

# **ANTINEOPLASICOS**

**Farm. Mariela Sánchez Laurino**  
**Farmacia Oncológica**  
**HNRG**

# INTRODUCCIÓN

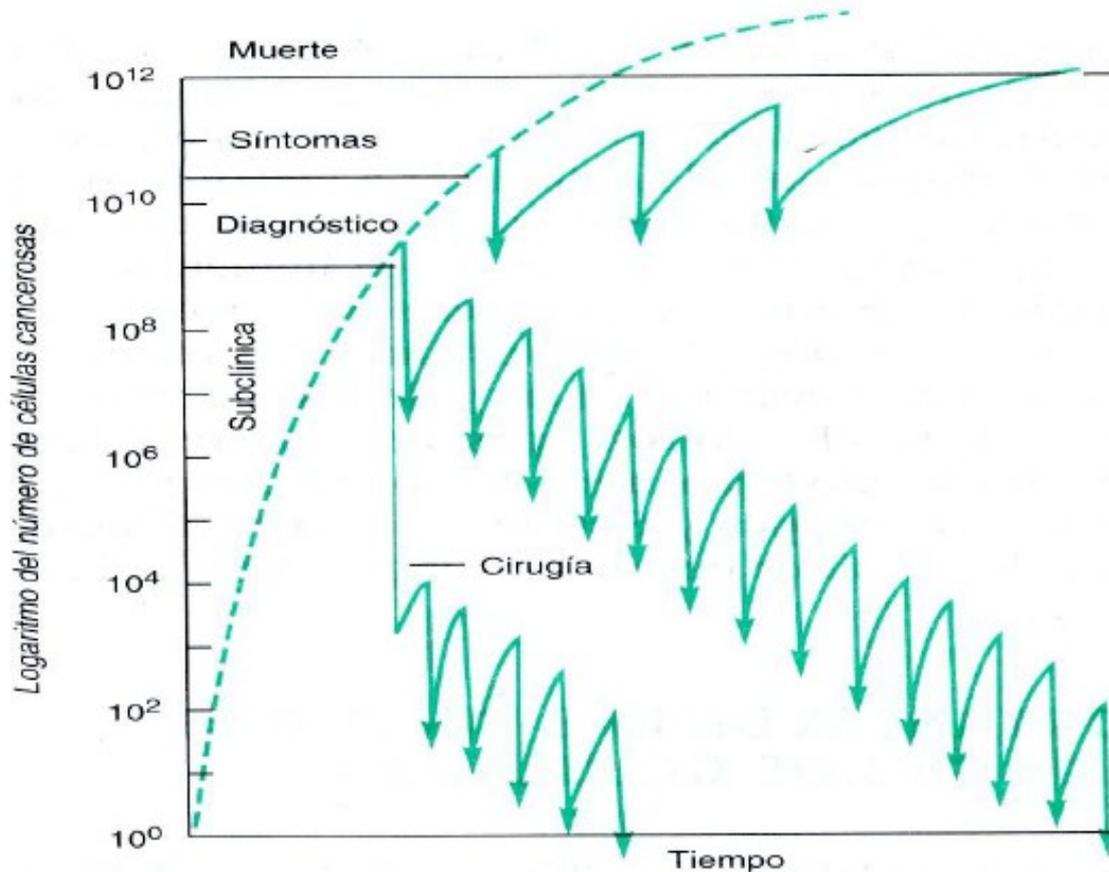
- El cáncer se origina por el crecimiento celular incontrolado en alguna parte del cuerpo
- La transformación de las células normales en células cancerosas surge como consecuencia del daño del DNA, dando lugar a células incapaces de controlar su crecimiento y división



# ANTINEOPLÁSICOS / CITOSTÁTICOS

- Son sustancias que impiden el desarrollo, crecimiento o proliferación de las células tumorales.
- El tratamiento farmacológico de un tumor precisa la acción conjunta de *varios fármacos antineoplásicos*
  - La población tumoral es heterogénea y no todas las células tumorales tienen la misma **sensibilidad** a un fármaco
  - Las células en un tumor se encuentran en **distintas fases** del ciclo celular
  - La mayoría de las neoplasias se diagnostican en una etapa de **crecimiento lento** y por lo tanto no son sensibles a la mayoría de los antineoplásicos: se beneficiarían con Qx/RT previas a QMT

# MODELO DE MUERTE CELULAR LOGARÍTMICA



Una dosis determinada de un agente farmacológico destruye una proporción **constante de células**, independientemente de la carga tumoral.

Surge la necesidad de repetir los ciclos de Quimioterapia hasta eliminar la mayor cantidad de células posible.



# ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

INDUCCION

QT Y/O RT

Eficacia: % respuesta completa  
Calidad: Sv. Libre recaída

ADYUVANCIA



QT  
Y/O  
RT

Sv  
libre  
de  
recaída

NEOADYUVANCIA

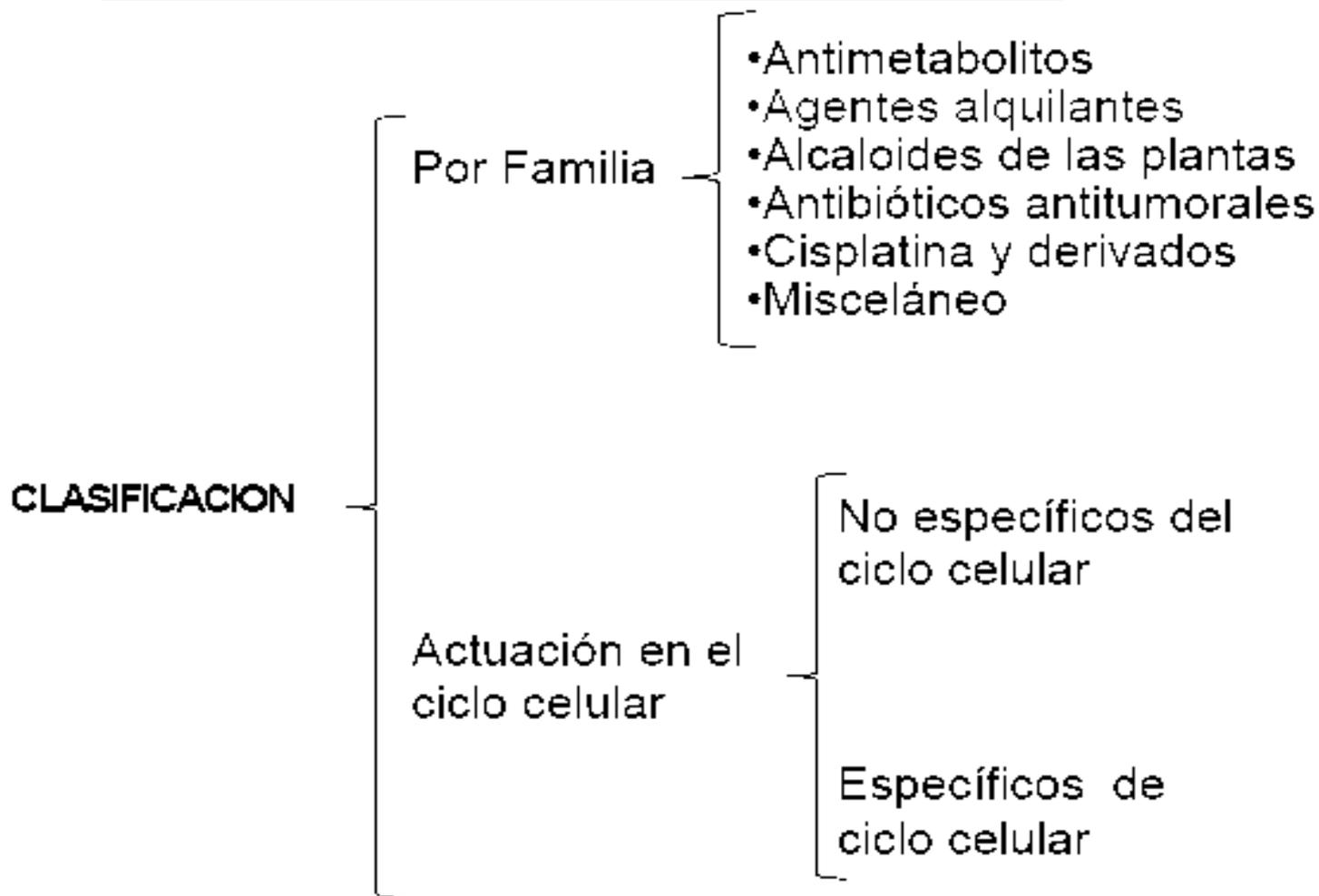
QT  
Y/O  
RT



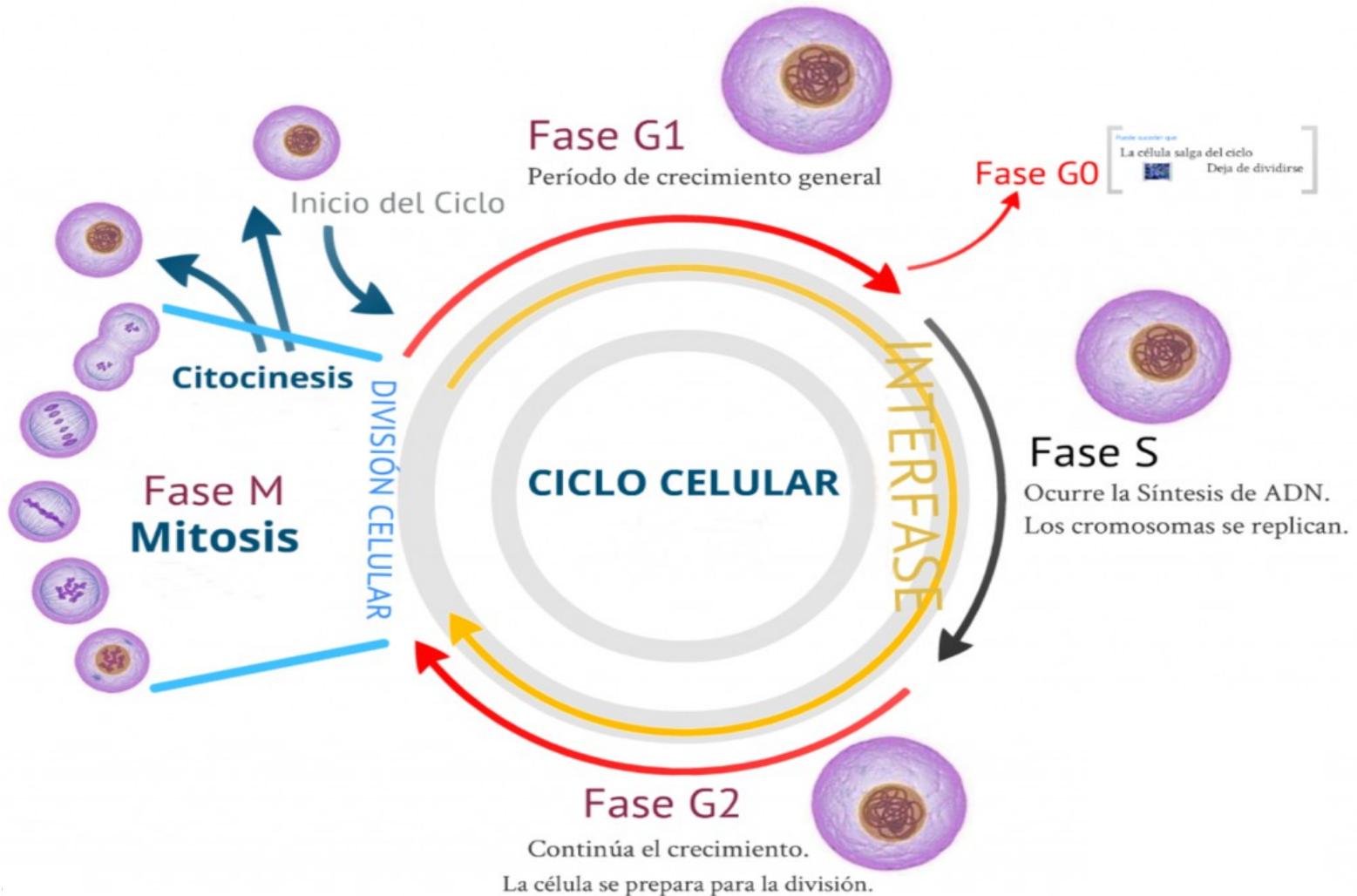
RC  
RP  
SV

# CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS

## QUIMIOTERAPÉUTICOS



# CLASIFICACIÓN POR ACTUACIÓN EN EL CICLO CELULAR



- ***Fármacos de Ciclo Celular Específicos (CCE)***
- ***Fármacos de Ciclo Celular No Específicos (CCNE)***

	Fase del ciclo celular	Agentes Efectivos
<b>CCE</b>	G <sub>1</sub>	Esteroides, Asparaginasa
	Fase S	Antimetabolitos
	G <sub>2</sub>	Etopósido, Bleomicina, Mitoxantrona, Irinotecan
	Mitosis	Alcaloides de la Vinca, Taxanos, Podofilotoxinas
<b>CCNE</b>	NO ESPECIFICO de fase	Agentes alquilantes, nitrosoureas, antibióticos, procarbazona, dacarbazina, platino



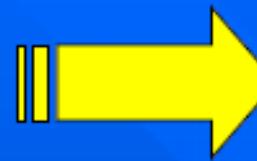
# CLASIFICACIÓN POR GRUPOS FARMACOLÓGICOS

- ***Agentes Alquilantes / Cisplatino y derivados***
- ***Antibióticos antitumorales***
- ***Antimetabolitos***
- **Productos naturales**
  - ***Alcaloides de la vinca***
  - ***Taxanos***
  - ***Inhibidores de topoisomerasas***
- **Otros: *L-Asparaginasa***
- ***Agentes biológicos***: modificadores de la respuesta biológica / Terapias “target”



**EL IDEAL**

**QUIMIOTERAPIA**

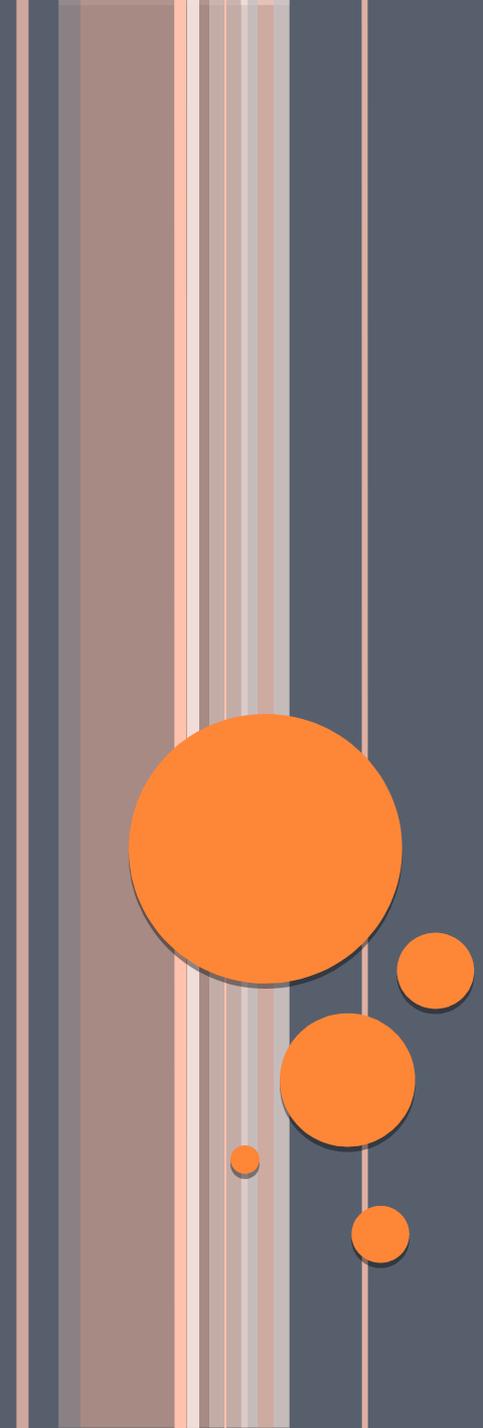


**TOXIDIDAD  
DIFERENCIAL**

**EL PROBLEMA**

**EXTREMA SIMILITUD ENTRE  
CELULAS NORMALES Y TUMORALES**



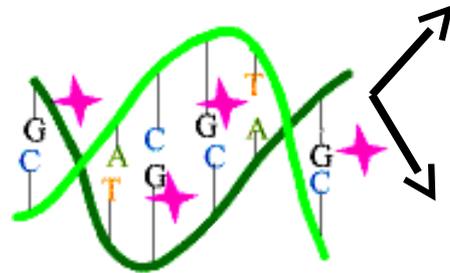
A decorative vertical bar on the left side of the slide, featuring a gradient from dark blue to light blue, with several thin vertical lines and a large orange circle at the bottom. The text "AGENTES ALQUILANTES" is positioned to the right of the orange circles.

# AGENTES ALQUILANTES

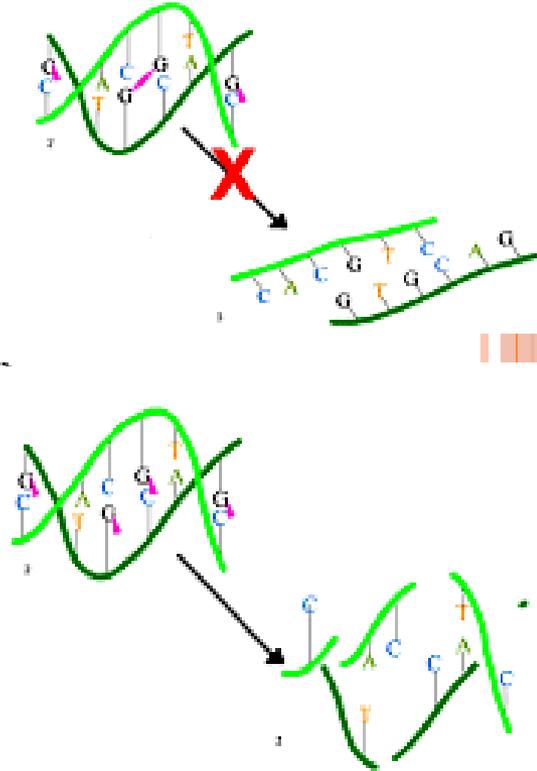
# AGENTES ALQUILANTES

➤ Mecanismo de acción:  
*Unión covalente de grupos alquilo al ADN*

✦ Grupos Alquilo: Hidrocarburos alifáticos de cualquier número de carbonos (metilo, etilo, etc.)



