro de radio** (²²³Ra). Indicado en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas.
- **Cloruro de estroncio** (⁸⁹Sr). Tratamiento del dolor ocasionado por las metástasis óseas secundarias al carcinoma prostático.
- **Lexidronam de samario** (¹⁵³Sm). Tratamiento del dolor óseo en pacientes con múltiples metástasis esqueléticas osteoblásticas dolorosas.

– Síndrome de lisis tumoral.

Trastorno metabólico resultante de la liberación rápida y masiva de productos celulares e iones al torrente circulatorio, como consecuencia de la lisis celular asociada a tumores de elevado índice proliferativo y al tratamiento quimioterápico. **Alopurinol, oxipurinol y rasburicasa** se utilizan en el tratamiento y la profilaxis de la hiperuricemia aguda para prevenir la insuficiencia renal aguda en pacientes con neoplasia hematológica maligna.

- **Caquexia cancerosa.** Síndrome metabólico asociado a determinadas enfermedades y en particular al cáncer y al SIDA. Fármacos indicados: **acetato de megestrol.** Fármacos utilizados de forma experimental: **corticosteroides, ácidos grasos omega 3, cannabinoides, talidomida.**

Agentes destoxicantes de antineoplásicos. Fármacos que han sido específicamente autorizados para evitar o paliar la toxicidad relacionada con la utilización de determinados medicamentos antineoplásicos.

- **Ácido fólico.** Disminuye la toxicidad y contrarresta la acción de los antagonistas del ácido fólico como el metotrexato en terapia citotóxica, y sobredosis.
- **Amifostina.** Reduce los efectos citotóxicos de la radioterapia y de los antineoplásicos derivados del platino y los de tipo alquilante sobre las células normales.
- **Mesna.** Forma complejos con la acroleína, el metabolito urotóxico de los antineoplásicos de tipo oxazafosforina (ifosfamida, ciclofosfamida, trofosfamida), responsable de la cistitis hemorrágica).
- **Dexrazoxano.** Agente quelante capaz de capturar iones férricos, evitando o reduciendo la formación de complejos antraciclina-Fe⁺³.

Fármacos empleados en la señalización diagnóstica tumoral:

- **Pruebas moleculares.** Permiten la detección y medición de los niveles de determinadas moléculas fisiológicas o anormales en fluidos biológicos (sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, heces, exudado nasofaríngeo, etc.), cuya presencia/

ausencia o modificación de los niveles fuera de un rango considerado como fisiológico se consideran relacionados con determinadas formas de cáncer.

- **Pruebas de imagen.** Permiten obtener imágenes del interior del organismo, facilitando la localización, el tamaño y la extensión del tumor (en el caso de tumores sólidos) o, en su caso, el grado de infiltración orgánica en cuadro de neoplasias hematológicas.
 - **Pruebas de imagen sin contrastes radiactivos**
 - **Radiografía (rayos X).** Se emplea para obtener imágenes de los órganos internos y de los vasos sanguíneos.
 - **Tomografía computarizada (TC):** presenta mayor resolución.
 - **Radiopacos o contrastes radiológicos.** Potencian la utilidad de estas técnicas. Contrastes baritados, contrastes iodados.
 - **Resonancia magnética nuclear (RMN).** Se somete al paciente a un intenso campo magnético que provoca un alineamiento en la misma dirección de los núcleos de los átomos de hidrógeno del organismo. Se obtiene una imagen virtual basándose en la distribución y concentración de los núcleos de hidrógeno en el tejido u órgano analizado.
 - **Ultrasonidos (ecografía).** Se emplea un dispositivo transductor que emite ondas ultrasónicas que son reflejadas por los tejidos y órganos, siendo recuperadas por el transductor. El **Eco-Doppler** es muy usado en el estudio de la integridad y funcionamiento cardíaco y vascular (extremidades, abdomen, cuello, etc.). **Microesferas con hexafluoruro de**

azufre o las **microesferas de albúmina humana con perflutren.** Se emplean en ecocardiografía, permitiendo la opacificación ecográfica de las cámaras cardíacas y la visualización de los movimientos de las paredes y del flujo sanguíneo cardíacos.

