

# **ANTINEOPLÁSICOS INMUNOMODULADORES**

**TEMA 17**

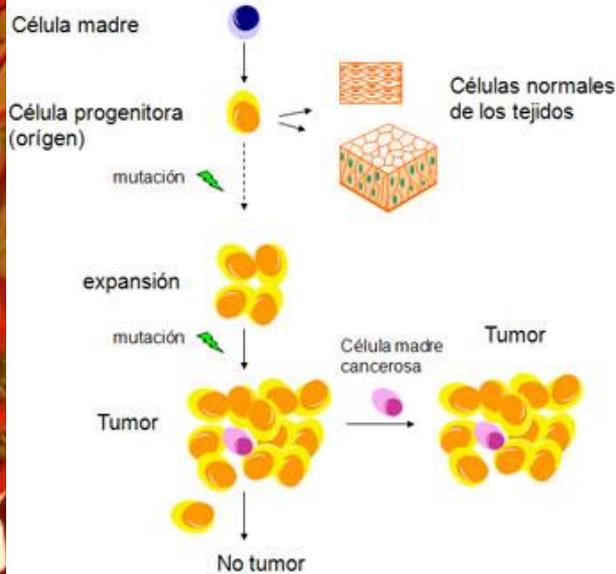
# QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

## DEFINICIONES:

- **Neoplasia o tumor:** grupo de células que se multiplican independientemente de los canones preestablecidos del organismo, han sufrido una **alteración en los mecanismos de control** que regulan su capacidad de **diferenciación y proliferación**.
- **Neoplasia maligna** cuando el tejido tumoral penetra e **invade** tejido sano y puede dar **metástasis** a partir de células tumorales circulantes.
- **Terapéutica curativa:** eliminación de todas las células malignas
- **Terapéutica paliativa:** frena el crecimiento de dichas células para alargar y mejorar la calidad de vida del individuo.

# QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

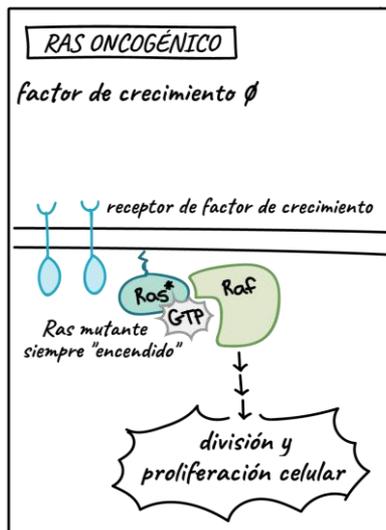
## GÉNESIS DE UNA CÉLULA CANCEROSA



Una célula normal se convierte en cancerosa debido a una o más **mutaciones de su ADN** que pueden ser **heredadas o adquiridas**.

Proceso complejo que implica **cambios genéticos y factores epigenéticos** (acción hormonal, efectos de cocarcinógenos y promotores tumorales...)

Hay dos categorías de **cambios genéticos** que producen cáncer



- **Activación de protooncogenes a oncogenes:** Los protooncogenes regulan la división celular, la apoptosis y la desdiferenciación, pero pueden convertirse en oncogenes por acción de virus o carcinógenos.

- **Inactivación de genes supresores de tumores:** genes capaces de suprimir cambios malignos (**antioncogenes**). La pérdida de función de estos genes supresores puede ser el hecho clave de la carcinogénesis.

*RAS. Familia de genes que elaboran proteínas que participan en las vías de señalización celular que controlan la multiplicación y destrucción de las células.*

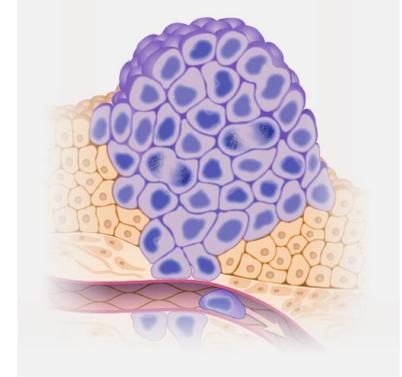
# QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

## GÉNESIS DE UNA CÉLULA CANCEROSA

### CÉLULA CANCEROSA

se diferencian de las normales:

- Proliferación incontrolada
- Desdiferenciación y pérdida de función
- Invasividad
- Capacidad de producir metástasis



Presenta una **proliferación incontrolada** por cambios en:

- **Factores de crecimiento** o sus receptores
- **Vías de señalización intracelular**, sobre todo las que controlan el **ciclo celular** y la **apoptosis**
- **Expresión de telomerasa** (*Enzima de las células que las ayuda a mantenerse vivas al agregar ADN a los telómeros. Mantiene y estabiliza telómeros.*)
- **Angiogénia** relacionada con el tumor

Los **agentes antineoplásicos** son **antiproliferativos**, carecen de efectos inhibidores específicos frente a:

- Invasividad,
- Pérdida de diferenciación,
- Tendencia a producir metástasis

# Apoptosis

**Muerte celular programada** por un mecanismo de autodestrucción intrínseco programado genéticamente.

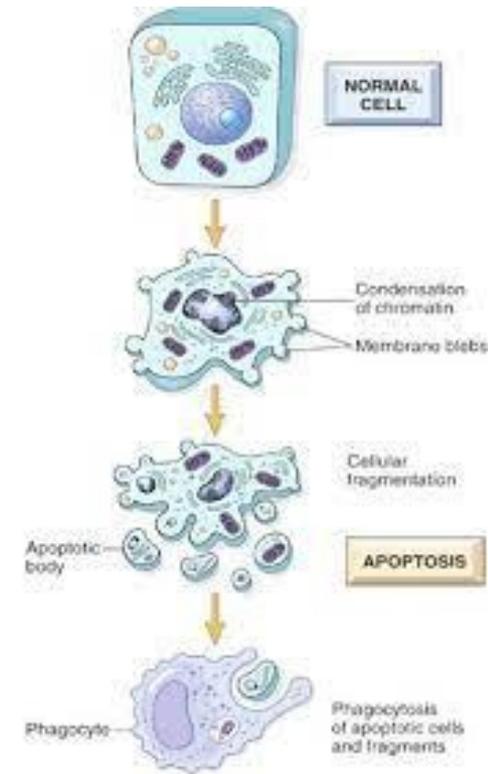
- Esencial para la **embriogenia y el modelado de órganos** durante el desarrollo mediante la supresión de células superfluas.
- Interviene en el **control de los cambios neoplásicos** al actuar contra las mutaciones, eliminando células con anomalías en el ADN que podrían experimentar una degeneración maligna (**homeostásis tisular**).

## Depende de:

- **Caspasas**, enzimas que escinden proteínas diana (enzimas, componentes estructurales, ...).
- **Proteína AIF** (factor iniciador de la apoptosis), liberada por las mitocondrias → en el núcleo pone en marcha el suicidio celular.

En células intactas, los **factores de supervivencia** (citoquinas, hormonas, factores de contacto intercelular) activan constantemente mecanismos **antiapoptóticos**.

Si cesa el estímulo, se produce la muerte celular por la vía mitocondrial.



*Cada día se suprimen unos 104 millones de células del cuerpo humano adulto:*

- Interviene en el desprendimiento de la mucosa intestinal,
- regresión de las células mamarias tras la lactancia
- la muerte de neutrófilos cuyo periodo temporal ha expirado.

# TERAPIA ANTINEOPLÁSICA

## Modalidades de tratamientos:

### CIRUGÍA:

Modalidad tradicional y utilizada en veterinaria.

Restringida a **tumores bien localizados y circunscritos**:

**Criocirugía** con sondas que producen congelación rápida (N líquido)

- Lenta: se forman cristales que lesionan la membrana (muerte celular).
- Ventaja: ↓ posibilidades de metástasis

### IRRADIACIÓN:

Uso de radiaciones ionizantes  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . Eficacia condicionada al tamaño. **En tumores de localización múltiple.**

**Se usan:** neutrones acelerados por ciclotrón, rayos X, y radiofármacos (*Radioisótopos como fuente de rayos  $\gamma$ ,  $Co_{60}$ ,  $Au_{198}$ ,  $I_{131}$ ,  $P_{32}$* )

**Inconvenientes:** existen células hipóxicas (normales o neoplásicas) menos sensibles a rayos X. Los tumores tienen áreas necróticas, las células circundantes son hipóxicas, por ello se aplica:

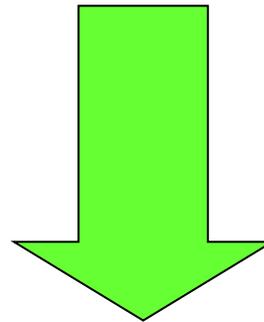
- **radioterapia y oxígeno hiperbárico** (3-4 atm) antes y durante la irradiación.
- **Radiación con neutrones** → partículas  $2^a$  protones, partículas  $\alpha$  o iones N → **Transferencia lineal de alta energía (LET)**
- **Radiosensibilizantes:** vit K, nitroimidazoles, p-nitroacetofenona.



# TERAPIA ANTINEOPLÁSICA

## Modalidades de tratamientos:

- **Inmunoterapia** (no con  $>10^5$  células): toxinas o fármacos radiactivos unidos a Acs.
- **Hipertermia**  $>45^{\circ}\text{C}$  con ondas de radiofrecuencia y microondas
- **QUIMIOTERAPIA** (ineficaz si  $> 10^6$  células  $\cong 1$  mg de tejido). En tumores diseminados.

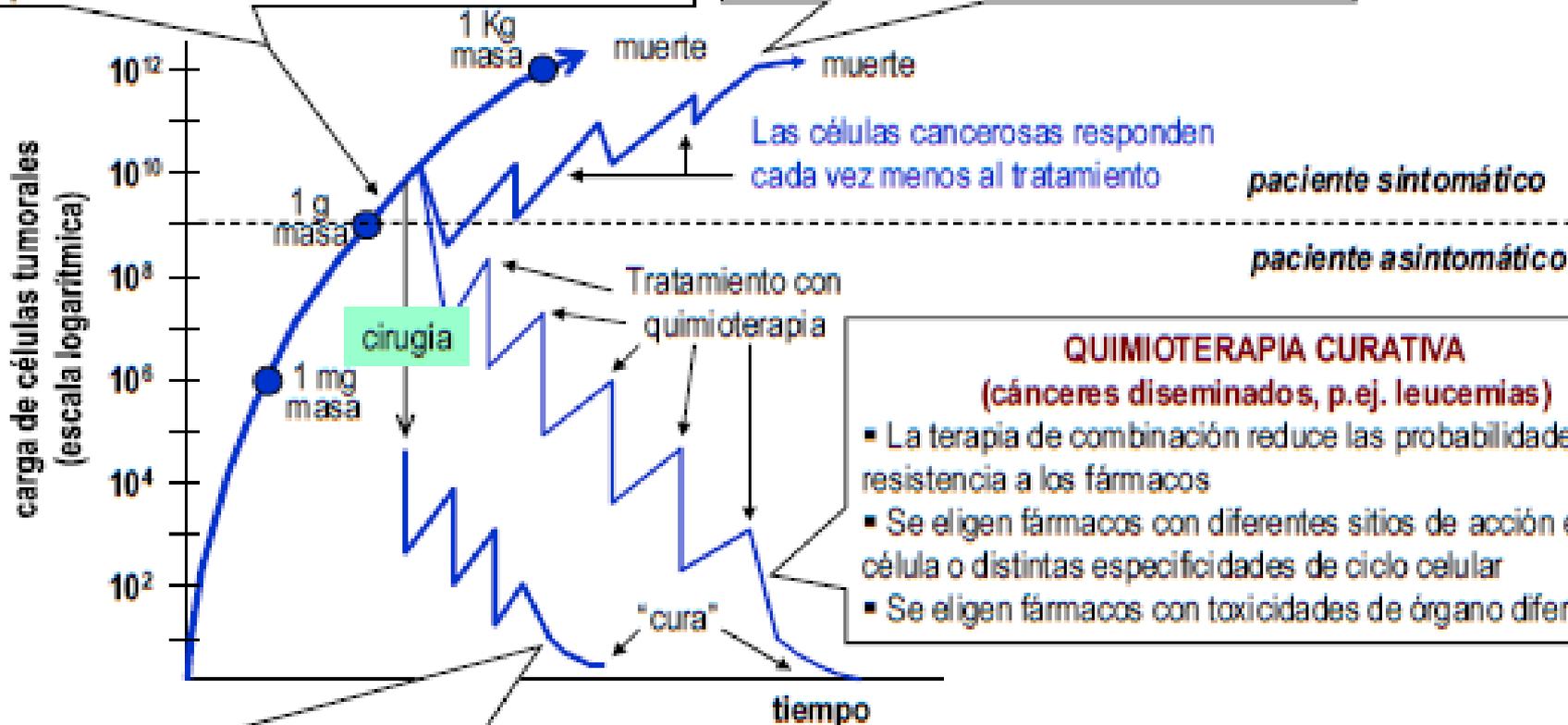


Terapéutica multimodal: conjugación simultánea o secuencial de  $\neq$  métodos

- $10^9$  células es la carga tumoral más pequeña detectable físicamente
- Estos mil millones de células representan un tumor de ~1 g de peso o del tamaño de una uva pequeña.
- Los síntomas clínicos generalmente aparecen por vez primera en este estadio

### QUIMIOTERAPIA PALIATIVA

- Las remisiones iniciales son transitorias, con síntomas recurrentes entre tratamientos
- La supervivencia se extiende pero el paciente finalmente muere de la enfermedad



Las células cancerosas responden cada vez menos al tratamiento

*paciente sintomático*

*paciente a sintomático*

### QUIMIOTERAPIA CURATIVA

(cánceres diseminados, p.ej. leucemias)

- La terapia de combinación reduce las probabilidades de resistencia a los fármacos
- Se eligen fármacos con diferentes sitios de acción en la célula o distintas especificidades de ciclo celular
- Se eligen fármacos con toxicidades de órgano diferentes

### QUIMIOTERAPIA CURATIVA (tumores sólidos, p.ej. carcinoma testicular)

- La carga tumoral se reduce inicialmente mediante cirugía y/o radiación
- Después de que hayan desaparecido los signos clínicos del cáncer se continúa el tratamiento de micrometástasis ocultas

# QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

## QUIMIOTERAPIA COMBINADA

Debe reunir requisitos:

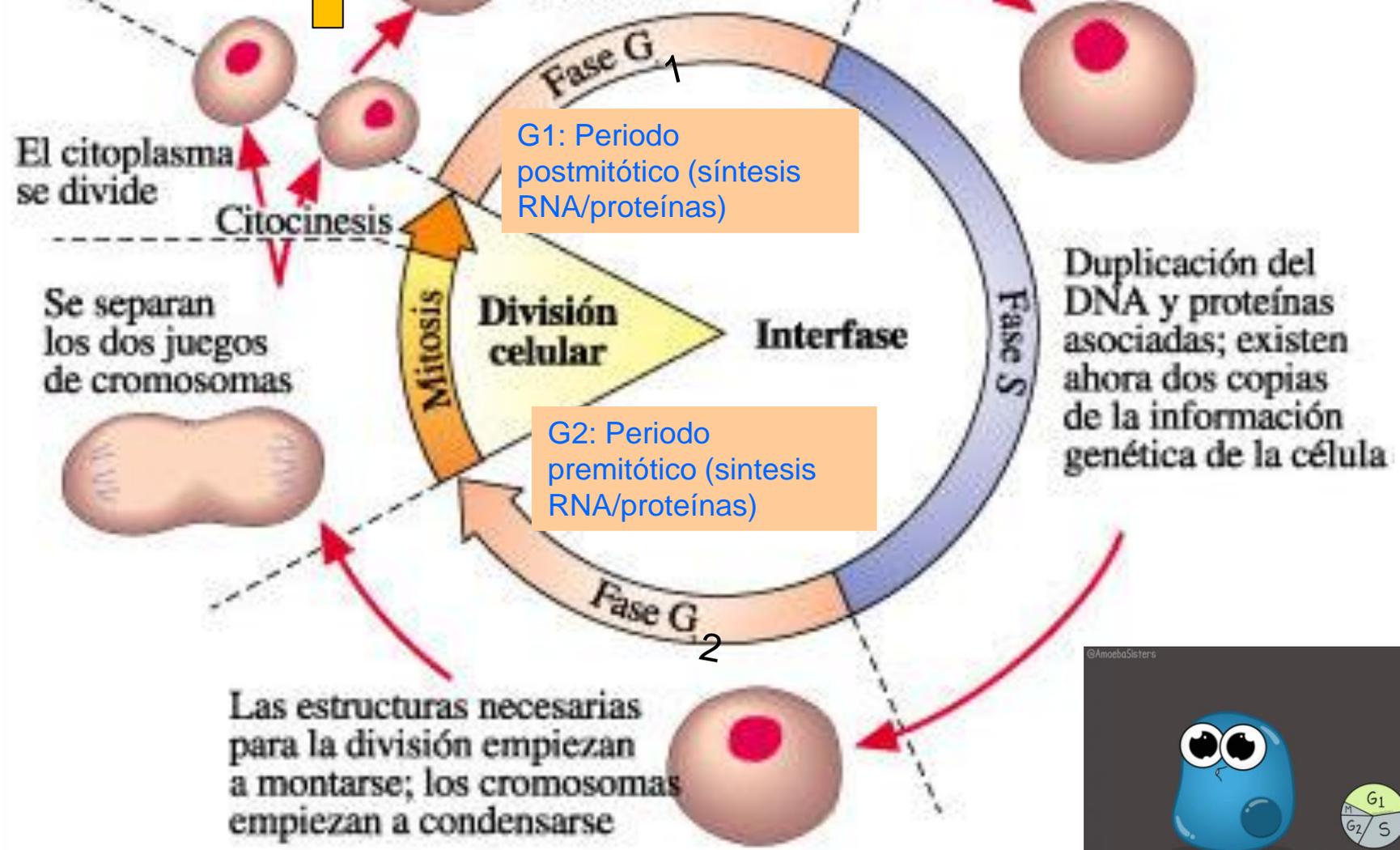
- Los fármacos han de ser **activos frente a más de un tipo celular**
- Deben actuar por **distintos mecanismos** bioquímicos o sobre **distintas fases celulares**
- Tener **toxicidad orgánica diferente** o al menos manifestarse con una secuencia temporal
- Que presenten **sinergia aditiva o potenciativa**

Los fármacos antineoplásicos serán **más tóxicos para células con ciclo celular rápido: Linfocitos, PMN y células de médula ósea**

G0: Célula en descanso temporalmente fuera del ciclo celular, si es estimulada pasa a G1 y comienza a multiplicarse de nuevo.