$\text{CH}_3$	-	Metil
$\text{CH}_3 - \text{CH}_2$	-	Etil
$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$	-	Propil



➤ Todos los agentes alquilantes por su mecanismo de acción son:

- ✓ *Mutagénicos*
- ✓ *Carcinogénicos*



# CISPLATINO



CLOROETILAMINAS	NITROSOUREAS	ALQUILSULFO NATOS	ETILENAMINAS	OTROS	COMPUESTOS DEL PLATINO
CICLOFOSFAMIDA	CARMUSTINA	BUSULFAN*	TIOTEPA*	DACARBAZINA	CISPLATINO
IFOSFAMIDA	LOMUSTINA			TEMOZOLAMIDA	CARBOPLATINO
MELFALAN*				BENDAMUSTINA*	

\* Utilizados principalmente en TRASPLANTE MÉDULA ÓSEA

- Utilización como Inmunosupresores: CICLOFOSFAMIDA  
En **dosis bajas** supresión selectiva linfocitos B y T  
Tratamiento en *enfermedades autoinmunes*



# ALQUILANTES

- **Limitante de dosis: Medular.** *Citopenias: neutropenia, trombocitopenia, anemia.*
- Náuseas y vómitos (dacarbazina, ↑dosis Ciclo/Ifo)
- Riñón /vesical:

***Cistitis hemorrágica*** → **CICLOFOSFAMIDA / IFOSFAMIDA** ↑dosis  
*Metabolito intermediario Acroleína: tóxico p/ túbulos renales*

**MESNA:** neutraliza acroleína, uroprotección



Indicación: 100-120% dosis de Ifosfamida c/4 hs desde inicio de inf., EV o VO(doble de la dosis EV)

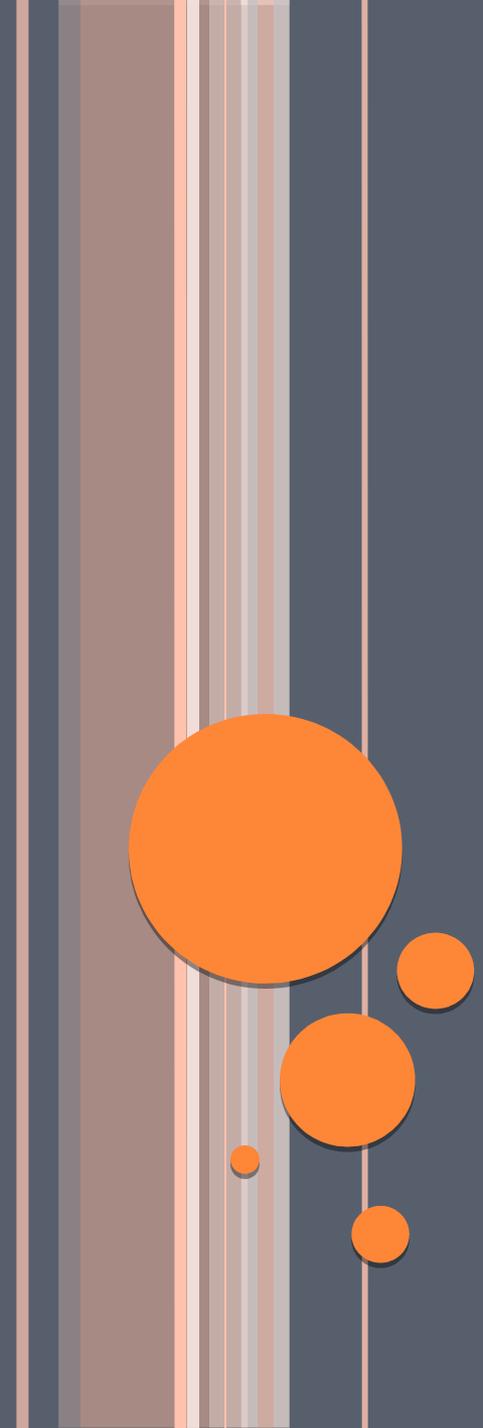
- Infertilidad, segundos tumores, alopecia, etc
- Otras (dosis altas): mucositis, disfunción SNC (ifosfamida/busulfan), enf veno-ocl. hepat, cardiotox (ciclof)

# TOXICIDAD: CISPLATINO

- **Limitante de dosis: Nefrotoxicidad.** Es dosis dependiente y acumulativa. Puede general IR irreversible, con trastorno electrolítico con excreción Na, K, Ca, Mg (ped)  
Se previene: - Infusiones largas
  - Hidratación previa y posterior, con electrolitos
  - Asegurar diuresis: **manitol** en plan de hidratación, **furosemida** si sobrecarga hídrica
- Náuseas, **vómitos**, ototoxicidad
- Neurotoxicidad (periférica sensitiva, >400mg/m<sup>2</sup> acum)

**CARBOPLATINO: Mielotoxicidad (LD),**  
neurotoxicidad, ototoxicidad, hepatotoxicidad.





# ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES

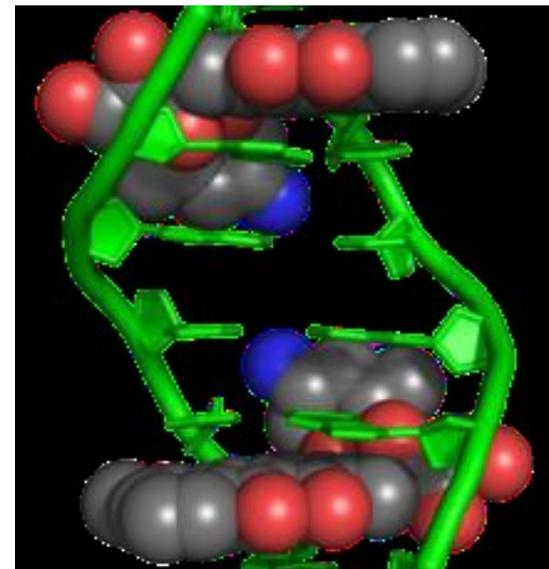
# ANTIBIOTICOS

# ANTITUMORALES

Mecanismo de acción:

- 1) *Intercalamiento en el ADN*
- 2) *Inhibición de enz Topoisomerasas*
- 3) *Generación de radicales libres*

DROGA	ORIGEN	COLOR
<b>DOXORUBICINA</b>	S. Peuceitius (var. Caesius)	Rojo a naranja
<b>DAUNORUBICINA</b>	S. Peuceitius	Rojo a naranja
DACTINOMICINA ←	S. Parvulus	Amarillo
BLEOMICINA ←	S. Verticillus	Transparente a amarillo
MITOMICINA C	S. Caespitosus	Púrpura
PLICAMICINA	S. Plicatus	Amarillo
<b>IDARUBUCINA</b>	Semisintetica	Amarillo
<b>MITOXANTRONA</b> ←	Semisintetica	Azul oscuro
<b>4-EPIRUBICINA</b>	Semisintetica	Rojo a naranja



## ANTRACICLINAS



# TOXICIDAD

## ANTRACICLINAS

- **Medular** – dosis limitante, aguda
- **Cardíaca** – dosis limitante, crónica. Dosis acumulada dependiente en pediatría <300mg/m<sup>2</sup> totales (450-550mg/m<sup>2</sup> total en adultos).
- Observación: orina roja x 72 hs postQMT, no es hematuria
- Incompatibilidad con **HEPARINA** → lavar con SF antes y después administración

## BLEOMICINA

- **Pulmonar** – dosis limitante, crónica. Dermatológicas, hipersensibilidad.

## MITOXANTRONA

- **Medular: neutropenia**, menos cardiotox, náuseas, vómitos
- Observación: orina azul postQMT

## ACTINOMICINA

- Náuseas, **vómitos** . Medular.

**Vesicantes:** protocolo de extravasación



# ANTIMETABOLITOS

# ANTIMETABOLITOS

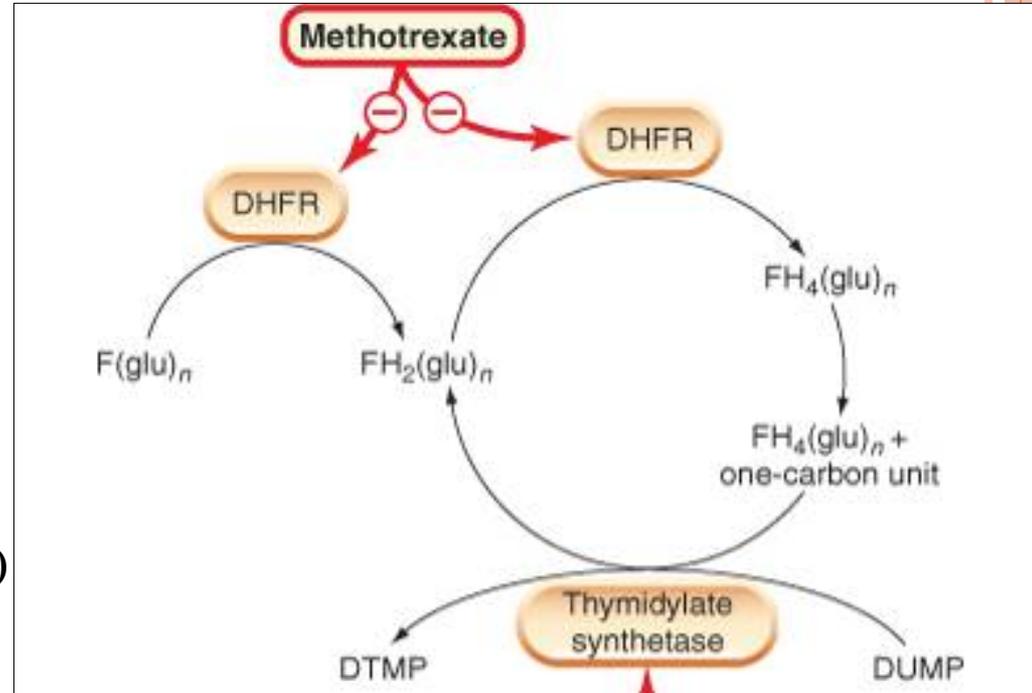
- Análogos estructurales de metabolitos que normalmente intervienen en síntesis ADN y ARN
- Inhiben síntesis ADN y ARN, ciclo específicos: Fase S (mayoría)

