

UNIDAD X: CRECIMIENTO NEOPLÁSICO

Lección 41

Quimioterapia antineoplásica. Fármacos citostáticos

Guión

1. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO.
2. ACCIÓN DE LOS CITOTÁTICOS.
3. EFECTOS ADVERSOS DE LOS CITOSTÁTICOS.
4. GRUPOS FARMACOLÓGICOS.
5. PLAN DE CUIDADOS.

1. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

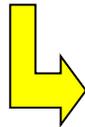
- Objetivos

1. Erradicación completa de las células cancerosas
2. Reducir el tamaño del tumor y el nº de células cancerosas
 - alivio de los síntomas
 - mejora de la calidad de vida
 - prolongación de la supervivencia



- Aproximaciones terapéuticas:

- Cirugía
 - Radioterapia
 - Quimioterapia (fármacos aneoplásicos)
- Tumores sólidos**



- Cánceres diseminados
- Ciertos tumores locales (p.ej., testículos)

¡LA QUIMIOTERAPIA COMO ADYUVANTE DE LAS OTRAS TERAPIAS!



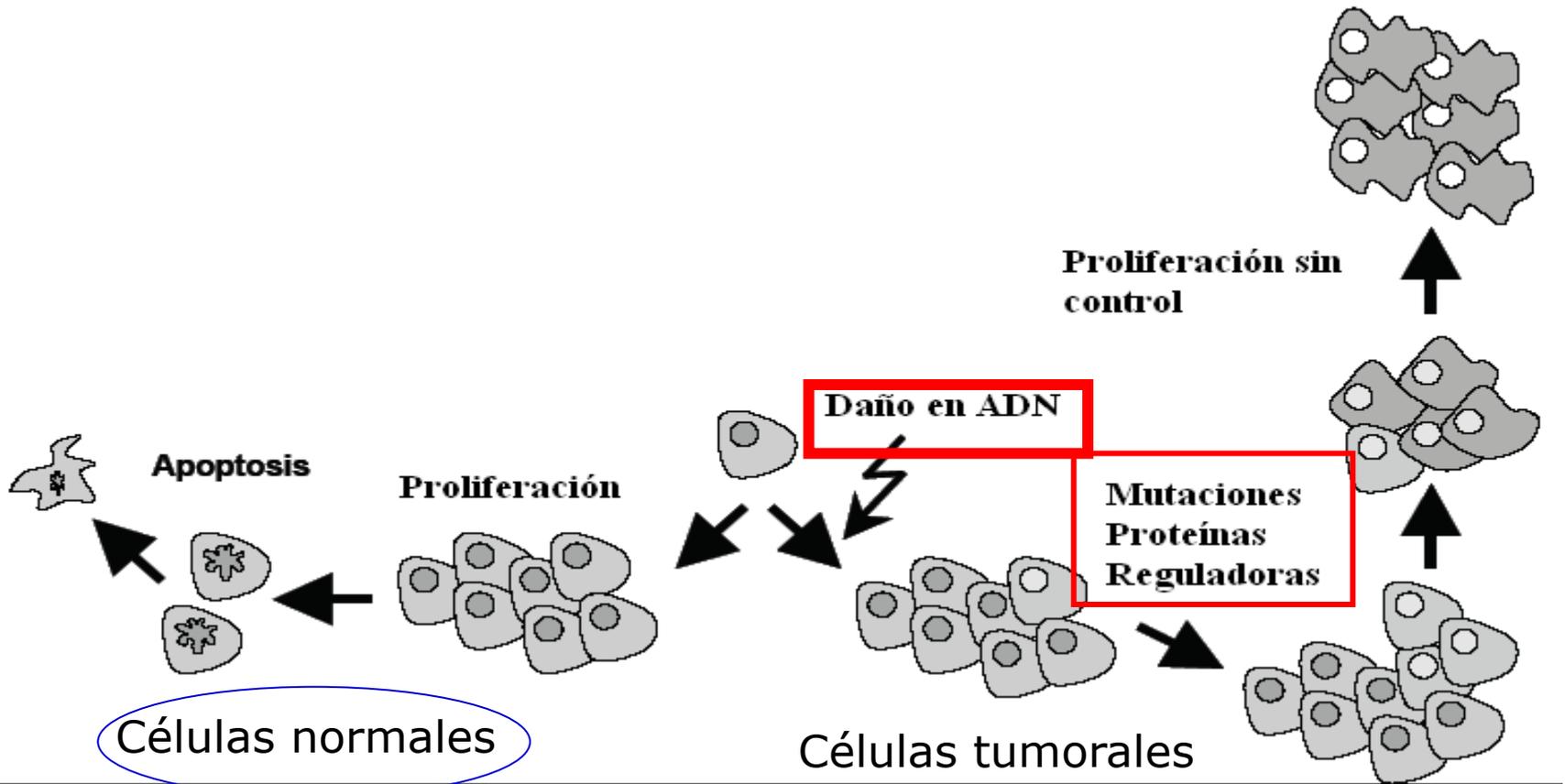
Fármacos antineoplásicos

- Citotóxicos
- Glucocorticoides
 - ↓ proliferación leucocitaria . Leucemias, linfomas