La célula duplica su tamaño y aumenta la cantidad de organelas, enzimas y otras moléculas



G1: Periodo postmitótico (síntesis RNA/proteínas)

G2: Periodo premitótico (síntesis RNA/proteínas)

El citoplasma se divide

Citocinesis

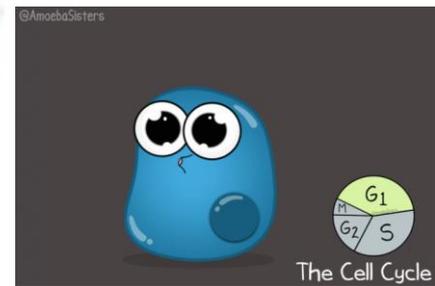
Se separan los dos juegos de cromosomas

División celular

Interfase

Duplicación del DNA y proteínas asociadas; existen ahora dos copias de la información genética de la célula

Las estructuras necesarias para la división empiezan a montarse; los cromosomas empiezan a condensarse



# QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

## AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

### Clasificación atendiendo a su dependencia del ciclo celular

- Agentes ciclo-celular independientes: Son tóxicos para todas las células, pero **más en aquellas en fase de proliferación** (agentes alquilantes).
- Agentes ciclo-celular dependientes: deben encontrarse **en una fase determinada**
  - Vincristina → Fase M (mitosis)
  - Metotrexato, citarabina, Hidroxiurea, 5-fluoruracilo → Fase S (síntesis de ADN)
  - Dactinomicina, Adriamicina → Fase G1 (presíntesis que sigue a la mitosis, síntesis de proteínas y ARN)
  - Bleomicina → fase S y mitosis

# Aspectos farmacodinámicos

<u>Taxanos</u>	<u>Alcaloides de la vinca</u>
Paclitaxel	Vincristina
Docetaxel	Vinblastina
	Vinorelbina

## INESPECÍFICOS EN RELACIÓN CON EL CICLO

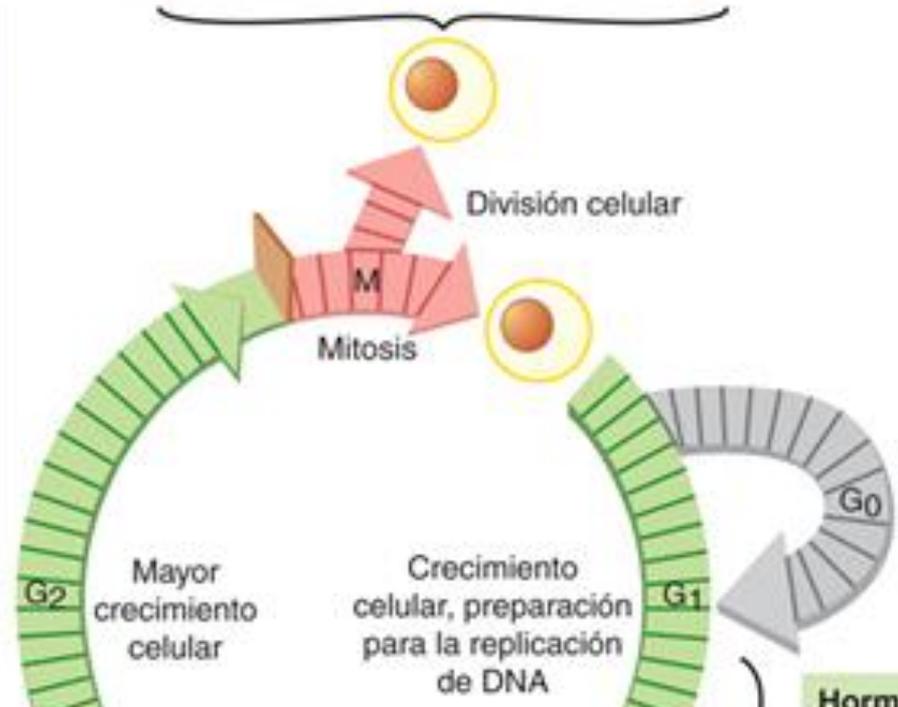
### Alquilantes

- Ciclofosfamida
- Ifosfamida

### Fármacos con platino

- Carboplatino
- Cisplatino

### Hexametilmelamina



### Inhibidores de la topoisomerasa

- Etopósido
- Topotecán

### Antibióticos antitumorales

- Bleomicina

### Antimetabolitos

- Metotrexato
- Gemcitabina
- 5-fluorouracilo

### Hormonales

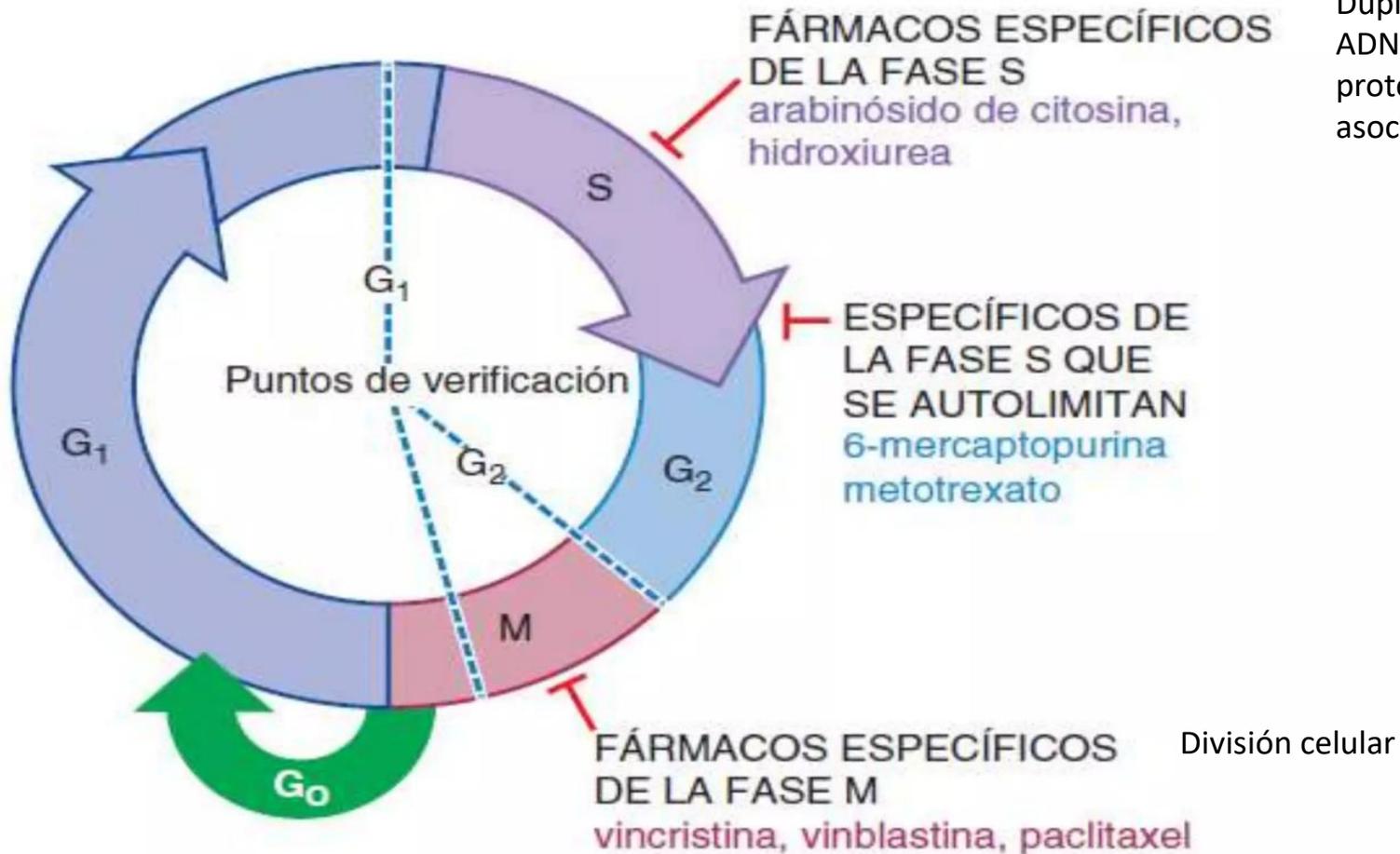
- Tamoxifeno
- Acetato de megestrol

### Antibióticos antitumorales

- Dactinomicina
- Doxorrubicina
- Doxorrubicina liposómica

⌘ G<sub>0</sub> (Growth 0): fase de quiescencia, desarrollo de funciones celulares específicas.  
⌘ G<sub>1</sub> (Growth 1): fase de crecimiento y síntesis de ARN mensajero y proteínas.  
⌘ S (Sythesis): fase de síntesis de bases púricas y pirimídicas. Duplicación del ADN.  
⌘ G<sub>2</sub> (Growth 2): fase de síntesis de las proteínas relacionadas con la mitosis.  
⌘ M (Mitosis): fase de división celular resultando en dos células hijas.

Duplicación de ADN y proteínas asociadas



FÁRMACOS INESPECÍFICOS DEL CICLO CELULAR  
fármacos alquilantes, nitrosoureas, antibióticos antitumorales, procarbazina, cisplatino, dacarbazina



Son tóxicos para todas las células, pero **más en aquellas en fase de proliferación** (agentes alquilantes).

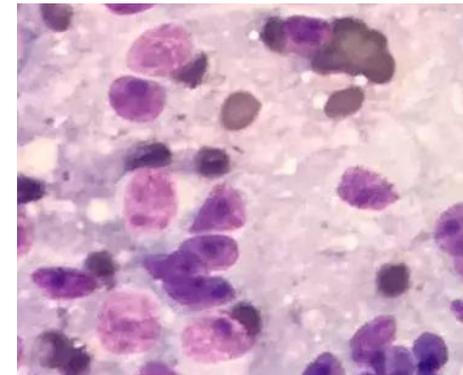
# QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

## PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

- Tratar con la dosis máxima tolerable para producir la mayor muerte celular posible
- El tratamiento debe ser secuencia, en ciclos, para optimizar el resultado y permitir la reparación del tejido sano
- Para disminuir la toxicidad, reducir la resistencia y mejorar la eficacia se debe administrar al menos dos fármacos que actúen en dos dianas diferentes y sin toxicidad cruzada.



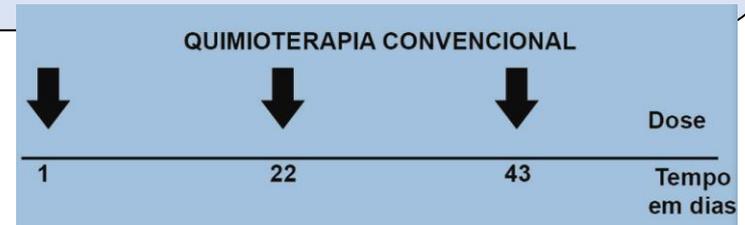
- Reducir en lo posible la masa tumoral inicial
- Iniciar el tratamiento lo más precozmente posible
- Administrar la máxima dosis tolerada por el paciente (El límite es la aparición de efectos adversos)



# QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

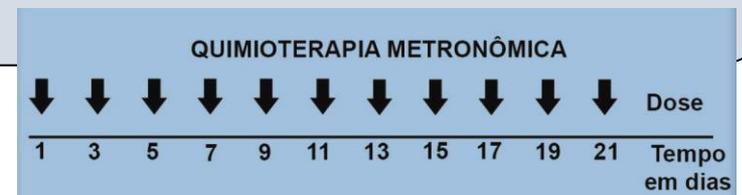
## Convencional:

Consiste en la administración de agentes citotóxicos para eliminar células malignas de **división rápida** a una **dosis máxima tolerable (MTD)**, requiriendo periodos de tiempo de descanso para permitir la recuperación de los tejidos normales afectados y disminuir el riesgo de presentación de efectos adversos.



## Metronómica

Implica el uso de **quimioterapia oral en dosis bajas y frecuente**, generalmente utilizando agentes alquilantes **de manera continua con periodos de descanso mucho menores**, reduciendo costos, efectos adversos y visitas al hospital.



# QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

## METRONÓMICA

**OBJETIVO:** Inhibición de células endoteliales que forman los vasos sanguíneos → **efecto anti-angiogénico**

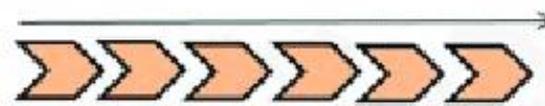
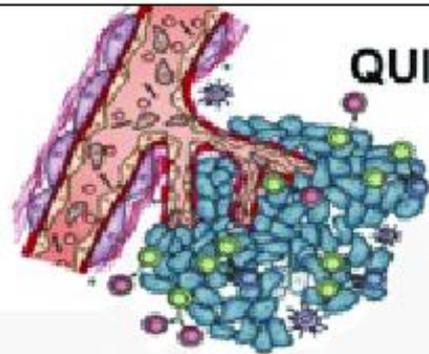
Parece **estimular el sistema inmunológico**. Ej: el uso de ciclofosfamida a dosis metronómica **inhibe** selectivamente un grupo de **linfocitos T reguladores (Treg)**, involucrados en la tolerancia inducida por el tumor.

La **inhibición de COX-2** puede ser importante en la inhibición de la **angiogénesis** y supresión de la generación de **células Treg**, → implica combinación **de dosis bajas de agentes quimioterapéuticos orales junto con un AINE, inhibidor de COX-2**.

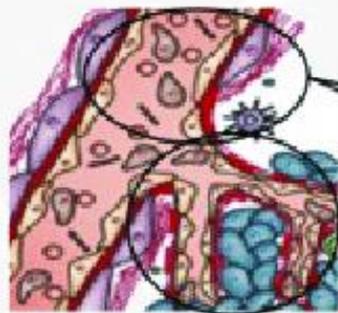
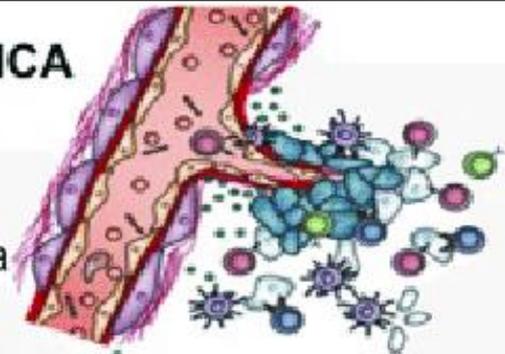
**Prometedora:** utilizar terapia metronómica con fármacos **antiangiogénicos específicos** como los **inhibidores de los receptores de tirosina quinasa (RTK)**.

- **Toceranib** (Palladia), un inhibidor de:
  - **Receptor del factor de crecimiento endotelial (VEGFR)** y
  - **Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)**, y
- **Masitinib** (Kinavet), un inhibidor de **PDGFR**.

# QUIMIOTERAPIA METRONÓMICA



Baja dosis y alta frecuencia

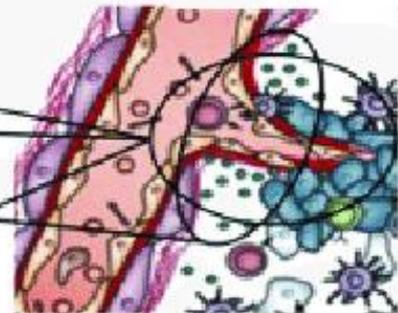


1

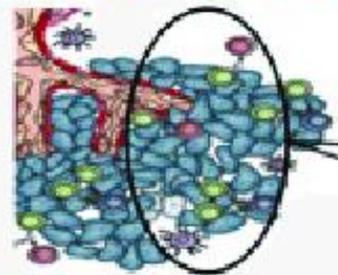
2

3

4



Efecto anti-angiogénico



5

6

7



Modulación inmune antitumoral

- 1 Muerte de células endoteliales
- 2 Inhibición CEP's
- 3 Aumento inhibidores angiogénicos
- 4 Destrucción de vasos ineficientes

- 5 Reducción linfocitos Treg's
- 6 Maduración células dendríticas
- 7 Proliferación linfocitos citotóxicos, macrófagos y NK

# QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

## METRÓNÓMICA V.S CONVENCIONAL

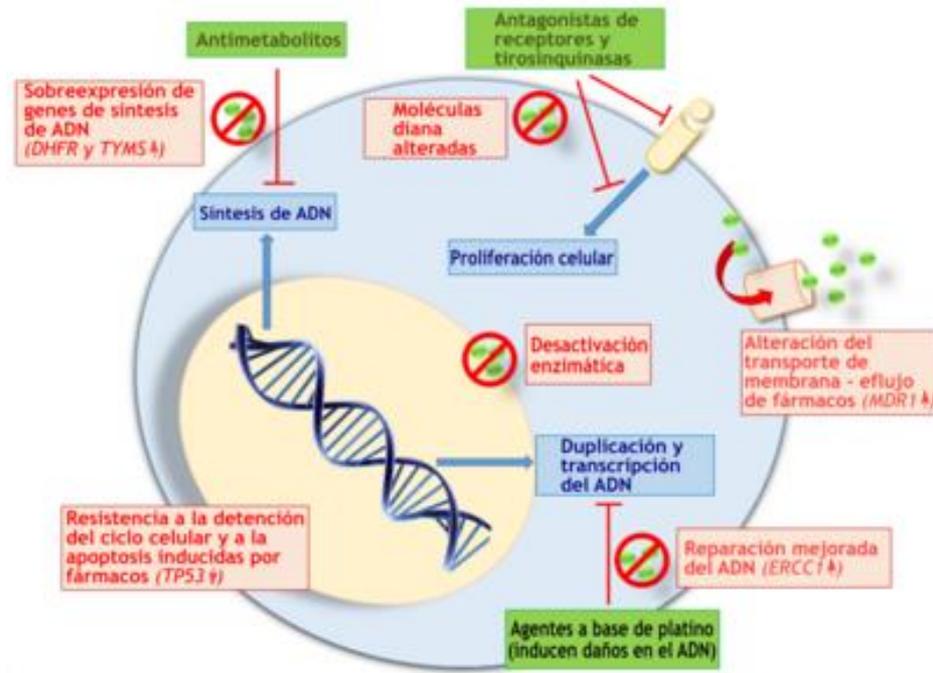
- Es preferible la **terapia intermitente o pulsátil** a la administración de dosis bajas de forma continua → evita la **selección de células resistentes en algunos tipos de neoplasia** (linfoma canino)
- Puede existir **resistencia cruzada** en citotóxicos de acción similar o estructura semejante
- **Resistencia múltiple (MDR)** puede aparecer en ciertos fármacos no empleados previamente en el tratamiento de un tumor, como la **asociada a glicoproteína-P** (bombea el fármaco al exterior por bombas de eflujo). *Frecuente: alcaloides de la vinca, doxorubicina, adriamicina, y epirubicina*

# QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

## MECANISMOS DE RESISTENCIA TUMORAL

### RESISTENCIA (natural o adquirida)

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



Favorecidos por exposición a dosis bajas de un único agente.

# QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

## MECANISMOS DE RESISTENCIA TUMORAL

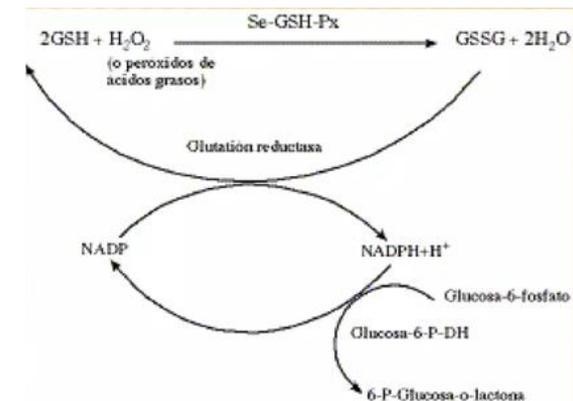
**Amplificación génica:** aumento de número de copias de un gen, modificando su expresión fenotípica (ej.: aumento de la expresión de la dihidrofolato reductasa como resistencia al MTX).

