

# TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA DEL CÁNCER

El cáncer no es propiamente una enfermedad, sino más bien un término que engloba a diversos tipos de neoformaciones que pueden aparecer en cualquier tejido del organismo; esto incluye a los carcinomas (originados en los epitelios), los sarcomas (tejido conectivo), gliomas (células de la glía del sistema nervioso central), leucemias y linfomas (tejidos hematopoyéticos), etc. Aunque todos comparten un comportamiento biológico común, su aparición, incidencia y los factores que se asocian con ellos pueden variar sustancialmente.

## Biología celular del cáncer

En términos generales, puede decirse que las neoplasias implican un proceso de pérdida progresiva del control del crecimiento y de la proliferación celulares, junto con la puesta en marcha de mecanismos de angiogénesis para garantizar la llegada de oxígeno y nutrientes a las células tumorales, facilitando también una vía de escape para el desarrollo de la invasión de tejidos próximos o distantes.

Durante la etapa de iniciación de la carcinogénesis se produce una mutación en genes con funciones críticas de control del crecimiento celular, mientras que en la siguiente, de promoción, tiene lugar la acumulación a lo largo del tiempo de otras mutaciones que desequilibran todos los sistemas de control de la proliferación y división celulares.

Sin embargo, no todas las células neoplásicas son iguales. De hecho, la población de las células tumorales es bastante heterogénea y no tienen por qué tener la misma capacidad de proliferación indefinida, de invasividad o de diseminación. En este sentido, la capacidad de diseminación está determinada genéticamente, pero también está influida por la generación de diferentes señales de atracción procedentes del órgano diana en el que se puede asentar la célula tumoral, así como del microambiente celular próximo al tumor primario, como también en el órgano diana. Por otro lado, en el crecimiento y en la división celular participan diferentes procesos de señalización, todo lo cual está permitiendo investigar nuevas estrategias de tratamiento y está siendo la base para el establecimiento de la terapia personalizada del cáncer.

El cáncer puede desarrollarse en cualquier tejido del organismo. Lo que diferencia a las células tumorales de las normales es que su división celular ha escapado de los mecanismos de control, además se han producido determinados cambios en la diferenciación celular, han desarrollado un cierto grado de resistencia a los mecanismos de muerte celular programada – apoptosis – y, lo que es especialmente importante, han desarrollado la capacidad para invadir el estroma del tejido en el que el tumor se ha originado, invadir vasos linfáticos y sanguíneos, y finalmente invadir tejidos distantes, todo lo cual queda englobado en el término **metástasis**.

Es característica en el desarrollo de una neoplasia la acumulación de varios defectos de genes en el núcleo celular. Este tipo de alteraciones acostumbra a ser mutaciones en la secuencia del ADN, que pueden corresponder a la pérdida de algún gen (deleción), a la variación de la localización o ubicación de uno o varios genes o de sus fragmentos (traslocación), o incluso a un aumento del número de copias de un gen específico (amplificación génica). De una manera o de otra, cualquiera de estas alteraciones condiciona la modificación del efecto naturalmente asociado a los genes afectados, pudiendo implicar la pérdida de la función del gen (típico en los genes supresores del crecimiento celular) o un incremento de la función, lo que suele implicar un aumento del crecimiento celular (lo que es característico de los oncogenes).

Habitualmente, en condiciones fisiológicas normales, hay un equilibrio entre los estímulos que inducen el crecimiento celular y aquellos que lo inhiben; la neoplasia aparece solo cuando este equilibrio se rompe a favor de un crecimiento desmesurado. Son numerosos los elementos, tanto naturales como artificiales, que se han asociado con una capacidad para inducir la transformación tumoral de las células normales (capacidad carcinogénica) y que pueden actuar tanto directa como

indirectamente (los que precisan algún proceso intermedio para efectuar el efecto carcinogénico).

Durante la etapa de iniciación de la carcinogénesis, las alteraciones suelen producirse mediante reacciones de intercambio electrónico en zonas intensamente electronegativas, como son las cadenas de ADN o de ARN, o ciertas proteínas. Es relativamente común que las cadenas de los ácidos nucleicos experimenten alteraciones o lesiones, que alteran una fracción de la cadena. Afortunadamente, en el núcleo celular existe varios sistemas de reparación de las lesiones del ADN, pero estos no siempre son competentes, por lo que no es posible recomponer la lesión generada en el ácido nucleico. Algunas de estas lesiones pueden llegar a ser tan relevantes como para hacer inviable la continuidad vital de la célula y, en ese momento, se ponen en marcha un conjunto de mecanismos bioquímicos programados que acaban por destruir la célula en cuestión. Se trata, por tanto, de un auténtico suicidio programado, al que se denomina **apoptosis**. La importancia biológica de la apoptosis es extraordinaria, ya que este mecanismo de seguridad impide la supervivencia de células muy defectuosas que impedirían el normal desarrollo y actuación de las restantes sanas.

Sin embargo, no siempre que hay lesiones en la doble hebra de ADN éstas son lo suficientemente importantes como para provocar la apoptosis, por lo que dichas lesiones se transmiten a las células “hijas” en las sucesivas divisiones de la célula “madre”. Por otro lado, no siempre los mecanismos de prevención de los ataques de los agentes carcinógenos funcionan de igual manera en todas las células y personas.

La etapa de la promoción tumoral es mucho más lenta que la de iniciación y suelen requiere una exposición prolongada a los agentes carcinógenos y una importante acumulación de diferentes lesiones en el ADN que conllevan finalmente una pérdida de la función de un gen o grupos de genes. Durante el proceso de promoción se seleccionan aquellos grupos celulares que adquieren una mayor capacidad de crecimiento y, mediante la acumulación de nuevas alteraciones genéticas, acaban teniendo propiedades invasivas y de diseminación. Por este motivo, durante la etapa de promoción se pueden observar varios estadios o fases: proliferación de las células que se encuentran en un estado de premalignidad, estímulo a la conversión maligna y la progresión e invasión de las células del tumor. En cada uno de estos estadios el proceso implica la aparición de nuevas mutaciones en los genes de las células.

## **Factores implicados en la malignificación celular**

Los agentes externos al propio organismo susceptibles de inducir directa o indirectamente la transformación tumoral de una célula sana son los denominados **carcinógenos**. Pueden ser productos químicos, microorganismos (especialmente virus, tanto ADN como ARN) y procesos físicos (especialmente radiaciones ionizantes y ultravioletas).

Por su parte, los genes relacionados con la inducción de la transformación maligna y el crecimiento tumoral se denominaron **oncogenes**, que codifican la síntesis de proteínas que controlan la proliferación celular, el proceso de apoptosis o ambos. El proceso de activación de los oncogenes es muy variado: mutación, fusión génica, traslocación o amplificación. Las mutaciones y traslocaciones acostumbran a ocurrir en la etapa de iniciación o durante la etapa de promoción, mientras que la amplificación génica sucede habitualmente durante la etapa de promoción y progresión. Igualmente, los productos de los oncogenes son variados: factores de transcripción, remodeladores de la cromatina, factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento y reguladores de la apoptosis.

Los **factores de transcripción** son proteínas que estimulan la transcripción de otros genes diferentes del propio oncogén, aunque en algunos tumores es necesaria la interacción de varias moléculas para activar la transcripción. Por su parte, los denominados **remodeladores de cromatina** juegan un importante papel, ya que el grado de compactación de la cromatina – el material genético presente en el núcleo celular – resulta crítico para la expresión, replicación y reparación de numerosos genes.

Se ha identificado un gran número de **factores de crecimiento**; unos están relacionados con procesos fisiológicos muy específicos pero, al mismo tiempo, parecen estar implicados con la transformación maligna celular. La mayor parte de estos factores de crecimiento ejerce su acción gracias a la existencia de un **receptor específico** de membrana, cuya identificación ha permitido diseñar y producir anticuerpos monoclonales para bloquearlos y, con ello, inhibir su papel en la malignificación celular. Finalmente, determinadas alteraciones de los genes que codifican las proteínas responsables de la **apoptosis** conducen a un bloqueo de este proceso, impidiendo la muerte celular programada de las células “defectuosas” (incluyendo las tumorales).

Frente a lo que ocurre con los oncogenes, los **genes supresores** tienen como misión codificar proteínas que permiten controlar el crecimiento celular ejerciendo su función mediante la regulación de la progresión del ciclo celular. Por ejemplo, el gen *p53* codifica una proteína que tiene la misión de mantener la integridad del genoma. En situaciones de estrés celular, o cuando se producen lesiones en el ADN, se activa la vía controlada por *p53* parando la progresión del ciclo celular para permitir la reparación del ADN alterado y, cuando ello no es posible, activa el proceso de apoptosis. Por este motivo, a este gen se le conoce como *guardián del genoma*. Obviamente, cualquier desregulación de este gen o de su expresión puede facilitar que las células tengan una mayor susceptibilidad a la transformación y progresión maligna ante la acumulación de errores genéticos, algo que ha sido realmente observado en numerosos tumores.

Tradicionalmente, el ciclo celular es dividido en cinco fases. La fase  $G_1$  (*growth*, crecimiento) es la más larga - si se excluye la fase no proliferativa o de reposo,  $G_0$  - y durante la cual se lleva a cabo la síntesis del ARN y de proteínas; la fase S o de síntesis y duplicación del ADN es previa a la división celular; la fase  $G_2$  corresponde al intervalo premitótico, durante el cual la célula organiza su ADN y se prepara para la siguiente fase de división; durante la fase M o de mitosis se lleva a cabo el proceso de condensación, orientación, segregación y recondensación de los cromosomas, consiguiéndose un reparto igual del material genómico en las dos nuevas células formadas. Tras la fase M, las células pueden proseguir a la fase  $G_1$ , para reiniciar el proceso de proliferación, o bien entrar en la fase  $G_0$  o de reposo, en la que las células forman parte de una población celular con una mínima actividad metabólica. La transición entre las diferentes fases del ciclo celular está regulada por un complejo sistema de señales estimuladoras e inhibidores de la progresión a los que genéricamente se denominan **reguladores del ciclo celular**, cuya importancia en la proliferación tumoral resulta obvia. Entre los estimulantes se encuentra las *quinasas dependientes de ciclinas* (CDK), mientras que actúan como inhibidora la mencionada proteína *p53*, entre otras.

Por si todos los anteriores mecanismos inductores, inhibidores y reguladores no fueran suficientes, existen otros adicionales que participan necesariamente en la génesis tumoral o en su difusión. En este sentido, merece la pena destacar a los denominados **micro-ARN** (*mi-ARN*) que, como su nombre sugiere, se trata de cadenas muy cortas de ARN (21-23 nucleótidos), y cuya función consiste en regular - generalmente, inhibiéndola - la expresión de numerosos genes. Estos pequeños fragmentos de ARN son capaces de unirse de forma muy selectiva a su fracción complementaria de una molécula de ARN mensajero e inhibir la transcripción del fragmento. Esto puede afectar a tanto a la transcripción de un oncogén como de un gen supresor tumoral, por lo que los micro-ARN pueden relacionarse con el pronóstico o agresividad de una neoplasia, pero también proporciona una nueva vía para la terapéutica anticancerosa.

Ya se ha comentado al principio de este informe la importancia de la **angiogénesis** como vía a través de la cual todas las células humanas, incluyendo las tumorales, reciben oxígeno y nutrientes para sobrevivir. Aunque las células solas, o formando un pequeño grupo, pueden obtener los recursos bioquímicos necesarios para su supervivencia por procesos de difusión y ósmosis, pero a partir de un cierto número de células, aquellas que se encuentran en el centro se encuentran en una situación de hipoxia. Por ello, se pone en marcha un proceso de señalización con la secreción de diferentes factores de crecimiento que estimulan a las células endoteliales a generar nuevos vasos (*neovasos*) para garantizar el aporte sanguíneo a todas las células tumorales, al mismo tiempo que se estimula la eritropoyesis. Al mismo tiempo, este proceso permite que determinadas células tu-

morales puedan introducirse en la red vascular normal y, a través de ella, migrar a otros puntos del organismo para dar lugar a las metástasis.

Aunque no está claro por qué unos tumores tienen mayor capacidad que otros para diseminarse y hacer metástasis en zonas lejanas del tumor primario, la **diseminación** y la **metástasis** son propiedades características de las células neoplásicas. Frente a lo que ocurre con las células normales, que requieren para crecer y multiplicarse estar unidas entre sí (gracias a la existencia de ciertas proteínas, como la *E-cadherina*) y, a la vez, a la matriz extracelular (mediante las *integrinas*), las células tumorales deben haber perdido parte de su adherencia para poder migrar. Para ello, desarrollan la capacidad para sintetizar un conjunto de proteasas (entre ellas, la catepsina-D y las metaloproteinasas), mediante las cuales rompen los puntos de anclaje con la matriz extracelular y la degradan. Asimismo, gracias a la acción de diferentes proteínas del citoesqueleto y diferentes factores que participan en los procesos inflamatorios, las células tumorales son capaces de moverse a lo largo del estroma. A partir de ahí, algunas de estas células podrán introducirse en los vasos sanguíneos, viajar a través del torrente circulatorio (*células tumorales circulantes* o CTC) y dar lugar a metástasis.

De forma paralela, las células de determinados órganos diana excretan proteínas que actúan como elementos de atracción de las CTC y facilitan su implantación en localizaciones específicas; algunas de ellas se dividen y dan lugar a las células tumorales metastásicas que acaban creciendo en el tejido colonizado. Finalmente, las células tumorales del tumor de origen sintetizan un conjunto de citocinas inflamatorias que ejercen un papel de atracción de las CTC para que regresen al tumor primario para encontrar un microambiente más propicio, vuelvan a circular por el torrente sanguíneo y se puedan adaptar con mayor facilidad al microambiente de los focos metastásicos.

## ***Epidemiología del cáncer***

### **Incidencia y mortalidad**

La incidencia<sup>1</sup> de cáncer – de las enfermedades neoplásicas – ha ido creciendo los últimos años en prácticamente todos los países y, especialmente, en los industrializados, donde el número de nuevos casos se ha duplicado en las últimas dos décadas. A nivel mundial, se estima que la incidencia del cáncer es de 10,9 millones de casos nuevos al año. Por su parte, la prevalencia<sup>2</sup> estimada es de 24,6 millones de personas por año. El cáncer de pulmón es el tumor más frecuente a escala mundial, seguido del cáncer de mama.

En Europa se registra el 25% de todos los tumores, aunque la población europea representa menos del 10% de la población mundial; entre las posibles causas de esto influye de forma decisiva el envejecimiento de la población. Sea como fuere, la incidencia de cáncer se estima en 338 casos por cada 100.000 habitantes en la zona este y en 447 en la zona oeste.

Por lo que respecta a España, la incidencia de cáncer es algo menor que la media europea, aunque en los últimos años se ha incrementado; no obstante, el cáncer de vejiga y el de laringe presentan una incidencia más alta en nuestro país que en otros países europeos. En el año 2006 se diagnosticaron en España 187.573 nuevos casos de cáncer (100.601 en varones y 86.972 en mujeres) y se estima<sup>3</sup> que en 2012 la incidencia anual será cercana a los 208.268 nuevos casos, lo que implica que en 2012 se diagnosticarán 20.695 nuevos casos más que en 2006 (+11%). Este incremento es más destacado en mujeres que en hombres, ya que la incidencia de todos los cánceres en mujeres se acercará a la de los hombres en el año 2012, con 103.417 casos nuevos en mujeres frente a 86.972 en 2006 (+16%), y de 104.851 frente a 100.601 (+4%) en hombres.

---

<sup>1</sup> La **incidencia** de una enfermedad se define como el número de casos nuevos que aparecen en una determinada población en un periodo de tiempo establecido en relación con la población total viva en ese mismo periodo de tiempo.

<sup>2</sup> La **prevalencia** se define como el número total de casos en un determinado momento en relación con la población total viva.

<sup>3</sup> **Sociedad Española de Oncología Médica**. El cáncer en España 2012. <http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/103644-el-cancer-en-espana-2012?start=> (visto el 21 de mayo de 2012).

Los tumores más frecuentes en el sexo masculino en España son el cáncer de próstata (24.055 en 2006 vs. una estimación de 29.877 en 2012; +24%), el cáncer de pulmón (19.681 vs. 19.266; -2%), el cáncer colorrectal (17.423 vs. 19.728; +13%) y el cáncer de estómago (4.926 vs. 4.632; -9%). En las mujeres, son el cáncer de mama (26.493 vs. 27.182; +3%), el colorrectal (13.205 vs. 14.073; +7%), el de pulmón (3.498 vs. 5.228; +49%) y el de estómago (3.178 vs. 2.954; +7%). Globalmente, el cáncer más común fue el colorrectal (30.628 vs. 33.801; +10%).

