



División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Título de investigación

**Evaluación de la toxicidad de fármacos antidiana en el
tratamiento de tumores sólidos**

Proyecto genérico:

Evaluación de productos relacionados con la salud

Etapas:

Evaluación fármaco toxicológica de compuestos activos

Alumna(o):

Castellanos Pérez Gladis

Matricula:

2153062770

Vo. Bo. De los asesores respecto a los contenidos académicos

Dr. Luis Alfonso Moreno Rocha

Asesor

No. Económico: 35135

EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DE FÁRMACOS ANTIDIANA UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES SOLIDOS

Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, CP 04960 México City, México.
Gladis castellanos Pérez

RESUMEN: Los fármacos antidiana son una nueva familia de agentes diseñados para bloquear o inactivar químicamente a la molécula diana identificada con el objetivo de destruir la célula cancerosa o impedir su crecimiento, son fundamentalmente anticuerpos monoclonales o moléculas pequeñas diseñados contra una diana específica que actúa contra el tumor a distintos niveles. Según estos diferentes lugares podemos subclasificar estos fármacos en inhibidores de: 1) proteínas de membrana, cara externa o interna; como trastuzumab, lapatinib, erlotinib, cetuximab, panitumumab, imatinib, sunitinib y sorafenib; 2) matriz extracelular; como bevacizumab; 3) vías de transducción de señales; como tensirolimus y everolimus; 4) vías de supervivencia celular; y 5) proteosoma. Como bortezomib. En comparación con la quimioterapia convencional, estos fármacos son más específicos y generan menos efectos secundarios asociados con la quimioterapia, aun así, su espectro de toxicidad, el rango de gravedad de ésta y los posibles efectos adversos derivados de un uso prolongado de los mismos aún permanece en estudio, presentado la mayoría de los pacientes problemas en la piel, el cabello, las uñas o los ojos. La toxicidad asociada al tratamiento quimioterápico es un aspecto muy importante ya que producen gran temor en los pacientes, aunque en la mayoría de los casos son más soportables de lo esperado.

Palabras Clave: Fármacos antidiana, toxicidad farmacológica, toxicidad, dianas terapéuticas, quimioterapia, terapias dirigidas, tratamientos oncológicos, tumores sólidos.

ABSTRACT: Anti-target drugs are a new family of agents designed to chemically block or inactivate the identified target molecule with the aim of destroying the cancer cell or preventing its growth. They are essentially monoclonal antibodies or small molecules designed against a specific target that acts against the tumor. at different levels. According to these different places, we can subclassify these drugs into inhibitors of: 1) membrane proteins, external or internal face; such as trastuzumab, lapatinib, erlotinib, cetuximab, panitumumab, imatinib, sunitinib and sorafenib; 2) extracellular matrix; as bevacizumab; 3) signal transduction pathways; such as tensirolimus and everolimus; 4) cell survival pathways; and 5) proteasome. Like bortezomib. Compared to conventional chemotherapy, these drugs are more specific and generate fewer

chemotherapy-associated side effects, even so their spectrum of toxicity, their range of severity and the possible adverse effects derived from their prolonged use still remain. Under study, most patients presented with skin, hair, nail, or eye problems. The toxicity associated with chemotherapy treatment is a very important aspect since they produce great fear in patients, although in most cases they are more bearable than expected.

Keywords: Anti-drug, pharmacological toxicity, toxicity, therapeutic targets, chemotherapy, targeted therapies, cancer treatments, solid

INTRODUCCIÓN

La terapia contra el cáncer ha experimentado importantes avances que se ha producido con una velocidad inusitada. El arsenal terapéutico se ha producido con una velocidad inusitada. El arsenal terapéutico se ha intensificado en eficacia contando con los citostáticos o lo que se conoce comúnmente como "quimioterapia", fármacos de diferentes mecanismos de acción que inducen a la apoptosis o muerte celular, pero de su escasa especificidad para atacar exclusivamente la célula tumoral, afectando también a células sanas (*Hernández A; 2016*)

Esto ha ampliado el horizonte tanto en el momento del diagnóstico y clasificación de cada paciente con cáncer como en el enfoque terapéutico de cada caso. (*Sánchez I.M, Resano P.M.*).

Los llamados agentes antidiana (AAD) constituyen una nueva familia de agentes diseñados a partir de conocer la estructura química de una molécula. Son fármacos diseñados para bloquear o inactivar químicamente a la molécula diana identificada con el objetivo de destruir la célula cancerosa o de impedir su crecimiento. (*Grau J. J et.al; 2011*).

Los AAD son fundamentalmente anticuerpos monoclonales o moléculas pequeñas diseñados contra una diana específica que actúan contra el tumor a distintos niveles (fig. 1). A nivel de membrana tendríamos fármacos contra el receptor en la vertiente extracelular con los anticuerpos monoclonales y la vertiente intracelular con los inhibidores de la tirosin-cinasa. A nivel intracelular con inhibidores de la señalización, con inhibidores del ciclo celular, con inhibidores de la actividad cinasa de múltiples proteínas o con inhibidores del proteosoma. A nivel del entorno tumoral, con fármacos antiangiogénicos y contra proteínas de la matriz extracelular, ya que un tumor se compone de células tumorales, pero también de vasos, fibroblastos y células inmunitarias. (*Hanahan D, Weinberg RA; 2000*).