**Glicoproteína gp170:** aumenta la eliminación de drogas antineoplásicas.

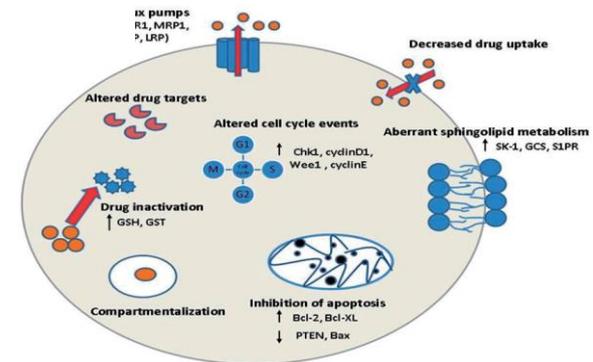
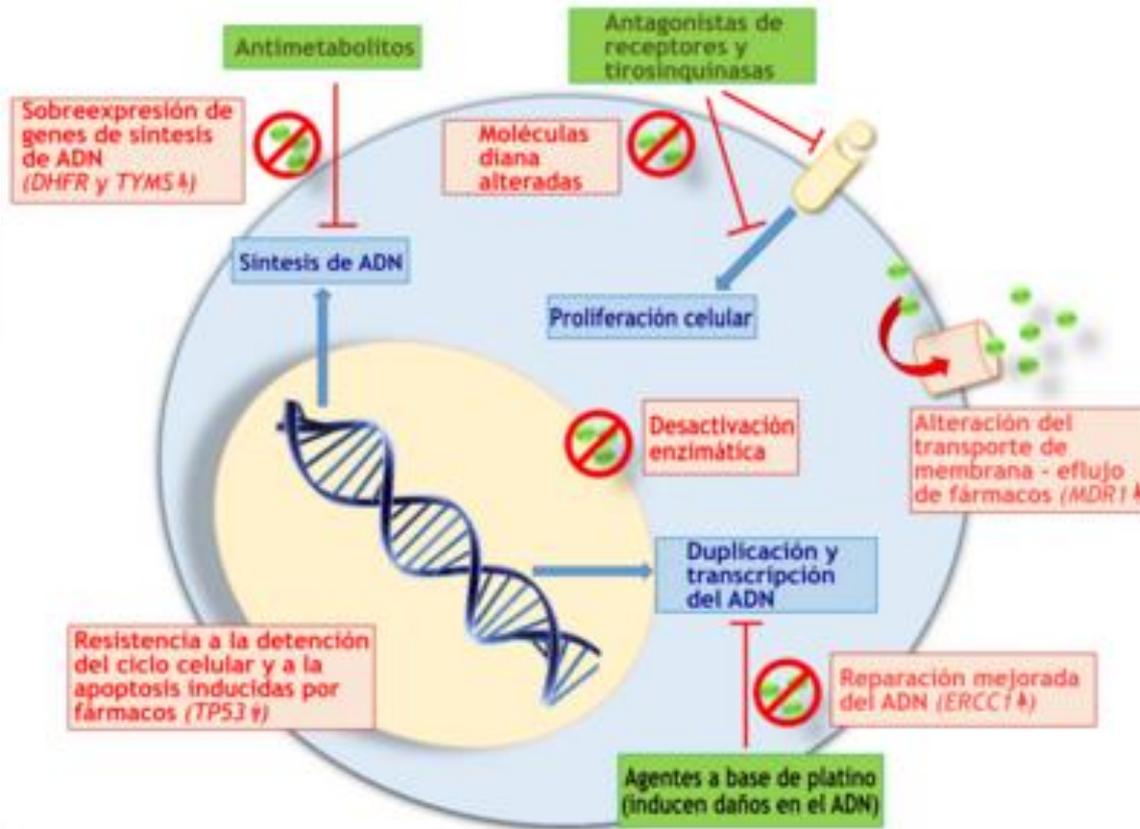
**Glutatión:** es un inactivador de los compuestos electrofílicos (radicales libres, alquilantes). Las células resistentes tienen aumentados niveles de glutatión y de glutatión-S-transferasa.

**Disminución de la permeabilidad a las drogas**

**Aumento de la capacidad de reparación del ADN**



# Mecanismos de Resistencia Múltiple a antineoplásicos



# QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

## MEJORAS EN EL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

- Mejor **conocimiento de la cinética de crecimiento celular**. Caracterización del perfil genético del tumor.
- Mejor **conocimiento mecanismos moleculares de acción**: regímenes más eficaces / menos tóxicos. Creciente apreciación de la importancia de las variaciones interindividuales.
- Mejor conocimiento **mecanismos de resistencia celular** (favorecido por exposición a dosis bajas de un único agente).
- **Uso de fármacos más temprano**, a menudo más radioterapia o cirugía: Mayores posibilidades de curación / mejor tolerancia. *Uso de DMT + programación óptima.*
- **Importancia de la intensidad de dosis**: dosis ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) dada por unidad de tiempo, parámetro clave para el éxito de la quimioterapia.
- **Terapia adyuvante**, e.g. G-CSF (*Filgrastim*) y GM-CSF (*Sargramostim*), acortan periodo leucopenia después de quimioterapia a altas dosis.
- **Nuevos agentes / nuevas dianas**. Desarrollo de terapias dirigidas a dianas específicas.

DMT: dosis máxima tolerable

# QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

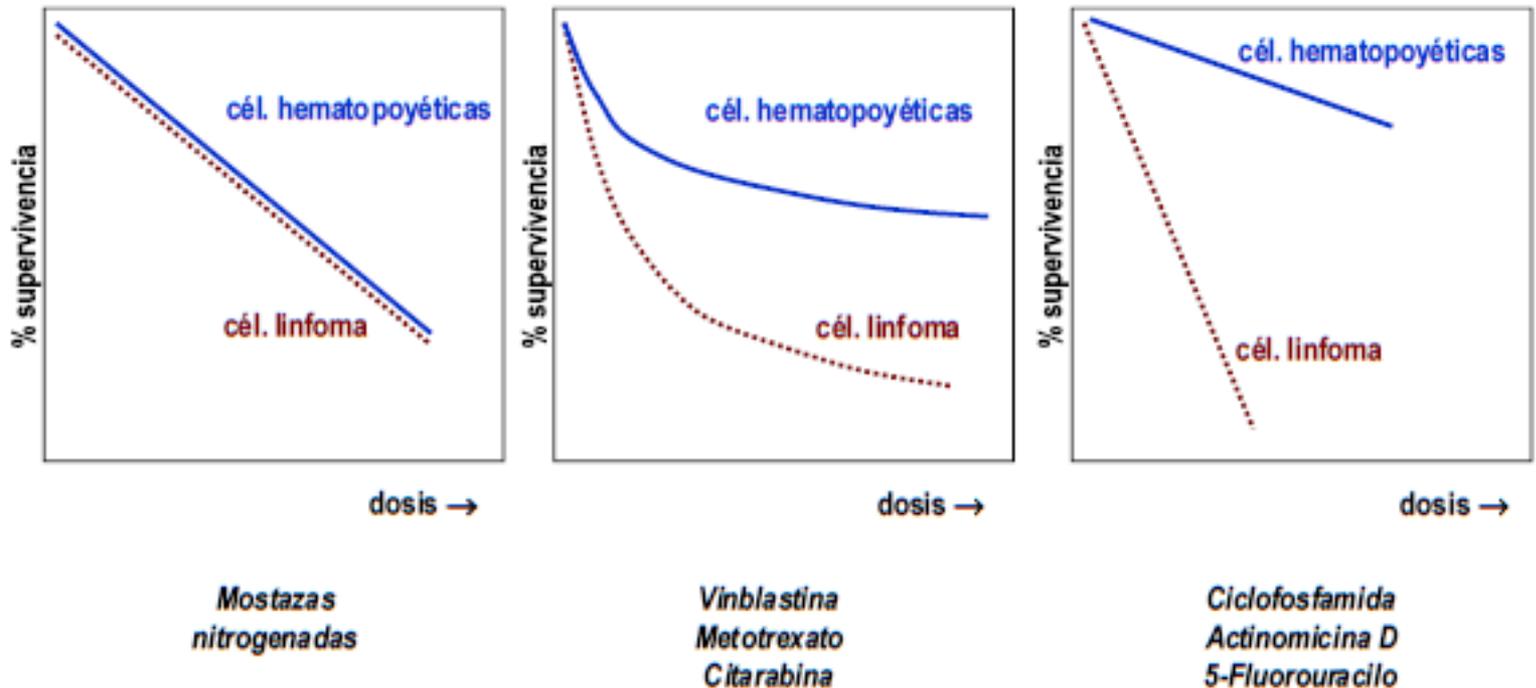
## TOXICIDAD GENERAL

- Más sensibles **células de rápida división**: médula ósea, apto.digestivo, gónadas,...
- **A dosis terapéuticas\***:
  - Depresión de médula ósea y tejido linforreticular (↓ elementos formes e inmunosupresión)
  - Alteraciones de la mucosa digestiva: Estomatitis, diarrea, hemorragias, anorexia...
  - Piel y folículos pilosos: Hipersensibilidad, ↑ riesgo de infecciones, alopecia
  - Gónadas→ esterilidad y mutaciones
  - Teratogénesis y abortos
  - Retraso cicatrización heridas
  - Oncógenos: Pueden ocasionar tumores
  - Necrosis tisular

\* La dosis se calcula en *función de la superficie corporal* que es *proporcional al flujo sanguíneo* que llega a los órganos responsables del metabolismo y eliminación

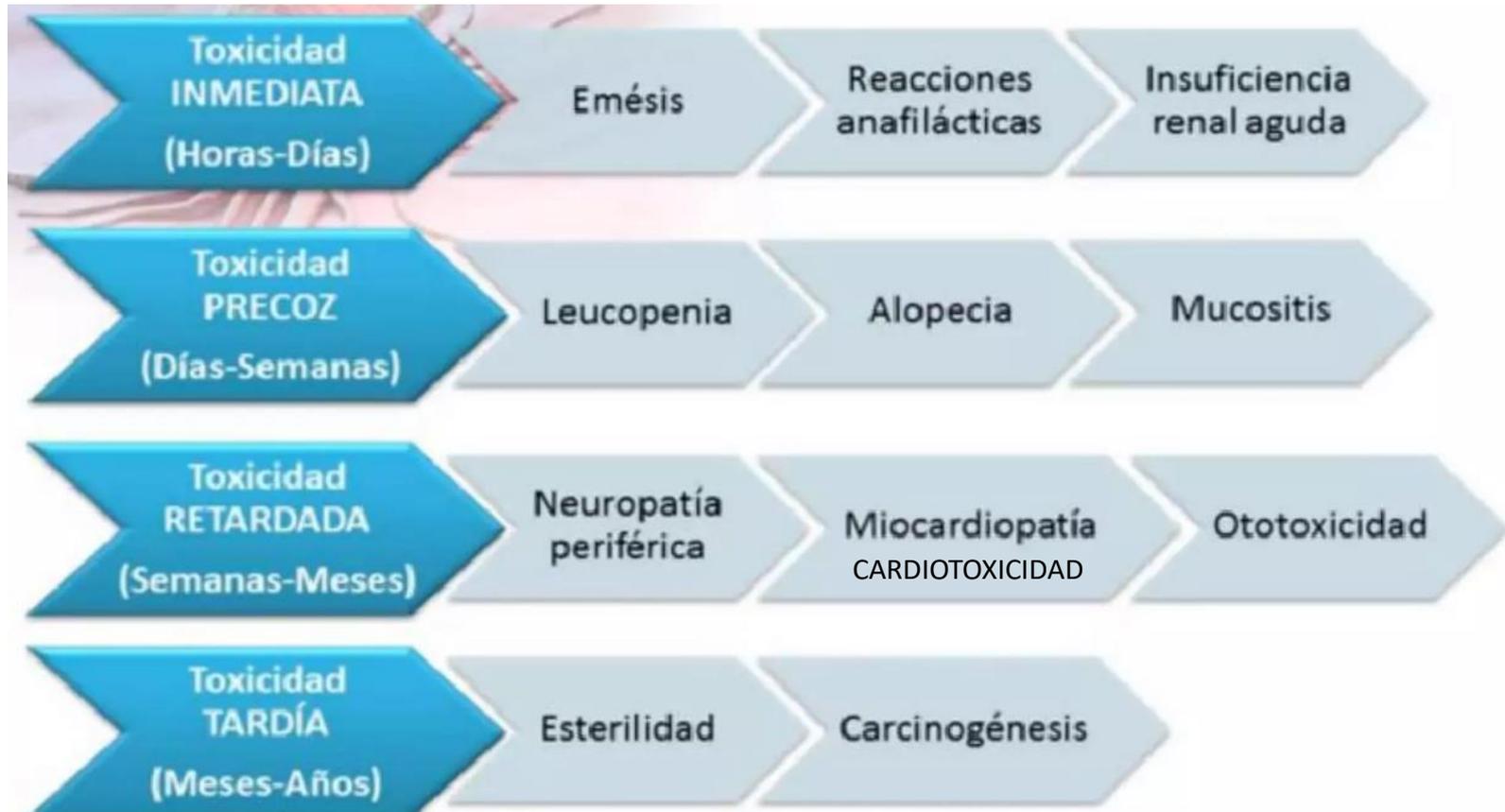
# TOXICIDAD GENERAL

Efecto de distintos antineoplásicos sobre las células del linfoma AKR del ratón y las células hematopoyéticas normales del mismo animal de experimentación (Bruce y cols. *J. Natl. Cancer Inst.*, 36, 223 (1966))



# QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

## TOXICIDAD GENERAL



# QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

## TOXICIDAD GENERAL

<b>TOXICIDAD INMEDIATA</b> (Horas-días tras QT)	<b>TOXICIDAD PRECOZ</b> Días-semanas tras QT	<b>TOXICIDAD RETARDADA</b> Semanas-meses tras QT	<b>TOXICIDAD TARDIA</b> Meses-años tras QT
Vómitos Fiebre Hiper/Hipotensión Flebitis Insuficiencia renal aguda Reacciones alérgicas Rash cutáneo Cistitis hemorrágica Necrosis tisular local	Alopecia Aplasia leucopenia, trombopenia Mucositis Diarrea Íleo paralítico Hiperglucemia Psicosis Retención hídrica Síndrome pseudogripal	medular: anemia, Ototoxicidad Anemia Aspermia Pigmentación cutánea Fibrosis pulmonar Neuropatía periférica Cardiotoxicidad Fibrosis del conducto lagrimal Ataxia cerebelosa Daño hepatocelular Fenómeno de Raynaud Síndrome hemolítico-urémico Hiperpigmentación cutánea	Hipogonadismo/esterilidad Leucemias agudas Linfomas Encefalopatía Cataratas Carcinogénesis Menopausia precoz Fibrosis hepática/cirrosis Osteoporosis

### ALOPECIA

**Antraciclina**  
Ciclofosfamida  
Etopósido  
Ifosfamida  
Irinotecán  
**Taxanos**  
**Alc. Vinca**

### MUCOSITIS

**Antraciclina**  
Ciclofosfamida  
Citarabina  
Etopósido  
5-Fluorouracilo  
**Alc. Vinca**

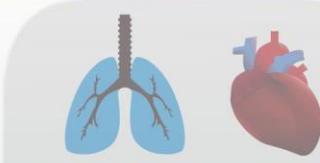


### NÁUSEAS Y VÓMITOS (VER DETRÁS)

>90% = ALTO RIESGO EMETÓGENO  
31-90% = MODERADO RIESGO EMETÓGENO  
10-30% = BAJO RIESGO EMETÓGENO  
<10% = MÍNIMO RIESGO EMETÓGENO

### PULMONAR

Bleomicina  
Bortezomib  
Busulfan  
Carmustina  
Clorambucilo  
Erlotinib  
Gefitinib  
Metotrexato  
Mitoxantrona  
Procarbazona

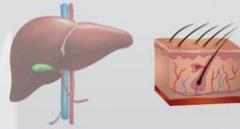


### CARDIOTOXICIDAD

**Antraciclina**  
Trastuzumab  
Lapatinib y otros TKi  
Ciclofosfamida

### HEPÁTICA

Bevacizumab,  
Regorafenib, Sunitinib,  
Sorafenib, Imatinib  
Nilotinib (↑ BIL)

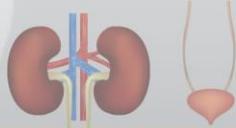


### RASH

Cetuximab/Panitumumab  
**TKi**

### NEFROTOXICIDAD

Cisplatino  
Metotrexato  
Ifosfamida



### CISTITIS HEMORRÁGICA

Ciclofosfamida  
Ifosfamida

### NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Bortezomib  
Oxaliplatino  
**Taxanos**  
**Alc. Vinca**



### DIARREA

Irinotecán  
5-Fluorouracilo  
**TKi**

## OTRAS

#### REACCIONES INFUSIONALES

Anticuerpos  
monoclonales

#### OCULAR

Citarabina

#### HTA - PROTEINURIA

Bevacizumab  
Afibercept  
Sunitinib Sorafenib

#### NEUTROPENIA

Docetaxel  
Carboplatino

#### OTOTOXICIDAD

Cisplatino

#### ERITRODISESTESIA PALMO - PLANTAR

Capecitabina/5-FU  
Citarabina

#### HIPOMAGNESEMIA

Cetuximab  
Panitumumab

#### TROMBOSIS

Bevacizumab  
Bortezomib

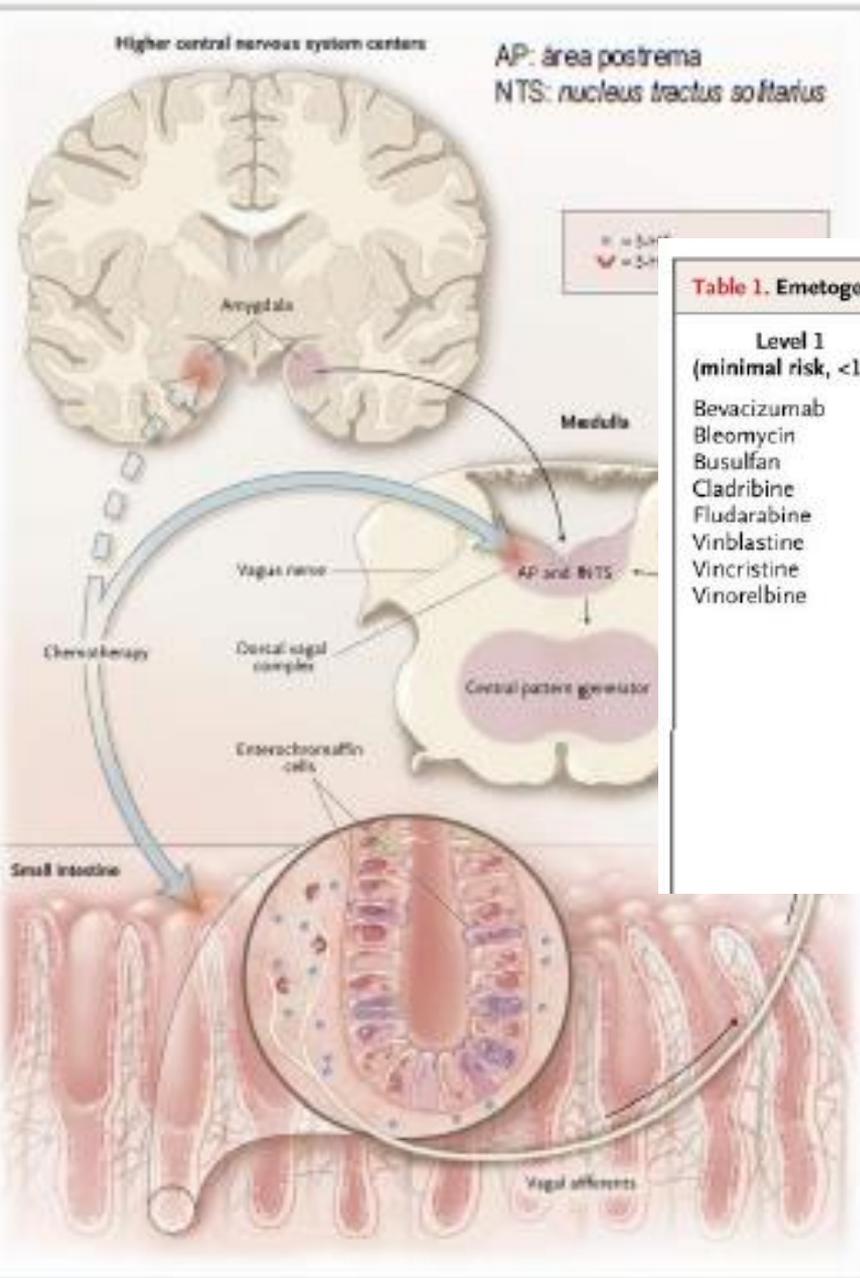
#### INMUNOTERAPIA

HIPOTIROIDISMO  
FOTOSENSIBILIDAD  
NEUMONITIS COLITIS

## Clasificación de los agentes quimioterapéuticos según su potencial emetógeno

NIVEL	PROBABILIDAD DE EMESIS (%)	FÁRMACO
5	>90	- Cisplatino - Ciclofosfamida - Dacarbazina - Mecloretamina
4	60-90	- Carboplatino - Cisplatino - Citarabina - Doxorubicina - Metotrexato - Procarbazona
3	30-60	- Ciclofosfamida - Doxorubicina - Epirubicina - Idarubicina - Ifosfamida - Irinotecan - Metotrexato - Mitoxantrona
2	10-30	- Capecitabina - Docetaxel - Etopósido - 5-fluorouracilo - Gemcitabina - Mecloretamina - Mitomicina - Paclitaxel - Topotecán
1	<10	- Bleomicina - Busulfán - Ciclofosfamida (Metronómica) - Clorambucilo - Hidroxiurea - Imatinib - Lomustina - Metotrexato - Mitotano - Vinblastina - Vincristina - Vinorelbina