En cuanto a la mortalidad<sup>4</sup>, se estima que cada año fallecen en el mundo alrededor de 7,6 millones de personas. El tumor que mayor mortalidad produce es el de pulmón, seguido del cáncer de estómago y el de hígado. En Europa, en el año 2006 fallecieron por cáncer un total de 1.703.000 personas, siendo el cáncer de pulmón es el tumor que mayor mortalidad produce, seguido del colorrectal y el de mama. En España, en el año 2006 fallecieron por cáncer 98.773 personas, correspondiendo 61.354 a varones y 37.419 a mujeres. Las previsiones para 2012 indican una mortalidad global por cáncer en nuestro país de 102.639 personas (+4%), correspondiendo 40.929 muertes a mujeres (+8%) y 61.710 a varones (+0,6%). En términos absolutos, en el sexo masculino los tumores que mayor mortalidad provocaron fueron los de pulmón (16.612 en 2006 vs. 16.017 en 2012; -4%), colorrectal (7.547 vs. 8.070; +7%), próstata (5.501 vs. 5.458; -0,8%) y estómago (3.568 vs. 3.303; -7%), mientras que en las mujeres fueron los de mama (5.923 vs. 6.231; +5%), colorrectal (5.330 vs. 5.134; -4%), pulmón (2.671 vs. 4.011; +50%) y estómago (2.118 vs. 1.899; -10%). Considerando ambos sexos, el cáncer con mayor mortalidad general fue el de pulmón (19.286 vs. 20.028; +4%), seguido del colorrectal (12.877 vs. 13.204; +3%) y el de estómago (5.686 vs 5.202; -9%).

En definitiva, los principales incrementos estimados en la mortalidad asociada al cáncer entre 2006 y 2012 corresponderían al cáncer de pulmón en mujeres (+50%), y al colorrectal y de estómago (+7%) en hombres. Por el contrario, la mortalidad por cáncer descenderá en las mujeres con cáncer colorrectal (-4%) o de estómago (-10%), así como en varones con cáncer de pulmón (-4%) o de próstata (-0,8%).

## **Factores relacionados con el cáncer**

El cáncer se ha asociado a determinados factores y circunstancias. Algunos de ellos – como la edad o el sexo de las personas – son imposibles de modificar, pero otros muchos sí pueden ser evitados paliando su efecto deletéreo sobre las personas.

### *Factores invariables*

En general, el cáncer tiende a ser una enfermedad asociada al envejecimiento, aunque existen formas tumorales específicamente pediátricas e incluso fetales. Con el alargamiento de la esperanza de vida es previsible un incremento del número de casos de cáncer en los próximos años, lo que supone un evidente reto sanitario, económico y social. Por otro lado, aunque es obvio que determinadas formas de cáncer están directamente ligadas al sexo – mama, próstata, útero, ovario, testículos, etc. –, también pueden observarse diferentes incidencias de otros tipos tumorales según el sexo. Basta con repasar las cifras de incidencia indicadas anteriormente para comprobar cómo el número de casos de cáncer de pulmón fueron 5,6 veces más elevadas entre los varones que entre las mujeres, mientras que las correspondientes proporciones para el cáncer de estómago y el colorrectal fueron de 1,5 y 1,3. Obviamente, esto tiene que ver con los hábitos establecidos y roles sexuales (el tabaquismo es más común entre los varones que entre las mujeres), lo que se demuestra por el hecho de que la progresiva dilución de dichos roles tradicionales está modificando la tasa de cáncer de pulmón entre las mujeres. En este sentido, se espera que el número de nuevos casos de cáncer de pulmón en 2012 aumente en 1.730 casos entre las mujeres (con un aumento del 49%), mientras que previsiblemente disminuirá en 415 casos entre los

---

<sup>4</sup> La **tasa de mortalidad** es el número de muertes por cáncer durante un periodo de tiempo en relación con la población total viva en este mismo periodo. Usualmente el periodo de tiempo escogido es de un año y las tasas acostumbran a expresarse como número de casos en relación con 100.000 habitantes/año.

varones (-2%). Más allá de estas explicaciones, se ha sugerido que existen diferencias de género en algunos procesos de detoxificación, pero es improbable que den cuenta de la magnitud de las diferencias observadas.

Las particularidades étnicas – ligadas a la raza – también pueden justificar ciertas diferencias en la incidencia de determinados cánceres. Por ejemplo, en Estados Unidos se han registrado diferencias significativas en la incidencia y los patrones evolutivos del cáncer de mama entre las mujeres de raza blanca, raza negra y las de origen hispano. En el caso de la raza negra, los tumores mamarios suelen tener un fenotipo más agresivo y responden peor al tratamiento. Asimismo, la distribución geográfica de algunos tumores no es uniforme. Así, el cáncer de estómago tiene una incidencia muy elevada en el Japón (79,6 casos por 100.000 habitantes/año), mientras que en la India la incidencia es sólo de 8,9. Frente a ello, la incidencia de cáncer de mama es muy baja en el Japón comparada con Europa o Estados Unidos.

Conviene, no obstante, no magnificar en exceso las variaciones relacionadas con la raza o el entorno geográfico. Por ejemplo, al analizar la incidencia de cáncer de mama entre las inmigrantes a Estados Unidos procedentes de países asiáticos, se observó que, como se esperaba, era similar a la del país de origen de las inmigrantes. Pero este efecto solo se dio en la primera generación, igualándose la incidencia a la del país de destino a partir de la segunda generación, lo que evidencia la importancia de los factores ligados al estilo de vida.

Otro aspecto a considerar son los **factores hereditarios** del cáncer. Se ha identificado la presencia de ciertas alteraciones afectando a genes que ejercían alguna una función de supresión de la proliferación celular o que intervenían en los mecanismos de reparación del ADN. Por ejemplo, en el cáncer de mama se han identificado dos genes, *BRCA1* y *BRCA2*, que actúan como genes supresores. La presencia de mutaciones en uno de estos genes en las mujeres portadoras se asocia con un incremento del riesgo de padecer una neoplasia de mama o de ovario a lo largo de su vida, que oscila entre el 50% y el 80%. Por otra parte, existen en nuestro organismo ciertos sistemas enzimáticos encargados de detoxificar medicamentos u otras sustancias, entre las que figuran algunos carcinógenos. La existencia de polimorfismos genéticos conlleva una capacidad de metabolización diferente para cada individuo y ello podría condicionar la susceptibilidad a padecer determinadas neoplasias.

### ***Factores evitables***

En general, son mucho más relevantes que los anteriores los factores relacionados con lo que se ha dado en llamar **estilo de vida**, un conjunto de circunstancias que se asocian con el consumo de determinados productos o con la realización – o la falta de ella – de determinadas actividades. Considerando que dicho estilo de vida puede ser modificado por la mayor parte de los individuos, nos encontramos ante **factores evitables** en su mayor parte. Sin duda alguna, el tabaquismo (incluyendo el pasivo) y la dieta alimentaria son los más relevantes, habiéndose estimado que entre ambos podrían responsabilizarse hasta de un 60% de todas las muertes inducidas por cáncer.

A estas alturas nadie debería alegar desconocimiento entre la relación entre **tabaquismo** y cáncer, en especial de pulmón. Se ha estimado que el 30% de las muertes por cáncer son debidas a la exposición al tabaco, en cuyo humo se han identificado más de 7.000 potenciales sustancias carcinógenas, procedentes de la combustión del tabaco y del papel. Además de las neoplasias de pulmón, el tabaquismo se ha asociado a un incremento de la incidencia de cáncer de orofaringe, laringe, esófago, estómago, páncreas, riñón, vejiga urinaria e hígado, así como de diversas formas de leucemia.

La relación con el cáncer de pulmón está directamente ligada a la cuantía del consumo de tabaco. Por ejemplo, los fumadores que consumen entre 1 y 14 cigarrillos al día tienen hasta 8 veces mayor riesgo de padecer un cáncer de pulmón a lo largo de su vida; si el consumo es superior de 25 cigarrillos/día el riesgo aumenta hasta 25 veces. Tras 10 años de haber dejado de fumar, el riesgo de aparición de un cáncer broncopulmonar desciende en un 50% y casi en un 90% tras haber transcurrido 15 años, si bien algunas personas pueden desarrollarlo incluso transcurridos más años.

Todo ello sin olvidar el problema de la exposición pasiva al tabaco entre los no fumadores, que ha sido asociada con un incremento del riesgo de padecer una neoplasia de pulmón. Y, por si fuera poco, se ha confirmado un efecto sinérgico entre el consumo de tabaco y la exposición a otros factores ambientales como el arsénico, el asbesto o el radón para el cáncer broncopulmonar; también con el alcohol, en el cáncer de la cavidad oral, la faringe, la laringe y el esófago; y con el virus del papiloma en el caso del cáncer de cérvix.

Otro 30% de las muertes inducidas por cáncer se relaciona con los **hábitos alimentarios**. En general, el exceso de peso y una baja actividad física parecen estar claramente relacionadas con la alteración del equilibrio hormonal de los estrógenos en las mujeres posmenopáusicas, con un incremento de la actividad enzimática de la aromatasa (un enzima clave en la síntesis de hormonas sexuales), aspecto que se ha asociado con un incremento del riesgo de aparición de cáncer de mama, de endometrio y de ovario. Por otra parte, la obesidad se ha relacionado con un incremento de la síntesis de insulina, de un factor de crecimiento, el *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), y de su receptor, que se han relacionado con el cáncer de próstata en el varón y el de mama en la mujer.

El consumo de grasas animales y carnes rojas se ha asociado con un incremento del riesgo de aparición de cáncer de mama, colon, próstata, riñón y estómago. La ingesta elevada de grasas saturadas se asocia igualmente con un mayor riesgo de aparición de algunos tumores antes citados. A todo ello que hay que agregar los efectos cardiovasculares claramente adversos (hipertensión, aterosclerosis, síndrome metabólico, etc.). Por otro lado, se ha comprobado que muchas plantas producen pesticidas naturales para defenderse de colonizaciones por insectos u hongos, por lo que la ingesta prolongada de estas plantas podría asociarse con el desarrollo de algunos tumores del tracto digestivo. Las toxinas producidas por hongos microscópicos y, en particular, las aflatoxinas fabricadas por *Aspergillus* han demostrado ser inductoras del hepatocarcinoma, cuya incidencia es elevada en muchos países de África y Asia.

Asimismo, la preparación culinaria también tiene importancia en este aspecto. En este sentido, las aminas aromáticas heterocíclicas presentes en alimentos fritos y asados (en especial a la parrilla), los hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en asados y ahumados, y los compuestos nitrogenados presentes en alimentos ahumados, salazones y escabeches se han relacionados con un aumento del riesgo de aparición de neoplasias de estómago y colon. Por otra parte, los pesticidas industriales, algunos colorantes, edulcorantes y conservantes han sido relacionados con un incremento del riesgo de algunas neoplasias digestivas. A todo ello hay que agregar que un 3% adicional de las muertes inducidas por cáncer podrían ser debidas al **consumo crónico de alcohol**, el cual se asocia con una mayor probabilidad de aparición de tumores de orofaringe, esófago, hígado, mama y colorrectales. Y otro 3% adicional es achacable al **sedentarismo**, que predispone a la aparición de determinadas neoplasias, como las de colon, de endometrio y de mama.

Se atribuye a los **microorganismos** hasta un 6% de las muertes por cáncer en los países desarrollados, porcentaje que aumenta hasta el 22% en los países con un menor desarrollo. Las infecciones más habitualmente relacionadas con cáncer son las producidas por los *virus de la hepatitis B* y *C*, ligadas al hepatocarcinoma; las infecciones por el *virus del papiloma humano* (VPH), en especial los tipos 16, 18, 31, 33 y 35, se asocian con el cáncer de cuello uterino, así como con los tumores de vulva, vagina, pene y canal anal. Por otra parte, la infección por VPH-16 se asocia específicamente con los tumores de cabeza y cuello, en especial de orofaringe. La infección por el *virus de Epstein-Barr* (VEB) se asocia con el carcinoma de nasofaringe y el linfoma de Burkitt, mientras que la infección por el *virus de la inmunodeficiencia humana* (VIH), que se asocia con el sarcoma de Kaposi y linfomas de tipo no Hodgkin.

Aunque la mayoría de los casos de cáncer relacionados con infecciones microbianas corresponden a infecciones virales, también se han establecido asociaciones con infecciones bacterianas, como el *Helicobacter pylori*, relacionado – no sin controversia – con un incremento del riesgo de cáncer de estómago y de algunos linfomas. Igualmente, las infestaciones por parásitos como el *Schistosoma*

*haematobium* se han relacionado con el cáncer escamoso de vejiga urinaria, o las de *Opisthorchis viverrini* con el colangiocarcinoma.

Los **hábitos sexuales de riesgo** están estrechamente relacionados en muchos casos con las infecciones virales, aunque por sí mismos son responsabilizados de hasta un 3% de las muertes por cáncer. Sin embargo, hay que tener en cuenta que entre las comunidades religiosas de monjas se ha observado una incidencia más alta de cáncer de mama, que se ha asociado con la ausencia de gestaciones y de la lactancia, que tendrían un cierto efecto protector para esta neoplasia. Por otro lado, en las comunidades judías se ha observado una menor incidencia de cáncer de pene debido al efecto protector de la circuncisión.

Ya en el siglo XIX, se observó que los deshollinadores padecían con mayor frecuencia tumores en escroto. Posteriormente, se han relacionado determinadas sustancias extraídas de la minería o utilizadas en la industria que se han relacionado con diversas formas de cáncer. El ejemplo paradigmático es el caso de la exposición al asbesto entre los trabajadores de fábricas de frenos y el incremento del riesgo de aparición de un mesotelioma (frecuentemente en la pleura); o los trabajadores de fábricas de pinturas con la exposición a determinadas anilinas y un incremento del riesgo de cáncer urotelial.

Las radiaciones ultravioletas y radiaciones ionizantes son responsabilizadas del 2% de los casos de cáncer. En concreto, la exposición prolongada a las radiaciones ultravioleta se asocia con un incremento del riesgo de tumores cutáneos (carcinoma basocelular, carcinomas escamosos); también la exposición intensa, aunque sea intermitente, en especial durante la infancia y la adolescencia, se relaciona con un aumento de la incidencia de melanoma cutáneo. Igualmente, la exposición a las radiaciones ionizantes (rayos X, rayos gamma, etc.) es capaz de deteriorar el ADN y fomentar la transformación neoplásica. Se ha constatado que las personas expuestas al gas radón (radiactivo) en las minas de uranio tienen una mayor incidencia de cáncer de pulmón, y ello sin olvidar los desastres nucleares de Hiroshima y Nagasaki y, más recientemente, en Chernóbil, donde se detectó un aumento de la incidencia de leucemias agudas, cáncer de tiroides y de pulmón, así como de tumores mesenquimales. Otra asociación observada es el aumento de riesgo de segundos tumores, esencialmente de mama y sarcomas, en los pacientes que, muchos años antes, habían sido tratados con quimioterapia y radioterapia mediastínica por un linfoma de Hodgkin.

Finalmente, también algunos medicamentos han sido relacionados con un aumento del riesgo de determinados cánceres. Curiosamente, algunos agentes antineoplásicos, como los agentes alquilantes (en especial, ciclofosfamida, malfalán y busulfán) se han relacionado, cuando se usaban durante periodos prolongados, en dosis elevadas o asociados a radioterapia, con ciertas formas de leucemia, a veces varios años después de haber finalizado el tratamiento quimioterápico. También la administración prolongada de hormonas sexuales parece asociarse a un aumento del riesgo de cáncer de mama y ovario (estrógenos).

## ***Terapéutica del cáncer***

### **Tipos de tratamiento**

Dada la extraordinaria variabilidad del origen, desarrollo y evolución de las formas de cáncer, así como la complejidad de su etiología y la dificultad para actuar de forma selectiva sobre las células tumorales, afectando lo mínimo posible a las sanas, es fácil entender que actualmente se recurra a un amplio grupo de actuaciones terapéuticas que, en muchas ocasiones, se practican de forma secuencial o incluso combinada.

Cada modalidad terapéutica tiene sus ventajas, sus riesgos e interacciones entre ellas que pueden afectar al resultado final del tratamiento, por lo que la elección de una u otra está condicionada por las características particulares cada paciente individual (patologías concomitantes, estado funcional general, tolerancia a los fármacos, funcionalidad renal y hepática, la reserva de la médula ósea, etc.;



sin olvidar su voluntad de seguir un tratamiento y su estado emocional para afrontarlo), el tipo de tumor, el estado evolutivo de éste e incluso la experiencia del equipo oncológico.