<u>Metabolitos</u>	<u>Análogos</u>
○ <b>Ácido Fólico</b>	<b>METOTREXATO</b>
○ <b>Purinas</b>	
● Hipoxantina (BN)	<b>6-MERCAPTOPURINA (vo)</b>
● Guanina (BN)	<b>6-TIOGUANINA(vo)</b>
● Adenina (BN)	<b>CLADRIBINA</b>
● Adenosina (Adenina+ribosa)	<b>FLUDARABINA, CLOFARABINA</b>
○ <b>Pirimidinas</b>	
● Desoxicitidina (Citosina+d-ribosa)	<b>CITARABINA(Ara-C) GEMCITABINA</b>
● Uracilo (BN)	<b>Fluoruracilo</b>

# ANÁLOGOS DEL ÁCIDO FÓLICO

## METOTREXATO

- Mecanismo de acción:  
Inhibidor de la enzima DHFR
- Aplicación
  - **LLA: 2-5gr/m<sup>2</sup>**
  - **Osteosarcoma: 12gr/m<sup>2</sup>**
  - **Dosis bajas:** Inmunosupresor (enf autoinmunes vo, EICH, etc)



## TOXICIDAD

- **Medular.** Dosis limitante
- **Renal:** por precipitación en túbulos renales en dosis altas

Prevención: 1) *Hidratación previa*

2) *Alcalinización de orina*

3) *Dosaje MTX*

4) *Leucovorina:* rescate competitivo c/ 6hs, según dosaje

- Otras: Mucositis, diarrea, hepatotoxicidad

No comenzar a dar MTX antes que:

- ✓ Flujo urinario 100ml/h.
- ✓ Ph urinario 7 o más.



# ANÁLOGOS DE PIRIMIDINAS

## CITARABINA

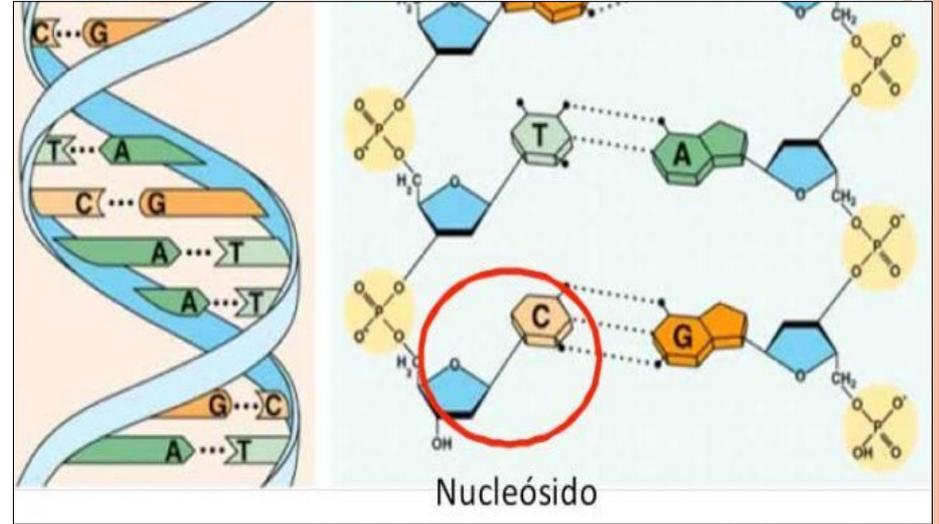
- Análogo Desoxicitidina
- Inh enz ADNpol  $\alpha$  (sint ADN), ADNpol  $\beta$  (repar) y se incorpora al ADN

ara-C  $\rightleftharpoons$  ara-CMP  $\rightleftharpoons$  ara-CDP  $\rightleftharpoons$  ara-CTP

## TOXICIDAD

- **Medular: granulocitos.**
- Disfc hepática reversible
- Altas dosis: Conjuntivitis (prevención: gotas oft corticoide), mielosupresión severa, neurotoxicidad: disfc cerebelosa

**GEMCITABINA** → Análogo fluorado de Desoxicitidina



# ANÁLOGOS DE PURINAS

## FLUDARABINA

ara-fA ⇌ ara-fAMP ⇌ ara-fADP ⇌ ara-fATP

- *Análogo Desoxiadenosina*: Se incorpora al ADN inhibiendo enzimas de su síntesis: ADN pol, etc.

**TOXICIDAD: Mielosupresión.**

**APLICACIÓN: LMA recaída, TMO**  
**MERCAPTOPURIN**

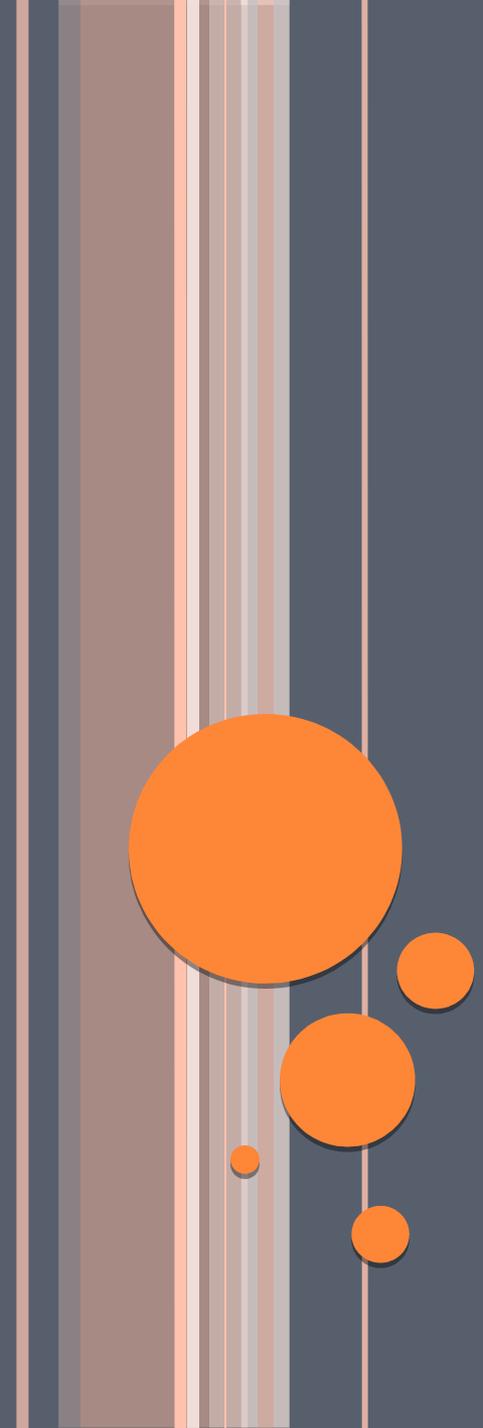
**A** → *VO Análogo Hipoxantina*

**6-TIOGUANINA** → *VO Análogo Guanina*

**CLADRIBINA** → *Análogo Adenina*

Inhibe sínt nucleótidos de A y G

**CLOFARABINA** → *Análogo Desoxiadenosina – Recaída LLA*

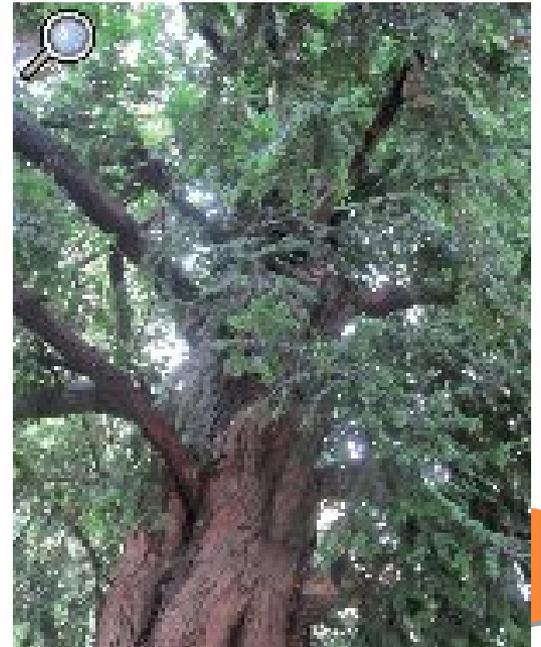


# ALCALOIDES DE LA VINCA TAXANOS

*Agentes  
Antimicrotúbulos*

# ANTIMICROTÚBULOS

- Alcaloides naturales de la *Vinca rosea*:
  - *Vincristina*
  - *Vinblastina*
- Extraídos de la corteza del tejo:
  - *Taxus brevifolia*: *Paclitaxel*
  - *Taxus bacata*: *Docetaxel*  
(semisintético)
- Ciclo específicas: Fase M