- Hormonas sexuales
 - Agonistas y antagonistas hormonales: **tumores hormono dependientes** (mama y próstata) → **Tratamiento paliativo**
- Anticuerpos monoclonales
 - Trastuzumab frente al receptor HER2 (EFGR). **Cáncer de mama**
 - Rituximab frente al antígeno CD20. Linfomas no Hodgkin de linfocitos B.
- Modificadores de la respuesta biológica
 - Modifican las interacciones entre el tumor y el organismo en que se aloja
 - Citoquinas: IFN, IL-2
 - Inhibidores de la angiogénesis

Tamoxifeno

2. ACCIÓN DE LOS CITOTÓXICOS

Células tumorales



Modificado de <http://www-personal.umich.edu/~mshlafer/nupharm.html>

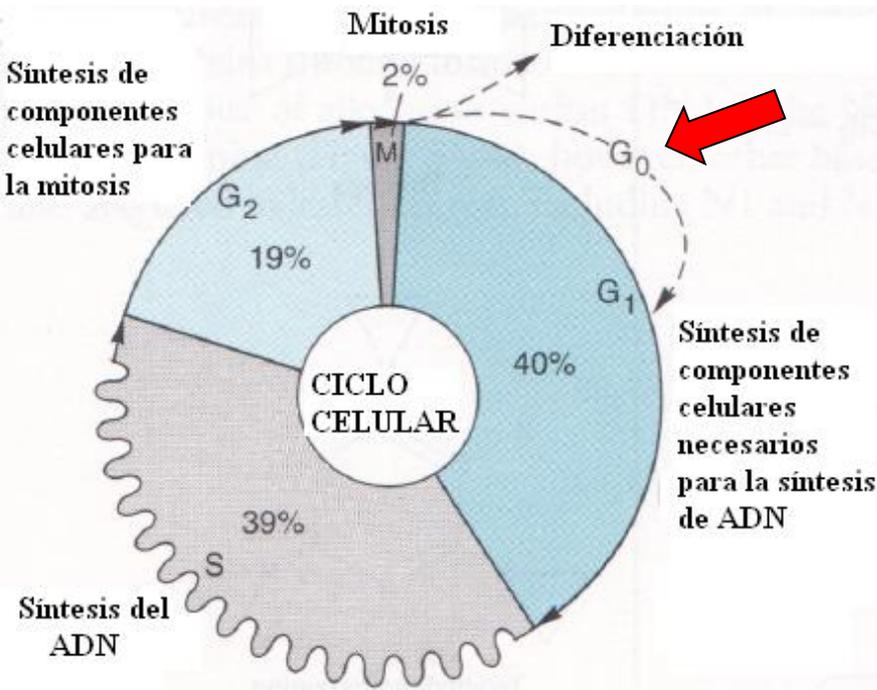
Mecanismos de acción

Antiproliferativos

- Fármacos que causan un **bloqueo** de la **división y reproducción** celular, actuando sobre el **ciclo celular**.
 - A **mayor velocidad de crecimiento tumoral**, mayor respuesta al tratamiento farmacológico
 - ➔ Son activos frente a **TODAS las células** que se encuentran en **proceso de división**.