La **cirugía** cumple varios objetivos en oncología. De un lado, puede ser **diagnóstica**, para la toma de muestras para biopsia, cada vez más frecuentemente apoyada por técnicas de diagnóstico por imagen. La visualización tumoral mediante la ecografía, la resonancia nuclear magnética (RMN) o la tomografía axial computarizada (TAC) facilitan el diagnóstico histológico del tumor, de su implantación anatómica, de sus posibles recidivas y de tumores secundarios o metastáticos.

Sin embargo, también la cirugía puede ser **curativa**, cuando se practica la extirpación total y definitiva de un tumor localizado y de su drenaje linfático regional; también puede ser **paliativa**, cuando el objetivo es reducir las complicaciones como el dolor o la compresión de estructuras vecinas producida por tumores irsecables, imposibles de eliminar quirúrgicamente y que se han diseminado. Incluso en cánceres metastáticos, la cirugía también puede ser útil cuando la metástasis tumoral es única y accesible.

La radioterapia del cáncer se fundamenta en la capacidad de las radiaciones ionizantes de alterar el ADN, induciendo la muerte celular o una alteración susceptible de inducir la apoptosis. Aunque actualmente la radioterapia ha alcanzado un nivel de selectividad extraordinaria, es todavía difícil evitar la aparición de efectos adversos: reacciones inflamatorias agudas de los órganos irradiados (epitelitis, mucositis, neumonitis), que pueden dar lugar a síntomas característicos, como disfagia, disnea o diarrea. A medio y largo plazo, pueden aparecer manifestaciones clínicas asociadas a lesiones tisulares irreversibles (xerostomía, fibrosis pulmonar, estenosis intestinal, rectitis, cistitis, etc.).

Según la forma de administración, la radioterapia puede ser **externa**, cuando la radiación es producida por un generador externo y dirigida al área corporal afectada; puede ser **braquiterapia** o radioterapia a corta distancia que, a su vez y dependiendo de su localización, puede ser **intersticial** (insertando la fuente radiante en el propio tejido objetivo del tratamiento) o **de contacto**, donde la fuente radiante se sitúa en un espacio próximo al tejido diana, como la piel (contacto superficial), una cavidad fisiológica como el útero (braquiterapia endocavitaria), el lumen de un órgano (braquiterapia endoluminal) o la luz vascular (braquiterapia endovascular).

La **radioterapia metabólica** implica la administración oral o intravenosa de un isótopo radiactivo asociado a un ligando determinado para forzar la distribución tisular selectiva. En algunas ocasiones, es la propia naturaleza química del isótopo la que es aprovechada para el tropismo hacia determinados tejidos para conseguir un efecto más selectivo; este es el caso, por ejemplo, el yodo radiactivo y la tiroides, o el estroncio-89 y el samario-153 para tratar lesiones óseas difusas.

Según su objetivo, la radioterapia puede considerarse **radical**, útil en cuadros neoplásicos de radiosensibilidad moderada o alta, y es relativamente común asociarla a quimioterapia previa (neoadyuvante) o simultánea (radioquimioterapia). Se considera **complementaria** cuando se practica de forma pre- o postoperatoria, para disminuir el riesgo de recidiva local o regional. También puede ser **paliativa** para reducir la sintomatología (dolor, compresión) asociada a cánceres localmente avanzados e irsecables, o a sus metástasis.

### **Aspectos generales de la farmacoterapia antineoplásica**

La **farmacoterapia** del cáncer implica el empleo de fármacos capaces de impedir o limitar la proliferación y/o la diseminación de las células neoplásicas, a través de diferentes mecanismos de acción. Aunque tradicionalmente se ha empleado el término **quimioterapia** para designar el empleo de fármacos con una acción tóxica directa sobre las células neoplásicas, en la práctica este término engloba a cualquier fármaco susceptible de prevenir, frenar o detener el crecimiento, destruir con mayor o menor selectividad las células tumorales, o bien inducir respuestas fisiológicas susceptibles de provocar un efecto de este tipo. Incluso en este campo es habitual incluir también otros fármacos destinados a prevenir y tratar determinadas reacciones adversas asociadas al uso de agentes antineoplásicos, para potenciar el efecto terapéutico de estos – reduciendo la resistencia de las células neoplásicas a los fármacos anticancerosos – o para señalar las células tumorales

mediante imagen en procesos diagnósticos y terapéuticos. Por todos estos motivos, farmacoterapia y quimioterapia del cáncer son términos comúnmente utilizados de igual manera, aunque el término quimioterapia es quizá más conocido popularmente.

Dependiendo de su objetivo, la quimioterapia anticancerosa puede considerarse **neoadyuvante** si se administra previamente a la cirugía para reducir el tamaño del tumor, **adyuvante** o **complementaria** si su objetivo es eliminar las metástasis subclínicas en el momento del primer tratamiento – habitualmente tras un tratamiento local de erradicación –, de **inducción**, cuando lo que se pretende es conseguir una remisión del tumor. Por otro lado, en función del área de aplicación, puede diferenciarse la quimioterapia **sistémica** y la quimioterapia **local** o **dirigida** (intraarterial, intrapericárdica, intratecal, intrapleurales, intraperitoneal, etc.), que persigue aumentar la eficacia y limitar la toxicidad. Finalmente, dependiendo de la forma de administración, puede considerarse la quimioterapia **alternante** (alternando consecutivamente el empleo individual de dos o más fármacos), **secuencial** (en orden lineal) o **concurrente** (al mismo tiempo).

Igualmente, es frecuente encontrar otros términos habitualmente referidos a las terapias anticancerosas. Así, se denominan **ablativas** aquellas destinadas a suprimir una función o secreción hormonal, o un tejido u órgano (fracción o completo), utilizando medios quirúrgicos (ovariectomía, orquiectomía), radiológicos o farmacológicos. Una terapia determinada puede ser **aditiva** si se basa en la administración de fármacos que modifican el ambiente hormonal en determinados tumores, como los estrógenos en el cáncer de próstata, los progestágenos en los cánceres de mama, endometrio, próstata y riñón; o los glucocorticoides en las hemopatías malignas. Por último, hablamos de terapia **competitiva** si se busca impedir la acción de determinadas sustancias bloqueando la acción de ciertos receptores fisiológicos por diferentes mecanismos; es el caso de los antiestrógenos, antiandrógenos, inhibidores de la aromataasa (enzima clave para la síntesis de estrógenos), agonistas de la LHRH, somatostatina y análogos, etc.

Este último tipo de tratamiento enlaza con otro término, como es el la **homonoterapia antineoplásica**, que especifica claramente su tipología: empleo de hormonas fisiológicas (o análogos, o modificadores de su liberación o respuesta) con el fin de reducir la actividad de las células neoplásicas en cánceres hormono-dependientes, como son el de mama o el de próstata, por ejemplo.

El concepto moderno de medicamento incluye también a los productos que ejercen sus efectos a través del sistema inmunológico, empleando para ello diferentes productos que van desde moléculas muy sencillas, hasta proteínas de alto peso molecular (anticuerpos y fracciones proteicas) e incluso de células y tejidos modificados (terapia celular somática e ingeniería tisular). Estos últimos, junto con la terapia génica – modificación del genoma de ciertos tipos celulares ligados a cánceres específicos – forman parte de lo que se denominan **terapias avanzadas**.

La **inmunoterapia** del cáncer busca estimular, mediante la administración de determinados agentes, la respuesta inmune del paciente frente al tumor, de tal manera que permita una acción selectiva sobre las células malignas, respetando las normales. En la **terapia celular somática** se extraen células efectoras, se activan, se expanden *ex vivo* y se reinfunden al paciente como *células asesinas activadas por linfocinas* (LAK, *lymphokine-activated killer cells*) o células NK (*natural killers*) activadas por interleucina 2 (IL-2), capaces de actuar selectivamente sobre las células tumorales.

Hasta hace relativamente poco tiempo – hace apenas tres décadas – la farmacoterapia tenía un papel casi marginal en la terapéutica del cáncer, reservándose de forma prácticamente exclusiva para cuadros neoplásicos muy avanzados o incluso metastáticos, donde la cirugía o la radioterapia habían fracasado anteriormente o, en el mejor de los casos, como un complemento a estas últimas. Afortunadamente, el espectacular desarrollo de la farmacología, de la biotecnología y de la citología ha permitido afrontar incluso desde los primeros estadios numerosos tipos tumorales y ofrecer notables mejoras en los resultados, tanto en términos de eficacia antitumoral y aumento de la supervivencia de los pacientes, como de calidad de vida para estos últimos.

Sin duda, la cirugía y la radioterapia anticancerosa también han evolucionado muy satisfactoriamente y es obvio que los tumores sólidos perfectamente localizados y delimitados son

un claro motivo de preferencia de estas técnicas sobre la farmacoterapia. Sin embargo, no es menos cierto ésta cada vez se añade con mayor frecuencia para limitar al máximo los riesgos de metástasis. Por otro lado, la farmacoterapia antineoplásica está indicada especialmente en neoplasias que se consideran diseminadas en el momento del diagnóstico, como es el caso de las hematológicas.

Los elementos fundamentales a considerar en la terapéutica farmacológica del cáncer son la potencia para destruir o transformar a las células neoplásicas, la especificidad para actuar sobre éstas, la aparición de posibles mecanismos de resistencia a los medicamentos y la toxicidad general y específica del medicamento. Evidentemente, todos ellos están íntimamente relacionados entre sí. Por otro lado, es importante tener en cuenta que las células tumorales son biológicamente mucho más inestables que las normales, en el sentido de durante la proliferación y crecimiento sufren más mutaciones que les confieren características distintas de carácter bioquímico, morfológico e inmunológico. Todo ello redundará en diferencias de sensibilidad a la acción de los fármacos antineoplásicos y, en términos prácticos, en la aparición de diferentes poblaciones celulares tumorales, que responden de forma diferente a los fármacos antineoplásicos. Por otro lado, la sensibilidad celular a los antineoplásicos varía según la fase del ciclo en que se encuentra la célula en el momento de la administración del fármaco.

Todo este conjunto de aspectos parece indicar claramente la conveniencia o incluso la necesidad de combinar varios antineoplásicos con propiedades complementarias, que cubran el máximo espectro posible, tanto en términos de acción antitumoral como toxicológicos, empleando las dosis máximas toleradas (DMT).

Un tratamiento oncológico se considera eficaz si consigue la curación del proceso o modifica favorablemente el curso de la enfermedad, ya sea reduciendo la masa tumoral, prolongando la supervivencia o mejorando la sintomatología en el paciente. Sin embargo, es preciso cuantificar todos estos aspectos para poder determinar el auténtico valor y utilidad de los fármacos y de sus combinaciones, para lo cual se llevan a cabo ensayos clínicos controlados.

La mayoría de los ensayos clínicos en oncología se atienden actualmente a los criterios definidos en el año 2000 por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*, EORTC), el Instituto Nacional del Cáncer (*National Cancer Institute*, NCI) de los Estados Unidos y el Grupo de Ensayos Clínicos del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá. De acuerdo con dichos criterios, las variables de eficacia y de seguridad más relevantes desde el punto de vista clínico son:

- **Supervivencia (sobrevida) total (global) (ST):** tiempo (expresado habitualmente como mediana estadística) transcurrido desde el inicio del tratamiento y la muerte de los pacientes a causa de la enfermedad. También es habitual expresarlo a plazo fijo, como el porcentaje de pacientes que se mantienen vivos al cabo de un periodo determinado (un año, cinco años, etc.). El método más habitual de visualizar la supervivencia es la curva de Kaplan-Meier, que evidencia de forma acumulada la diferencia de supervivencia observada con dos tratamientos diferentes, en función del tiempo transcurrido.
- **Tiempo transcurrido hasta la progresión tumoral (TPT):** Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de evidencia de progresión tumoral. Está relacionado con la respuesta tumoral y la duración de la respuesta.
- **Supervivencia (sobrevida) libre de enfermedad (SLE):** El intervalo libre de enfermedad es el espacio de tiempo que media entre la erradicación clínica de un tumor por cualquier método terapéutico y su reaparición.
- **Respuesta tumoral** Se suele definir como **respuesta completa** una reducción, según el tipo de neoplasia, que oscila entre el 75 y el 99% de la masa tumoral o del recuento de células tumorales. En muchos casos, la respuesta completa (RC; CR, *complete response*) implica que el tumor primario ya no es detectable anatómicamente. Por su parte, la **respuesta parcial** (RP; PR, *partial response*) suele implicar una reducción de la masa tumoral entre el 50 y el 75%; en cualquier caso, implica la existencia de tumor residual. Si la reducción del tumor es inferior al

50% (o se observa un incremento inferior al 25%), se suele emplear el término de **enfermedad estable** (EE; SD, *stable disease*). También se emplea la **tasa de respuesta objetiva** (ORR, *objective response rate*), como suma de RC y RP, y la **tasa de control de la enfermedad** (DE, *disease control*), definida por la suma de RC, RP y EE.

- **Calidad de vida de los pacientes** (*Quality of Life, QL*): Son cuestionarios y escalas de valoración que permiten evaluar la calidad de vida del paciente, referido fundamentalmente a su estado general de salud, y la influencia en la misma del tratamiento o la enfermedad. Entre las más comunes pueden citarse las siguientes: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)*, *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC-QLQ)*, *Quality of Life Index (QLI-C)*, *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*, *Índice de Karnofsky*, *Functional Living Index-Cancer*, *Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)*, etc.

El desarrollo de resistencia a los agentes antineoplásicos por parte de la célula tumoral constituye el principal obstáculo para la erradicación del cáncer. La propia presión que realiza agente antineoplásico sobre la población celular provoca una selección de las células resistentes al mismo. Éste es uno de los motivos principales por los que la monoterapia farmacológica del cáncer no suele ser eficaz, requiriéndose habitualmente el empleo de combinaciones de dos o más agentes antitumorales, que se conocen como **regímenes** o **protocolos**. Tales combinaciones deben cumplir las siguientes premisas:

- Que debiliten o anulen los mecanismos de resistencia frente a alguno de los antineoplásicos.
- Que los fármacos tengan diferente mecanismo de acción antineoplásica.
- Que cada uno presente perfiles de toxicidad diferentes.
- Que se administre con frecuencia y dosis tales que no se superen las dosis máximas toleradas (DMT).

Es importante tener en cuenta que los tumores de crecimiento rápido son más susceptibles a los antineoplásicos que actúan sobre las fases S (síntesis de ADN) o M (mitosis) del ciclo celular; sin embargo, hay muchos tejidos sanos que presentan normalmente una renovación celular extremadamente rápida, tal como ocurre con los epitelios, los folículos pilosos o la médula ósea, lo que implica que también ellos son afectados drásticamente por este tipo de fármacos. Por su parte, los tumores de crecimiento lento responden mejor, por ejemplo, a los fármacos electrofílicos, que alteran el ADN de forma extensa, o a antimetabolitos de tipo pirimidínico (gemcitabina, fluorouracilo, etc.), que mantienen durante mucho tiempo elevadas concentraciones intracelulares.

## **Toxicidad de la farmacoterapia anticancerosa**

Como es fácil de entender, la toxicidad de los fármacos antineoplásicos constituye el factor limitante de su utilización. Por ello, la valoración del perfil toxicológico de un agente antitumoral tiene, al menos, tanta importancia como la del posible beneficio antitumoral a la hora de instaurar el tratamiento. Sin embargo, no siempre se puede evitar un cierto grado de toxicidad, en muchas ocasiones clínicamente muy relevante; por ello, a veces tan importante como la respuesta antitumoral es disponer de recursos para paliar determinados efectos adversos, permitiendo así mantener un tratamiento que puede tener una importancia capital desde el punto de vista de la supervivencia del paciente en condiciones de calidad de vida aceptables. En general, los tipos de efectos adversos relevantes más comunes de la farmacoterapia antineoplásica son tres: gastrointestinales, hematológicos y dermatológicos.

### ***Efectos adversos gastrointestinales***

Los más frecuentes son la mucositis, las náuseas, los vómitos y la diarrea. La inflamación de la mucosa (**mucositis**) del tracto gastrointestinal es muy frecuente, progresando desde un eritema inicial hasta la formación de úlceras, que pueden llegar a ser muy dolorosas y requerir analgesia; cuando la mucositis es oral (**estomatitis**) provoca notables molestias al comer. La situación de inmunosupresión que frecuentemente manifiestan estos pacientes y la mucositis facilitan la aparición de infecciones.

Las **náuseas y vómitos** son los efectos adversos más frecuentes y temidos por los pacientes, pero en los últimos años se ha avanzado de forma importante en su prevención y control. Su incidencia y gravedad depende principalmente del tipo y la dosis del antineoplásico empleado, aunque existen otros factores que incrementan el riesgo, como son el sexo femenino, la edad joven y el mal control previo de la emesis en una quimioterapia anterior. De acuerdo con el potencial emetógeno del régimen quimioterápico empleado, debe establecerse el oportuno tratamiento profiláctico, tanto de la emesis aguda (inmediatamente relacionada con la administración del antineoplásico) como la diferida.