# Rutas mediante las cuales los agentes quimioterapéuticos pueden producir una respuesta emética



**Table 1. Emetogenic Levels of Intravenously Administered Antineoplastic Agents.<sup>a</sup>**

Level 1 (minimal risk, <10%)	Level 2 (low risk, 10–30%)	Level 3 (moderate risk, 31–90%)	Level 4 (high risk, >90%)
Bevacizumab	Bortezomib	Carboplatin	Carmustine
Bleomycin	Cetuximab	Cyclophosphamide (≤1.5 g/m <sup>2</sup> )	Cisplatin
Busulfan	Cytarabine (≤100 mg/m <sup>2</sup> of body-surface area)	Cytarabine (>1 g/m <sup>2</sup> )	Cyclophosphamide (>1.5 g/m <sup>2</sup> )
Cladribine	Docetaxel	D Daunorubicin	Dacarbazine
Fludarabine	Etoposide	Doxorubicin	Mechlorethamine
Vinblastine	Fluorouracil	Epirubicin	Streptozocin
Vincristine	Gemcitabine	Idarubicin	
Vinorelbine	Ixabepilone	Ifosfamide	
	Lapatinib	Irinotecan	
	Methotrexate	Oxaliplatin	
	Mitomycin		
	Mitoxantrone		
	Paclitaxel		
	Pemetrexed		
	Temsirolimus		
	Topotecan		
	Trastuzumab		

Terapia antiemética = bloqueo receptores de:

- dopamina: metoclopramida
- 5-HT<sub>3</sub>: setrones (ondansetrón, palonosetrón, etc)
- NK-1: aprepitant, fosaprepitant

[+ Dexametasona]



# AGENTES ANTINEOPLASICOS

# AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Según sus características químicas

TIPO DE ANTINEOPLÁSICO	REPRESENTANTES
<b>AGENTES ALQUILANTES</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• MOSTAZAS NITROGENADAS</li></ul>	MECLORETAMINA, CICLOFOSFAMIDA, CLORAMBUCILO
<ul style="list-style-type: none"><li>• NITROSUREAS</li></ul>	CLOROETILNITROSUREAS, METILNITROSUREAS
<ul style="list-style-type: none"><li>• DACARBACINA</li><li>• TEMOZOLAMIDA</li><li>• OTROS</li></ul>	BUSULFANO, PROCARBACINA, HIDROXIUREA
<b>ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES</b>	ANTRACICLINAS, ANTINOMICINA D, MITOMICINA, BLEOMICINA
<b>DERIVADOS DE PLANTAS</b>	ALCALOIDES DE LA VINCA (VINCISTINA) ALCALOIDES DEL TEJO (PACLITAXEL, DOCETAXEL) CAMPTOTECINAS (TOPOTECAN, IRINOTECAN) EPIPODOFILOTOXINAS (ETOPOSIDO, TENIPOSIDO)
<b>ANTIMETABOLITOS</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• ANTIFOLATOS</li><li>• ANALOGOS DE PURINA</li><li>• ANALOGOS DE PIRIMIDINAS</li></ul>	METOTREXATO AZATIOPRINA, ALOPURINOL ARABINOSIDO DE CITOSINA, GEMCITABINA, 5 FLUOROURACILO
<ul style="list-style-type: none"><li>• ANALOGOS DE ADENOSINA</li></ul>	FLURADABINA, PENTOSTATINA
<b>DERIVADOS DEL PLATINO</b>	CISPLATINO, CARBOPLATINO, OXALIPLATINO
<b>OTROS</b>	ESTRAMUSTINA, L asparaginasa

# AGENTES ANTINEOPLÁSICOS Según la diana sobre la que actúan:

Categoría	Subcategoría	Fármacos
ACTIVOS SOBRE EL ADN	<b>Agentes alquilantes</b>	
	Mostazas nitrogenadas	Ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida, melfalán, trofosfamida
	Nitrosoureas	Lomustina, prednimustina, estramustina, carmustina, rotesmutina
	Etilenoimidias	Altretamina, tiotepa
	Alquilsulfonatos	Busulfán, treosulfán
	Triazenos	Dacarbacina, procarbazona, temozolamida
	Derivados del platino	Carboplatino, cisplatino, oxaliplatino
	<b>Antimetabolitos</b>	
	Análogos de pirimidinas	Capecitabina, citarabina, fluoruracilo, Ftorafur, gemcitabina, tegafur
	Análogos de purinas	Pentostatina, tioguanina, fludarabina, cladribina
	Análogos ácido fólico	Metotrexato, raltitrexed
	<b>Antibióticos citostáticos</b>	
	Antraciclinas	Daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrona, pirarubicina, amsacrina
	Otros	Bleomicina, mitomicina
	<b>Derivados de epipodofilotoxina</b>	Etopósido, tenipósido
<b>Camptotecinas</b>	Irinotecán, topotecán	
INHIBIDORES DE MITOSIS (Sin afectar al ADN)	Alcaloides de la vinca	Vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina
	Taxoides	Docetaxel, paclitaxel
FACTORES EXTRACELULARES	Antagonistas de estrógenos	Tamoxifeno
	Antagonistas de andrógenos	
	Progestágenos	
	Análogos de LHRH	
	Interferones	
POTENCIADORES DE DEFENSAS INMUNITARIAS	Factor de necrosis tumoral	
	Interleucinas	
	Anticuerpos monoclonales	
	Vacunas BCG	

Agentes Alquilantes

- DNA (bloqueando su replicación)
- RNA (bloqueando su transcripción)
- proteínas (bloqueando la mitosis y síntesis).

Derivados del platino

Enlaces covalentes y uniones intra e intercatenarias en cadena de ADN

Antimetabolito

Inhiben la acción de enzimas de la síntesis de purinas y pirimidinas

Alcaloides de la vinca  
taxanos

Interaccionan con los microtúbulos y alteran la mitosis

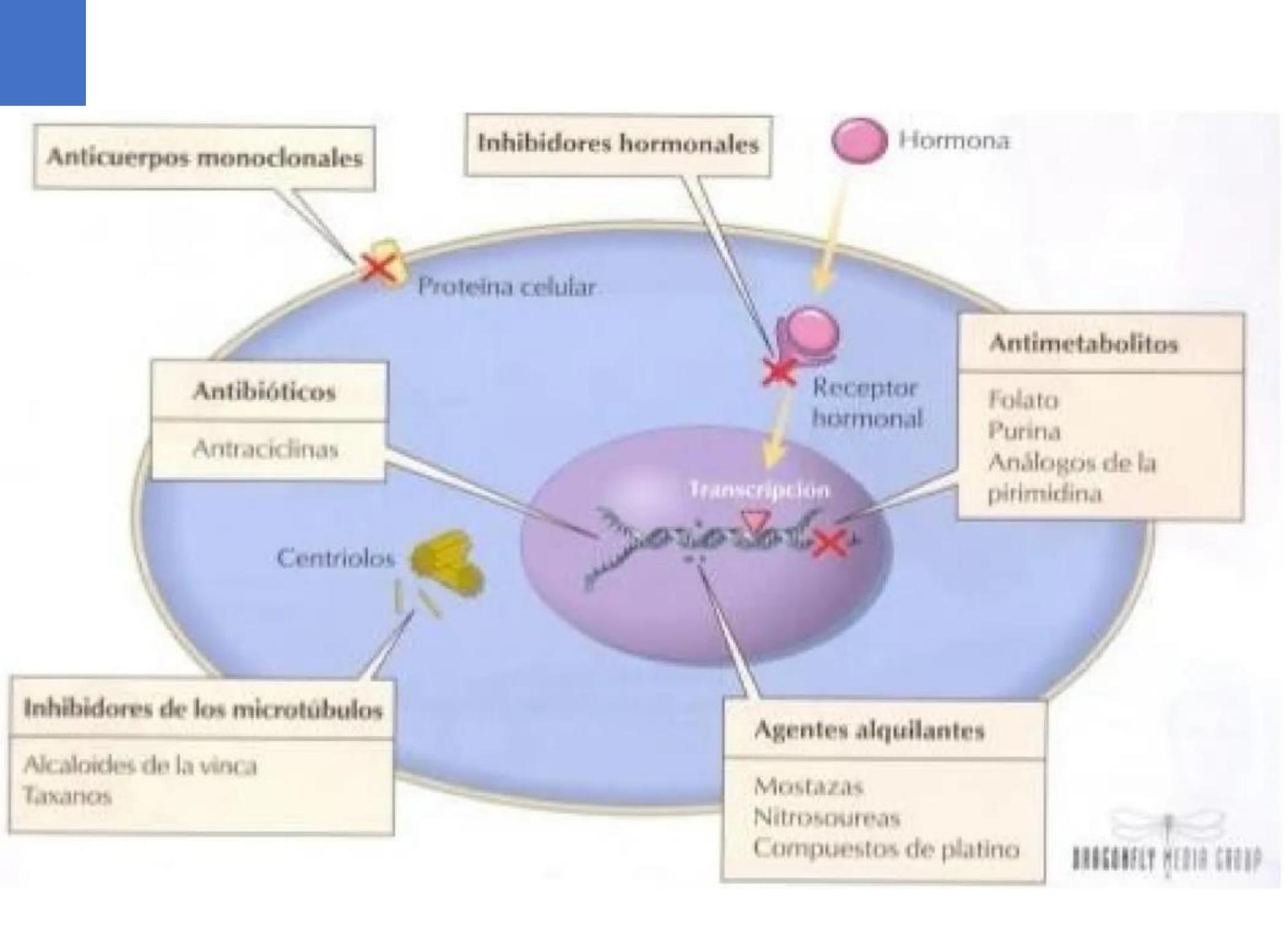
Antibióticos

Interfieren con las enzimas implicadas en la replicación del ADN

Inhibidores de topoisomerasa

Modifican la estructura terciaria de doble hélice de ADN sin afectar a la secuencia de nucleótido

	Categoría	Subcategoría	Fármacos	Mecanismo de acción	Fases afectadas
<b>ACTIVOS SOBRE EL ADN</b>	<b>Alquilantes</b>	Mostazas nitrogenadas	<b>Ciclofosfamida, Clorambucilo, Ifosfamida, Melfalán</b>	Alquilación de las bases nitrogenadas del ADN, formando puentes intra e intercatenarios, bloqueando replicación y transcripción.	G1, S, G2, M
		Nitrosoureas	<b>Lomustina, Carmustina</b>	Alquilación de ADN y proteínas, y depleción de glutatión.	G0, G1, detención en G2
		Etilenoimidias	Tiotepa	interfieren con el ADN al formar enlaces cruzados que impiden la replicación y transcripción celular.	G1, S, G2, M
		Hidrazinas		Dacarbazina, Procarbazina, Temozolamida	Formación de especies reactivas que dañan ADN y ARN, interfiriendo en procesos celulares clave.
	<b>Antibióticos:</b>	<b>Antraciclinas</b>	<b>Doxorrubicina, Mitoxantrona,</b>	Intercalación en el ADN, estabilizando el complejo topoisomerasa II/ADN, bloqueando replicación y transcripción.	G1, S, G2
		<b>Otros</b>	<b>Bleomicina, Actinomomicina D</b>		
		<b>Antimetabolitos</b>		<b>Metotrexato, 5-Fluorouracilo, Citarabina, Azatioprina</b>	Compiten con metabolitos precursores de bases púricas y pirimídicas, interrumpiendo la síntesis de ADN.
	<b>Derivados del Platino</b>		<b>Cisplatino, Carboplatino</b>	Alquilación de ADN y proteínas, formando puentes intra e intercatenarios.	G0, G1, detención en G2
<b>INHIBIDORES DE MITOSIS</b>		Alcaloides de la vinca	<b>Vincristina, Vinblastina</b>	Inhiben la polimerización de microtúbulos al unirse a la tubulina.	M
		Taxanos	<b>Paclitaxel</b>	Estabilizan microtúbulos, inhibiendo su despolimerización.	M
<b>Otros agentes</b>	<b>L-Asparraginasa</b>		<b>L-Asparraginasa</b>	Hidroliza asparragina en ácido aspártico y amonio, bloqueando la síntesis de proteínas y activando apoptosis.	G1, G2
<b>FACTORES EXTRACELULARES</b>		Antagonistas de estrógenos Interferones	Tamoxifeno		



# Antineoplásicos que inhiben la síntesis de ADN

## Antineoplásicos que inhiben la síntesis de ADN



Afectan a la integridad de las cadenas de ácidos nucleicos, especialmente el ADN, [impidiendo la replicación normal](#).

La acción puede ser **específica** de fase, o en general ocurre en cualquier momento del ciclo celular, pero el efecto se hace patente en el **paso de la fase G1 a la S** (de **síntesis de ADN**), donde las células con cadenas defectuosas sufren un proceso de **apoptosis** o “destrucción programada”

A este grupo pertenecen la mayoría de los anticancerosos clásicos.

La **mielodepresión** es una característica común.

### Alquilantes

- Ciclofosfamida
- Ifosfamida
- Clorambucilo
- busulfán

### Antibióticos

- Antraciclinas:
- Doxorubicina
  - Epirubicina
  - mitoxantrona

### Antimetabolitos

- Análogos de :
- Pirimidinas
  - Acido fólico
  - Adenosina

### Derivados del platino

- Cisplatino
- Carboplatino
- Oxaliplatino

# Antineoplásicos que inhiben la síntesis de ADN

## ALQUILANTES

Son agentes electrofílicos que reaccionan con las bases nucleicas del ADN desestabilizando su doble hélice y provocando interferencias en los procesos de transcripción y replicación

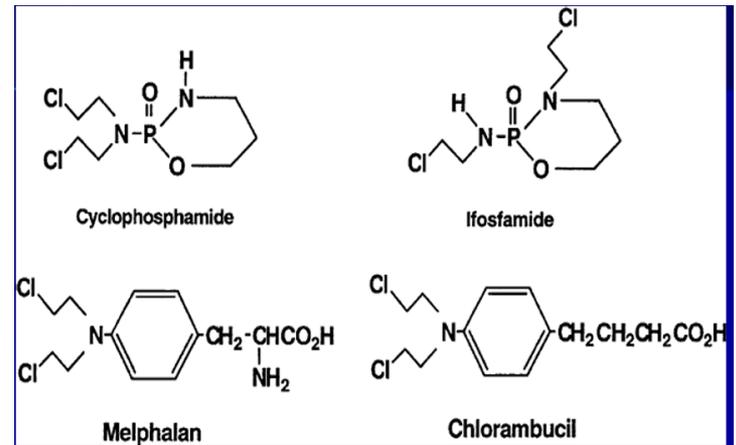


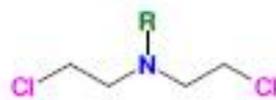
Impiden replicación del ADN y su transcripción a ARN



Son **ciclo-celular independientes** más activos en **fase de reposo** y también denominados **agentes radiomiméticos**

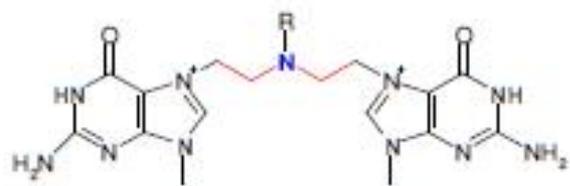
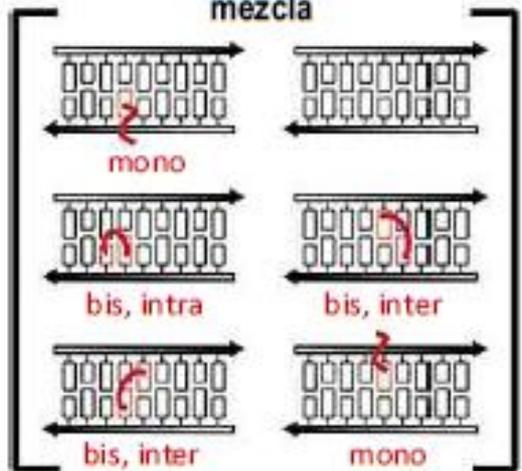
**CICLOFOSFAMIDA**  
**IFOSFAMIDA**  
**MELFALAN**  
**CLORAMBUCIL**





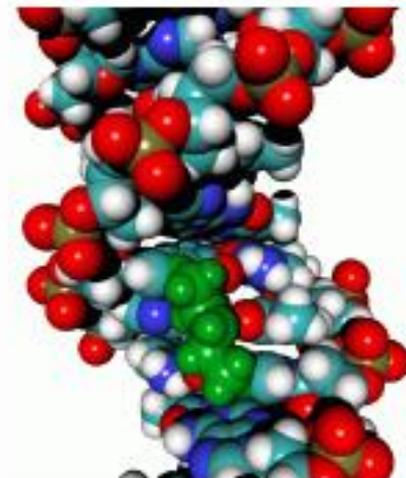
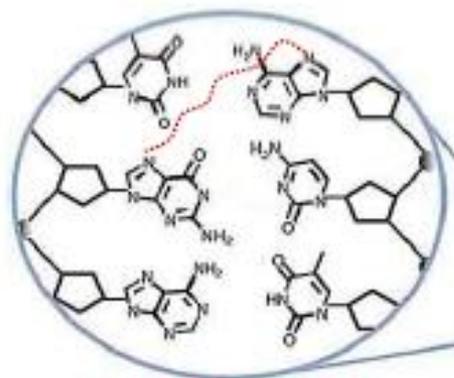
Agente alquilante bifuncional

mezcla



R = CH<sub>3</sub>- Mecloretamina

R = HOP(O)(NH<sub>2</sub>)- Mostaza de fosoramida



Replicación  
Transcripción

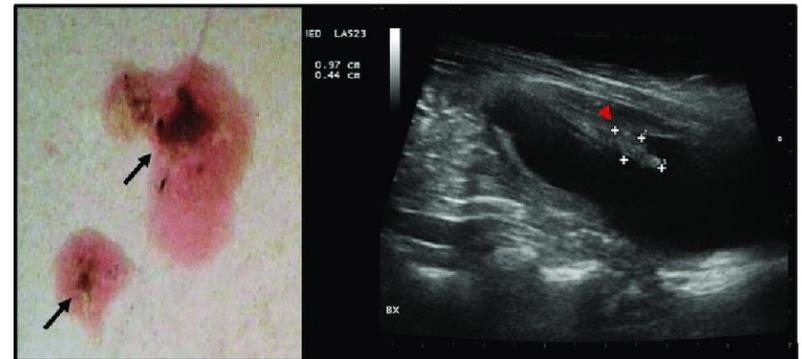
APOPTOSIS

# Antineoplásicos que inhiben la síntesis de ADN

## TOXICIDAD COMÚN A LOS AGENTES ALQUILANTES

- **Mielosupresión**
- **Toxicidad gastrointestinal:** Náuseas, vómitos (menor intensidad que otros agentes quimioterapéuticos), son bien controlados con antieméticos, causan gran daño en la mucosa gastrointestinal (mucositis, estomatitis y diarrea).
- **Toxicidad gonadal:** Puede ocurrir depleción de células germinales frecuentemente con oligospermia o aspermia.
- **Toxicidad pulmonar:** Puede ocurrir neumonitis intersticial y fibrosis.
- **Alopecia**

**Ciclofosfamida e ifosfamida** → **cistitis hemorrágica** (formación de un metabolito, la **acroleína**, toxico irritante directo de la vejiga).