Poco selectivo

El ciclo celular y los citotóxicos



1. Específicos de fase

- Fase G₁
- Fase S
- Fase G₂
- Fase M

2. Ciclos específicos (no específicos de fase)

3. No específicos de ciclo celular

Cinética de destrucción celular

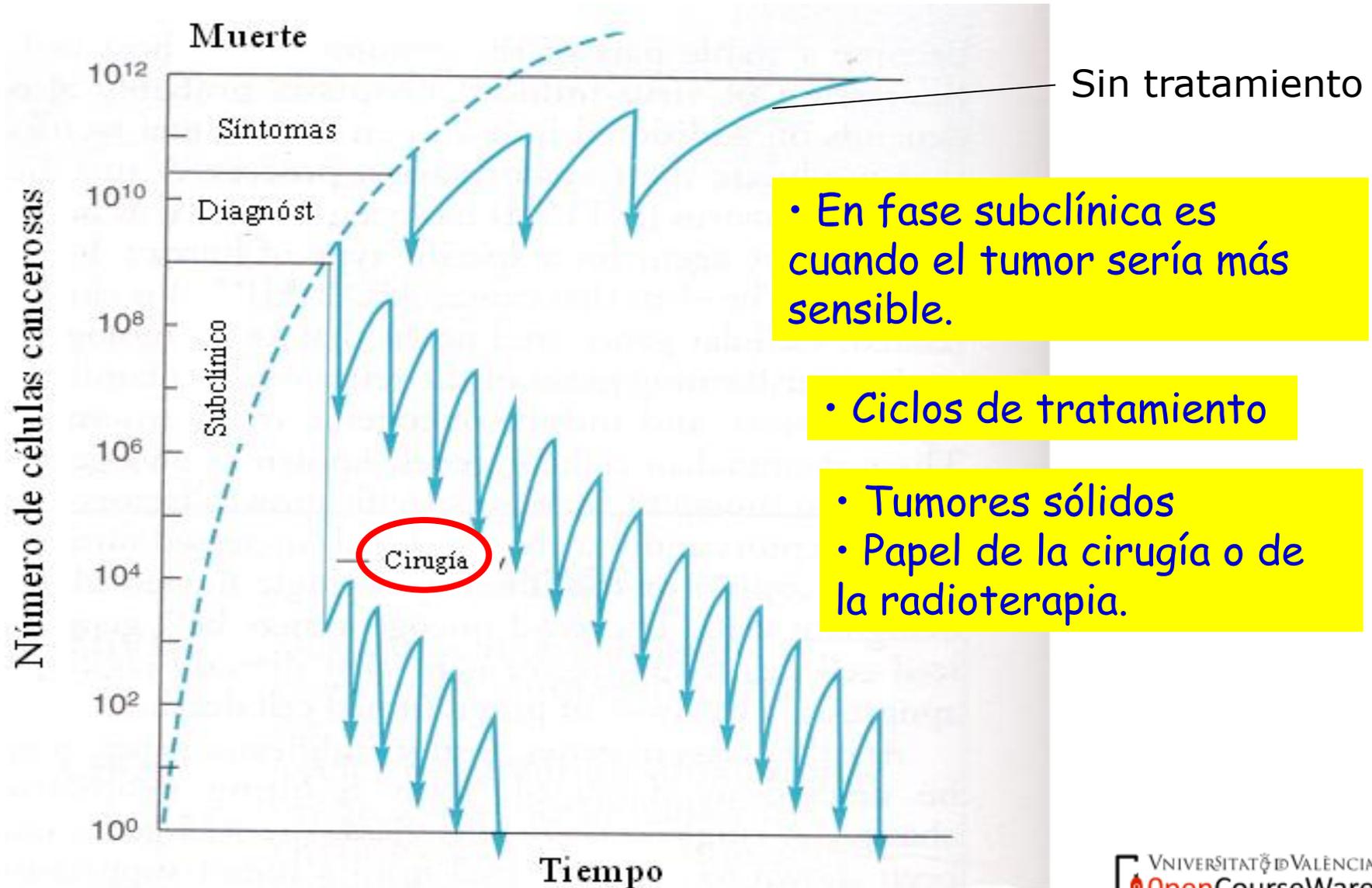
- Una dosis determinada de un fármaco citotóxico destruye una fracción constante de células independientemente del tamaño del tumor (cinética de orden 1).