La **diarrea** es otra complicación frecuente en los pacientes oncológicos, que puede provocar problemas físicos y psicosociales importantes. Puede llegar a ocasionar desequilibrio hidroelectrolítico y, consecuentemente, otras complicaciones graves, incluida la muerte. Sus causas pueden ser múltiples (el propio proceso neoplásico, factores psicológicos, la cirugía o radioterapia abdominal, infecciones u otras enfermedades concomitantes, estar relacionada con la dieta y, cómo no, con la medicación). La diarrea puede ser, en los regímenes más agresivos, causa de disminución de la dosis e incluso de abandono del tratamiento. Además de medidas de carácter dietético, puede llegar a requerirse un tratamiento farmacológico con agentes antidiarreicos específicos (loperamida, etc.). En cualquier caso, siempre habrá que discriminar la causa de la diarrea. Incluso en determinados tumores, como los gastroenteropancreáticos (vipomas, tumores carcinoides, etc.), se requiere un tratamiento específico; en este caso, la administración de octreótida.

### *Efectos adversos hematológicos*

Los efectos secundarios hematológicos suelen presentarse habitualmente entre la primera y la tercera semana tras el inicio de tratamiento, como consecuencia de la afectación del tejido hematopoyético – con una notable capacidad proliferativa natural – por los agentes citotóxicos.

La **anemia**, definida como una disminución de los niveles de hemoglobina (Hb) en sangre y categorizada como leve (Hb = 10 g/dL), moderada (8-10 g/dL) o grave (Hb < 8 g/dL), es un fenómeno frecuente en el paciente oncológico y puede tener un origen multifactorial (déficit nutricional, hemólisis, pérdidas hemáticas, insuficiencia renal o aplasia medular, que puede ser a su vez provocada por un proceso neoplásico o ser resultado de efectos indeseados de la quimioterapia o de la radioterapia).

La incidencia de anemia asociada a la quimioterapia está relacionada con el tipo y la dosis del medicamento empleado y con el tipo de tumor. Su sintomatología es variada (astenia, disnea, etc.) y, dependiendo de su intensidad, puede afectar notablemente a la funcionalidad diaria del paciente y la efectividad del tratamiento. Su tratamiento depende de la gravedad y las circunstancias clínicas del paciente, aunque con valores de hemoglobina inferiores a 10 g/L se recomienda la administración de eritropoyetina hasta que se alcancen nuevamente los 12 g/L. Si los valores de Hb son inferiores a 7-9 g/L, está indicada la transfusión de concentrados de hematíes y la administración de eritropoyetina que, al estimular la eritropoyesis, permite disminuir el número de transfusiones. En pacientes con cáncer, se recomienda administrar eritropoyetina de forma coincidente con la quimioterapia (hasta 6 semanas después), ya que la administración fuera de este periodo se relaciona con un incremento de la mortalidad y una disminución de la supervivencia.

En el paciente oncológico también puede presentarse **trombopenia** (recuento de plaquetas <100×10<sup>9</sup>/L) tanto por infiltración tumoral de la médula ósea (especialmente en las neoplasias hematológicas), como por los tratamientos antineoplásicos. La falta de plaquetas incrementa el riesgo de hemorragias, con complicaciones importantes por debajo de 20×10<sup>9</sup>/L, pudiendo llegar a ser mortales si no se lleva a cabo una transfusión de plaquetas. Si se van a llevar a cabo procedimientos diagnósticos invasivos o algún procedimiento quirúrgico, se deben trasfudir plaquetas si el recuento es <50×10<sup>9</sup>/L. En tumores de vejiga o necróticos puede ser necesario con recuentos <20×10<sup>9</sup>/L, mientras que con leucemia aguda, trasplante de médula o tumores sólidos distintos de los mencionados se deben transfundir con recuentos <10×10<sup>9</sup>/L. Sin embargo, si existe sangrado,

fiebre, mucositis, hiperleucocitosis o alteraciones de la coagulación, puede considerarse con recuentos de entre  $20 \times 10^9/L$ .

Se considera por consenso que un recuento absoluto de neutrófilos de entre 1.800 y 7.200/ $mm^3$  está dentro de los valores normales. Por el contrario, se considera que existe **neutropenia** cuando el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 1.500/ $mm^3$ , siendo valorado como grave si el recuento es inferior a 500/ $mm^3$  y muy grave por debajo de 100/ $mm^3$ . Si además se acompaña de fiebre alta (más de 38,5 °C) hablamos de **neutropenia febril**. La disminución del número de neutrófilos conlleva un aumento de la incidencia de infecciones, proporcionalmente más graves cuanto mayor sea esta disminución, pudiendo conducir a la muerte del paciente.

En caso de neutropenia febril, está indicada la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF: filgrastim, lenogastim, pegfilgastim, etc.), especialmente si presenta factores de mal pronóstico o se prevé riesgo de complicaciones. Igualmente, puede estar indicado su uso preventivo al administrar por primera vez un régimen quimioterápico a pacientes con riesgo de desarrollar neutropenia febril o complicaciones graves a consecuencia de la misma. También se administrará igualmente profilaxis con G-CSF, al finalizar un nuevo ciclo quimioterápico, a aquellos pacientes que hayan padecido neutropenia febril en ciclos anteriores. Sin embargo, el G-CSF debe evitarse en caso de radioterapia concomitante, ya que se incrementa el riesgo de trombopenia.

### ***Efectos adversos dermatológicos***

Entre los efectos adversos de carácter dermatológico de la quimioterapia, uno de los más frecuentes (ocurre casi en el 65% de los casos) y llamativos es la **alopecia**. La pérdida del pelo suele producirse entre 1 y 3 semanas tras iniciar el tratamiento y suele recuperarse entre 3 y 6 meses después de su finalización. El grado de alopecia en cada paciente es variable y puede depender del tipo de quimioterápico utilizado, de su dosis y de la vía de administración (altas dosis y por vía intravenosa producen más incidencia). Normalmente es un fenómeno reversible (aunque el nuevo pelo puede ser algo diferente al anterior en algunos pacientes) y puede llegar a tener una gran repercusión psicológica. No hay evidencias claras de que pueda combatirse eficazmente con ningún medicamento.

El **síndrome mano-pie**, conocido también como **eritema acral** o **eritrodisestesia palmoplantar**, se caracteriza por entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción o eritema (a veces, acompañado de dolor), descamación, aparición de vesículas o dolor intenso. Este cuadro, asociado a algunos antineoplásicos (bevacizumab, fluorouracilo, capecitabina, etc.) suele ser un fenómeno dependiente de la dosis, que se manifiesta con carácter simétrico y suele empeorar tras varios ciclos de tratamiento. Si se detecta, debe reducirse o interrumpirse la administración del fármaco que lo ocasiona y puede aliviarse con la administración tópica de corticoides, queratolíticos e hidratantes y aplicando frío local. Si es preciso, pueden administrarse analgésicos y es recomendable proteger las zonas afectadas (vendajes, guantes o calcetines de algodón). Suele remitir en 2-4 semanas.

Otros efectos adversos dermatológicos que pueden observarse con frecuencia son hiperpigmentación, reacciones cutáneas de hipersensibilidad, fotosensibilidad o alteraciones en las uñas.

### **Medicamentos antineoplásicos**

Afortunadamente, existe un amplio arsenal de medicamentos anticancerosos, que va creciendo en número, eficacia y seguridad cada vez con mayor velocidad. Sin duda alguna, es la forma de terapia anticancerosa que más rápidamente ha evolucionado y con mejores resultados.

#### ***Antineoplásicos activos sobre ADN: agentes electrofílicos***

Como su nombre indica, el mecanismo de acción antineoplásico de estos fármacos implica la formación de especies químicas de carácter electrofílico (que se orientan hacia átomos o zonas

moleculares con alta densidad electronegativa, conocidos como nucleófilos) altamente reactivas. En este sentido, las bases nucleicas contienen algunos puntos fuertemente nucleofílicos.

La actuación de los agentes electrofílicos sobre las bases nucleicas del ADN conduce a la formación de “puentes” entre bases nucleicas de una misma o de diferentes hebras de la doble hélice de ADN. Cuando este fenómeno tiene lugar en varios puntos del ADN, provoca una grave interferencia con los procesos de transcripción y replicación del ADN. Producen un efecto citotóxico durante todo el ciclo celular, aunque su mayor actividad tiene lugar sobre las células en rápida división, fundamentalmente las que se encuentran al final de la fase G1 o en la fase S. La posible resistencia tumoral a estos fármacos se debe a varios mecanismos: incremento de la capacidad para reparar los daños del ADN, inactivación por conjugación con el glutatión (que presenta gran afinidad de reacción covalente con los agentes electrofílicos), aumento de los niveles intracelulares de la aldehído deshidrogenasa (enzima desintoxicante) o disminución de la capacidad del transportador. Es frecuente que no exista resistencia cruzada entre los diferentes agentes de este grupo, por ello la combinación de varios de ellos o su administración a dosis más altas puede revertir una resistencia previa.

Estos fármacos presentan una serie de efectos secundarios comunes a todos ellos, entre los que destaca la mielosupresión y la inmunosupresión. Su uso prolongado puede producir amenorrea en las mujeres y oligospermia en los varones. Son carcinógenos, de manera que pueden producir segundas neoplasias, siendo la leucemia aguda la más frecuente. Se han observado efectos teratógenos asociados a los mismos.

Los subgrupos de medicamentos más importantes son:

- Mostazas nitrogenadas: fosforamidas (ciclofosfamida, ifosfamida), análogos metabólicos (clorambucilo, melfalán, estramustina), análogos de bases nucleicas (bendamustina).
- Azaridinas: mitomicina, tiotepa.
- Metanosulfonatos: busulfano
- Metilhidrazinas (tetrazinas): dacarbazina, procarbazona, temozolomida.
- Nitrosoureas: carmustina, fotemustina.
- Complejos de Platino (II): cisplatino, carboplatino, oxaliplatino.

### ***Antineoplásicos activos sobre ADN: intercalantes***

Actúan intercalándose de las parejas de bases de la doble hebra de ADN, provocando la consiguiente deformación de la cadena, además de otros importantes cambios químicos. Aunque generalmente la intercalación se puede producir en cualquier parte de la cadena de ADN, algunos de estos fármacos muestran un cierto grado de especificidad hacia secuencias determinadas de bases nucleicas.

El proceso de intercalación en la doble hebra de ADN es un proceso muy complejo, aunque generalmente es reversible. Pueden participar varias formas de interacción atómica y/o molecular, por separado o a la vez, tales como las fuerzas de Van der Waals, enlaces por puente de hidrógeno, interacciones electrostáticas o fuerzas hidrofóbicas. Todos estos tipos se caracterizan por ser fuerzas de carácter débil, de ahí la reversibilidad que suele acompañar a la intercalación.

La principal consecuencia del efecto intercalante en el ADN –al menos en el caso de las antraciclinas– es el bloqueo de la enzima topoisomerasa II, también conocida como ADN girasa. Esta enzima, presente en los núcleos celulares de todos los seres vivos (a excepción de los virus), tiene una importancia capital en los procesos de reproducción celular. Entre sus misiones (tiene varias, a cual más importante), una de las más decisivas es la de provocar un giro reversible alrededor de la horquilla de replicación, evitando que la cadena de ADN en formación (ADN “hijo”) se enrede durante la separación mitótica, lo que supondría la rotura del nuevo ADN.

### **Antraciclinas**

Forman un grupo de sustancias de origen microbiano (proceden de cultivos de diversas especies de Streptomyces), originalmente aislados e investigados por sus propiedades antibacterianas. Su

elevada toxicidad provocó su deriva hacia el campo de los antineoplásicos, habida cuenta de su potencial para impedir el crecimiento de diversas líneas celulares tumorales. El efecto de las antraciclinas, así como el de otros intercalantes, es alterar la estructura del ADN, estabilizando el complejo ADN-topoisomerasa II, bloqueando de esta manera la síntesis de nuevo ADN; por consiguiente, nos encontramos ante antineoplásicos específicos de la fase S. Otros mecanismos de acción que parecen tener menos importancia son la producción de radicales libres (que son los causantes de la cardiotoxicidad característica de las antraciclinas) y la unión a proteínas de la membrana celular.

La toxicidad fundamental y limitante de dosis de las antraciclinas es la cardiotoxicidad (en especial con la doxorubicina y la daunorubicina). Otros efectos secundarios habituales son mielosupresión, mucositis, emesis importante y alopecia en casi todos los pacientes. Además, son sustancias muy vesicantes, que pueden producir úlceras necróticas cuando se extravasan, y que obligan a una administración intravenosa. Es típica la tinción rosa o roja de la orina durante 48 horas tras la administración del derivado antraciclínico.

La cardiotoxicidad aguda no depende de la dosis y se presenta en las primeras horas o días tras una administración con una clínica variada: síndrome pericarditis-miocarditis, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias o muerte súbita. La cardiotoxicidad crónica es más frecuente que la aguda y depende de la dosis total acumulada. El cuadro clínico consiste en una insuficiencia cardíaca congestiva de evolución progresiva y frecuentemente irreversible, que se manifiesta en el primer año (y, frecuentemente, en el primer mes) y sus síntomas consisten fundamentalmente en taquicardia, taquipnea, dilatación del corazón, intolerancia al ejercicio, congestión pulmonar y venosa y derrame pleural. Todo ello parece reflejar una lesión progresiva de los miocitos. Por último, aunque no existe una opinión unánime, algunos cardiólogos sugieren que existe una forma de cardiotoxicidad crónica tardía, que se presenta años o incluso décadas tras finalizar la quimioterapia, que incluiría disfunción ventricular tardía, insuficiencia cardíaca, alteraciones de la conducción y arritmias. Obviamente, esta última forma de cardiotoxicidad tiene una especial importancia para los pacientes pediátricos tratados con antraciclinas, ya que más de la mitad de los niños con enfermedades neoplásicas reciben antraciclinas y estos pacientes son especialmente susceptibles a los efectos cardiotóxicos de estos fármacos.

Entre los principales factores de riesgo de cardiotoxicidad están: una edad mayor de 70 años y menor de cuatro años (algunos autores la elevan a 15 años), sexo femenino, radioterapia concomitante (en especial, en la zona mediastínica), uso conjunto de otros antineoplásicos (en particular, dosis altas de ciclofosfamida), historial de hipertrofia ventricular, de insuficiencia cardíaca compensada, hipertensión o de cardiopatía isquémica. En relación con la administración, son factores de riesgo asociados a la cardiotoxicidad la dosis total acumulada y por ciclo y un tiempo de infusión breve (menos de 3 horas).

En España están comercializadas daunorubicina, doxorubicina (con formulación liposomal), epirubicina e idarubicina. La mitoxantrona es un análogo antracénico con propiedades similares a las antraciclinas.

### **Isoquinolinas**

El único fármaco disponible es la trabectedina, que se une al ADN provocando la deformación de la doble hélice de ADN, doblándose hacia el surco mayor, lo que afecta significativamente a la transcripción, a la unión a las proteínas ligadas al ADN y a los sistemas de reparación del ADN, dando lugar a la detención del ciclo celular en la interfase G<sub>2</sub>/M (inmediatamente previa a la mitosis).

### **Epipodofilotoxinas** (alcaloides del podófilo)

Actúan inhibiendo la topoisomerasa II, como las antraciclinas y análogos, aunque lo hacen sin intercalarse en el ADN, sino mediante la unión directa a la enzima. Posiblemente, en este proceso tenga algo que ver la capacidad de estas estructuras para formar radicales libres. Esto mismo podría



ser capaz de inhibir ciertas funciones mitocondriales y el transporte de nucleósidos. El efecto más marcado se observa en la fase G<sub>2</sub>, aunque también pueden verse afectadas las fases S y M. Está disponible el etopósido.

#### ***Activos sobre ADN: inhibidores de topoisomerasas (Camptotecinas).***

Actúan inhibiendo de forma selectiva la topoisomerasa I, la enzima intranuclear implicada en el desenrollamiento de las hebras de ADN, proceso previo a la replicación y transcripción del ADN. La enzima actúa uniéndose a regiones específicas de la cadena de ADN, rompiendo una de las hebras del ADN. Posteriormente, la enzima vuelve a soldar la cadena tras haberla desenrollado. Tanto irinotecán como topotecán se unen al complejo ADN-topoisomerasa I y lo estabilizan. Esto permite el primer paso de la acción enzimática, pero impide el segundo (la reconstrucción de la hebra de ADN). Con ello, queda paralizada la síntesis de nuevas moléculas de ADN. Se ha sugerido que las células neoplásicas presentan niveles de topoisomerasa I superiores a los de las células normales, lo que implicaría un cierto grado de selectividad citotóxica de estos agentes frente a las células tumorales. Están comercializadas irinotecán y topotecán.