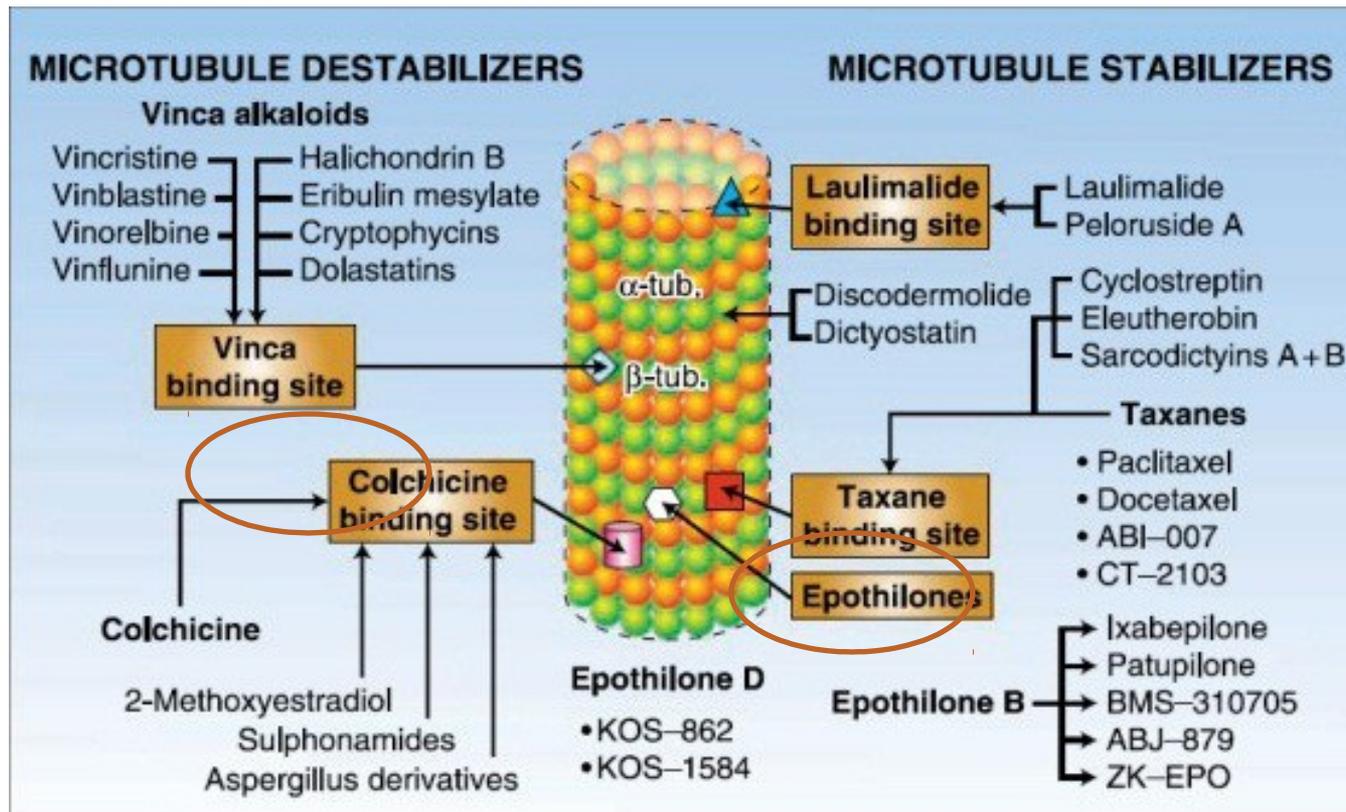
# ANTIMICROTÚBULOS – MEC. ACCIÓN

## ALCALOIDES VINCA

- Inhibe polimerización microtúbulos

## TAXANOS

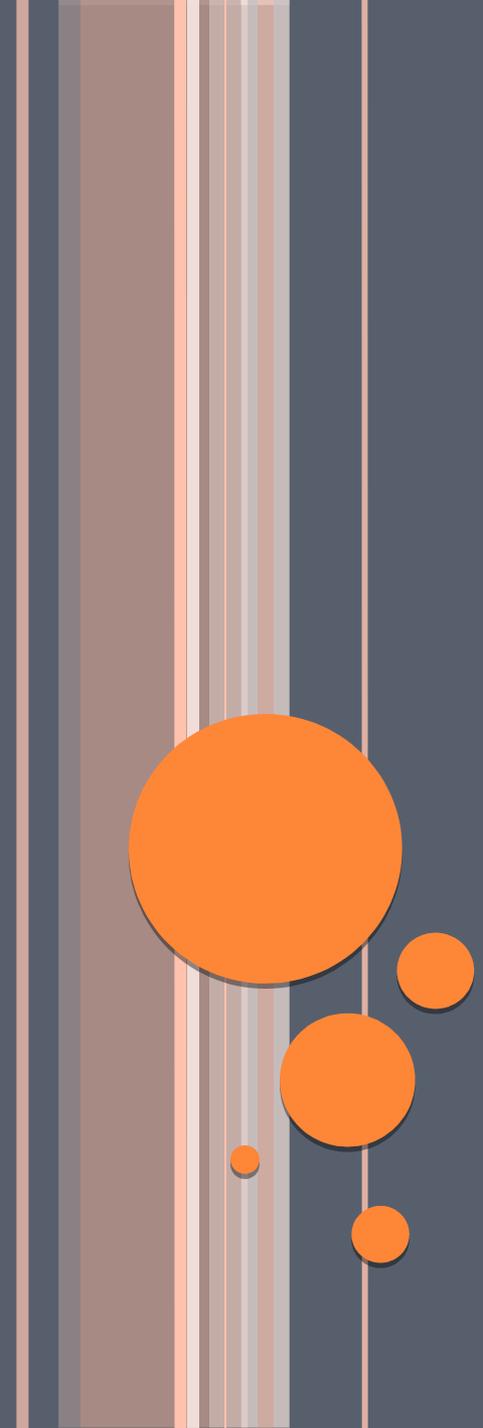
- Inhibe despolimerización microtúbulos



# ANTIMICROTÚBULOS - TOXICIDAD

	VINCRISTINA	VINBLASTINA	VINORELBINE
Dosis limitante	<b>Neurotoxicidad</b> Neurop periférica	<b>Mielosupresión</b> <b>neutropenia</b>	<b>Mielosupresión</b> <b>neutropenia</b>
Otras	Alopecia, constip, íleo paralítico	Neurotoxic.,	enz hepat.
<b>Irritantes/Vesicantes: protocolo extravasación</b>			
Interacc	<b>L-Asa:</b> separar 6hs		

	PACLITAXEL	DOCETAXEL
Dosis limitante	<b>Neutropenia y neuropatía periférica.</b>	
Otras	Bradicardia, hipotensión, anafilaxia	Edema periférico, < anafilaxia, flebitis
Preparación/Adm	<u>Premedicación:</u> prevenir anafilaxia <u>Soluciones diluidas:</u> sachet y tubuladuras libres de PVC, c/filtro en línea	

A decorative vertical bar on the left side of the slide, featuring a gradient from dark blue to light blue, with several orange circles of varying sizes and a thin white vertical line.

# EPIPODOFILOTOXINAS CAMPTOTECINAS

*Inhibidores de  
Topoisomeras*

# INHIBIDORES DE ENZ TOPOISOMERASAS

○ **Epipodofilotoxinas**,  
extraídas de *Mandrágora* :

- ***Etopósido***
- Inhibidores Topoisomerasa II



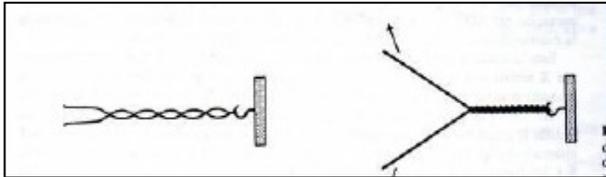
○ **Camptotecinas**, extraídas  
*Camptotheca Accuminata* :