Fracción de crecimiento alto

- Ej: Un citostático que es capaz de matar el 99,99% de las células de una población, si se utiliza para tratar un tumor con 10^{11} células, todavía dejará 10 millones (10^7) de células malignas viables

¿Alguna consecuencia?

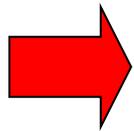
Fracción de crecimiento tumoral



Limitaciones de la terapia con citotóxicos

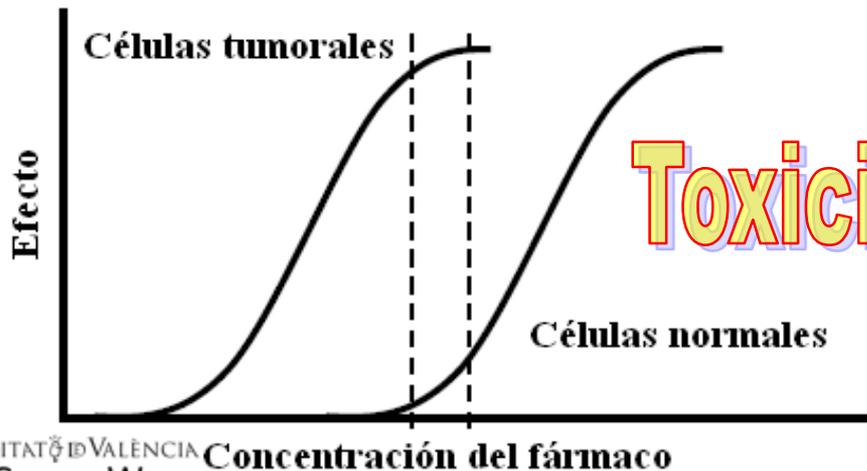
Toxicidad

- Los fármacos antineoplásicos afectan a **células no tumorales**, en especial aquéllas con **mayor tasa de replicación**:



- médula ósea
- epitelios
- células germinales

- Estrategias de soporte
 - ✓ Protección
 - ✓ Rescate



(Modificado de: <http://www-personal.umich.edu/~mshlafer/nupharm.html>)

Farmacología

Curso 2009-2010

Ricardo Brage Serrano

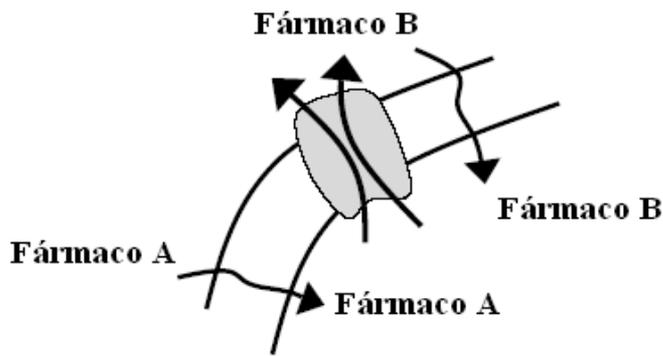
Isabel Trapero Gimeno

Limitaciones de la terapia con citotóxicos

Resistencia

Estrategia: combinación de QT

- ◆ Más probables con un **mayor volumen tumoral**
 - Mayor riesgo de **mutaciones**
 - ◆ **Poblaciones heterogéneas**



- **Diferentes mecanismos**

- **Glucoproteína P**

- **Proteína de bomba de salida**
- **¡Resistencia a múltiples fármacos citotóxicos!**

(Modificado de: <http://www-personal.umich.edu/~mshlafer/nupharm.html>)

Limitaciones de la terapia con citotóxicos

Farmacocinética

La dosis se calcula en función de la superficie corporal.