#### ***Activos sobre ADB: desnaturalizantes***

El único fármaco disponible es la bleomicina, que actúa como quelante de metales, incorporando hierro ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ), tras lo cual interacciona con oxígeno ( $\text{O}_2$ ), lo que oxida al hierro hasta el estado férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Esto conduce a la formación de radicales superóxido ( $\bullet\text{O}_2$ ) e hidroxilo ( $\bullet\text{OH}$ ), intensamente reactivos, que son responsables del daño de la cadena de ADN que, en última instancia, acaba provocando la apoptosis celular. Asimismo, la bleomicina impide la incorporación de timina a los ácidos nucleicos, especialmente al ADN. Actúa especialmente durante las fases G<sub>2</sub> y M, pero es también capaz de actuar sobre células en reposo (G<sub>0</sub>).

#### ***Antimetabolitos***

El concepto farmacológico de antimetabolito es muy simple. Básicamente, consiste en administrar sustancias muy parecidas a las que fisiológicamente participan en procesos celulares esenciales, pero con propiedades químicas lo suficientemente diferentes como para provocar el bloqueo de dichos procesos hasta un grado en que el deterioro de la maquinaria celular conduzca por sí mismo a la apoptosis o muerte programada de la célula.

Una de las dianas más evidentes para este tipo de productos es la maquinaria genética de la célula y, en particular, los procesos de síntesis de los componentes, reparación y duplicación del ADN. En el caso de los antimetabolitos de las bases nucleicas (tanto púricas como pirimídicas), el objetivo original era proporcionar bases “falsas”, con el fin de bloquear las enzimas implicadas en la síntesis y reciclado bioquímico de las bases nucleicas normales y/o incorporar dichas bases falsas al ADN para impedir el normal funcionamiento de este último. El objetivo es, pues, detener la proliferación celular de aquellos tejidos con tasas de división elevadas, una característica típicamente tumoral.

En congruencia con todo lo anterior, los antineoplásicos antimetabolitos actúan fundamentalmente durante la fase S (de síntesis del material genético) del ciclo celular. Y, por el mismo motivo, este tipo de antineoplásicos se emplean preferentemente en cuadros neoplásicos caracterizados por una alta tasa de proliferación celular, particularmente de aquellos tipos celulares que duplican su material genético (en el proceso de división celular) por vía de la síntesis de novo de los nucleótidos, término que se refiere a los procesos citoquímicos que permiten sintetizar nucleótidos a partir de sustancias químicas no procedentes del reciclado químico o reutilización de los nucleótidos procedentes de la degradación de material genético previo. Esto ocurre especialmente –aunque no exclusivamente– en muchos de los cánceres hematológicos, en especial las leucemias y los linfomas; de ahí que este tipo de indicaciones abunden entre las autorizadas oficialmente para los antineoplásicos antimetabolitos. Por el mismo motivo –su acción especialmente marcada sobre los leucocitos–, algunos de estos medicamentos también están indicados en cuadros patológicos de tipo autoinmune (artritis reumatoide, lupus sistémico, etc.) o en trasplante de órganos o de tejidos,

como preventivo de las reacciones de rechazo del órgano/tejido trasplantado o como preparación –eliminación de los clones neoplásicos– antes del trasplante de médula ósea.

De la misma manera que este mecanismo de acción condiciona que la mayoría de las indicaciones terapéuticas de los antimetabolitos sea para neoplasias hematológicas, el perfil de seguridad de la mayoría de estos productos se caracteriza por una importante toxicidad hematológica, principalmente mielotoxicidad, anemia y trombocitopenia.

### **Antimetabolitos de bases púricas**

Entre los análogos de bases púricas o purínicas encontramos los no nucleosídicos y los nucleosídicos (que incluyen un resto glucídico). Las estructuras no nucleosídicas (mercaptapurina y tioguanina) constituyen la forma más sencilla de los antimetabolitos de las bases purínicas (adenilato y guanilato) y, de hecho, fueron de los primeros antimetabolitos antineoplásicos desarrollados y usados en clínica. Los antimetabolitos purínicos nucleosídicos (cladribina, clofarabina, fludarabina, nelarabina y pentostatina) constituyen la versión más moderna de los antimetabolitos, y es en este campo donde se han conseguido los avances más interesantes del grupo en los últimos años, en especial en lo referido al tratamiento de las leucemias crónicas. Los comercializados en España son cladribina, clofarabina, fludarabina, mercaptopurina, nelarabina, pentostastina y tioguanina.

### **Antimetabolitos de bases pirimídicas**

Tanto la uridina (uracilo) como la citidina han sido utilizadas como modelos moleculares para el desarrollo de derivados con propiedades antineoplásicas. Entre los antimetabolitos uridínicos, el más ampliamente empleado en clínica, incluso en la actualidad tras casi 60 años de uso ininterrumpido, es el fluorouracilo (5-FU). El otro antimetabolito uridínico disponible en clínica es el tegafur, un profármaco del 5-FU, en el que se convierte por acción de la enzima timidina fosforilasa (TF), que se encuentra en concentraciones más altas en los tejidos tumorales que en los sanos. El tegafur es formulado en asociación a otros productos con el fin de optimizar su actividad farmacológica; se trata de análogos moleculares del 5-FU que carecen de propiedades antineoplásicas propias, como el gimeracilo, un inhibidor selectivo de la dihidropiridina deshidrogenasa (DPD), utilizado para prevenir la degradación prematura del 5-FU en el organismo; también se asocia al oteracilo, un inhibidor de la orotato fosforibosil transferasa (OPRT), que limita las indeseables acciones locales del 5-FU sobre la mucosa gastrointestinal normal. Por su parte, entre los antimetabolitos citidínicos, la citarabina constituye la forma más simple, ya que se trata de un epímero de la citidina; además de ésta se incluyen en este grupo a la azacitidina, capecitabina y gemcitabina. Están disponibles azacitidina, capecitabina, citarabina, fluorouracilo, gemcitabina, la combinación tegafur/glimeracilo/oteracilo,

### **Antimetabolitos de ácido fólico**

El ácido fólico, a través de su forma activa el ácido tetrahidrofólico (FH4), actúa como factor de transferencia de grupos metilo ( $-CH_3$ ) en diversos procesos implicados en la síntesis de aminoácidos, así como en la síntesis de bases nucleicas. Por consiguiente, el ácido fólico es indispensable para la síntesis del ADN, ya que un déficit de su actividad –por antagonismo competitivo– compromete críticamente la síntesis o el reciclado natural de las bases nucleicas. El más conocido es los antimetabolitos del ácido fólico es el metotrexato, pero también están comercializados pemetrexed y raltitrexed.

### ***Antineoplásicos activos sobre reguladores celulares***

Los factores de crecimiento son un grupo heterogéneo de péptidos –algunos de los cuales son capaces de actuar sobre varios tipos diferentes de células– que, además del crecimiento, pueden participar en la regulación de la diferenciación, en la adquisición de un fenotipo diferenciado y en la generación de una amplia gama de respuestas celulares (movilidad, adhesión intercelular,

angiogénesis, etc.), fenómenos también implicados en el crecimiento y en la expansión tumoral. Por eso, ellos mismos y sus receptores celulares se han convertido en dianas farmacológicas de primer orden en oncología, teniendo en cuenta que la expresión excesiva de formas normales de receptores de los factores de crecimiento es mucho más frecuente que las mutaciones de los protooncogenes que codifican su expresión.

Tras el acoplamiento de los factores de crecimiento a sus correspondientes receptores, existen diversos mecanismos bioquímicos a través de los cuales la señal es transferida al núcleo celular, que expresa o bloquea la expresión de proteínas específicas. Uno de los más extendidos implica la activación de la *tirosina cinasa* y otras *proteína cinasas* que, a su vez, activan a otros mediadores intermedios de distintas vías de señalización implicadas en la proliferación tumoral. Habida cuenta de la existencia de múltiples tirosina cinasas, se han desarrollado líneas farmacológicas capaces de actuar sobre varios tipos, como en el caso de la serie encabezada por el imatinib y los inhibidores selectivos de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) (temsirolimús, etc.), un grupo farmacológicamente –pero no químicamente– relacionado con el anterior, cuyos componentes fueron inicialmente desarrollados como agentes inmunomoduladores.

A partir del hecho de que el ácido retinoico y otros retinoides derivados de la vitamina A tienen importantes efectos morfogénicos durante la embriogénesis, y de la constatación de la existencia de dos tipos de receptores del ácido retinoico, RAR y RXR, se han desarrollado una serie de medicamentos antineoplásicos activos sobre los receptores de retinoides (bexaroteno, etc.), cuyas características farmacológicas también son revisadas.

La inclusión de los antineoplásicos activos sobre los microtúbulos en este grupo de fármacos activos sobre reguladores celulares obedece a la participación de dichos microtúbulos en el proceso de mitosis y en otras actividades celulares, algunas de las cuales implican un alto nivel de especialización funcional, como es el caso de la mayoría de los procesos ligados al movimiento.

### **Inhibidores de proteína cinasas**

La expresión excesiva de formas normales de receptores de factores de crecimiento es mucho más frecuente que las mutaciones de los protooncogenes que codifican su expresión. Hoy en día, el ejemplo mejor conocido es el de los receptores de los factores de crecimiento epidérmico (ErbB – *eukaryotic ribosome biogenesis protein tipo B*–), de los que se conocen cuatro variantes: ErbB-1 o Her-1 (human epidermal growth factor receptor tipo 1) o EGFR (*epidermal growth factor receptor*), ErbB-2 (Her-2/neu), ErbB-3 (Her-3) y ErbB-4 (Her-4).

El receptor Her-1 o EGFR se encuentra sobreexpresado en, aproximadamente, el 40-80% de los glioblastomas y en los carcinomas de cabeza y cuello, de colon, de próstata, gástricos, de páncreas, de ovario, mamarios y de pulmón (excluyendo los de célula pequeña). Her-2 está amplificado en el 20% de los carcinomas de mama y en algunas neoplasias de ovario, de pulmón, de estómago y de glándulas salivales. En el cáncer de mama, parece existir una clara relación entre la sobreexpresión de Her-2 y la invasión, las metástasis a distancia, el fenotipo agresivo, las mutaciones en p53 y los estadios avanzados de la enfermedad; y, además, se ha encontrado cierta asociación entre la expresión de Her-2 y una mejor respuesta a las antraciclinas y los taxanos y peor a la ciclofosfamida, el metotrexato, el 5-fluorouracilo y el tamoxifeno.

Estos receptores pueden ser atacados mediante dos estrategias: bloqueando con anticuerpos monoclonales específicos la unión de los factores de crecimiento con su receptor o impidiendo el proceso de transducción, mediante el empleo de inhibidores específicos de tirosina cinasas que, en última instancia, inhiben la proliferación, la angiogénesis y la progresión a metástasis tumoral en diferentes líneas celulares cancerosas.

El mecanismo citotóxico de los inhibidores de la tirosina cinasa se basa en un proceso competitivo molecular con el ATP (adenosín-trifosfato) por el lugar de unión de éste sobre la tirosina cinasa (y sobre otras *proteína cinasas*, como las serina cinasas). En definitiva, bloquean la fosforilación, indispensable en el proceso de transducción. La inhibición de la tirosina cinasa ligada al receptor

del factor de crecimiento impide la activación o la sobreexpresión de diversas vías bioquímicas esenciales para las células malignas.

Dado que todos estos medicamentos son intensamente metabolizados a través del CYP450, existe un riesgo muy real de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con fármacos inhibidores o inductores de alguna de las isoenzimas de este sistema.

Los inhibidores de las tirosina cinasas son fármacos tóxicos, aunque no especialmente si se los compara con otros antineoplásicos más antiguos. En general, sus principales manifestaciones adversas son de tipo hematológico (neutropenia, trombopenia, anemia), digestivo (diarrea, náuseas, vómitos, dispepsia), dermatológico (dermatitis, erupciones exantemáticas, edema) y osteomuscular (espasmos musculares, dolor osteomuscular). Afortunadamente, la mayoría desaparece o responde satisfactoriamente al tratamiento y no es frecuente tener que suspender el tratamiento por este motivo. El fármaco de referencia dentro de los inhibidores genéricos de proteína cinasas es el imatinib, pero también están comercializados en España dasatinib, erlotinib, sunitinib, sorafenib, nilotinib, lapatinib, gefitinib y pazotinib.

### **Inhibidores selectivos de mTOR**

Su acción antitumoral deriva de la unión de estos fármacos a una proteína citosólica específica, la FKPB-12, con la que forman un complejo capaz de inhibir la activación de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), una serina/treonina cinasa crítica para muchas funciones celulares, tales como la proliferación y la supervivencia, y la transcripción y síntesis de proteínas, todo lo cual tiene una clara repercusión sobre la progresión del ciclo celular y, específicamente, produce la detención del ciclo celular en la fase G1, debido a la interrupción selectiva de la traducción de algunas de las proteínas reguladoras del ciclo celular, como las ciclinas de tipo D, c-myc y ornitina descarboxilasa. Igualmente, el bloqueo de la mTOR supone la inhibición de la regulación de los factores inducibles por la hipoxia (HIF-1 y HIF-2 alfa), que facilitan la capacidad tumoral para adaptarse a entornos tisulares hipóxicos, y la angiogénesis, a través del VEGF. Están autorizados en España everolimús y temserolimús.

### **Antineoplásicos activos sobre receptores de retinoides**

El ácido retinoico y otros retinoides derivados de la vitamina A tienen importantes efectos morfogénéticos durante la embriogénesis, pues participan en la determinación del eje anteroposterior en el embrión y afectan la función de diferentes epitelios. Existen dos tipos de receptores del ácido retinoico, RAR y RXR; el RAR se une con la misma afinidad a formas cis y trans de ácido retinoico, mientras que el RXR tiene baja afinidad por las formas trans y su ligando endógeno parece ser el ácido 9-cis-retinoico. El RXR parece desempeñar un papel esencial en la regulación de la transcripción por los receptores nucleares. Los fármacos comercializados son bexaroteno, alitretinoína y tretinoína.

### **Antineoplásicos activos sobre microtúbulos**

Los microtúbulos son unos orgánulos citoplasmáticos que participan muy activamente en el proceso de mitosis, constituyendo el huso mitótico, el cual tiene como misión fundamental separar definitivamente cada una de las partes de cada par cromosómico. Además, participan en otras actividades celulares, algunas de las cuales implican un alto nivel de especialización funcional, como es el caso de la mayoría de los procesos ligados al movimiento. Hay dos grupos de fármacos antineoplásicos que actúan alterando la formación de microtúbulos: los alcaloides citotóxicos de la vinca y los taxanos.

El mecanismo de acción antineoplásico de los **alcaloides citotóxicos de la vinca rosada** se basa en su unión selectiva a dos puntos diferentes del dímero de la tubulina, de forma rápida aunque reversible. Con ello, impiden la polimerización de novo de la tubulina. Pero, además, 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.

Los alcaloides citotóxicos de la vinca y análogos penetran en las células eucariotas a través de un mecanismo transportador; actúan sobre el ciclo celular, produciendo la disociación y rotura del huso mitótico, con lo que los cromosomas no pueden ser separados de forma efectiva y forman agregados anómalos (bolas, estrellas, etc.), que determinan inexorablemente la muerte celular. Al actuar sobre los microtúbulos, también afectan al mantenimiento de la forma de las células y de su movilidad, adhesión e integridad. Así, los leucocitos son afectados en sus movimientos (quimiotaxis y fagocitosis) y el transporte axonal lo es en las neuronas. La acción de los alcaloides citotóxicos de la vinca supone la detención del ciclo celular en la fase G<sub>2</sub>/M, provocando la muerte celular mediante la inducción de apoptosis. Se encuentran comercializadas vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina y vinorelbina.

Por su parte, los **taxanos** afectan a los microtúbulos celulares a través de un mecanismo diferente que el de los alcaloides de la vinca rosada. Mientras estos impiden la polimerización de la tubulina y, con ello, la síntesis de los microtúbulos, los taxanos inhiben la despolimerización e inducen una polimerización anómala de las tubulinas; con ello, los microtúbulos formados así presentan más puntos de crecimiento que los fisiológicos, por lo que son más cortos y menos tubulares; de hecho, tienen el aspecto de una cinta aplanada. El resultado es la formación de auténticos nudos entre los microtúbulos formados, hasta el punto de hacerlos no funcionales. Con ello se impide la división celular y el resto de las actividades en las que están implicados los microtúbulos (angiogénesis y metástasis tumoral, entre otras).