- ***Irinotecan, Topotecan***
- Inhibidores Topoisomerasa I

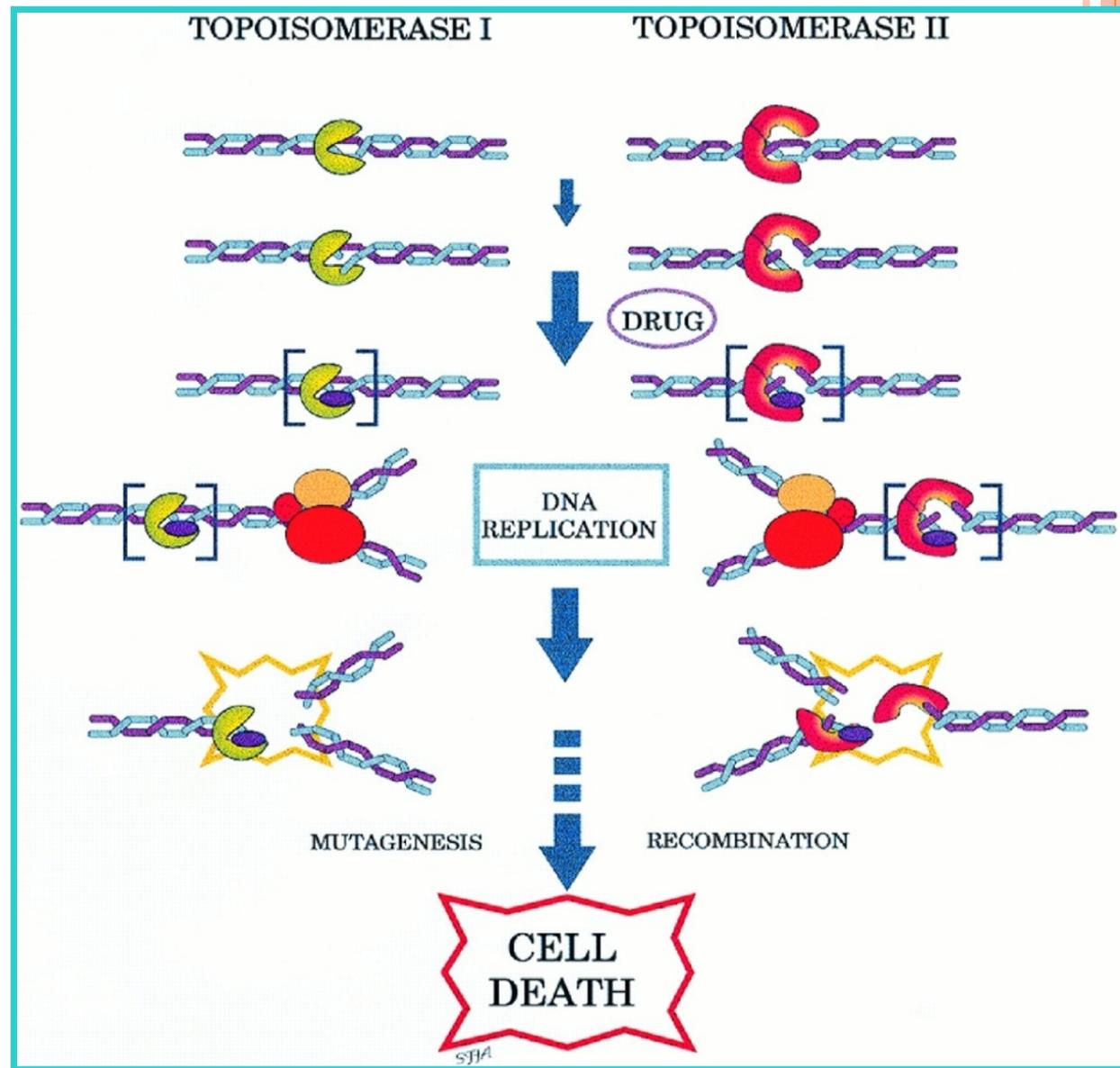


➤ Ciclo específicas: Efecto máximo en las fases S y G2

# INHIBIDORES DE ENZ TOPOISOMERASAS



**Fc Topoisomerasas:**  
Resuelven el **estrés de torsión** generado al separarse las cadenas de ADN para su duplicación, transcripción, etc.



# INHIBIDORES DE ENZ

## TOPOTECANAS TOXICIDAD

### ETOPÓSIDO

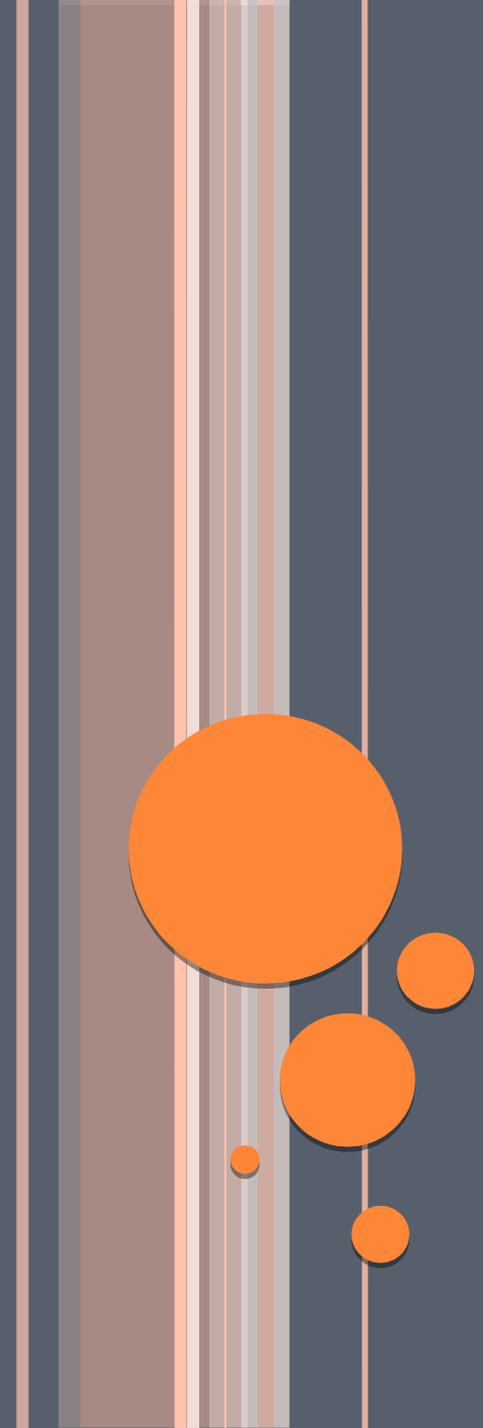
- **Mielosupresión** dosis limitante. Trombocitopenia < leucopenia
- Mucositis, náuseas, vómitos (mayor en oral), alopecia.
- Asociado a segundas neoplasias.
- Reacciones alérgicas x administración rápida: hipotensión, broncoesp
- *Preparación: poca estabilidad en agua, cc < 0,4 mg/ml, refrigerado puede precipitar*
- *Puede administrarse VO*

**Irritante:** protocolo extravasación

### IRINOTECAN

- **Mielosupresión** dosis limitante: neutropenia
- **Diarrea dosis limitante** (< con TOPOTECAN)
  - Hiperaguda: dentro 24h de inf, con cólicos abd, diaforesis
  - Tardía x mucositis: luego 24h inf,



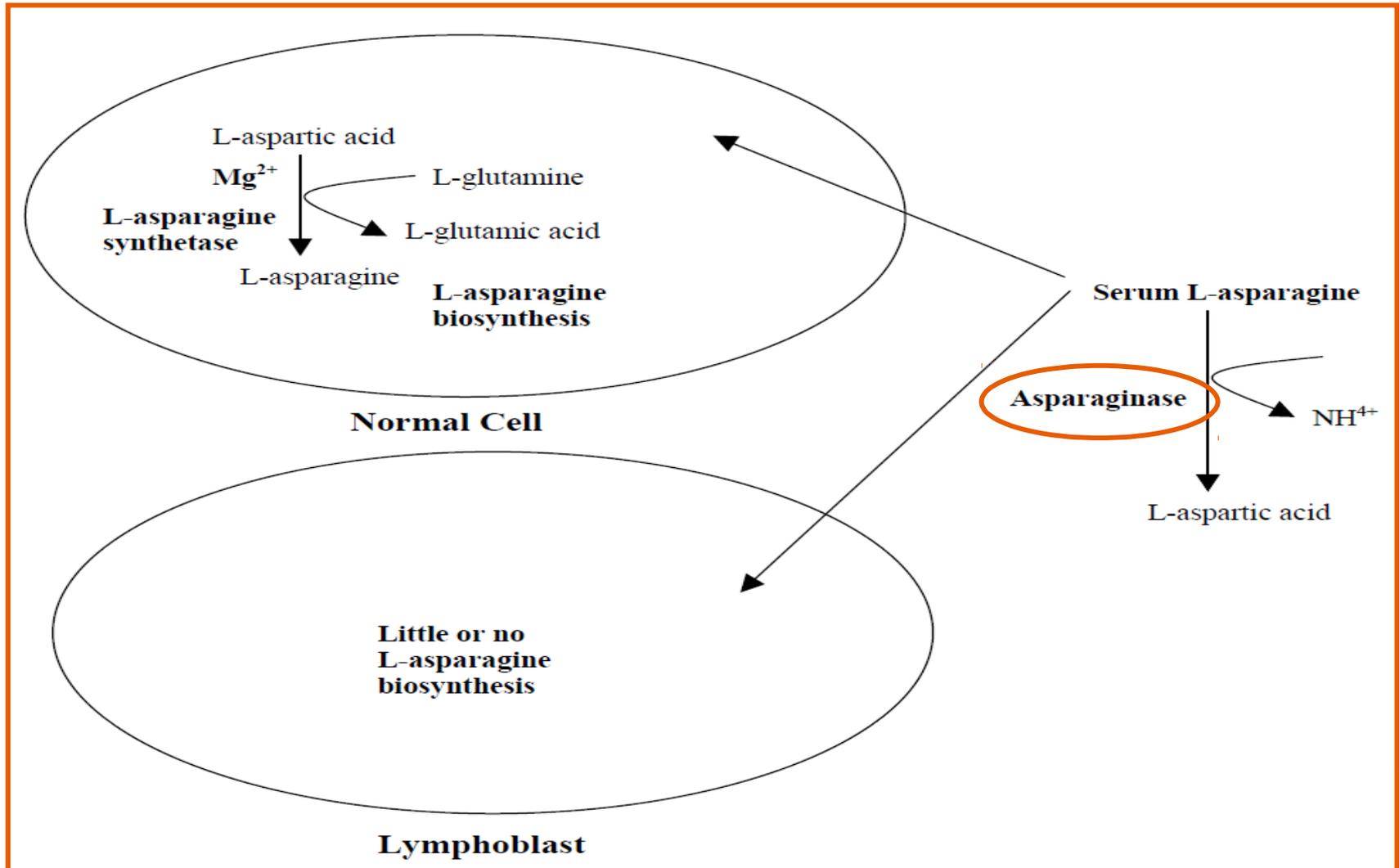


**OTROS:**

***L-ASPARAGINASA***

***HIDROXIUREA***

# L-ASPARAGINASA - MEC. ACCIÓN



# L-ASPARAGINASA – EF ADVERSOS

## ○ Reaccion de hipersensibilidad

Tabla 5 Evaluación de reacciones locales y de hipersensibilidad

Efectos adversos	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Localizados lugar inyección	Eritema Picor Dolor	Dolor con inflamación o flebitis	Ulceración o necrosis. Precisa tratamiento quirúrgico		
Reacción alér- gica/hipersensibilidad	Eritema Sofoco <i>Rash</i> transitorio Febrícula 37,5°C	Urticaria Disnea Fiebre > 37,5°C ± broncoespasmo asintomático	Broncoespasmo sintomático. Edema/ angioedema con o sin urticaria	Anafilaxia	Exitus