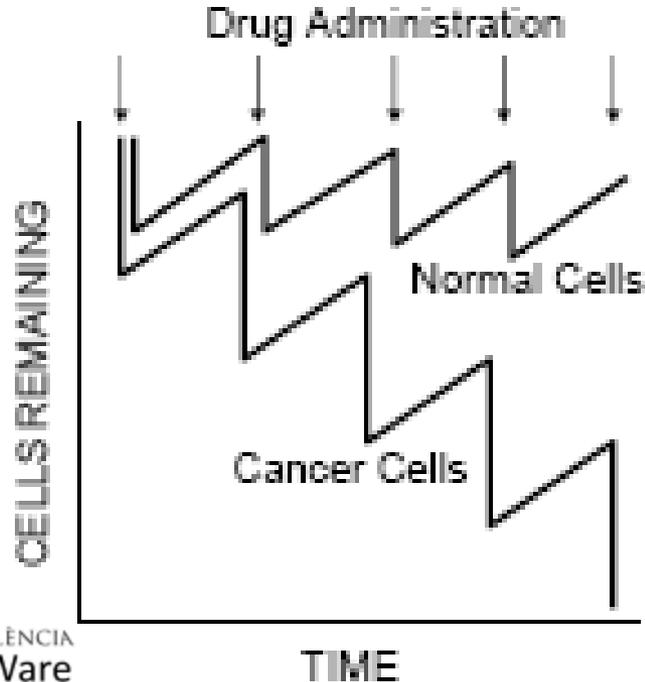
- Acceso de los fármacos limitado
 - Menor vascularización en los **tumores sólidos**
 - **BHE**
- Vías administración
 - Oral
 - **Intravenosa**
 - Intraarterial
 - Intratecal

¡Requieren condiciones especiales!

Principios generales en el uso de los citostaticos

1. **Reducir** en lo posible la **masa** tumoral **inicial** (cirugía, radioterapia)
2. **Comenzar** el tratamiento lo más **precozmente** posible.

- Pauta terapéutica
 - Dosis máxima tolerada (DMT) (**QAD**)
 - Intermitente (Ciclos)
- Combinaciones de fármacos
 - Mecanismo de acción y toxicidad distintos
 - Todos se utilizan a la DMT
 - Con sinergia de potenciación demostrada



(<http://www-personal.umich.edu/~mshlafer/nupharm.html>)

3. EFECTOS ADVERSOS DE LOS CITOSTÁTICOS.

- Depresión de la médula ósea: Leucopenia-Neutropenia, trombocitopenia y anemia.
- Tracto GI: Mucositis. Estomatitis y diarrea.
- Náuseas y vómitos.
- Alopecia.
- Alteración cicatrización de heridas
- Trastorno del crecimiento en niños
- Hiperuricemia, con posibilidad de lesión renal.
- Necrosis por extravasación. Fármacos vesicantes
- Malformaciones fetales: categoría D.
- Esterilidad (jóvenes ♂).
- Carcinogénesis. A largo plazo.

Anafilaxia

4. GRUPOS FARMACOLÓGICOS

- Antimetabolitos
- Antibióticos
- Agentes alquilantes
- Complejos de platino
- Inhibidores de la mitosis
- Inhibidores de la topoisomerasa

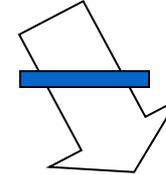
Antimetabolitos

- ◆ Análogos de metabolitos normales, bloquean o interrumpen las vías de síntesis de purinas y pirimidinas → **interfieren con la síntesis de ARN y ADN**

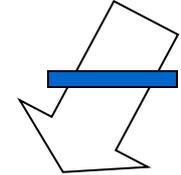
◆ Específicos Fase S

- 5-Fluorouracilo (análogo de pirimidinas)
- 6- Mercaptopurina (análogo de purinas)
- **Metotrexato**