Además, los taxanos reducen la expresión de *Bcl-2*, uno de los oncogenes que actúan bloqueando la apoptosis. También estimulan la síntesis de enzimas y factores de transcripción relacionados con la proliferación celular, la apoptosis y la inflamación. Además, tienen un efecto radiosensibilizante, al impedir la progresión del ciclo celular en G<sub>2</sub>, que es cuando la célula es más susceptible al daño inducido por las radiaciones ionizantes. Están registrados en España paclitaxel, que el producto de referencia del grupo, el docetaxel y el cabazitaxel.

La eribulina no forma parte de los grupos anteriores, aunque está farmacológicamente relacionada. Inhibe la fase de crecimiento de los microtúbulos sin afectar a la fase de acortamiento y secuestra la tubulina en agregados no productivos. Esto da lugar al bloqueo del ciclo celular G<sub>2</sub>/M, la disrupción de los husos mitóticos y, en última instancia, la apoptosis celular después del bloqueo mitótico prolongado. La toxicidad predominante recuerda a la de los taxanos y alcaloides de la vinca, consistiendo fundamentalmente en mielotoxicidad y neurotoxicidad.

### ***Antineoplásicos activos sobre factores hormonales***

Las hormonas femeninas (estrógenos y progesterona) y las hormonas masculinas (andrógenos) pueden estimular el crecimiento y la progresión de células tumorales implicadas en los cánceres de mama, endometrio y próstata, de ahí el interés de la hormonoterapia como forma de tratamiento de tumores hormono-dependientes, tales como los de mama, próstata y endometrio. En términos generales, el tratamiento hormonal se basa en la privación a las células cancerosas de las hormonas que intervienen en su crecimiento, de manera que se actúa alterando la producción o impidiendo la acción de los estrógenos, los andrógenos o la progesterona sobre las células tumorales. La hormonoterapia está dirigida por tanto sobre todo al tratamiento de cánceres con dependencia hormonal como los de mama y de próstata, aunque también se utiliza en el tratamiento de síndromes paraneoplásicos, como el síndrome carcinoide, o de síntomas relacionados con los tumores como la anorexia/caquexia.

Dos terceras partes de los cánceres de mama son hormono-dependientes, es decir, que las células tumorales expresan receptores de estrógenos (RE), de progesterona (RP) o ambos y, por tanto, van a ser candidatos al tratamiento con hormonoterapia. También se sabe que los andrógenos son imprescindibles para el mantenimiento de la función fisiológica de la próstata y para el desarrollo del cáncer de próstata (CP), ya que en los individuos con deficiencia de la 5- $\alpha$ -reductasa (enzima clave en la síntesis de andrógenos) o con el síndrome de testículo feminizante, este tumor no se produce. Por tanto, la hormonoterapia va a ser una opción en su tratamiento.

## **Hormonas y derivados**

La utilización de **progestágenos** en pacientes con cáncer se justifica en razón de sus efectos sobre el metabolismo de los estrógenos, disminuyendo sus concentraciones plasmáticas y, en consecuencia, suprime el crecimiento de los tumores estrógeno-dependientes. Tienen un efecto estimulante del apetito, aunque se desconoce su mecanismo de acción. Durante tratamientos prolongados, han sido comunicados eventos tromboembólicos que incluyeron tromboflebitis y embolismo pulmonar (en algunos casos, fatal). Por ello, se debe usar con precaución en pacientes con un historial de tromboembolismo. Durante la administración crónica se han observado casos de supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, por lo que se debe evitar la suspensión brusca. Tratamientos prolongados pueden precipitar nuevos casos de diabetes o empeoramiento de la diabetes existente. Los progestágenos pueden causar ocasionalmente una disminución de la tolerancia a glucosa. Están registrados con indicaciones antineoplásicas el megestrol y la medroxiprogesterona.

Los **superagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas** son de 50 a 100 veces más potentes que la propia gonadorrelina (GnRH) y tienen también una actividad más prolongada. La síntesis y la liberación de las hormonas gonadotrópicas hipofisarias FSH y LH están reguladas por la liberación pulsátil de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas o **gonadorelina** (GnRH, *gonadotropin release hormone*), también conocida como hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH). La hormona GnRH se libera en forma de pulsos y es transportada hasta la adenohipófisis, donde es captada por las células gonadotropas hipofisarias, sobre las que ejerce su acción para liberar FSH y LH. Estas hormonas, una vez liberadas, actúan sobre las gónadas para producir estrógenos y andrógenos que, a su vez, inhiben la liberación hipofisaria de FSH y LH por un proceso de retroalimentación negativa.

La administración exógena pulsátil de GnRH es usada comúnmente para inducir la ovulación en mujeres con infertilidad de origen hipotalámico. De forma contraria, la administración exógena continua de GnRH suprime la respuesta endógena de los receptores gonadotropos de la hipófisis a la acción de la GnRH endógena, causando disminución de la producción de hormonas sexuales.

Las reacciones adversas están muy relacionadas con sus efectos farmacológicos y son ocasionadas por la ausencia de hormonas sexuales. Son más frecuentes durante las primeras semanas de tratamiento. Al inicio del tratamiento hay una elevación de los niveles de testosterona y de estradiol con exacerbación de algunos de los síntomas o desarrollo de nuevos síntomas (efecto *flare up*). En pacientes con cáncer de próstata, se ha observado dolor óseo, mialgia, neuropatía, mayor dificultad urinaria y compresión de la médula espinal.

La administración concomitante de un antiandrógeno (bicalutamida, ciproterona, etc.) una semana antes y durante las primeras semanas de tratamiento con un agonista de la GnRH reduce la exacerbación de los síntomas en pacientes con cáncer de próstata.

El incremento transitorio de las concentraciones de estrógenos en mujeres que están recibiendo estos fármacos origina, en muchos casos, empeoramiento temporal de las manifestaciones del cáncer de mama. Son muy frecuentes los sofocos, la sensación de calor y la amenorrea en el 70% de las mujeres después de la primera dosis, así como hipoestrogenismo manifestado por sofocos, sudoración, cefalea, depresión, alteraciones del humor y reducción de la libido; también se ha descrito impotencia sexual y ginecomastia.

Se ha observado osteoporosis tanto en mujeres como en hombres, con pérdida significativa de tejido óseo trabecular (hasta un 10% en 6 meses), con escasos efectos sobre el hueso cortical.

Excepcionalmente, se han descrito casos de apoplejía hipofisaria, frecuentemente secundaria a un adenoma hipofisario. Suele ocurrir hacia las 2 semanas de tratamiento, aunque también se han descrito casos a las pocas horas de la primera dosis. Con frecuencia se ha observado cefalea, depresión, insomnio, fatiga, náuseas y vómitos.

Están comercializadas en España con indicaciones antineoplásicas busarelina, degarelix, goserelina, histrelina, leuprorelina y triptorelina.

### **Antagonistas hormonales y fármacos relacionados**

Entre los **antiestrógenos** hay compuestos capaces de desarrollar una acción antiestrogénica en algunos tejidos mientras que tienen acción estrogénica en otros. Estas sustancias son denominadas *moduladores selectivos de receptores estrogénicos* (SERM). El tamoxifeno y el toremifeno son antagonistas de receptores estrogénicos en tejido mamario y, por el contrario, son agonistas parciales sobre endometrio y el hueso. Esta última acción los relaciona con un aumento de 46 veces en la incidencia del cáncer de endometrio, pero también con un efecto beneficioso sobre la conservación ósea, con reducción del riesgo de osteoporosis. El fulvestrant tiene un mecanismo de acción similar al tamoxifeno y el toremifeno, pero carece de actividad agonista estrogénica sobre endometrio y hueso.

Las reacciones adversas están relacionadas con sus propiedades antiestrogénicas y son más frecuentes al comienzo del tratamiento. En pacientes con cáncer de mama, la frecuencia de abandono del tratamiento como consecuencia de los efectos adversos se sitúa alrededor del 15% para el tamoxifeno, frente al 9% con placebo. Los efectos adversos observados con mayor frecuencia son secreción vaginal excesiva y sofocos (a veces graves), sudoración nocturna y fatiga. La administración de tamoxifeno y toremifeno se ha asociado a un incremento del riesgo de cáncer de útero, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda e infarto. El riesgo de estos eventos parece ser mayor en mujeres mayores de 50 años. Los síntomas vasomotores, tales como sofocos, se producen en más del 30% de los pacientes. Con el toremifeno se ha observado retención de líquido (5%) con formación de edemas. Una diferencia notable entre el tamoxifeno y el toremifeno es que el toremifeno incrementa el intervalo QT de forma dosis-dependiente. La hipercalcemia, a veces grave, está acompañada de empeoramiento a corto plazo de los síntomas tumorales, con regresión del tamaño del tumor y otros síntomas como dolor óseo y eritema. Además del tamoxifeno y del toremifeno, está comercializado el fulvestrant.

En la próstata, los andrógenos dirigen el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia de las células epiteliales, sin embargo, también participan en el desarrollo y progresión de patologías como la hiperplasia prostática benigna y el cáncer de próstata, de ahí que el tratamiento clásico de este último consista en bloquear la acción de los andrógenos mediante el empleo de agentes **antiandrogénicos**. A pesar de ello, tarde o temprano el tejido tumoral prostático puede hacerse independiente del tratamiento antiandrogénico.

Los efectos de los andrógenos testiculares pueden inhibirse mediante la resección quirúrgica o con la administración de agonistas o antagonistas de la GnRH. Asimismo, las acciones de los andrógenos de origen suprarrenal, que se convierten en 5- $\alpha$ -dihidrotestosterona, pueden interrumpirse con antiandrógenos. En consecuencia, puede lograrse un bloqueo androgénico máximo con la indicación conjunta de un agonista del LHRH y un fármaco antiandrogénico. Están comercializados flutamida y bicalutamida.

Los efectos adversos más frecuentes en monoterapia son ginecomastia, sofocos, sensibilidad mamaria, galactorrea, disminución de la libido, mareos, náuseas, vómitos, diarrea y erupción cutánea. El efecto adverso más grave es la hepatotoxicidad, con casos aislados de fallo hepático fulminante.

Por otro lado, los estrógenos son sintetizados a partir de precursores androgénicos mediante la participación de la enzima aromatasa. La inhibición de esta enzima resulta una vía eficaz para reducir la síntesis de estrógenos y, por tanto, son una estrategia útil en el tratamiento del cáncer de mama estrógeno-dependiente. Anastrozol y letrozol son inhibidores competitivos de la aromatasa, mientras que el exemestano es un inhibidor irreversible. Además, el anastrozol y el letrozol no poseen actividad progestagénica, androgénica ni estrogénica, mientras que el exemestano presenta una ligera actividad androgénica, que se manifiesta con aumento de peso e hirsutismo, especialmente a dosis elevadas.

Los inhibidores de la aromatasa tienen, en general, muy buen perfil de seguridad. Los efectos adversos no suelen ser graves y muchos están relacionados con la supresión de estrógenos. En los ensayos clínicos comparativos con tamoxifeno, produjeron una menor incidencia de alteraciones

tromboembólicas y de alteraciones ginecológicas tales como secreción vaginal excesiva o hemorragias vaginales. Por el contrario, las alteraciones musculoesqueléticas y gastrointestinales fueron más frecuentes que con tamoxifeno. La administración de un inhibidor de la aromatasas puede originar dolor musculoesquelético que puede llevar a que el 10-20% de las mujeres abandonen el tratamiento. Las reacciones adversas más comunes de los inhibidores de la aromatasas son sofocos, aumento de la sudoración, sequedad vaginal, astenia, cansancio, erupciones cutáneas, molestias gastrointestinales y cefalea. Con mucha frecuencia causan dolor muscular y rigidez y/o dolor en las articulaciones.

### **Otros antineoplásicos activos sobre factores hormonales**

El mitotano es un inhibidor funcional de las glándulas corticosuprarrenales y además modifica el metabolismo periférico de los corticosteroides endógenos. El medicamento es capaz de inducir un estado de insuficiencia suprarrenal, con el fin de contrarrestar los síntomas del síndrome de Cushing asociado al adenocarcinoma suprarrenal. Inhibe de forma selectiva la función adrenocortical mediante un efecto citotóxico directo, provocando la degeneración focal en la zona fasciculada y reticular de la corteza adrenal, que conduce a la atrofia de la misma. El mitotano produce reacciones adversas en más del 80% de los pacientes, algunas de ellas graves. Son muy frecuentes las molestias gastrointestinales (mucositis, vómitos, diarrea, náuseas, molestias epigástricas). La neurotoxicidad aparece en el 40% de los pacientes y está muy relacionada con la duración del tratamiento. Las erupciones cutáneas son frecuentes, así como la leucopenia. El aumento del tiempo de hemorragia es muy frecuente (90% de los pacientes).

### ***Antineoplásicos biológicos***

Aunque pueda parecer extraño, la utilización de productos biológicos en el tratamiento de determinados tipos de cáncer data de hace más de un siglo, cuando el 1890 Coley demostró que un preparado a base de extractos bacterianos (*toxina de Coley*) producía efectos beneficiosos sobre algunos tumores inoperables. Sin embargo, el primer estudio publicado sobre ello no se produjo hasta 1953. Ya en la década de los 60' se comienzan a tener las primeras evidencias de la eficacia de la vacuna de Calmette Guérin (*Mycobacterium tuberculosis*) utilizada como adyuvante en el tratamiento de ciertas formas de cáncer de vejiga.

La notable mejora del conocimiento de los efectos moduladores de los tumores sólidos sobre el sistema inmunológico del paciente, así como de la respuesta de éste a través de citocinas y quimiocinas, y la modulación de las células inmunológicas efectoras y moduladoras, junto con el desarrollo de la biotecnología ha permitido desarrollar un amplio abanico de fármacos biológicos de origen recombinante, mayoritariamente glucoproteínas.

### **Anticuerpos monoclonales**

La mitad de los anticuerpos monoclonales introducidos actualmente en la terapéutica lo son como antineoplásicos. Los mecanismos por los que los anticuerpos pueden ejercer su acción antineoplásica son por un efecto inductor de citotoxicidad celular (mediada por anticuerpos o mediada por el complemento), el bloqueo de receptores específicos impidiendo su activación y su función biológica, o mediante la activación de los mecanismos de apoptosis. En resumen, los anticuerpos monoclonales pueden facilitar la lisis de la célula tumoral al inducir la citotoxicidad celular mediada por células o dependiente del complemento, o bien al activar los mecanismos de apoptosis.

El receptor del *factor de crecimiento epidérmico de tipo 2* (HER-2) es una proteína de membrana que desempeña un papel clave en el crecimiento y desarrollo de las células epiteliales. Su dominio extracelular (*ECD*, *p105*) puede liberarse en el torrente sanguíneo y ser medido en muestras de suero. El gen que codifica esta proteína está sobreexpresado en el cáncer de mama (en el 25-30% de los casos de cáncer primario) y ovario y, en ambos casos, se asocia con un mal pronóstico. También se ha observado sobreexpresión de HER-2 en el cáncer colorrectal y de pulmón. Están



comercializados en España como anticuerpos frente al receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (EGFR/HER), trastuzumab, cetuximab y panitumumab.

Por su parte, el *factor de crecimiento del endotelio vascular* (VEGF) es un potente inductor de la formación de vasos sanguíneos durante el desarrollo embrionario (vasculogénesis) y tiene un papel fundamental en el crecimiento de vasos nuevos en el adulto (angiogénesis), por lo que se consideró una potencial diana para impedir el crecimiento tumoral. El bevacizumab se une al VEGF, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), que normalmente se expresan en las células endoteliales, estando prácticamente ausentes en otras células del organismo, a excepción de las del glomérulo renal. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor. Los efectos adversos más frecuentes son hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal. Las más graves son perforaciones gastrointestinales, hemorragias y tromboembolismo arterial.

El receptor CD20 se expresa en los linfocitos pre-B y B maduros, tanto normales como tumorales, pero no en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales ni en otros tejidos normales. Su ligando endógeno se expresa en la superficie de las células B, implicada en la restricción de la diferenciación de las mismas, denominada Bp35, que es expresada durante las fases más precoces. Se ha observado que este receptor se expresa en más del 95% de los linfomas no Hodgkin de células B. Como anticuerpos monoclonales dirigidos frente al receptor CD20 están registrados en España rituxmab y ibritumomab.

El alemtuzumab se une específicamente a CD52, una glicoproteína de membrana que se encuentra presente en más del 95% de todos los linfocitos (B y T) y monocitos, tanto normales como malignos (expresada prácticamente en el 100% de los casos de leucemia linfocítica crónica, así como en la mayoría de los casos de linfomas no Hodgkin), presentes en sangre periférica. Por su parte, el catuxomab presenta 2 sitios de unión a diferentes epítomos: molécula de adhesión de la célula epitelial humana (EpCAM), sobreexpresada en la mayoría de los carcinomas; y el receptor CD3, expresado en las células T e implicado en su activación. Por otra parte, se une respectivamente a los receptores CD64 y CD16 expresados en células presentadoras de antígenos, macrófagos y células NK. La interacción del anticuerpo con sus dianas facilita la aproximación de las células del sistema inmune a las células tumorales y desencadena una respuesta inmune que implica la activación de las células T, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y fagocitosis, que conducen a la destrucción de las células tumorales, reduciendo la carga tumoral, causante de la ascitis maligna.