Fuente: Cancer Therapy Evaluation Program's Common Terminology for Clinical Adverse Events<sup>23</sup>.

- Disminución sint proteica, disfunción en órganos:
  - SNC, Hígado, Páncreas



# L-ASPARAGINASA – PRESENTACIONES

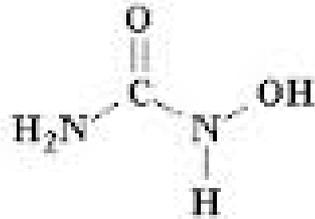
NOMBRE	COMERCIAL	DOSIS	ADM	ORIGEN	ESTABIL
L-ASPARAGINASA	KIDROLASE <sup>®</sup>	10.000 UI	EV	<i>Escherichia coli</i>	14d
PEG-ASPARAGINASA	ONCASPAS <sup>®</sup>	3.750 UI	EV	L-ASA <i>E.coli</i> conjugada con PEG	72 Hs
CRISANTASPASA	ERWINASE <sup>®</sup>	10.000 UI	SC	<i>Erwinia chrysanthemi</i>	8 Hs

## INTERACCIONES

- **Vincristina:** L-ASA al mismo tiempo o antes de la VINCRISTINA puede ocasionar una ↓ en el metabolismo hepático de la vincristina  
⇒ neurotoxicidad aditiva

# HIDROXIUREA - VO

Hydroxyurea  
 $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$

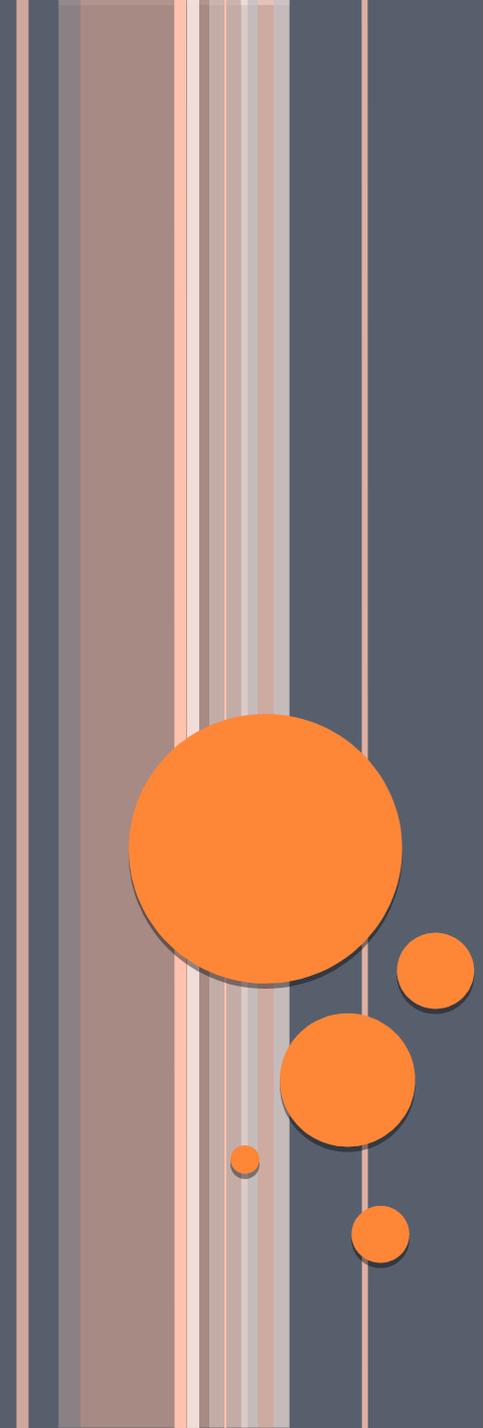


- No es análogo base púrica (no antimetabolito)
- Inhibe la Ribonucleótido Reductasa= Fase S específica
- Aplicación: LMC, policitemia vera, etc.

## Rnes. Adv:

- **Medular** (TLD): >leucopenia, anemia, trombocitop.
- 2das leucemias
- Dermatológicas: reporte gangrena, úlceras piel, rash, hiperpigment (uso crónico)

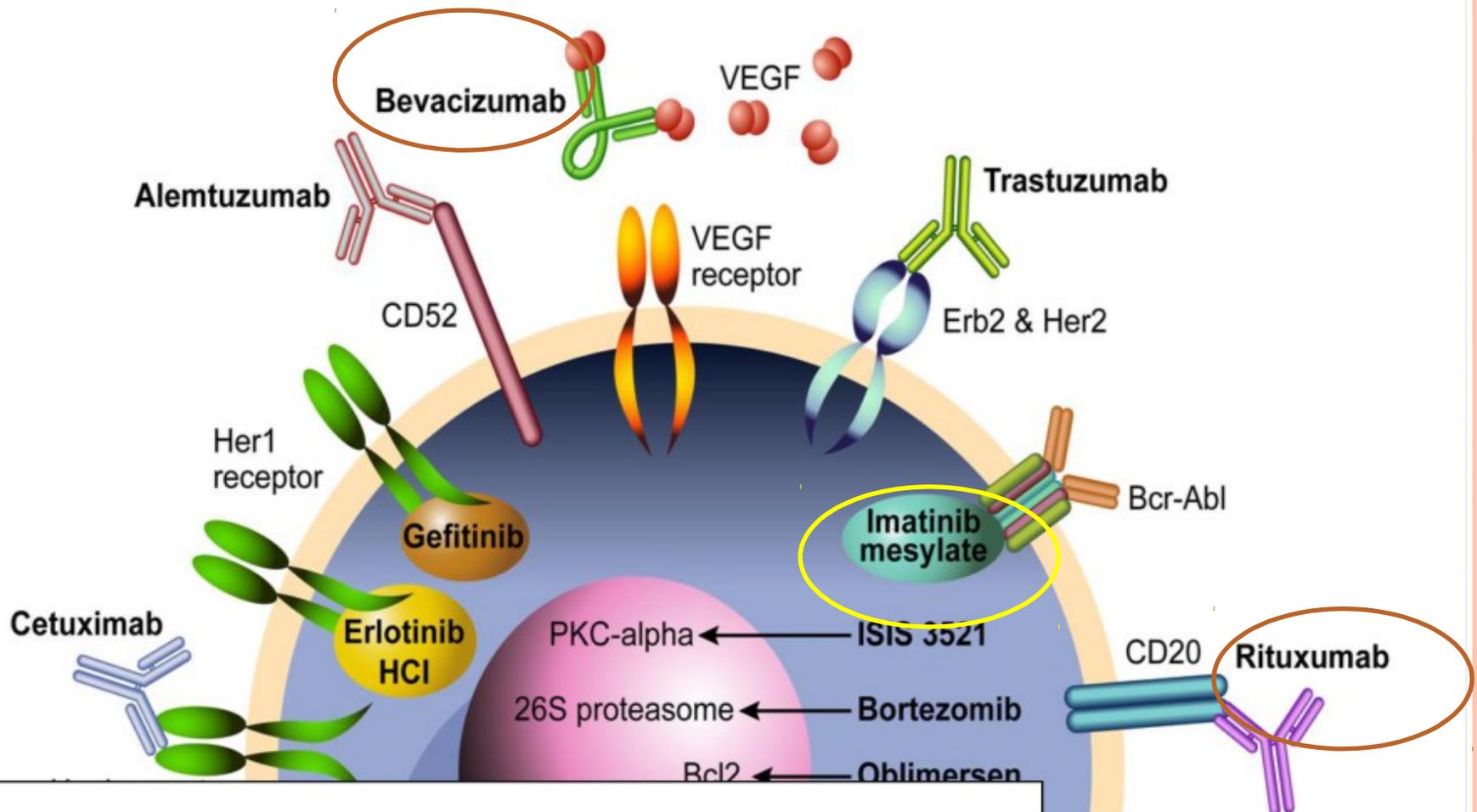




# **AGENTES BIOLÓGICOS**

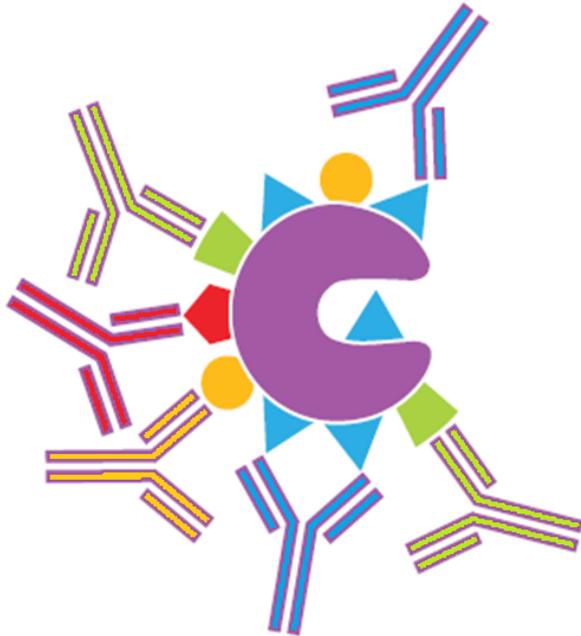
**Anticuerpos Monoclonales  
Inhibidores TirosinKinasas**