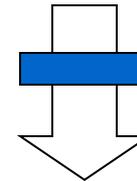
**Síntesis
Purinas**



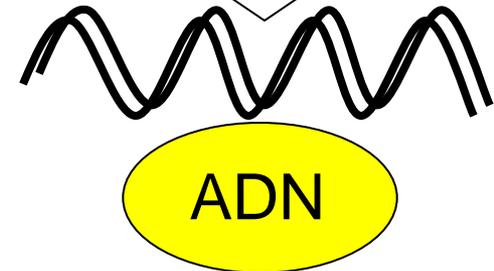
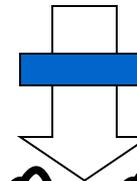
**Síntesis
Pirimidinas**



Ribonucleótidos

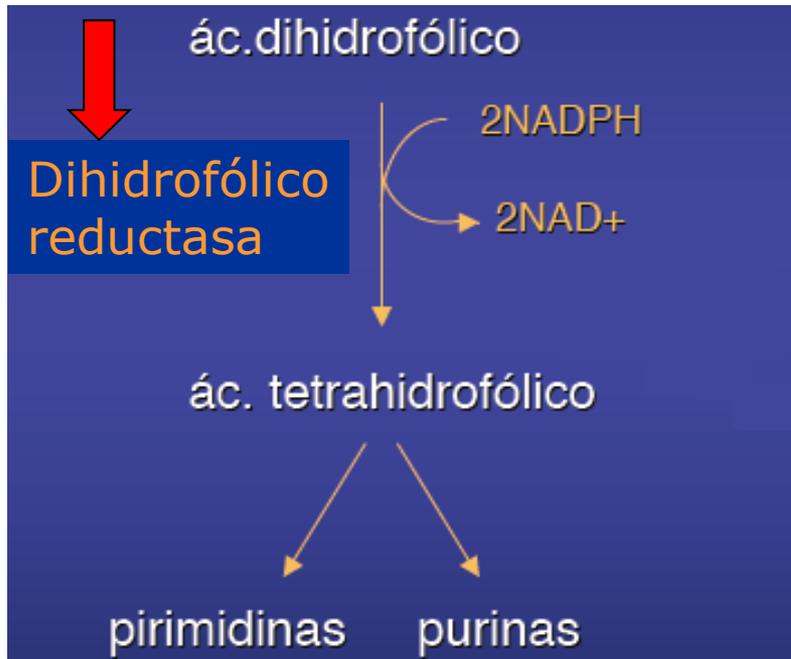


Desoxirribonucleótidos



Metotrexato

- Análogo del ácido fólico



- Vía oral (i.m., i.v., intratecal). No pasa BHE
- **Amplio espectro**

- Toxicidad pulmonar (niños)
 - Fibrosis hepática
 - Neurotoxicidad (intratecal)
 - A dosis altas: nefrotoxicidad
- terapéutica de rescate con leucovorina

(Modificado de:
http://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacologia/especifica/F_General/FG_T75d.pdf)

Antibióticos

- **Antraciclinas**
- **Bleomicina**
- **Actinomicina D**

◆ **Doxorrubicina** (antraciclina)

- Lesión del ADN
- Inhibición topoisomerasa II
- **Vía intravenosa**
- Amplio espectro.
- No ciclo específico

- **Lesiones cardíacas: insuficiencia cardíaca y arritmias (ACUMULATIVA)**
 ☞ **Protección: Dexrazoxano**
- **Vesicante**

Alquilantes

- Compuestos muy reactivos que forman uniones covalente con el ADN, lesionándolo gravemente.
- **Ciclofosfamida**
 - Mostaza nitrogenada.
 - **No específico del ciclo celular**
 - Profármaco.
 - Vías: v.o.; i.v.
 - **Amplio espectro**

- **Cistitis hemorrágica**
 - **Protección: Mesna**
 - **↑ Agua**

Complejos de platino

- Cisplatino
 - Ciclo específico (no específicos de fase)
 - Vía i.v.
 - Tumores sólidos: testículos y ovario

- Nefrotóxico. Ototoxicidad
- Mielotoxicidad es baja

Inhibidores de la mitosis

Alcaloides de la vinca:

- ◆ **Vincristina**
- ◆ Vinblastina
- ◆ Vindesina



Vinca Rosea

- Específicos de fase M (detienen la mitosis)
- Amplio espectro.
- No deprime la médula ósea (vincristina)
- Vía i.v.