# Antineoplásicos que inhiben la síntesis de ADN

## ALQUILANTES: MOSTAZAS NITROGENADAS

### CICLOFOSFAMIDA



- Administración oral o IV (Infusión)
- Requiere activación hepática, eliminación renal.
- Efecto inmunosupresor (disminuye la producción de glóbulos blancos y la síntesis de anticuerpos)
- **Toxicidad:** Cistitis hemorrágica (Suspender terapia). Aumentar consumo de agua y valorar administración de furosemida  
  
Mielosupresión, leucopenia (ajustar la dosis). Controlar regularmente el hemograma durante todo el tratamiento (antes de cada ciclo).
- No en animales con infecciones activas graves. Si sufren problemas renales, hepáticos o de la médula ósea, se debe utilizar con extrema precaución
- Para la administración oral se puede dividir la dosis total en 2-3 días consecutivos, administrándola siempre con guantes, por la mañana y sin romper las grageas o comprimidos.
- Los comprimidos de 50 mg si vienen ranurados, pueden partirse, de lo
- Terapia metronómica. Procolos como COP
- **Linfomas, tumores mamarios, rabdomiosarcomas, metástasis renal linfomatosa, mastocitoma en gatos**

DÍA (D)	Vincristina 0.7 mg/m <sup>2</sup>	Ciclofosfamida 250 mg/m <sup>2</sup>	Prednisona Todos los días
		Inducción	
D1	X	X	
D8	X		
D15	X		X
D21	X		
		Mantenimiento (3 semanas descanso)	
D42	X		X
		Repetir cada 21 días	

*Protocolo COP linfoma canino*

*Parte de protocolos de quimioterapia que combinan diferentes fármacos*

# Antineoplásicos que inhiben la síntesis de ADN

## ALQUILANTES: MOSTAZAS NITROGENADAS

### Ifosfamida

- Vía oral
- Menos agresivo que la ciclofosfamida
- **Toxicidad:** Mielosupresión pero en menor grado que ciclofosfamida, así como cistitis hemorrágica más leve que el anterior, puede provocar ictericia.
- **Linfomas, cuadros metastásicos y tumores mamario (Junto a doxorrubicina)**

### Melfalán

Vía oral

Tratamiento de la leucemia Linfocítica Crónica junto a prednisolona

**Toxicidad:** La mielosupresión de aparición tardía es su efecto más importante, también anorexia y vómitos.

### Clorambucil



Vía oral

De acción **más lenta y menos tóxico.**

Terapia de mantenimiento en linfoma, en el tratamiento de leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple, también para policitemia vera.

Leucemias junto a prednisona

Tumores de la glándula salival de células mastocíticas

**Toxicidad:** Mielosupresión reversible al cesar el tratamiento, puede producir erupción generalizada grave y progresar a necrólisis epidérmica tóxica.

### Etilenoimidaz:

### Tiotepa

Buena capacidad de difusión y menor toxicidad.

Tratamiento de tumores sólidos (**carcinomas, sarcomas** ), tumores superficiales, **Intralesional (Sarcoides equinos )**

Utilizada en instilación para **tratamiento tópico** carcinoma superficial transicional de vejiga canino (Cuando se diagnostican son demasiado grandes para que sea efectivo).

Neoplasias hematológicas en humana

# Antineoplásicos que inhiben la síntesis de ADN

## ALQUILANTES: NITROSOUREAS

Grupo de compuestos muy liposolubles. Atraviesan BHE  
Se desintegran rápidamente en soluciones acuosas.  
Alquilan el ADN y alteran la replicación.

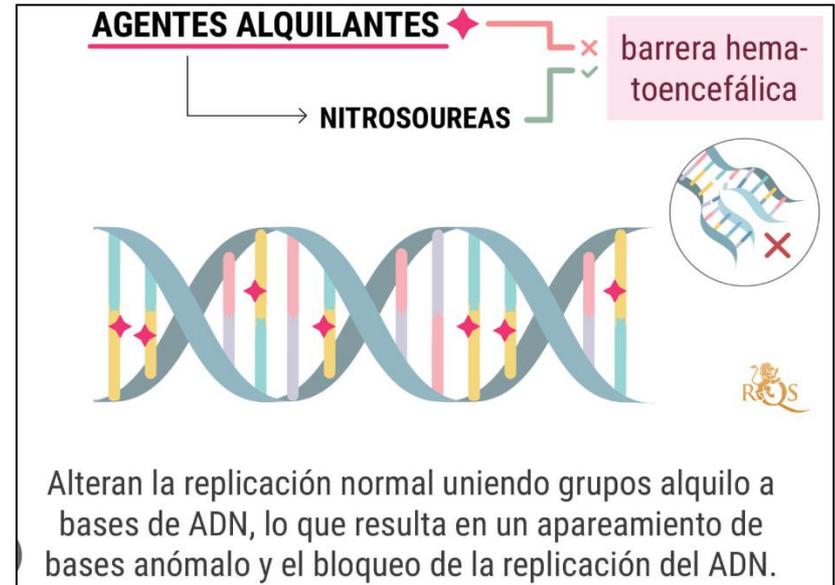
**LOMUSTINA,  
CARMUSTINA**



Alcanza fácilmente el SNC, por lo que se emplean en [tumores cerebrales y de meninges](#) (gliomas malignos). Muy utilizadas en humana, pero limitado uso en perro y gato por mielosupresión acumulativa severa, difícil de tratar.

### TOXICIDAD GENERAL

Dañan selectivamente las células precursoras hematopoyéticas provocando una severa toxicidad mielosupresora



# Antineoplásicos que inhiben la síntesis de ADN

## ALQUILANTES: NITROSOUREAS

### LOMUSTINA

Vía oral

Linfoma epiteliotrópico (Asociada a prednisona)

Tumor gastrointestinal células mastocíticas

Linfomas multicéntrico

**Toxicidad:** Se observa hepatotoxicidad. Hipoalbuminemia, ascitis asociada a toxicidad hepática.

Neutropenia

Alteraciones digestivas

Los animales fueron medicados según el presente protocolo:

- Lomustina, 80 mg/m<sup>2</sup>. cada 3 semanas (3 aplicaciones).
- Metilprednisolona, 1era. Semana 40 mg/m<sup>2</sup>./día, y continuar con 20 mg/m<sup>2</sup>. c/48 hs. Indefinidamente.
- Tiempo de supervivencia estimado: 10 meses a 1 año.

La dosificación de lomustina en gatos difiere respecto a la usada en perros. *Las dosis habituales han sido 10 mg/gato aunque se debe intentar tener una dosis mínima de 40 mg/m<sup>2</sup>.*

Dosis elevadas se asocian a marcada neutropenia teniendo gatos asintomáticos y sin toxicidad digestiva.



# Antineoplásicos que inhiben la síntesis de ADN

## ALQUILANTES: HIDRAZINAS

### DACARBACINA

Agente alquilante, también **inhibe la síntesis proteica y de ADN**

En tumores malignos linforreticulares, sarcomas, osteosarcomas, melanoma, neoplasias linforreticulares.

Utilizada en **perro** en protocolos de rescate de **linfoma** junto a doxorubicina (Linfomas resistentes a doxorubicina en monoterapia)

**Toxicidad:** Neutropenia severa.

### TEMOZOLAMIDA

Vía **oral** .

En **astrocitomas y gliomas** pues atraviesa BHE  
Menor toxicidad que dacarbacina

# Antineoplásicos que inhiben la síntesis de ADN

## ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES

**Origen bacteriano**, todos actúan a nivel de ADN, pero los mecanismos de acción son muy variados.

### Antraciclinas:

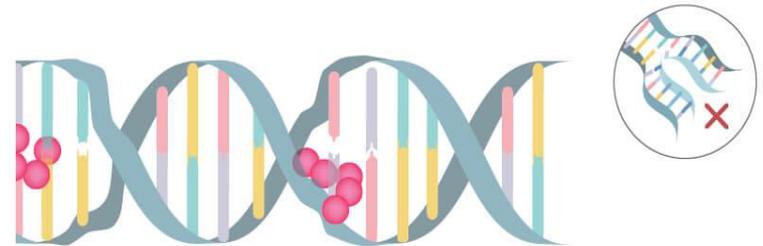
Provocan cortes en el ADN por formación de radicales libres y reacción con *iones ferrosos* (como bleomicina), tienen acción sobre la **membrana celular** que explica su efecto terapéutico y la causa de su **cardiotoxicidad**.

Finalmente, se intercalan en el ADN provocando malformaciones y cadenas anómalas que son cortadas por la topoisomerasa II y no reparadas.

**Antraciclinas:** Doxorubicina, mitoxantrona

**Otros:** bleomicina, Actinomicina D

### ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES

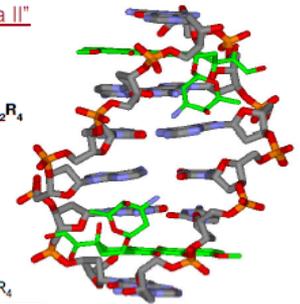
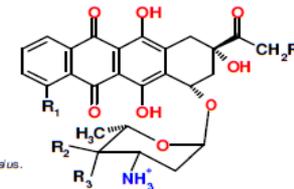


Interfieren con las enzimas implicadas en la replicación del ADN durante el ciclo celular. Se unen al ADN para que las células no puedan copiarlo, y por tanto no puedan dividirse en nuevas células.

### ANTRACICLINAS: "venenos de la topoisomerasa II"



*Streptomyces peuceletii* var. *caesius*.



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
<b>Adriamicina</b> (= doxorubicina)	OCH <sub>3</sub>	H	OH	OH
<b>Daunomicina</b> (= daunorubicina)	OCH <sub>3</sub>	H	OH	H
<b>Epirubicina</b>	OCH <sub>3</sub>	OH	H	OH
<b>Idarubicina</b>	H	H	OH	H



# Antineoplásicos que inhiben la síntesis de ADN

## ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES

### TOXICIDAD GENERAL

- **Alteraciones hematológicas:** Leucopenia, trombocitopenia, anemia.  
**Mielosupresión**
- Estomatitis y úlceras gastrointestinales
- Reacción alérgica facial
- Estrías eritematosas en el sitio de infusión, **reacción alérgica** local benigna (No es extravasación) *Recomendable premedicación con antihistamínicos como clorfenamina, 5-10 mg administración iv lenta*
- Cambios en el pelaje, alopecia
- Por vía parenteral son necrotizantes
- **Alteraciones cardíacas:**
  - Transitorias durante la administración IV, **arritmias, parada**
  - **Fallo cardíaco congestivo** (efecto acumulativo) insuficiencia cardíaca congestiva que no responde a digital con tasa de mortalidad mayor al 50%.



**Dexrazoxano:** Agente desintoxicante para tratamientos antineoplásicos.

Prevención de la cardiotoxicidad crónica acumulativa causada por el uso de doxorubicina o epirrubicina



**Reduce el estrés oxidativo de los radicales libres dependientes del hierro,** que se asocia a la cardiotoxicidad producida por la antraciclina (Doxorrubicina)

**DMSO (Dimetilsulfoxido)** para extravasación: Tópica cada 2-4 horas

# Antineoplásicos que inhiben la síntesis de ADN

## ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES



### DOXORRUBICINA

Es la más empleada y de mayor espectro de actividad

Absorción digestiva nula

IV estricta, **muy necrotizante**, diluida en NaCl

Se une bien a proteínas plasmáticas y adquiere rápidamente buenas concentraciones en órganos parenquimatosos, pero no atraviesa la BHE

Metabolismo hepático rápido y eliminación biliar, fecal y renal

Fotosensible

**Tumores hemolinfáticos, carcinomas y sarcomas.**

**Linfoma, carcinoma tiroideo, carcinoma mamario**

**Tumor venéreo transmisible, lipoma infiltrativo**



### TOXICIDAD



#### CARDIOTOXICIDAD

- AGUDA: Aparición de arritmias durante la administración u horas después
- DOSIS-ACUMULATIVA: Lesiones miocárdicas severas que ocasionan fallo miocárdico progresivo

#### EXTRAVASACIÓN → NECROTIZANTE

Limitar y contener dicha extravasación lo máximo posible aplicando frío causando vasoconstricción y evitando que el fármaco se extienda.



Dexrazoxano

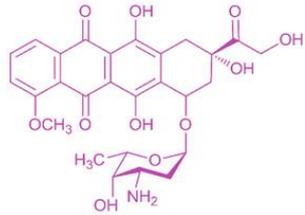


En gatos se administra a dosis de 1 mg/kg IV (no basado en área corporal porque se asocia a mayor toxicidad)

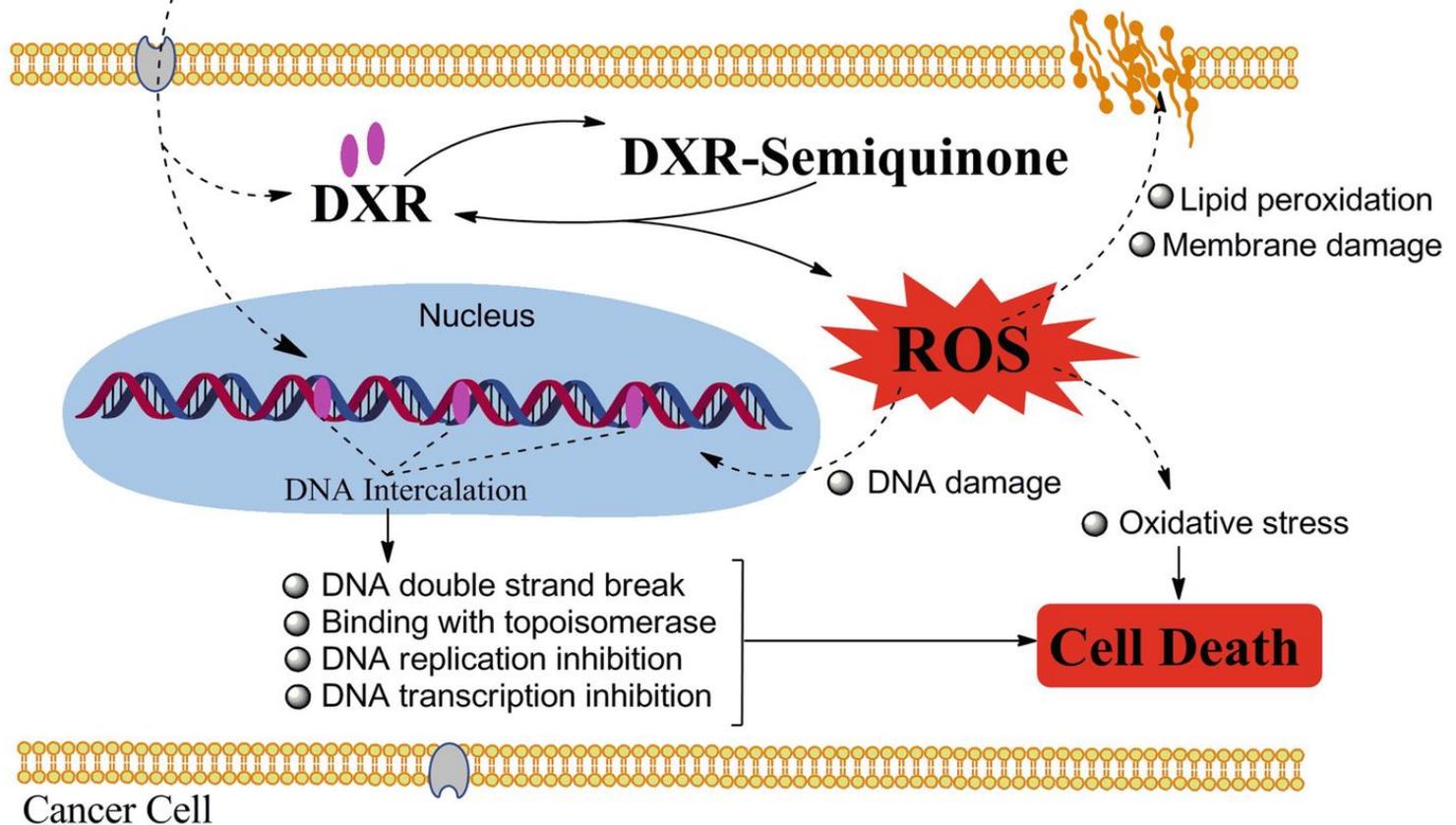
También potenciales efectos en médula ósea (neutropenia) y gastrointestinales (anorexia, colitis), pero no se da ni la reacción de hipersensibilidad ni la cardiotoxicidad acumulativa Una toxicidad específica del gato es la **nefrotoxicidad**.

**EPIRUBICINA.** Análogo estructural de doxorubicina, similar actividad e indicaciones, pero menos cardiotoxicidad

El daño a los miocitos cardíacos es independiente de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y depende de interacciones medicamentosas con la topoisomerasa II



**Doxorubicin**



# Antineoplásicos que inhiben la síntesis de ADN

## ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES

### MITOXANTRONA



Relacionada con doxorubicina (Análogo sintético)

Vía IV (Cuidado con extravasación)

Puede dar mielosupresión con máxima leucopenia el día 10 y alteraciones gastrointestinales. Menos cardiotoxica y con menor potencial alérgico.

Limitada experiencia en veterinaria. Parece tener un *amplio espectro de actividad en perro y gato* → **Linfomas, sarcomas y posiblemente en carcinomas, especialmente en gato.**

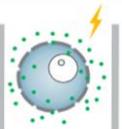
**Eficacia moderada en linfoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, neoplasia mamaria.**

### BLEOMICINA



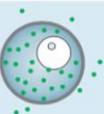
En primer lugar se introduce la sustancia de interés, que es impermeable a la membrana celular.

Luego se aplica un campo eléctrico que produce la formación de poros en la membrana celular.



Estos poros permiten que la sustancia de interés ingrese al interior de la célula.

Finalmente, los poros se sellan dejando la membrana celular intacta, sin afectar la viabilidad de la célula.



Administración local junto a sistémica (IV)

En carcinoma de células escamosas en **electroquimioterapia (ECT)**

\*Adm. IV en bolo. Excelente distribución del agente en la zona tumoral en la mayoría de los pacientes.

\*Por vía local intratumoral Se debe infiltrar el tejido y margen a tratar.