# Therapies target

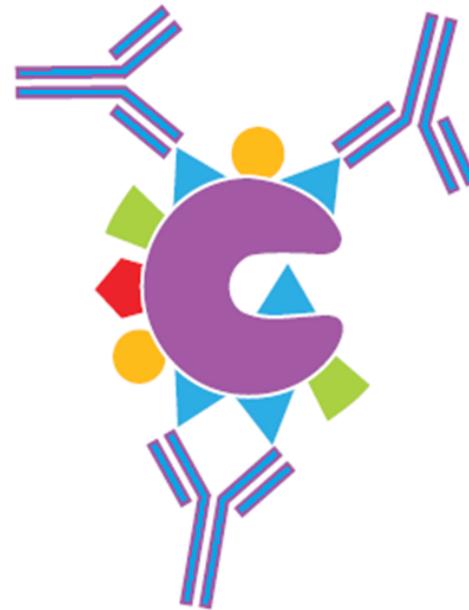


# ANTICUERPOS MONOCLONALES

A.



B.



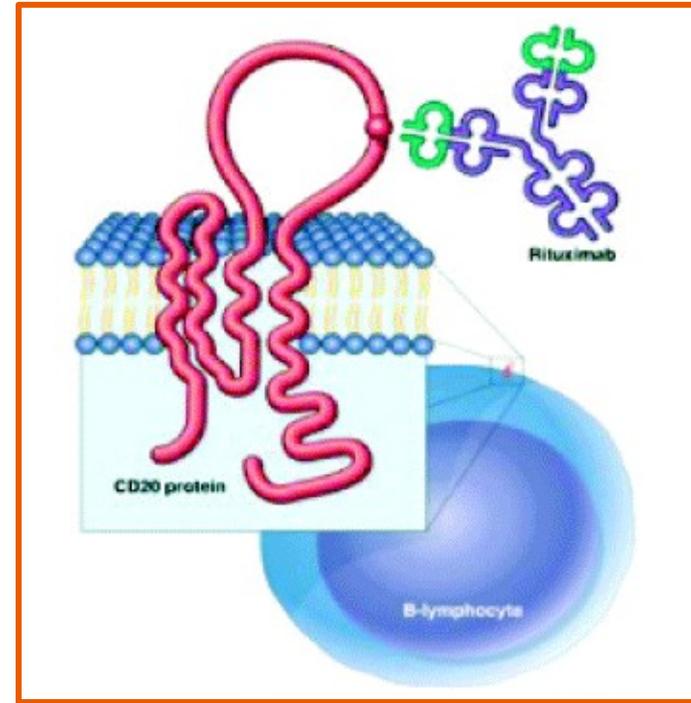
Ac's policlonales uniéndose a distintos epitopes de un Ag

**Ac's monoclonales** se unen a un epitope específico de un Ag

# RITUXIMAB

## ○ Anti Antígeno CD 20:

- Ag de membrana
- Linfocitos B y preB maduros
- Aplicación:
  - *LinfomaNoHodkingB*
  - *Artrtitis Reumatoide*



## ○ Administración: EV – Velocidad / tiempo de infusión / Premedicación → SEGÚN PROTOCOLO

*Para prevenir: Rnes. Hipersensibilidad / Sme liberación citoquinas (disnea, broncoespasmo, fiebre)*

## ○ Rnes. Adversas:

(Dosis limitante)Rnes. x perfusión (80%)



# BEVACIZUMAB

- Anti **VEGF = Factor de crecimiento Endovascular**

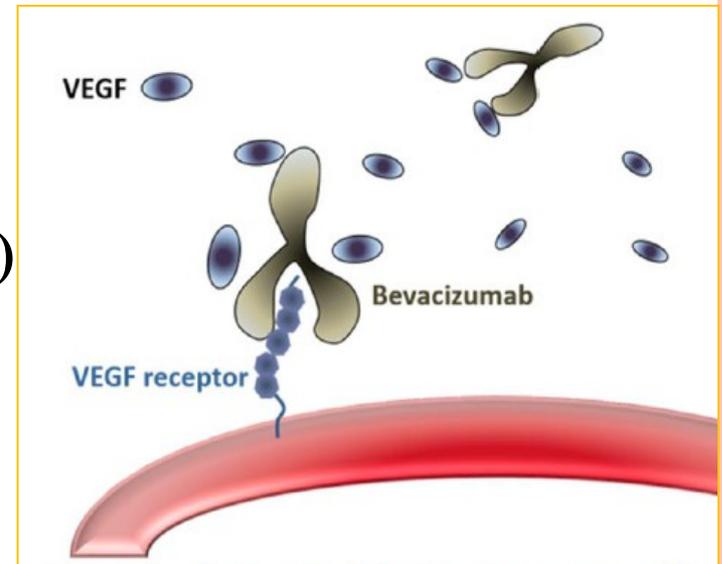
- Inhibe angiogénesis tumoral
- Inhibe formación vasos linfáticos

- Preparación: diluir en SF (no Dx!!)

- Administración: en 90'

- Rnes. Adv.:

- Perforación gastrointestinal (0,3-2,4%)
- Hemorragias
- Complicación cicatrización de heridas (!!cirugías)

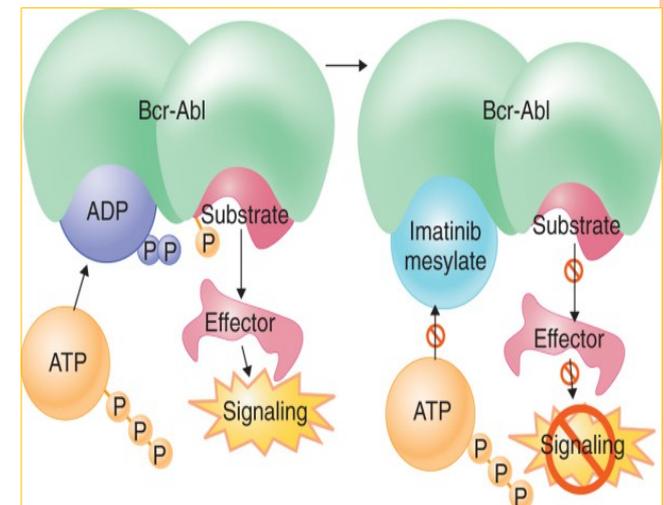
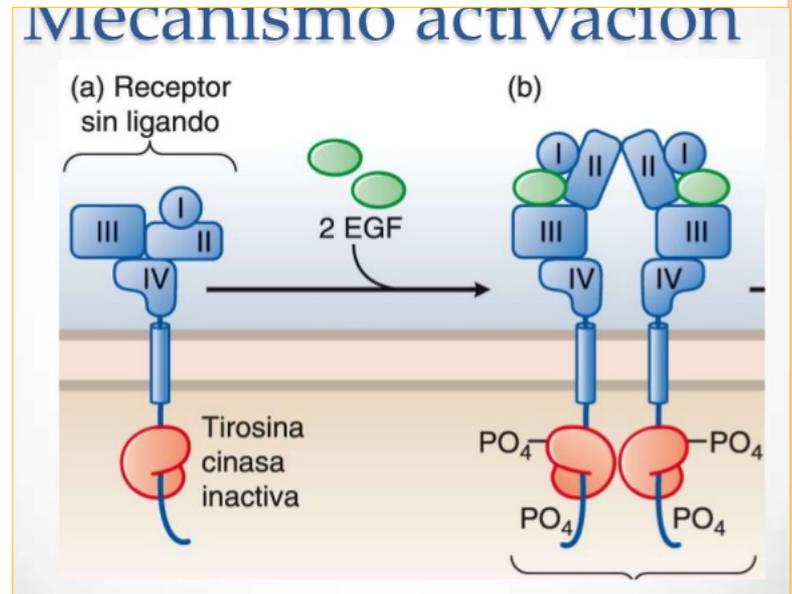


# INHIBIDORES TIROSIN-KINASAS

- Inhiben la actividad tirosin/kinasa de un Receptor con actividad **Tirosin-Kinasa** (RTK)
- **VO**

## IMATINIB

- LMC/GIST/LLA **con cromosoma Ph+**: translocación entre cr 9 y 22 genera gen *BCR-ABL*  $\Rightarrow$  proteína *bcr-abl*: RTK
- Ef. Adv
  - Neutropenia
  - Hepatotoxicidad



Fin...

¡Muchas Gracias!