- Neuropatía periférica
 - Alteraciones sensitivas (parestesias)
 - Debilidad muscular
 - Ileo paralítico
- **Vesicante**

Inhibidores de la mitosis



Taxus brevifolia

Taxoides:

◆ Paclitaxel (Taxol)

- ◆ *Gran interés:* ovario, mama (metastásico), pulmón, cabeza y cuello, próstata...
- ◆ I.V.

- **Neuropatía periférica**
- **Bradycardia**
- **Reacciones de hipersensibilidad graves**

5. PLAN DE CUIDADOS.



MANIPULACIÓN DE CITOTÓXICOS Y ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA RAM

MANIPULACIÓN DE CITOTÓXICOS Y ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA.



PROTECCIÓN



PACIENTE

PROFESIONAL
DE LA
SALUD

MEDIO
AMBIENTE



EXTRAVASACIÓN

Consultar bibliografía

No deben manejar citotóxicos..

- Mujeres en estado de gestación o que estén planteando un embarazo
- Madres en periodo de lactancia
- Madres de hijos con malformaciones congénitas o historias de abortos
- Personal con historia de alergias
- Tratamientos previos con citotóxicos
- Quienes trabajan habitualmente con radiaciones ionizantes (por el efecto sinérgico) así como con cualquier proceso infeccioso o con heridas en las manos.

Evaluación y seguimiento de las RAM

- Vigilar fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$)
- Exploración bucal
- Analítica sanguínea
- Medidas de aislamiento y asepsia estrictas
- Antibióticos de AE
- ¿Algún fármaco que estimule la producción de neutrófilos o de hematíes?
- Prevención hemorragias.
- Transfusiones (plaquetas, hematíes o sangre completa...)
- Antieméticos
- Intervención dietética - soporte nutricional
- Tratamiento dolor
- Evitar exposición solar
- Aumentar la ingesta de agua
- Dar información...

Consultar bibliografía

Extravasación: ivesicantes!



- No vesicantes
- Irritantes
- Vesicantes

Consultar bibliografía

- ✓ Ausencia de retorno venoso
- ✓ Signos y síntomas locales
 - Dolor, ardor, prurito, edema, sensación de frío o calor...

Prevención extravasación

- La administración debe ser efectuada por personal especializado.
- Utilizar catéteres periféricos de diámetro pequeño, preferiblemente cánulas de plástico o teflón. Evitar las agujas metálicas (tipo palomita). Emplear catéteres centrales: tratamientos prolongados, infusión continua, acceso venoso difícil o administración fármacos vesicantes.
- Elección correcta del lugar de venopunción.
- Antes y durante la infusión debe comprobarse la presencia de retorno venoso.
- El orden de administración, por falta de consenso, será elegido por cada centro.

- Lavar la vena antes y después de la administración de cada dosis de citostático.
- Utilizar bombas de perfusión sólo en administración central; no emplearlas al administrar vesicantes o irritantes por vía periférica.
- Observar frecuentemente la vía durante la administración.
- El paciente debe comunicar al médico y/o enfermera todo síntoma anómalo que aparezca durante la administración.

Bibliografía en relación a los cuidados enfermeros

- Lucendo AJ, Polo L. Administración de quimioterapia intravenosa en el paciente oncológico. Enfermería Clínica 2003;13:66-72
- <http://www.msc.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/Agentescitostaticos.pdf>
- <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/MPCITOSCOMPLETO.pdf>
- http://www.combino-pharm.es/upload/publicaciones/MONOGRAFIA_CITOSTATICOS.pdf
- <http://www.amgen.es/home.asp>