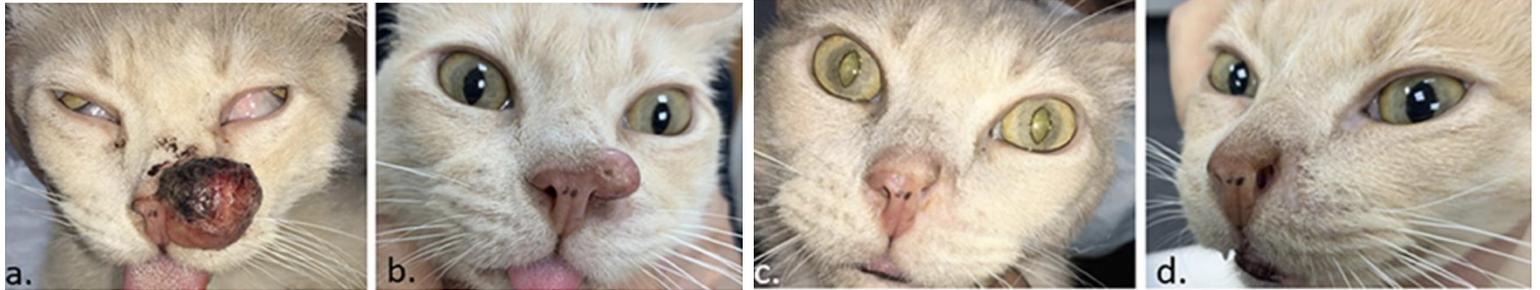
1ra sesión con bleomicina sistémica.

Respuesta parcial 2da sesión con bleomicina local y sistémica.

Respuesta completa.



# Electroquimioterapia (ECT)



- A.** Canino con diagnóstico de sarcoma Histiocítico tratado mediante ECT con Bleomicina IV y electrodo de 6 agujas 20G a 4 mm 1000 V/cm 8 pulsos de 100 us de duración a 500 Hz.
- B.** Respuesta completa al día 28 del tratamiento. Sobrevida 670 días. Fallece por metástasis pulmonar

# Antineoplásicos que inhiben la síntesis de ADN

## ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES

### DACTINOMICINA (Actinomicina D)



Limitada experiencia: buena actividad en perro contra desordenes linfoproliferativos, carcinomas y sarcomas.

**Linfoma canino**

Incluida [en protocolos de rescate](#) del linfoma

### Toxicidad

Leucopenia, anorexia, vómitos, diarrea y pérdida de peso debido a su acción selectiva sobre los **tejidos intestinal y hematopoyético**.

Se utiliza con precaución en pacientes con antecedentes de infección, disfunción hepática o depresión de la médula ósea  
Dado que el medicamento es vesicante y que la extravasación causará daños tisulares, debe administrarse a través de un catéter implantado

# Antineoplásicos que inhiben la síntesis de ADN

## ANTIMETABOLITOS

**Fase S** específica.

Interfieren en el proceso de **síntesis y duplicación del ADN** por su semejanza con los sustratos naturales. Por:

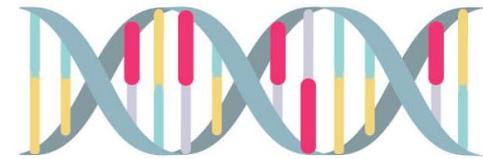
- Inhibición de la síntesis de nucleótidos y
- Incorporación directa de los antimetabolitos al ADN y ARN, dando lugar a cadenas defectuosas

**Análogos ácido fólico:** metotrexato , raltitrexed

**Análogos de pirimidinas:** capecitabina, citarabina, fluoruracilo, Ftorafur, gemcitabina,

**Análogos de purinas:** pentostatina, tioguanina, fludarabina, cladribina

### ANTIMETABOLITOS



Tienen una estructura parecida a los compuestos endógenos y destruyen las células cancerígenas al presentarse como bases de ADN. Estas células ya no pueden copiar su ADN, por lo que no se dividirán en nuevas células.



**METOTREXATO  
FLUORURACILO**

# Antineoplásicos que inhiben la síntesis de ADN

## ANTIMETABOLITOS

### METOTREXATO

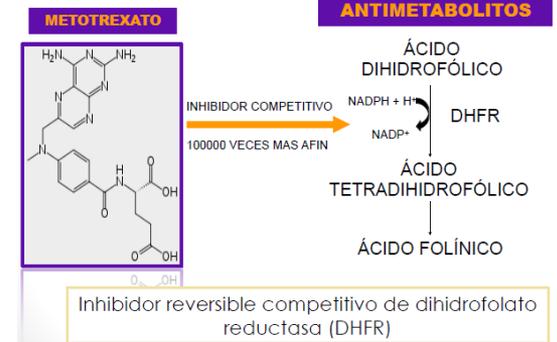
Acúmulo intracelular de derivados tóxicos del ácido fólico.

Inhibe la enzima dihidrofosfato reductasa con lo que inhibe la síntesis de ADN

En combinación para el tratamiento de linfoma, **linfoma felino**, osteosarcoma

Tratamiento de **artritis reumatoide a dosis bajas**. Efecto inmunosupresor

*\* Disminuir la dosis si hay afectación renal (Riesgo de necrosis tubular renal a altas dosis)*



### TOXICIDAD

Mielosupresión.

Ulceración gastro-intestinal con vómitos

Diarrea

Hepatotoxicidad

Se excreta en forma activa vía renal → **Necrosis tubular** en terapias a altas dosis

Su actividad es contrarrestada por **leucovorina o folinato cálcico**, utilizada en terapia de rescate.

# Antineoplásicos que inhiben la síntesis de ADN

## ANTIMETABOLITOS

### FLUOROURACILO

Administración IV o tópica (Crema o solución tópica al 1-2% )  
Metabolismo hepático. Excretado en la orina

Tópico: carcinoma de células escamosas y células basales. También en équidos

IV: Tumores gastrointestinales, carcinoma mamario

### TOXICIDAD

**Neurotoxicidad** (Por vía oral en perros)

**Mielosupresión**

**Toxicidad gastrointestinal**

No usar en gatos.

### Intoxicación con fluorouracilo (5-FU) en perros



Antídoto: Triacetato de uridina



### Contraindicado en gatos.

Produce neurotoxicidad y muerte en gatos por cualquier vía de administración, incluso la tópica



# Antineoplásicos que inhiben la síntesis de ADN

## ANTIMETABOLITOS

### CITARABINA

Profarmaco, se metaboliza a arabinósido de citosina (Ara-C) e **inhibe** competitivamente la **ADN polimerasa**.

- Uso principal para inducir remisión en **alteraciones linfó y mieloproliferativas**
- Atraviesa BHE
- **Intratecalmente** para el tratamiento de linfoma en SNC del perro.
- Linfoma Felino que progresan con afectación Neurológica
- Como inmunosupresor en tratamiento de meningoencefalitis no infecciosas
- Produce **potente mielosupresión** (Más severa si se usa en infusiones prolongadas).



Vida media 15-20 minutos (mayor en adm. Intratecal)

**En infusión continua**

Afecta a células tumorales en fase

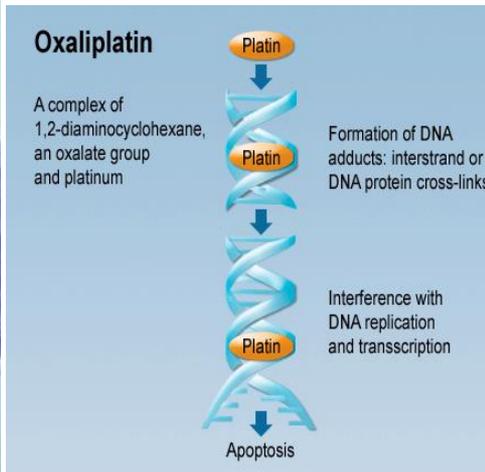
La duración de la exposición a citarabina se correlaciona directamente con la muerte de las células cancerosas



# Antineoplásicos que inhiben la síntesis de ADN

## DERIVADOS DEL PLATINO

### CISPLATINO CARBOPLATINO



Son activados intracelularmente → enlaces estables con el ADN → errores de transcripción e impiden separación de cadenas para replicación.

Producen la muerte celular por unión a las bases de guanina del ADN

Amplio espectro frente a tumores sólidos

\*Fotosensibles

Controlar la función renal

### CISPLATINO

- IV
- En instilación intracavitaria para efusiones pleurales y peritoneales malignas
- Intralesional en geles o compuestos de liberación prolongada
- Se puede usar en electroquimioterapia (ECT)

En carcinoma intranasal en perro (IV)

Tras amputación por osteosarcoma (Mayor supervivencia)

Mesoteliomas peritoneales y pleurales

Sarcomas de partes blandas

Carcinoma de células escamosas de la cavidad oral



### TOXICIDAD

Nefrotóxico (Necrosis tubular renal). *Forzar diuresis*

Mielosupresión

Efecto emético. *Usar junto a antieméticos como metoclopramida*

No usar en gatos.

**Contraindicado en gatos.**

Toxicidad especie-específica relacionada con la dosis por vía IV

Edema pulmonar y muerte



# Antineoplásicos que inhiben la síntesis de ADN

## DERIVADOS DEL PLATINO

### CARBOPLATINO

- Similar a Cisplatino. De 2º generación. Vida media muy corta (Menor toxicidad)
- Adm.**
  - IV diluido en dextrosa al 5%. Tto sistémico ayuda en micro y macrometástasis. Adm. lenta
  - Intralesional (Local, pre y postquirúrgico)
  - Intracavitario
- Se puede administrar en gatos (Pero a dosis más baja que en perros)—*Tratamiento carcinoma del plano nasal*
- **Carcinomas y adenocarcinomas. Sarcomas**
- **Osteosarcoma apendicular en perro (Tras amputación) (En combinación con doxorubicina)**
- **Tumores mamarios**

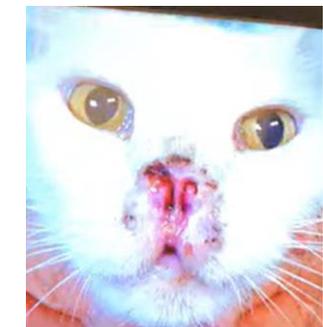
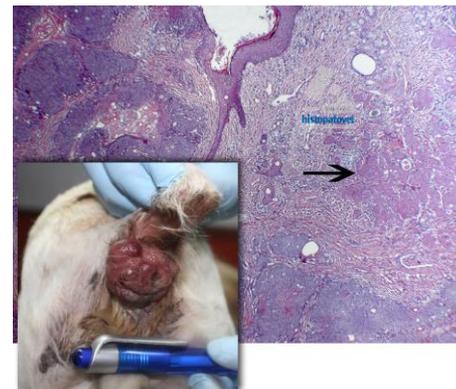
### TOXICIDAD

Menor nefrotoxicidad

Mielosupresión

Menor efecto emético (Dar metoclopramida en perros u ondasetrón en gatos)

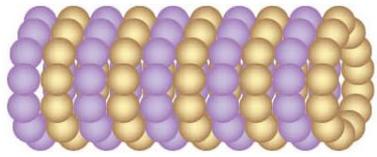
Ototoxicidad (Menos frecuente)



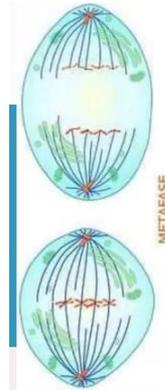
# Antineoplásicos inhibidores de la mitosis

## FÁRMACOS QUE AFECTAN AL HUSO ACROMÁTICO

### INHIBIDORES MITÓTICOS



Los microtúbulos (  ) son los componentes principales de los husos mitóticos, que se utilizan para separar los cromosomas eucarióticos durante la división celular. Debido a esta inhibición, la división celular es imposible.



**Alcaloides de la vinca:** vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina  
**Taxoides:** Docetaxel y Paclitaxel

Los **alcaloides** inhiben la polimerización de los microtúbulos al unirse a la tubulina monomérica. Los **taxanos** estabilizan los microtúbulos inhibiendo la despolimerización de la tubulina. De ambos mecanismos de acción resulta la **desorganización del huso acromático** y de esta manera se bloquea la mitosis. Son fármacos **activos en fase M**.

### Alcaloides de la vinca

**VINCRISTINA**  
**VINBLASTINA**

Los más usados  
Actúan en **fase M**

Metabolismo hepático y excreción por bilis, heces y orina

Tratamiento de tumores linforreticulares, de mastocitos y sarcomas

Tratamiento de **trombocitopenia inmunomediada**

### TOXICIDAD

Toxicidad primaria

Marcada neutropenia. **Mielosupresión** (Vinblastina)

Se pueden presentar signos de **neurotoxicidad** por dosis acumulativas

Pérdida de fuerza muscular

**Daño en la mucosa GI**

**Alopecia**

Constipación e ileo paralítico---Anorexia

Gran irritación local por **extravasación**.

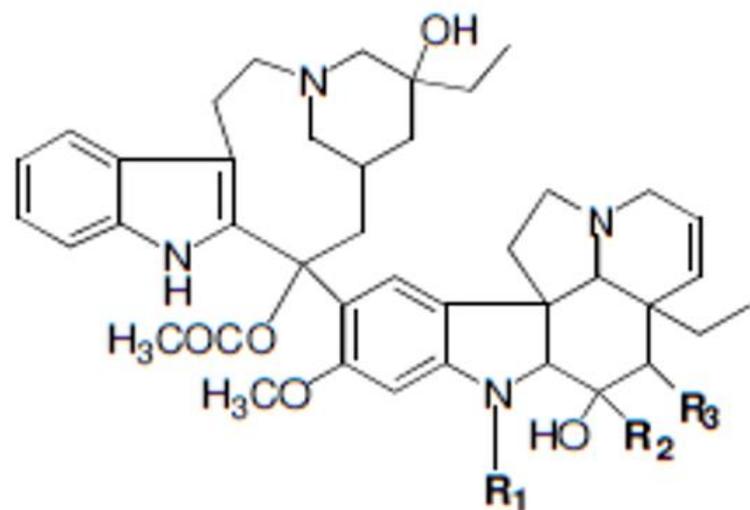


*Catharanthus roseus*

# LA TUBULINA DE LOS MICROTÚBULOS COMO DIANA

## ALCALOIDES DE LA VINCA

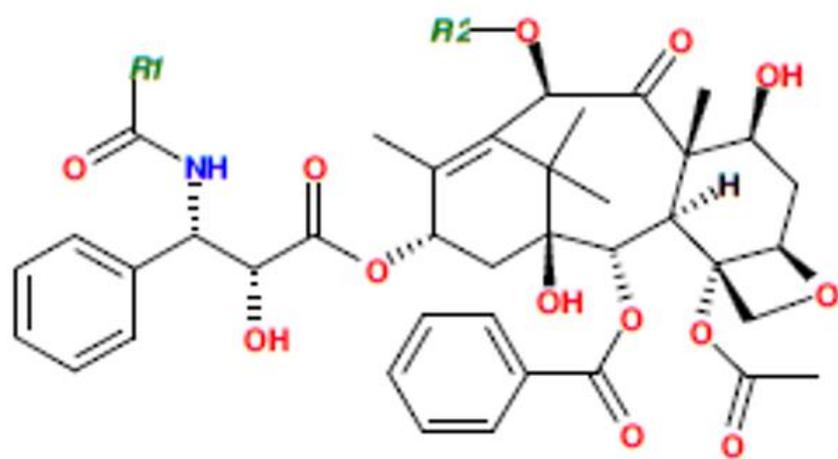
(*Catharanthus roseus*)



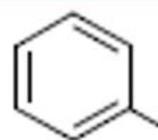
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
VIMBLASTINA	-CH <sub>3</sub>	-COOCH <sub>3</sub>	-COOCH <sub>3</sub>
VINCRISTINA	-CHO	-COOCH <sub>3</sub>	-OCOCH <sub>3</sub>
VINDESINA	-CH <sub>3</sub>	-CONH <sub>2</sub>	-OH

## TAXANOS

Corteza del tejo (*Taxus brevifolia*)

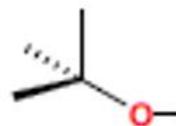


Paclitaxel  
(Taxol)



CH<sub>3</sub>-CO-

Docetaxel  
(Taxotere)



H-

# Antineoplásicos inhibidores de la mitosis

## FÁRMACOS QUE AFECTAN AL HUSO ACROMÁTICO



### VINCRISTINA

#### Vincristina

- **Distribución**
- Se une a proteínas en un **75%**.
- **Metabolismo**
- Hepático, isoenzima citocromo P450.
- **Eliminación**
- Sistema biliar, se encuentra en heces.

Administración **IV estricta**. en solución Na Cl **0,9 % o glucosada al 5%**

Adm. intratecal

Tratamiento curativo del **TTV** en perro

Tumor de mastocitos en cavidad nasal

Leucemia linfoblástica

Ademocarcinoma de páncreas con metástasis intracraneal

Linfoma y sarcoma

Manejo de trombocitopenias

Control bilirrubina

### TOXICIDAD

Mielosupresor leve  
Reacción de extravasación  
Naúseas leves

### VINBLASTINA

#### Vinblastina

- **Distribución**
- Se une a proteínas en un **99%**
- **Metabolismo**
- Hepático, isoenzima citocromo P450.
- **Eliminación**
- Sistema biliar, se encuentra en heces.

Administración **IV estricta**. en solución Na Cl **0,9 % o glucosada al 5%**

Mastocitoma, linfomas y leucemias

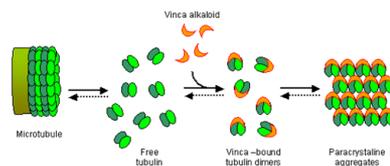
Carcinoma de mama, intranasal, extremidades

### TOXICIDAD

Neurotoxicidad a dosis altas  
Mielosupresión  
Naúseas leves y vómitos  
**Reacción de extravasación**  
(Necrosis tisular severa)



Figura 1.- Casos clínicos de tumor venéreo transmisible (TVT). A: Lesión vulvar en una hembra mestiza de 3 años. B: Lesión de aspecto en forma de coliflor en la base del pene en un perro macho mestizo de 5 años



Infiltrarse en la zona con **1500 unidades de hialuronidasa**

# Antineoplásicos inhibidores de la mitosis

## FÁRMACOS QUE AFECTAN AL HUSO ACROMÁTICO

### TAXOIDES: Docetaxel y Paclitaxel

**Mecanismo de acción:** Los derivados del Taxus promueven la formación de microtúbulos al unirse a la  $\beta$ -tubulina. Se forman **estructuras microtubulares anómalas o excesivamente estables** que no pueden participar en la mitosis. Son fármacos activos en fase M.

**TOXICIDAD:** Producen **leucopenia y neutropenia** de corta duración y **reacciones de hipersensibilidad** con bastante frecuencia, además **alopecia**, onicolisis, neuropatías periféricas.