### **Inmunoestimulantes y citoprotectores**

El mejor conocimiento de la fisiología del sistema inmune y el desarrollo de la biotecnología han permitido la obtención de mediadores celulares análogos a los naturales, que permiten abordar el tratamiento del paciente oncológico desde 2 perspectivas: por un lado, la potenciación de la respuesta del sistema inmune frente al cáncer; y, por otro, combatir los efectos adversos de los inespecíficos citostáticos tradicionales.

La mielodepresión asociada a la mayoría de los agentes quimioterápicos empleados en el tratamiento del cáncer constituye el principal factor limitante de su uso. Hoy, la biotecnología nos facilita la disponibilidad de citocinas, obtenidas por recombinación genética, que permiten la recuperación de las distintas líneas celulares hematopoyéticas afectadas por la quimioterapia, posibilitando el empleo de dosis más altas o combinaciones de fármacos, minimizando los efectos adversos graves, como la neutropenia febril.

Las citocinas se pueden clasificar en función de sus efectos funcionales, aunque teniendo en cuenta que cada citocina tiene múltiples acciones y puede pertenecer a más de una categoría:

- **Mediadores de la inmunidad natural:** implicados mayoritariamente en la inflamación aguda y en las defensas antes de que se inicie la respuesta inmunitaria. Entre ellos pueden citarse al

TNF- $\alpha$ , la interleucina 1 (IL-1), la IL-6, las quimiocinas (IL-8) y los interferones. Son inducidas por agentes infecciosos en los fagocitos mononucleares.

- **Reguladores linfocitarios.** Producidas mayoritariamente por linfocitos CD4 en respuestas específicas de Ag. Entre ellas están algunas interleucinas: IL-2, IL-4 e IL-10.
- **Reguladores de leucocitos inmaduros.** Implicados en la hematopoyesis y en el crecimiento y diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea. Se denominan colectivamente factores estimulantes de colonias (*colony stimulating factor*: CSF), dado que tienen la propiedad de estimular la formación de colonias celulares en cultivos de médula ósea. Entre ellas están IL-3, IL-7, IL-9, IL-11, GM-CSF (*factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos*), M-CSF (*factor estimulante de colonias de macrófagos*), etc. Se utilizan básicamente en pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica.

Los **interferones** fueron las primeras citocinas producidas en el laboratorio con fines terapéuticos, como modificadores de la respuesta biológica (immunomoduladores). Inicialmente, se les asoció a respuestas celulares frente a infecciones virales, descubriéndose posteriormente que, además, ejercían efectos reguladores sobre la proliferación y la diferenciación de varios tipos celulares, incluyendo células cancerosas, y desarrollaban efectos moduladores sobre el sistema inmunitario, estimulando las células NK, los linfocitos T y los macrófagos. Los efectos de los interferones son complejos, afectando a la producción de proteínas inhibitoras del proceso de replicación, depleción de metabolitos esenciales, modulación del sistema inmunitario mediado por células y acción citotóxica directa. Están comercializados con indicaciones antineoplásicas los interferones alfa 2a y 2b.

Por su parte, las **interleucinas** forman un grupo heterogéneo de sustancias que son expresadas de forma natural por los leucocitos y que tienen como principal misión la intercomunicación química entre diferentes subpoblaciones de leucocitos, formando parte esencial de la respuesta del sistema inmunitario. Muchas de ellas tienen efectos directos o indirectos sobre el crecimiento y/o la diferenciación celular hematopoyética. Solo está comercializada la aldesleucina, una forma recombinante de interleucina 2 (IL-2).

Como se ha indicado, los factores estimulantes de colonias (*colony stimulating factor*: CSF) se encuentran implicados en la hematopoyesis y en el crecimiento y diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea. El G-CSF produce sobre todo incremento de neutrófilos y solo con dosis altas puede haber un aumento de macrófagos; los recuentos de eosinófilos no se ven afectados. El GM-CSF produce un aumento importante de neutrófilos, pero además aumentan los macrófagos y los eosinófilos. El resto de las células blancas no se modifican en ningún caso. Los únicos actualmente utilizados en España son derivados del G-CSF: filgrastim (proteína pura) y lenograstim (glucoproteína idéntica al G-CSF natural). El pegfilgrastim es un conjugado de filgrastim con polietilenglicol (PEG), que hace que el complejo presente un peso molecular excesivamente grande como para permitir que sea filtrado en los glomérulos renales, manteniéndose más tiempo en el interior del organismo.

### **Otros inmunoestimulantes**

Las cepas de ***Mycobacterium bovis*** son capaces de provocar una respuesta inflamatoria local que implica a distintas células inmunes (macrófagos, células NK y células T) favoreciendo así la respuesta frente a las células neoplásicas. La **mifamurtida** es un derivado sintético del muramil dipéptido (MDP), uno de los componentes de las paredes celulares de las especies de *Mycobacterium*. Por su parte, **pleraxifor** es un antagonista del receptor CXCR4, que interviene en los procesos de hematopoyesis, favoreciendo el anclaje en la médula ósea de células hematopoyéticas, por el factor 1 $\alpha$  derivado de células estromales (*stromal cell-derived factor 1 $\alpha$*  SDF-1 $\alpha$ ) y, posiblemente, por expresión de otras moléculas de adhesión. Esto ocasiona leucocitosis e incrementos de células hematopoyéticas progenitoras (CHP, CD34+) funcionales en sangre. La **tasonermina** es una forma recombinante del *Factor de Necrosis Tumoral alfa* (TNF $\alpha$ ). Sus efectos an-

titumorales han sido observados en varios tipos de cánceres, respondiendo tanto a un efecto citotóxico directo como a la destrucción de los vasos tumorales.

### *Otros agentes empleados en terapias antineoplásicas*

#### **Otros agentes citotóxicos y antiproliferativos**

Existe una amplia variedad de fármacos que son difíciles de clasificar, a pesar de lo cual tienen un cierto papel en la quimioterapia del cáncer. El **trióxido de arsénico** es capaz de promover cambios morfológicos y fragmentación del ADN, así como degradación de la proteína de fusión PML/RAR $\alpha$  en las células promielocíticas anómalas, posiblemente a través de una activación de los mecanismos de apoptosis celular. Por su parte, el **bortezomib** es un inhibidor selectivo y reversible de la actividad quimotripsina del proteasoma 26S, implicado en múltiples funciones de control de la degradación proteica, especialmente de las proteínas reguladoras que controlan el ciclo celular y la apoptosis.

La **lenalidomida** es un análogo de la talidomida, que desarrolla efectos antitumorales a través de un complejo mecanismo que incluye acciones antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras sobre diferentes células. La **hidroxicarbomida** es empleada como agente citotóxico, cuyo principal mecanismo parece consistir en la inhibición de la enzima ribonucleótido reductasa, esencial para el proceso de síntesis del ADN. Produce mielosupresión con una leucopenia precoz, náuseas y vómitos de leve intensidad, diarrea, estreñimiento, anorexia y mucositis. (Syklos®): *anemia drepanocítica*. La **miltefosina** bloquea la transducción de señales, a través de la membrana citoplasmática, procedentes de agentes mitógenos (inductores de la división celular), mediante la inhibición de la proteína cinasa C. La **anagrelida** se emplea en trombocitemia esencial debido a que actúa fundamentalmente mediante la interferencia con el proceso de proliferación y diferenciación de los megacariocitos en la médula ósea; concretamente, es un inhibidor específico del receptor c-mpl de la trombopoetina, el principal agente humoral implicado en el desarrollo de los megacariocitos y en la producción de plaquetas. Por último, el **celecoxib** es un conocido antiinflamatorio no esteroídico inhibidor selectivo de la isoforma 2 de la ciclooxigenasa (COX-2), con un efecto apoptótico e inhibidor de la angiogénesis en los pólipos adenomatosos colorrectales, que sobreexpresan la COX-2.

#### **Sensibilizantes utilizados en terapia fotodinámica y radiación**

El elevado metabolismo de las células neoplásicas da lugar a un incremento de la síntesis, entre otros compuestos, de porfirinas, por lo que éstas y sus compuestos intermedios fisiológicos tienden a acumularse intracelularmente. Dado que muchos de estos intermedios son compuestos fotoactivos y fluorescentes, capaces de emitir una radiación luminosa característica en respuesta a la excitación con luz de determinada longitud de onda, las lesiones premalignas y malignas tienden a brillar, resaltando sobre los tejidos sanos. En algunos productos esta energía captada es susceptible de ser transferida a una molécula de oxígeno, lo que da lugar a la formación de radicales libres (oxígeno singlete) intensamente reactivos y citotóxicos.

En este sentido, están comercializados varios precursores o derivados porfirínicos, como el **ácido 5-aminolevulínico** para la señalización del glioma maligno; el **aminolevulinato de metilo** para la queratosis actínica fina, carcinoma basocelular superficial y/o nodular, así como para el carcinoma de células escamosas in situ; el **aminolevulinato de hexilo**, para la detección dítoscópica del cáncer de vejiga, y la **verteporfina** para la degeneración macular asociada a la edad exudativa (húmeda).

#### **Agentes coadyuvantes antineoplásicos**

Hay un grupo de medicamentos utilizados fundamentalmente como **desintoxicantes de antineoplásicos**. Es el caso de la **amifostina**, indicado en la *prevención de sequedad de boca (xerostomía) aguda y tardía, neutropenia y nefrotoxicidad asociada a la poliquimioterapia*; se trata de un

profármaco de un diaminotiol, que es capaz de bloquear la formación de radicales libres generados por tratamientos con quimioterapia y radioterapia. El **mesna** forma complejos con la acroleína (metabolito urotóxico de las oxazafosforinas, responsable de la cistitis hemorrágica), dando lugar a un tioéter inocuo. Por su parte, el dexrazoxano es un agente quelante capaz de capturar iones férricos ( $\text{Fe}^{3+}$ ), evitando o reduciendo la formación de complejos antraciclina- $\text{Fe}^{3+}$ , usándose en la prevención de la cardiotoxicidad crónica acumulativa con antraciclinas y en extravasación de antraciclinas.

La **palifermina** es una forma recombinante del factor de crecimiento de queratinocitos (KGF, *keratinocyte growth factor*) es una citocina que participa activamente en la respuesta general del organismo frente a agresiones de tipo químico o por quemaduras, encontrándose en cantidades significativas en las úlceras cutáneas, así como en el epitelio intestinal en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales. Se usa en cucositis oral en pacientes con neoplasias hematológicas. La **rasburicasa** es una forma recombinante de la urato oxidasa de la levadura de cerveza, que permite la transformación fisiológica de ácido úrico a alantoína, que es fácilmente eliminada. Por ello, se emplea en hiperuricemia aguda en pacientes con neoplasia hematológica maligna.

Los agentes antineoplásicos antimetabolitos del ácido fólico (metotrexato, etc.) son antagonistas del ácido folínico y, en contrapartida, éste puede neutralizar los efectos de los antineoplásicos de este tipo cuando se empleen en dosis inadecuadas o cuando la respuesta tóxica sea mayor de lo tolerable. Por otro lado, la actividad citotóxica del fluorouracilo puede ser incrementada con la administración de ácido folínico, al prolongar la inhibición de la timidilato sintasa por el fluorouracilo mediante una mayor estabilización del complejo. Con este tipo de indicaciones han sido autorizados el **folinato cálcico** y el **levofolinato cálcico**.

Otro grupo de fármacos ampliamente usado en quimioterapia del cáncer son los **coadyuvantes en metástasis óseas**, fundamentalmente para prevenir o tratar la hipercalcemia de origen tumoral y la osteolisis (microfracturas) provocada por las metástasis. Los más utilizados son los **bisfosfonatos**, estando específicamente autorizados para estas indicaciones el ácido clodrónico, el ibandrónico, el pamidrónico y el zoledrónico. También para prevenir la destrucción ósea secundaria a tumores malignos se emplea el **denosumab**, un anticuerpo monoclonal dirigido frente al RANKL (ligando del receptor del activador del factor nuclear kappa-B), impidiendo la activación de su receptor en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos, inhibiendo la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos lo que, a su vez, provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical.

Junto a estos habría que indicar también a los **antibacterianos** de amplio espectro, **antifúngicos** sistémicos y/o **antivirales** empleados para combatir las infecciones relacionadas con los cuadros de neutropenia intensa que con frecuencia se producen durante las terapias antineoplásicas más mielosupresoras. Sin embargo, hemos dejado para el final a una de las complicaciones más universales de los cuadros avanzados del cáncer, el dolor, junto con un efecto adverso tan característico de los antineoplásicos, como la emesis (náuseas y vómitos).

### **Dolor canceroso**

El dolor en el paciente oncológico constituye una verdadera urgencia que debe tratarse de inmediato y en él están representados todos los tipos de dolor posibles. Puede ser un dolor continuo y constante, si bien no es infrecuente que aparezcan períodos de agudización en relación con la expansión del proceso tumoral. Además está agravado por una serie de factores como insomnio, fatiga, anorexia, miedo a la muerte, rabia, tristeza, depresión, aislamiento..., lo que conforma un síndrome de dolor complejo. El dolor que presentan los enfermos neoplásicos puede clasificarse en tres grupos:

a) Directamente relacionado con el crecimiento tumoral: compresión o infiltración nerviosa por células malignas, obstrucción de vísceras huecas, oclusión de vasos sanguíneos con aumento consiguiente de la isquemia local, inflamación o necrosis tisular, aumento de la presión intracraneal.

b) En relación con el tratamiento antineoplásico efectuado: dolor postquirúrgico (miembro fantasma, síndrome postmectomía, síndrome postoracotomía), dolor postradioterapia (fibrosis del plexo braquial o lumbosacro, mielopatía, neuralgias, mucositis), dolor postquimioterapia (polineuropatía dolorosa, necrosis aséptica del hueso, pseudorreumatismo esteroideo, mucositis).

c) Dolor no relacionado con el cáncer ni con su terapia: dolor miofascial, neuralgia postherpética, molestias por drenajes, catéteres, entre otros.

Entre los síndromes dolorosos más frecuentes en pacientes oncológicos están el dolor por invasión ósea (como lesión primitiva o metastásica), el dolor neuropático (por compresión nerviosa) y el dolor visceral. Debido a la multietiología del mecanismo y las manifestaciones del dolor oncológico, generalmente es necesario utilizar un tratamiento farmacológico múltiple, además de una terapia psicológica conductual y de soporte. La estrategia del tratamiento farmacológico del dolor oncológico recomendada por la Organización Mundial de la Salud está basada en la utilización de analgésicos de forma escalonada (“escalera analgésica de la OMS”):

- *Primer escalón:* Dolor leve. Analgésicos no opiáceos ± Fármacos coadyuvantes. Si el dolor persiste o aumenta.
- *Segundo escalón:* Dolor moderado. Analgésicos opiáceos con moderada acción analgésica ± Analgésicos no opiáceos ± Coadyuvantes. Si el dolor persiste o aumenta.
- *Tercer escalón:* Dolor intenso. Analgésicos opiáceos potentes ± No opiáceos ± Coadyuvantes.

Los analgésicos no opiáceos como el **paracetamol** y los **AINE**, administrados cada 4-6 horas, son de primera elección en el primer escalón de la analgesia. Si el dolor persiste o aumenta, deben combinarse con analgésicos **opiáceos débiles**, utilizados en dolores de ligera a mediana intensidad. En este segundo escalón, el uso del tramadol o la buprenorfina puede prolongar o retardar el paso al tercer escalón. Si el dolor persiste o aumenta, los **opiáceos más potentes** tipo morfina, metadona, tapentadol o fentanilo, por vía oral, subcutánea, endovenosa o transdérmica, deben sustituir a los analgésicos opiáceos débiles y ser utilizados en dolores de gran intensidad.

El paciente canceroso puede presentar dolores que no respondan a los opiáceos, tales como dolores por desaferenciación o por metástasis óseas, en cuyo caso deben emplearse **fármacos coadyuvantes**. Ciertos **antidepresivos** (amitriptilina, duloxetina, etc.), **anticonvulsivantes** (pregabalina, gabapentina, etc.) y **corticoesteroides** (dexametasona, etc.), entre otros, son los más utilizados, pero generalmente nunca solos, sino asociados con los analgésicos opiáceos y no opiáceos. Esta pauta de tratamiento farmacológico permite el control del dolor en el 75% de los pacientes oncológicos.