- **Fotoseñalización tumoral.**
 - **Ácido 5-aminolevulínico.** Se utiliza para la visualización de tejidos malignos durante la cirugía del glioma maligno.
 - **Aminolevulinato de hexilo.** Se emplea en la detección cistoscópica del cáncer de vejiga.
- **Pruebas de imagen con contrastes radiactivos**
 - **Tomografía por emisión de positrones (PET).** Utiliza isótopos emisores de positrones, esto es, de electrones con carga positiva (e⁺). Los radiofármacos autorizados en España con indicaciones de diagnóstico de imagen en cuadros neoplásicos son: flúor (¹⁸F) fludesoxiglicosa, galio (⁶⁷Ga) citrato, indio (¹¹¹In) pentetreótido, yodo (¹²³I) iobenguano, talio (²⁰¹Tl) cloruro.
- **Pruebas celulares/tisulares (citología/biopsia).** Se requiere tomar una muestra de las células o del tejido.
 - **Citología.** La muestra es de células y suele obtenerse mediante raspado de la lesión sospechosa o bien por medio de la punción de la lesión.
 - **Biopsia.** La muestra es de tejido. El procedimiento consiste en extraer una pequeña parte del área supuestamente tumoral o, si la lesión es muy pequeña o superficial, puede aprovecharse la intervención para extirpar el tumor en su totalidad.

INFORMACIÓN DE INTERÉS

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES (CENTRO DE ATENCIÓN COLEGIAL)		
cac@redfarma.org	902 460 902 / 91 431 26 89	L-J: 9:00-14:00 / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h
LÍNEA DIRECTA DEL PNFC ⁽¹⁾		
pnfc@redfarma.org / tutoriafc@redfarma.org	91 432 81 02	L-V: 9:00-14:30 h
SECRETARÍA TÉCNICA ADMINISTRATIVA ⁽²⁾		
secretariatecnicacgcof@redfarma.org	91 432 41 00 / Fax 91 432 81 00	L-J: 9:00-14:00 / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h

⁽¹⁾ Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

⁽²⁾ Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

DIRECCIONES DE INTERÉS

CUESTIONARIOS / SUGERENCIAS	CGCOF / PNFC: C/ Villanueva, 11, 7.º - 28001 Madrid
SECCIÓN DE FORMACIÓN EN PORTALFARMA	http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada
PLATAFORMA DE FORMACIÓN ON LINE	https://formacion.nodofarma.es

CURSOS

CALENDARIO PREVISTO DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA
CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS

Curso	Plazos de Inscripción	Inicio	Cierre
<i>Buenas prácticas de distribución de medicamentos y principios activos (5ª ed.)</i>	Hasta 16/4/18	23/4/18	25/6/18
<i>Farmacia asistencial y salud ocular (3ª ed.)</i>	Hasta 16/4/18	23/4/18	25/6/18
<i>Medicamentos biológicos: innovadores y biosimilares</i>	Hasta 18/4/18	6/2018	12/2018
<i>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos</i>	Hasta 12/3/18	19/3/18	21/9/18
<i>Uso racional de antibióticos y gestión de residuos</i>	Cerrado	12/2/18	14/5/18
<i>Trastornos oncológicos</i>	Cerrado	12/6/17	18/3/18
<i>Trastornos oncológicos (2ª ed.)</i>	Cerrado	18/9/17	18/3/18

ACREDITACIÓN DE LOS CURSOS DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA	Créditos asignados (*)
<i>Farmacia asistencial y salud ocular</i>	8,6
<i>Trastornos oncológicos</i>	Pendiente
<i>Buenas prácticas de distribución de medicamentos y principios activos (5ª ed.)</i>	Pendiente
<i>Uso racional de antibióticos y gestión de residuos</i>	Pendiente
<i>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos</i>	Pendiente

(*) Acreditados por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.