Trastornos gastrointestinales en perro (Náuseas, vómitos, diarrea)



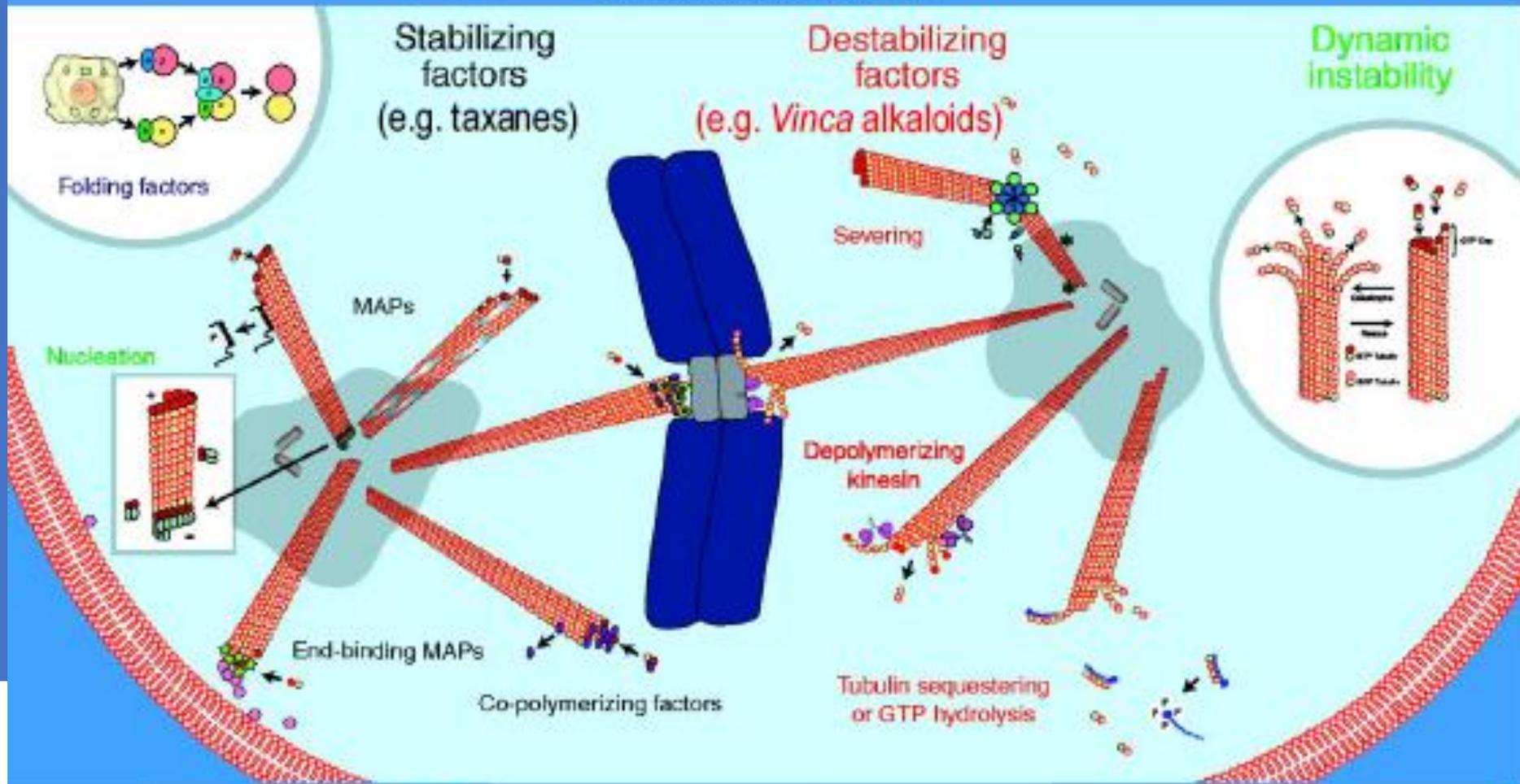
**PACLITAXEL:** En cáncer de **ovario** (asociado a cisplatino), en cáncer de **mama metastásico** (fracasado o no candidatos al grupo de antraciclinas) y en cáncer de **pulmón no microcítico** avanzado.

**Perras con carcinoma mamario.**

**Adyuvante en tratamientos de radioterapia** (Potencia los efectos citotóxicos de la radiación ionizante y puede inducir la muerte celular en tumores malignos)

**DOCETAXEL** sólo está indicado en el carcinoma de **mama metastásico**.





$\alpha$ -Tubulin



CCT



Folding cofactors: A to E



$\gamma$ -TURC  
 $\gamma$ -Tubulin  
Gtsp



Tau, MAP2, MAP4



Dis1p, TOG, Stu2p, XMAP215, ZYG-9, Meps



GLIP170, Bklp, EB1



APC, CLASPs, LIS1/dynein-dynactin



Katanin



MCAK, XKCM1



Op18/Stathmin

# Antineoplásicos inhibidores de la mitosis

## L-ASPARAGINASA

**L-ASPARAGINASA** → Enzima que escinde la asparagina disminuyendo su concentración

Inhibe la síntesis proteica al privar a las células tumorales de asparagina (Principalmente en células con menor cantidad de **asparagina-sintetasa** como Ly inmaduros malignos o células de tumores tipo linfoma)

Específico de fase G1 y G2

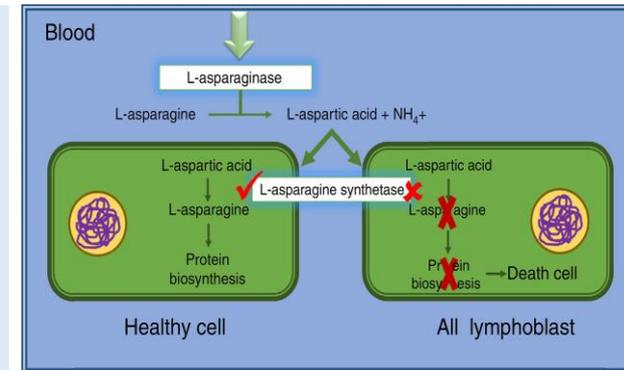
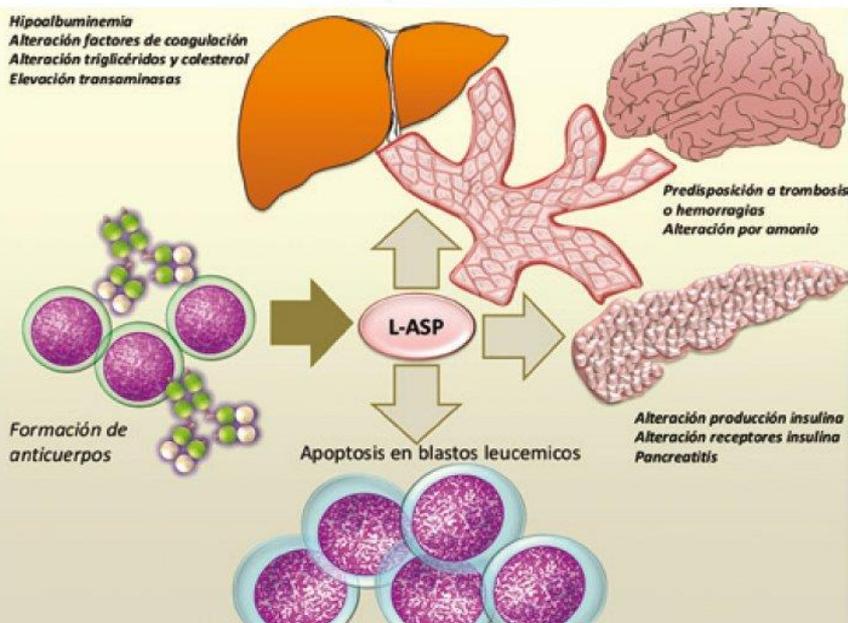


Figura # 1. Efectos L-Asparaginasa: se esquematiza la acción a nivel de los blastos y las alteraciones a nivel sistémico que tiene la enzima L-ASP.



**Leucemias linfoides agudas**  
**Leucemias linfoblásticas (Combinación)**  
**Linfoma**  
**Útil en tratamiento de recaídas**

### TOXICIDAD

**Reacciones de hipersensibilidad (IV)**  
(premedicar con anti-histamínico inyectado 15 minutos previo a la administración de la L-asparaginasa y administrar dicha droga de forma subcutánea.)

Anafilaxia tras dosis repetidas  
Alteración de parámetros de coagulación  
Hepatotoxicidad  
Disminuyen la respuesta inmune (Ly T y B)



# FACTORES EXTRACELULARES

- Antagonistas de estrógenos
- Antagonistas de andrógenos
- Progestágenos
- Análogos de LHRH
- Interferones

## Factores extracelulares.

- Son factores externos de estímulo o de inhibición de la división celular.
- Los **hormonales sólo tienen efecto en tejidos cuyo crecimiento depende de estímulo hormonal**, se usan casi exclusivamente en procesos dependientes de hormonas sexuales, en mama y próstata.
- La indicación se basa en que los tejidos conservan los **receptores para las hormonas** y capacidad parcial de respuesta a las mismas.
- Otros se usan en procesos específicos:
  - ✓ los **corticoides** son **inhibidores de la división de los linfocitos** y se emplean en **leucemias**.
  - ✓ Los **interferones** tienen acción directa y bastante compleja sobre muchas células del organismo.

# Factores extracelulares hormonales

Control de la dependencia hormonal de algunos tumores

## 1. Glucocorticoides

- Acción linfofítica, útiles en **mastocitomas y tumores cerebrales**
- Múltiples efectos secundarios
- Poco o nada mielosupresores
- Efectos indirectos beneficiosos:
  - Reducción de la fiebre, edema e inflamación
  - Mejora del apetito y del ánimo
  - Control de la hipercalcemia

## 2. Estrógenos y antiestrógenos (tamoxifeno)

- Carcinomas de mama positivo a receptor estrogénico

## 3. Progestágenos (inhibición síntesis estrógenos fisiológica)

## 4. Antiandrógenos (flutamida)

- Neoplasias prostáticas y perianales
- Si son testosterona positivos, sólo castración

# FACTORES EXTRACELULARES

Factores extracelulares		
<b>ANTAGONISTAS ESTROGENOS</b> <b>Bloqueantes de receptores</b> <b>TAMOXIFENO</b>	El <b>bloqueo de receptores estrogénicos</b> : es bastante eficaz y produce menos efectos secundarios. Se incluye en la mayoría de los regímenes de tratamiento.	Carcinoma de mama (+ a R estrogénico)
<b>INTERFERONES</b>	Los interferones reaccionan con la membrana celular para producir acciones en el núcleo.  Estas acciones son extremadamente complejas y consisten en inducir la expresión de determinados genes y la represión de otros.	
<b>Glucocorticoides</b>	Acción linfocítica, útiles en mastocitomas y tumores cerebrales Múltiples efectos secundarios Poco o nada mielosupresores Efectos indirectos beneficiosos: Reducción de la fiebre, edema e inflamación Mejora del apetito y del ánimo Control de la hipercalcemia	



# OTRAS ESTRATEGIAS

# OTRAS ESTRATEGIAS

- **Destrucción de las células malignas:**
  - Anticuerpos monoclonales (mAb)
  - Citotóxicos asociados a mAb
- **Inactivación de componentes vía señalización de oncogenes:** receptores, cascada de señalización, moduladores de la apoptosis, proteínas del ciclo celular,...
- **Terapia génica:** genes supresores de tumores
- **Inhibición del crecimiento y diseminación del tumor**
  - Inhibidores de la angiogénesis
  - Inhibidores de las metaloproteinasas
- **Potenciadores de la respuesta inmune:** Inmunomoduladores (IFN), células NK,...
- **Reducir la resistencia a fármacos:** inhibidores de MDR (multirresistencia a fármacos)
- **Desarrollo de nanofármacos:** nanopartículas formuladas para llevar un fármaco directamente a los vasos sanguíneos que alimentan los tumores, disminuyendo los efectos 2º asociados a quimioterapia



# PROTOSCOLOS DE QUIMIOTERAPIA

## MASTOCITOMA

### Protocolo LP: Lomustina-Prednisolona

Lomustina: 60-90mg/m<sup>2</sup> cada 21 - 28 días 8 a 10 sesiones.

Prednisolona: 40 mg/m<sup>2</sup> /24hs por 2 semanas, luego 20 mg/m<sup>2</sup> /24hs e ir bajando gradualmente

### Protocolo Vinblastina-Prednisolona:

Vinblastina 2 mg/m<sup>2</sup> cada 7 días (4 ciclos); luego cada 15 días (4 ciclos más)

Prednisolona: 40 mg/m<sup>2</sup> /24hs por 2 semanas, luego 20 mg/m<sup>2</sup> /24hs e ir bajando gradualmente

Pueden realizarse hasta 8 ciclos.

### Protocolo CVP: Lomustina-Vinblastina-Prednisolona.

Día 1: Vinblastina 2mg/m<sup>2</sup>

Día 15: Lomustina 60-90mg/m<sup>2</sup>

Prednisolona: 40 mg/m<sup>2</sup> /24hs por 2 semanas, luego 20 mg/m<sup>2</sup> /24hs e ir bajando gradualmente

Este ciclo se repite de 4 a 6 veces según criterio del médico actuante.

### Inhibidores Tirosina Kinasa (Imatinib):

Imatinib 10 mg/kg /día hasta remisión completa o según criterio profesional incluso de por vida en forma sostenida; se evaluará dosis según resultados y estudios.



## LINFOMA

Protocolo COP: En este protocolo se utilizan tres fármacos: ciclofosfamida, vincristina y prednisona.

DÍA (D)	Vincristina 0.7 mg/m <sup>2</sup>	Ciclofosfamida 250 mg/m <sup>2</sup>	Prednisona Todos los días
	<b>Inducción</b>		
D1	X	X	
D8	X		
D15	X		X
D21	X		
	<b>Mantenimiento (3 semanas descanso)</b>		
D42	X		X
	<b>Repetir cada 21 días</b>		

Protocolo COP en caninos.



- **Protocolo COPLA:** Vincristina, L-asparaginasa, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona.
- **Protocolo Madison – Wisconsin:** utiliza vincristina, L-asparaginasa, prednisona, ciclofosfamida y doxorubicina en la fase de inducción y clorambucilo, metotrexato, vincristina y doxorubicina en los ciclos de mantenimiento.
- **Protocolo Doxorubicina**



Protocolo	Fármacos	Frecuencia y duración	Efectos secundarios comunes	Indicaciones generales
<b>COP</b>	Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona	Cada 7-21 días, según el esquema	Náuseas, vómitos, inmunosupresión, alopecia parcial	Indicado para linfoma en perros y gatos; monitorizar leucocitos y ajustar según toxicidad.
<b>CHOP</b>	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona	Cada 21 días por 6-8 ciclos	Gastrointestinales, mielosupresión, cardiotoxicidad	Principal protocolo para linfoma multicéntrico canino; evaluación cardíaca previa (Doxorrubicina).
<b>LOPP</b>	Lomustina, Vincristina, Procarbazona, Prednisona	Cada 3 semanas por 6 ciclos	Hepatotoxicidad, mielosupresión	Usado en linfoma resistente en perros; requiere control hepático regular.
<b>Mastocitoma (Vinblastina + Prednisona)</b>	Vinblastina, Prednisona	Cada 1-2 semanas durante 4-6 ciclos	Náuseas, vómitos, leucopenia	Indicado para mastocitomas en perros; útil en grado intermedio o avanzado.
<b>Carboplatino</b>	Carboplatino	Cada 21-28 días por 4 ciclos	Nefrotoxicidad, vómitos, mielosupresión	Tratamiento para osteosarcoma en perros; ajuste de dosis en insuficiencia renal.
<b>CCNU (Lomustina)</b>	Lomustina	Cada 3-6 semanas, según tolerancia	Hepatotoxicidad, mielosupresión	Indicado para histiocitosis maligna y mastocitomas grado III en perros.
<b>COPLA</b>	Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona, L-asparaginasa	Cada 7-21 días, según el esquema	Hipersensibilidad (L-asparaginasa), mielosupresión, náuseas	Indicado para linfoma y leucemia linfoblástica en perros y gatos; requiere monitoreo estrecho debido a riesgo de reacciones alérgicas con L-asparaginasa.
<b>Madison-Wisconsin</b>	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona	Cada 7 días durante 6 meses (25 semanas)	Náuseas, vómitos, mielosupresión, cardiotoxicidad	Protocolo estándar para linfoma multicéntrico en perros; monitoreo cardíaco y hematológico esencial.
<b>OPA</b>	Vincristina, Prednisona, L-asparaginasa	Cada 7-14 días durante 4-6 ciclos	Hipersensibilidad (L-asparaginasa), náuseas, leucopenia	Indicado para linfomas y leucemias linfoblásticas en perros y gatos; útil en pacientes debilitados o como terapia paliativa.

Protocolo	Fármacos	Indicaciones	Especie
<b>Carcinomas (Adriamicina)</b>	Doxorrubicina	Tratamiento de carcinomas, quimioterapia adyuvante	Perros
<b>Carcinomas (Carboplatino)</b>	Carboplatino	Tratamiento de carcinomas	Perros
<b>FAC (Solo caninos)</b>	Doxorrubicina, Ciclofosfamida, 5-Fluoruracilo	Tratamiento de carcinomas y sarcomas	Perros
<b>AC</b>	Doxorrubicina, Ciclofosfamida	Tratamiento de carcinomas, sarcomas, y linfomas	Perros
<b>AB (Carcinoma de Células Escamosas)</b>	Doxorrubicina, Bleomicina	Tratamiento de carcinoma de células escamosas	Perros
<b>Mi P (Carcinoma Transicional de Vejiga)</b>	Mitoxantrona, Piroxicam	Tratamiento de carcinoma transicional de vejiga	Perros
<b>VBL + Meloxicam (Carcinoma Transicional de Vejiga)</b>	Vinblastina, Meloxicam	Tratamiento de carcinoma transicional de vejiga	Perros, Felinos
<b>Tumor Venéreo Transmisible</b>	Vincristina	Tratamiento de tumor venéreo transmisible	Perros
<b>Mastocitoma (VBL Prednisolona)</b>	Vinblastina, Prednisolona	Tratamiento de mastocitomas	Perros
<b>Mastocitoma (Lomustina + Prednisolona)</b>	Lomustina, Prednisolona	Tratamiento de mastocitomas	Perros
<b>Mastocitoma (Masitinib)</b>	Masitinib	Tratamiento de mastocitomas de alto grado (C-Kit mutado)	Perros
<b>Mastocitoma (CeeNU-VBL P)</b>	Vinblastina, Lomustina, Prednisolona	Tratamiento de mastocitomas de partes blandas	Perros
<b>Linfoma (UMW-19)</b>	Vincristina, L-Asparaginasa, Ciclofosfamida, Doxorrubicina	Tratamiento de linfoma	Perros
<b>Linfoma (LOP + A Felinos)</b>	Vincristina, Clorambucilo, Doxorrubicina, Prednisolona	Tratamiento de linfoma y leucemia linfoblástica	Felinos
<b>COP (Felinos)</b>	Vincristina, Ciclofosfamida, Prednisolona	Tratamiento de linfoma y leucemia	Felinos
<b>Carcinoma Osteosarcoma (Carboplatino-Adriamicina)</b>	Doxorrubicina, Carboplatino	Tratamiento de osteosarcoma	Perros, Felinos
<b>Sarcomas (VAC)</b>	Doxorrubicina, Vincristina, Ciclofosfamida	Tratamiento de sarcomas de partes blandas	Perros, Felinos
<b>Sarcomas (VAC Felinos)</b>	Doxorrubicina, Vincristina, Ciclofosfamida	Tratamiento de sarcomas de partes blandas	Felinos
<b>Mieloma Múltiple (Melfalan)</b>	Melfalan, Prednisolona	Tratamiento de mieloma múltiple	Perros
<b>Leucemia Mieloide Crónica (Hidróxiurea)</b>	Hidróxiurea	Tratamiento de leucemia mieloide crónica	Perros
<b>Leucemia Linfocítica Crónica (LP)</b>	Clorambucilo, Prednisolona	Tratamiento de leucemia linfocítica crónica	Perros



# INMUNOTERAPIA

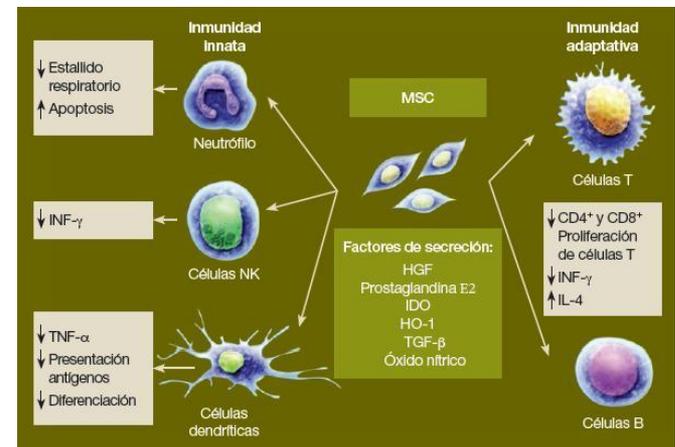
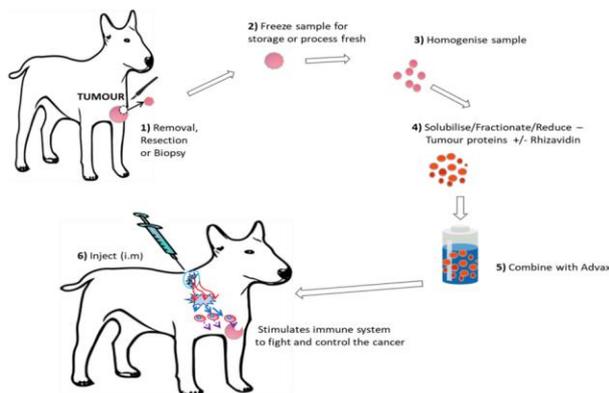
# Inmunoterapia en oncología veterinaria

La inmunoterapia se define como una forma de terapia biológica que utiliza sustancias para **activar o inhibir el sistema inmunitario** (término preferido académicamente) para ayudar al cuerpo a erradicar el cáncer.