Si el dolor persiste, es habitual remitir al paciente a una *Unidad de Tratamiento del Dolor* para aplicar otras pautas más específicas – administración de opiáceos por vía espinal a través de catéteres, reservorios o bombas de infusión, asociados o no a coadyuvantes por esta vía – anestésicos locales, clonidina, ketamina, midazolam, bloqueos neurolíticos, todo lo cual configura el *cuarto escalón* de la OMS. La vía de administración **espinal** o **intratecal** supone la introducción de uno o más analgésicos – o coadyuvantes – en el espacio que rodea la médula espinal y presenta la importante ventaja de facilitar el bloqueo de la transmisión del dolor en un sitio crítico y fácilmente abordable, como es el asta posterior de la médula espinal y las raíces dorsales, sin necesidad de que el fármaco alcance altas concentraciones en el cerebro. Por consiguiente, aumenta la eficacia terapéutica y reduce algunas de las reacciones adversas de los analgésicos, lo que significa un aumento sustancial del índice terapéutico de estos.

Actualmente, la administración intratecal de morfina se considera el tratamiento de referencia para los cuadros de dolor muy intenso, con independencia de su origen. No obstante, no son infrecuentes los fracasos y la incidencia de efectos adversos es relativamente alta: estreñimiento, retención urinaria, náusea, impotencia, vómitos, pesadillas, prurito, etc. Por este motivo, se continúa investigando nuevas líneas de analgésicos capaces de actuar sobre cuadros especialmente intensos o refractarios a los tratamientos convencionales.

En este sentido, hace algún tiempo se incorporó al arsenal de analgésicos potentes a la **ziconotida**, un análogo sintético de un  $\delta$ -conopéptido, el MVIIA, presente en el veneno del caracol marino

*Conus magus*, que actúa como un bloqueante reversible, selectivo y de alta afinidad sobre los canales de calcio de tipo N sensibles al voltaje (CCN), mayoritariamente presentes en los nervios aferentes nociceptivos – que utilizan principalmente sustancia P como mediador – en las capas superficiales del asta dorsal de la médula espinal. Estos canales regulan la liberación de neurotransmisores en la hendidura sináptica en vías neuronales implicadas en el procesamiento medular del dolor. El bloqueo de los CCN por la ziconotida provoca la inhibición de la corriente sensible al voltaje en las vías aferentes nociceptivas principales que acaban en las indicadas capas superficiales del asta dorsal de la médula espinal. Con ello, se bloquea la liberación de los neurotransmisores correspondientes, incluyendo la sustancia P, impidiendo por tanto la señalización medular del dolor.

### **Emesis inducida por antineoplásicos**

Las náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia constituyen uno de los problemas más comúnmente asociados a este tipo de tratamiento y, en no pocos pacientes, un aspecto limitante de su utilidad, especialmente en tratamientos relacionados con fármacos altamente emetógenos, como es el caso de los derivados del platino. Las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia reducen la calidad de vida de los pacientes y pueden provocar cuadros graves de deshidratación, desnutrición, alteraciones metabólicas y neumonía por aspiración del contenido gástrico.

Básicamente, existen dos fases en la inducción del vómito asociado a la quimioterapia. Una **fase temprana o aguda**, que finaliza 24 horas después del inicio del tratamiento y que, en el caso particular del cisplatino, alcanza su máximo a las cuatro horas, desapareciendo este efecto virtualmente durante las siguientes 16-18 horas. La **fase retardada o tardía** de la emesis quimioterápica aparece a partir de las 24 horas del inicio del tratamiento quimioterápico y puede perdurar hasta una semana, es aún más resistente al tratamiento que la fase aguda.

Hasta el presente no existe ningún tratamiento óptimo para prevenir o tratar los vómitos asociados con la quimioterapia anticancerosa, como lo demuestra el hecho de que, a pesar de los fármacos disponibles, hasta un 25% de los pacientes continua experimentando náuseas y vómitos con carácter inmediato tras ser tratados con quimioterapia, proporción que alcanza el 50% o más en el caso de la forma tardía de las náuseas. Los fármacos antieméticos más utilizados en oncología son:

- Antidopaminérgicos de acción central. Los más empleados son las fenotiazinas (especialmente **clorpromazina** y **tietilperazina**) y butirofenonas (**haloperidol**). Bloquean los receptores  $D_2$  de la dopamina (y algunos otros más, lo que justifica el amplio perfil toxicológico de estos fármacos). Las fenotiazinas son poco eficaces en vómitos inducidos por eméticos potentes, como la quimioterapia con cisplatino. Por otro lado, parece existir una relación dosis/efecto pero los efectos secundarios limitan la dosis máxima. Estos efectos son reacciones distónicas (sobre todo en niños), sedación e hipotensión. Las butirofenonas son más potentes como antieméticos pero también producen más efectos adversos.
- Ortopramidas. Forman un amplio y variado grupo, cuyos representantes más conocidos son **metoclopramida** y **domperidona**. Bloquean los receptores serotoninérgicos  $5-HT_4$  y también algunos subtipos de receptores D dopaminérgicos. Las ortopramidas comparten muchas de las propiedades e inconvenientes de las fenotiazinas (incluyendo las reacciones extrapiramidales, debido a sus efectos antidopaminérgicos centrales) pero tienen un mecanismo de acción más complejo y son preferibles en ciertos casos.
- Antagonistas de los receptores  $5-HT_3$  de la serotonina: Forman el grupo de antieméticos más potente disponible hasta ahora para vómitos por quimioterapia, y posiblemente muy eficaces también en vómitos postoperatorios y por radioterapia. Con todo, la eficacia parece mayor en vómitos inmediatos a la terapia que en los retardados. Tienen efectos secundarios poco importantes, consistiendo mayoritariamente en cefaleas. Están comercializados en España **ondansetrón**, **granisetron**, **palonosetrón** y **tropisetron**.
- Antagonistas de neurocininas (NK). El **aprepitant** desarrolla su acción a través del bloqueo selectivo y de alta afinidad de los receptores  $NK_1$  de la sustancia P (neurocinina 1) humana.

Presenta un margen amplio de seguridad y tiene la peculiaridad de actuar tanto sobre las náuseas y vómitos agudos como sobre los diferidos. La observación de que la sustancia P es capaz de inducir por sí misma una intensa emesis, condujo a la suposición que el bloqueo de su actividad podría constituir una vía útil para prevenir los intensos cuadros de vómitos asociados a quimioterapia, especialmente los de tipo retardado.

- **Corticosteroides.** Tienen una acción antiemética propia frente a vómitos de quimioterapia de intensidad moderada, pero lo más interesante es que la acción es aditiva con la de metoclopramida y ondansetrón (y seguramente con otros antagonistas de serotonina). La combinación **ondansetrón/dexametasona** proporciona la potencia antiemética más alta en la actualidad. En uso intermitente no se manifiestan los efectos secundarios típicos de los corticoides y no parece tampoco que favorezca la evolución tumoral.
- **Benzodiazepinas.** Las benzodiazepinas son poco potentes como antieméticos en uso aislado, pero son útiles como coadyuvantes. El **lorazepam** es utilizado para prevenir el vómito anticipatorio que suele aparecer con la repetición de tratamientos de quimioterapia.
- **Cannabinoides.** Son los constituyentes activos de la marihuana, como el THC (tetrahidrocannabinol), o se trata de derivados de los mismos (dronabinol). Se han usado en vómitos de quimioterapia. Por lo general la potencia es inferior a los anteriormente citados, y la incidencia de efectos secundarios es elevada, especialmente en ancianos. Hay diferencias de respuesta según el agente causal: los vómitos por carmustina responden bien, los del cisplatino o ciclofosfamida bastante peor. Se consideran medicamentos de segunda línea.

### ***La atención del paciente canceroso y el papel del farmacéutico***

El tabaco y los estilos de vida insanos son responsables del 60% de todos los casos de cáncer. Es obvio, por tanto, que la prevención tiene una importancia capital en cualquier enfoque de salud pública que se haga frente al cáncer. Las oficinas de farmacia españolas ofrecen, en tanto que centros sanitarios de acceso público, una oportunidad extraordinaria de divulgar y actuar en este sentido. Más de dos millones de personas pasan cada día por las 21.500 farmacias españolas, al frente de las cuales están profesionales sanitarios perfectamente cualificados, entre otras materias, en salud pública.

Tal como se ha comentado, el cambio en los hábitos de fumar en los varones ha condicionado un descenso en la incidencia del cáncer de pulmón en los varones (no así en las mujeres, cuya cuota de fumadoras activas está alcanzando el de los varones en España). Por lo tanto, una primera estrategia de prevención es la de facilitar el abandono del tabaquismo, si es preciso con ayuda farmacológica.

Por lo que se refiere a la modificación del estilo de vida, lamentablemente no son tan claras las medidas a adoptar y, sobre todo, algunos de tales cambios son bastante complicados de implementar. Por ejemplo, unos hábitos alimentarios no se cambian de un día para otro, ni una persona modifica el nivel de su actividad física de forma repentina. Con todo, la reiteración sistemática de los mensajes, junto con las explicaciones pertinentes suelen acabar dando frutos, aunque a medio o largo plazo. En cualquier caso, recomendar la realización de actividad física regular, ingerir dietas ricas en frutas y verduras, reducir el consumo del alcohol y evitar fumar son mensajes que, no por tópicos, dejan de tener un impacto muy positivo en la salud de la población, no solo ayudando a reducir la incidencia y mortalidad por cáncer, sino también las de otras enfermedades (cardiovasculares, metabólicas, etc.).

Por otra parte, en el caso de algunas neoplasias inducidas por virus, la utilización de algunas vacunas, concretamente contra la hepatitis B o contra diferentes tipos del virus del papiloma (VPH), administradas a poblaciones determinadas permite reducir el riesgo de aparición del hepatocarcinoma en poblaciones endémicas, o del carcinoma de cérvix de forma más amplia, respectivamente.

Además del papel preventivo, la prestación de los servicios personalizados de seguimiento farmacoterapéutico por el farmacéutico optimiza los resultados terapéuticos y ayuda a prevenir la incidencia de eventos adversos y de interacciones farmacológicas. Aunque lo más habitual es que la administración de los tratamientos o *ciclos* de quimioterapia antineoplásica se hagan en un medio hospitalario – para monitorizar directamente la respuesta del paciente y atender de forma inmediata cualquier posible complicación clínica – la inmensa mayoría de los pacientes con cáncer retorna a continuación a sus domicilios y, en gran parte, vuelven a realizar su vida cotidiana. Esto implica que las instrucciones dadas por parte del oncólogo en el hospital tienen que ser estrictamente seguidas por el paciente, aunque pueden ir complementadas con otras del médico de atención primaria, relativas a los cuidados y precauciones cotidianas así como a la prescripción de cualquier tratamiento de continuación o complementario, y con las del farmacéutico a la hora de realizar el correspondiente control en la dispensación de la misma y, en general, en el seguimiento farmacoterapéutico en el ámbito de la oficina de farmacia.

Es importante instruir al paciente acerca de los signos y síntomas de los efectos adversos más relevantes del tratamiento, no solo para facilitar su racionalización por el paciente sino también para que éste sea capaz de identificarlos y, en su caso, comunicarlos al oncólogo para la adopción de las medidas pertinentes en cada caso.

De nada sirve el diagnóstico más certero y la prescripción del régimen farmacológico más idóneo, si el paciente no colabora cumpliendo estrictamente las indicaciones recibidas. Por ello, es especialmente relevante vigorizar desde la oficina de farmacia dicho comportamiento colaborador del paciente, controlando con la debida discreción la adherencia mediante preguntas sobre la evolución de los síntomas y el registro de las fechas de dispensación de los medicamentos, así como cualquier otra información de carácter sanitario que voluntariamente quiera aportar el paciente como complemento de lo anterior.

Para un adecuado seguimiento farmacoterapéutico es imprescindible controlar la dispensación de los medicamentos, incluso de aquellos dispensados en otras oficinas de farmacia y/o prescritos por otros médicos para otras indicaciones. No solo debe considerarse el riesgo potencial de interacciones, sino también la posible interferencia con análisis clínicos y la existencia de contraindicaciones o precauciones que deben adoptarse para evitar problemas serios. Para ello, es especialmente recomendable en este tipo de pacientes la oferta de un *SPD* (servicio personalizado de dispensación).

El ejercicio físico moderado – siempre a la medida de la capacidad del paciente – puede ayudar a mejorar su calidad de vida y superar algunas de las limitaciones autoimpuestas por el mismo. Igualmente, realizar determinadas actividades de carácter lúdico, como el baile o la música, mejora el estado psicológico. Como ocurre con otras enfermedades, el cáncer es un claro ejemplo de que la participación en grupos o sociedades de pacientes y familiares puede resultar de gran ayuda, facilitando la obtención de información especializada y como apoyo psicológico tanto al paciente como a la familia y cuidadores.

Aunque hay tratamientos específicos, la forma más habitual de prevenir la mucositis oral y sus complicaciones es mediante una higiene bucal escrupulosa y si el paciente manifiesta dolor, puede hacer enjuagues con anestésicos tópicos (lidocaína, benzocaína) o recurrir a comprimidos de disolución oral o geles que los contengan. Las sustancias demulcentes y los analgésicos orales como la bencidamina también pueden aliviar parcialmente las molestias. Para minimizar las molestias al comer, debe recomendarse a los pacientes con estomatitis tomar alimentos blandos o triturados y evitar los alimentos muy calientes, ácidos o muy condimentados y las bebidas gaseosas. Si la ingesta es reducida, la dieta debe incluir alimentos con alto contenido en proteínas (huevo, queso, pollo), grasas (nata, mantequilla) e hidratos de carbono (miel).

Hay una serie de medidas que pueden ayudar al paciente a controlar las náuseas, tales como seguir una dieta blanda y poco condimentada, y distribuir la ingesta de agua y alimentos en pequeñas porciones a lo largo del día. Igualmente, la diarrea puede ser relativamente común, incluso tras la finalización del ciclo antineoplásico. La primera opción es adecuar la dieta y la ingesta de líquido



para no contribuir al proceso y compensar la pérdida hídrica. El paciente debe evitar los lácteos y los alimentos grasos y especiados, los ricos en fibra y los flatulentos, la cafeína (o teína) y las bebidas con gas. Por el contrario, son recomendables el arroz, la manzana o el plátano, pollo, pavo o pescado hervido o asado, patatas cocidas, huevos o yogur natural desnatado. Las verduras se debe comer siempre guisadas (las envasadas son una buena opción). Debe insistirse en la necesidad de ingerir una cantidad adecuada de líquido (agua, té desteinado, sopas, gelatinas) y, si fuera necesario, soluciones de rehidratación oral.

## **Bibliografía**

- **Ajithkumar TV, Barrett A. Cancer prevention.** En: Ajithkumar T, Barrett A, Hatcher H, Cook N (eds.). Oxford Desk Reference: Oncology. Oxford: Oxford University Press; 2011. pp. 18-22.
- **Barnadas Molins A.** Epidemiología y biología celular del cáncer. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. pp. 1-22.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/> (visitada el 23 de mayo de 2012).
- **Cuéllar Rodríguez S.** Introducción a la química de los medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; Madrid, 1996. pp. 247-305.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Antineoplásicos. Aspectos generales. Antineoplásicos activos sobre el ADN (I): agentes electrofílicos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 23-42.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Antineoplásicos activos sobre el ADN (II): agentes intercalantes, inhibidores de las topoisomerasas y desnaturalizantes. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 43-54.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Antineoplásicos antimetabolitos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 55-70.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Antineoplásicos activos sobre los reguladores celulares. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 71-96.
- **Cuzick J, Sestak I, Cella D, et al.** Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9 (12): 1143-8.
- **Fernández del Pozo de Salamanca MB, Díez González LM.** Introducción a la terapéutica oncológica. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 175-88.
- **Fernández del Pozo de Salamanca MB, Díez González LM.** Fármacos biológicos antineoplásicos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 121-46.
- **Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, Zaraur H, Kalinski P, Ferrone S.** Immunotherapy of cancer in 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; doi:10.3322/caac.20132.
- **Mina LA, Sledge GW.** Rethinking the metastatic cascade as a therapeutic target. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 325-32.
- **Núñez Parrilla M.** Antineoplásicos activos sobre factores hormonales. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 97-120.
- **Sánchez MJ, Payer T, de Angelis R, Lañaraga N, Capocaccia R, Martínez C.** Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 3): ii30-6.
- **Sausville EA, Longo DL.** Principios del tratamiento del cáncer. En: *Harrison. Principios de medicina interna*. Vol. 1. 17.<sup>a</sup> ed. española. McGraw-Hill Interamericana; 2009; pp. 514-32.