El sistema inmunitario puede específicamente tener como blanco a las células malignas o al microambiente tumoral, minimizando el daño a los tejidos normales, además, las células del sistema inmunitario pueden alcanzar sitios anatómicamente quirúrgicamente inaccesibles. Además, al llegarse a establecer una memoria inmunológica, esta puede dar respuestas clínicas de larga duración.

## Inmunoterapia

- Anticuerpos monoclonales
- Vacunación terapéutica antitumoral
- Inmunoterapia no específica
- Inmunosupresores

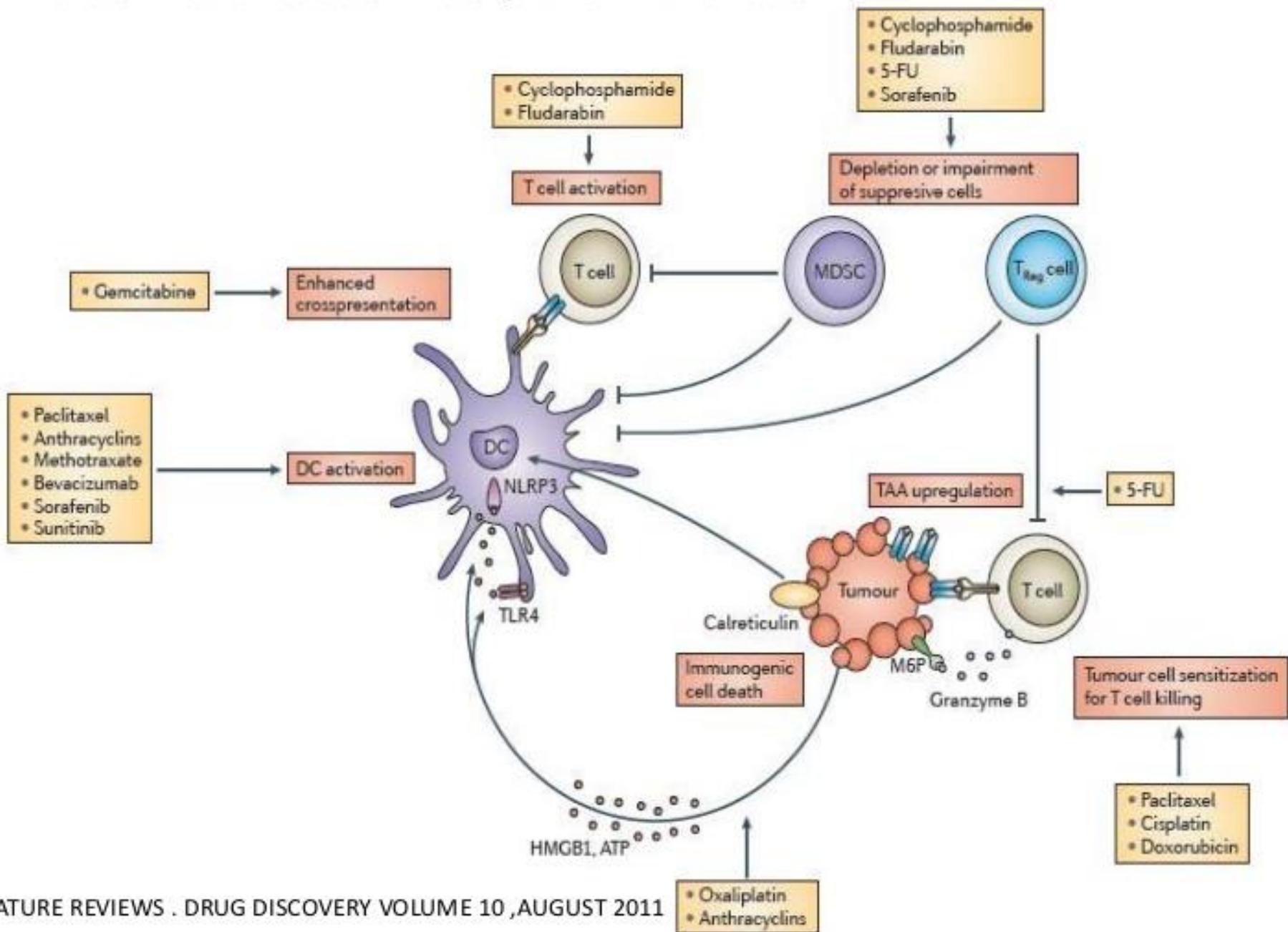


## POTENCIADORES DE DEFENSAS INMUNITARIAS.

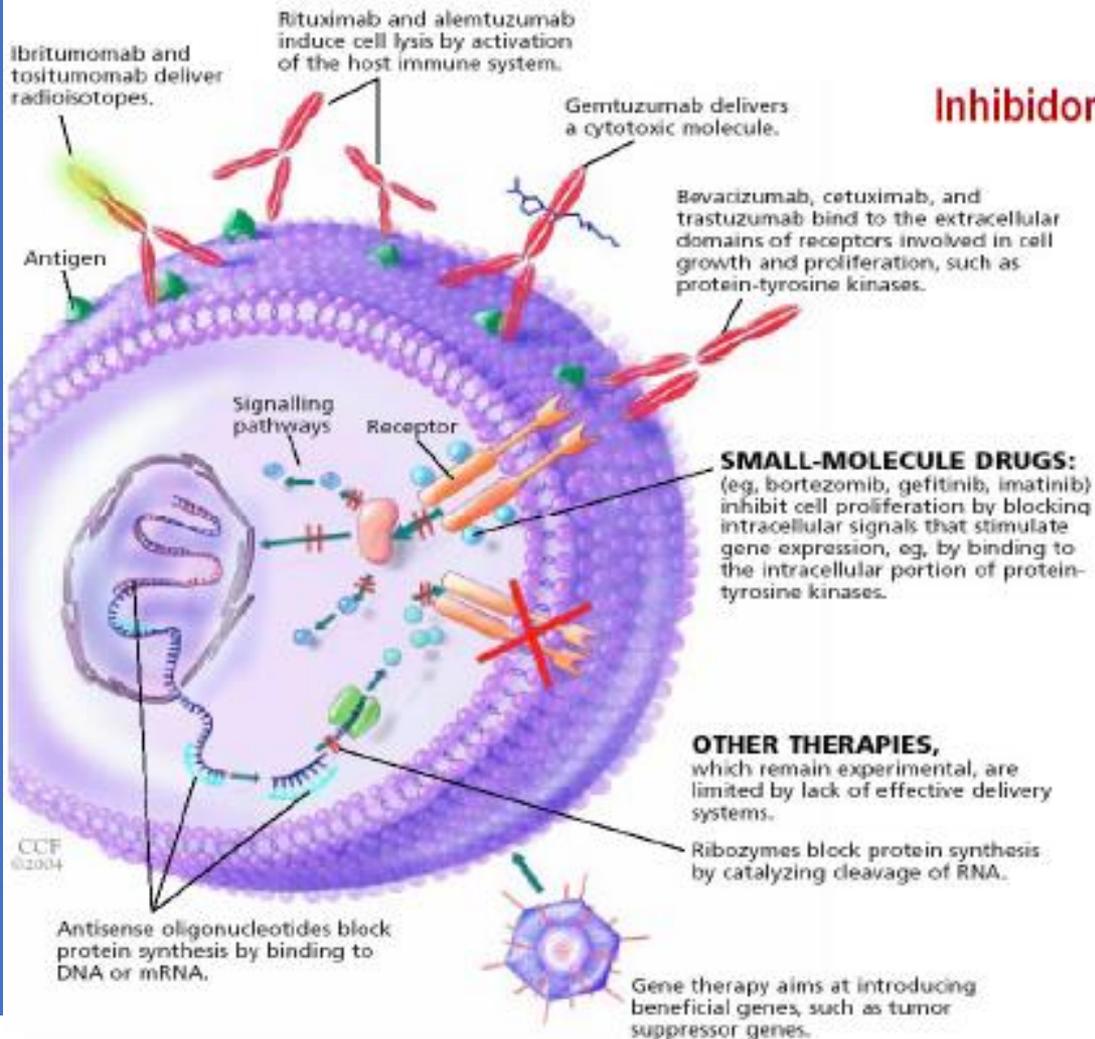
Los fármacos de este grupo son *potenciadores de las defensas* del organismo que pueden reconocer y eliminar las células cancerosas. Los anticuerpos monoclonales constituyen la forma más evolucionada de este tipo de tratamiento.

Categoría	Descripción
<b>Factor de Necrosis Tumoral (TNF)</b>	La <b>tasonermina</b> (recombinante del TNF alfa). Su toxicidad impide su uso sistémico. Su <b>aplicación local</b> (infusión arterial regional con hipertermia moderada), asociado a melfalán, es relativamente eficaz como <b>coadyuvante en la cirugía</b> para extirpación posterior, para evitar o retrasar la amputación, o medida paliativa, en caso de <b>sarcoma de tejidos blandos inextirpable de extremidades</b> .
<b>Interleucinas Aldesleukina</b>	La aldesleukina o interleucina 2 es estimulante de los linfocitos T. Induce una <b>respuesta citolítica a las células tumorales</b> , mediada por linfocitos T.
<b>Anticuerpos monoclonales</b> <i>Los anticuerpos monoclonales que se unen con los antígenos del cáncer son los que se usan en las inmunoterapias de anticuerpos.</i>	<b>Trastuzumab, Cetuximab, Rituximab, Alemtuzumab y Gemtuzumab</b> son anticuerpos monoclonales específicos de diferentes receptores implicados en la producción de señales importantes para el ciclo celular, como factores de crecimiento, CD33, CD20, etc. Son utilizados principalmente en el tratamiento de enfermedades malignas del sistema hematopoyético como leucemias y linfomas, pero también diversos carcinomas.
<b>Vacuna BCG</b>	La vacuna contra la tuberculosis ha tenido altibajos en la aplicación de inducir defensas que reconozcan las células tumorales. Uso: <b>tratamiento del carcinoma in situ de vejiga, aplicado por instilación intravesical</b> .
<b>Inhibidores de la tirosincinasa</b>	Son fármacos que inhiben receptores transmembrana asociados a tirosincinasas. Estos receptores juegan una importante función en <b>señalización celular</b> . La inhibición de este tipo de receptor resulta en una <b>disminución de la proliferación celular</b> y entrada en apoptosis de las células. Son <b>fármacos mucho menos tóxicos que los agentes tradicionales</b> . Los TKI (tyrosine kinase inhibitors) más utilizados en veterinaria son el <b>IMATINIB, EL MASITINIB Y EL TOCERANIB</b> . Estos dos últimos han sido registrados en Europa y Estados Unidos para tratar el mastocitoma canino.
<b>Vacunación terapéutica antitumoral</b>	Las vacunas terapéuticas antitumorales incluyen una variedad de enfoques para inducir la activación inmune, incluyendo la inyección de células enteras o lisadas de células neoplásicas, antígenos peptídicos, ADN plasmídico, utilizando vectores virales o células dendríticas activadas con antígenos asociados al tumor (TAAs)

# EFFECTOS INMUNOLÓGICOS DE LOS QUIMIOTERAPÉUTICOS



## Inhibidores de tirosina-kinasas

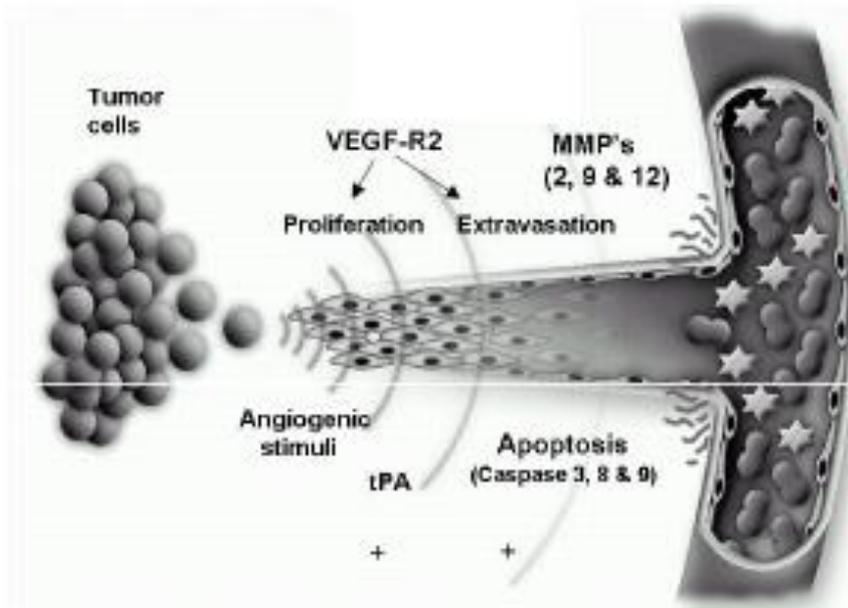


Receptores involucrados en el crecimiento celular y proliferación

Inhibidores de kinasas aprobados para su uso clínico, dianas conocidas e indicaciones

<b>Imatinib</b> ( <i>Gleevec</i> )	Bcr-Abl, c-Abl, PDGFR, c-KIT, DDR1	Leucemia mieloide crónica (LMC), GIST, síndrome hipereosinofílico
<b>Nilotinib</b> ( <i>Tasigna</i> )	Bcr-Abl, c-Abl, PDGFR, c-KIT, DDR1	LMC resistente a imatinib
<b>Dasatinib</b> ( <i>Sprycel</i> )	Bcr-Abl, familia SRC, fam. TEC	LMC resistente a imatinib
<b>Erlotinib</b> ( <i>Tarceva</i> )	EGFR, ERBB2 (HER2)	Carc. pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer páncreas
<b>Lapatinib</b> ( <i>Tykerb</i> )	ERBB2 (HER2)	Cáncer de mama
<b>Sorafenib</b> ( <i>Nexavar</i> )	c-KIT, PDGFR, VEGFR (b-raf)	Cáncer renal
<b>Sunitinib</b> ( <i>Sutent</i> )	c-KIT, PDGFR, VEGFR	Cáncer renal, GIST refractario a imatinib
<b>Gefitinib</b> ( <i>Iressa</i> )	EGFR, ERBB2 (HER2), HER4	NSCLC
<b>Pazopanib</b> ( <i>Votrient</i> )	VEGFR-1, 2 y 3; PDGFR- $\alpha$ y $\beta$ , FGFR1 y 3, c-Kit, Itk, Lck, c-Fms	Sarcomas de tejidos blandos

# FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS (muchos aún en desarrollo)



## ■ ANTICUERPOS ANTI-VEGF ✓

## ■ INHIBIDORES ACTIVIDAD KINASA DE VEGF ✓

## ■ INHIBIDORES DE LA ADHESIÓN, INVASIÓN Y MOVILIDAD CELULAR

– INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD METALOPROTEASA

▪ NEOVASTAT

▪ MARIMASTAT

– INHIBIDORES DE LAS CELULAS DE ADHESIÓN

▪ VITAXINA

## ■ INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD ENDOTELIAL

– ENDÓGENOS

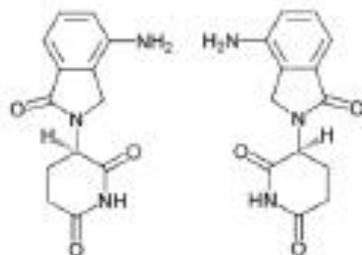
▪ ANGIOSTATINA

▪ ENDOSTATINA

– SINTÉTICOS

▪ TNP 470

▪ TALIDOMIDA Y ANÁLOGOS (LENALIDOMIDA ✓)



mezcla racémica de **lenalidomida** (*Revlimid*®), utilizada en el tratamiento del mieloma múltiple y otros síndromes mielodisplásicos

# INMUNOSUPRESORES

## Prednisona/Prednisolona

- Linfoma y mastocitoma

## Dexametasona

## Azatioprina

- Análogo de purina que contiene 6-mercaptopurina. Su hidrólisis causa liberación lenta de **mercaptopurina** en tejidos.
- Utilizada como inmunosupresor de actividad superior a mercaptopurina,
- Generalmente, no se utiliza como terapia única, sino que se administra de forma complementaria a otros fármacos inmunosupresores.
- En veterinaria: **tratamiento de enfermedades inmunomediadas no totalmente controladas sólo con corticosteroides.**

## Danazol:

- Derivado sintético de etiniltestosterona
- Presenta **acción sinérgica con corticosteroides** en el control de trombocitopenia y anemia hemolítica inmunomediada. Metabolizado en hígado.
- Actúa ↓ número de receptores de inmunoglobulinas (Fc) en la superficie de macrófagos y provoca un descenso en la cantidad de anticuerpos en la superficie de las células diana.
- El comienzo de acción puede ser lento y varía de 2 semanas-2 meses. Una vez estabilizado el paciente, la dosis de prednisolona puede ir reduciéndose cuidadosamente y en algunos casos mantenerse sólo con danazol.

# INMUNOSUPRESORES

## CICLOSPORINA

Metabolito fúngico, polipéptidico, **acción inmunosupresora potente y selectiva sobre células T.**

Desarrollado para su uso en humana en pacientes con trasplantes , actualmente se utiliza en el **tratamiento de enfermedades inmunomediadas.**

Oralmente en perro para el tratamiento de **furunculosis anal, dermatitis atópica y similares.**

Se absorbe bien vía oral, se elimina principalmente vía biliar.  
Utilizada tópicamente en queratoconjuntivitis seca.



## TOXICIDAD

Efectos adversos reversibles disminuyendo las dosis:  
hepatotoxicidad, hipertensión, hipertrichosis e hipertrofia gingival.

En perros y gatos se han descrito alteraciones renales y hepáticas de poca importancia pero si **toxicidad gastrointestinal hipertrofia gingival y papilomatosis**