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Se realizó una revisión sistemática de documentos de sociedades científicas dedicadas a tratamientos oncológicos, así como de revisiones sistemáticas y estudios científicos.

Estrategia de búsqueda: En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda en Google de documentos publicados por diferentes sociedades y asociaciones profesionales tanto en México como en el contexto internacional sobre toxicidad de fármacos antitumorales en tratamientos oncológicos. Esta búsqueda se realizó tanto en español como en inglés. Posteriormente se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas de literatura científica en la base de datos de google Scholar, mediante la ecuación de búsqueda: Toxicidad de fármacos antitumorales en tumores sólidos, y utilizando palabras clave como: Fármacos antitumorales, toxicidad, dianas terapéuticas, quimioterapia, terapias oncológicas.

Los artículos se identificaron a partir de recursos electrónicos como PubMed, Springer Link, Elsevier y Nature, publicados entre los años 2000-2021 haciendo uso de los operadores booleanos AND y OR, e incluyendo artículos tanto en inglés como en español.

Se analizaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios potencialmente incluíbles para la revisión. Estos artículos fueron localizados en google scholar.

Extracción de datos: Para proceder a la selección de datos se revisaron los abstracts y en el caso necesario los artículos completos con el fin de decidir si la información que contenían dichos artículos estaba o no relacionada con nuestro objetivo.

De las revisiones sistemáticas se extrajo información sobre autoría, año, finalidad, fuentes de información, y conclusiones. De los artículos originales se extrajo información sobre autoría, revista en la que estaba publicado y año de publicación, país donde se realizó el estudio, tipo de estudio, sujetos y origen, medida de resultado, y conclusiones.

DESARROLLO

Toxicidad de los nuevos fármacos antitumorales

La toxicidad sistémica son los efectos provocados por la absorción y distribución de una sustancia que afecta a todo el organismo en lugar de una zona (local) específica, es decir, a una zona alejada del punto de entrada. La mayoría de las sustancias químicas que producen toxicidad sistémica no provocan un grado similar de toxicidad en todos los órganos, si no que suelen causar una mayor toxicidad en uno o dos órganos. Estos órganos reciben el nombre de órganos objetivo de la toxicidad de esa sustancia química (toolbox).

Los fármacos antitumorales actúan en blancos moleculares específicos que están asociados con el cáncer, mientras que la mayoría de las quimioterapias regulares actúan en todas las células que se dividen con rapidez; normales y cancerosas. (Cai J, Ma H, Huang F, et al; 2013)

Sin embargo, a pesar de la gran selectividad de estos fármacos antidiaria emergen una serie de efectos colaterales a veces impredecibles. (Blasco A; Caballero C, 2019).

Según su actividad sobre la célula cancerosa, podemos diferenciar los medicamentos que tienen actividad citotóxica y, por tanto, se basan en la reducción del tamaño del tumor, y los citostáticos, que son aquellos que frenan el crecimiento tumoral y consiguen prolongar la supervivencia global (SG) del paciente sin conseguir una reducción del tamaño tumoral. (Grau J.J et.al 2011)



Figura 1. Lugares de acción en la célula de la quimioterapia clásica y de los fármacos antidiaria. COX-2: ciclooxigenasa-2; MAPK: mitogen-activated protein kinase; mTOR: mammalian target of rapamycin; RAF: cinasa serina/treonina; Ras: rat sarcoma protein.

A continuación, vamos a enumerar los fármacos antidiaria incluidos en clínica para tratamiento de tumores sólidos, y la toxicidad que presenta cada fármaco según el lugar principal donde actúan a nivel celular o extracelular, siguiendo el esquema de la figura 1. (tabla 1).

Nombre medico	Nombre comercial	Lugar de acción	Diana	Indicación neoplásica solida
Trastuzumab	Herceptin	Membrana exterior	Receptor HER2	Mama cerb2: 3+ y por FISH en M1 tras adriamicina o taxanos.
Lapatinib	Tikerb	Membrana	HER1 Y HER2	Mama cerb2: 3+ y por FISH en M1 tras adriamicina o taxanos tras trastuzumab y asociado a capecitabina
Cetuximab	Erbitux	Membrana	EGFR	Colorrectal M1 con gen <i>k-ras</i> no mutado

Erlotinib	Tarceva	Membrana interna	Tirosin-cinasa	Pulmón avanzado no microcítico tras fracasos de quimioterapia
Imatinib	Glivec	Membrana interna	Tirosin-cinasa	Tumores de estroma gastrointestinal avanzados c-kit (CD-117) positivos, dermatofibrosarcoma protuberans no quirúrgico
Sunitinb	Sutent	Membrana	Tirosin-Cinasa, C-kit, PDGFR, VEGFR	Tumores de estroma gastrointestinal avanzados c-kit (CD 117) tras imatinib
Sorafenib	Nexavar	Membrana y endotelio bascular	VEGFR, c-kit RAF-Cinasa, otros	Riñón avanzado tras interferón o interleucina. Hepatocarcinoma avanzado
Bevacisumab	Avastin	Endotelio de neovasos	VEGF	Riñón avanzado tras nefrectomía con interferón. Pulmón avanzado no escamoso con cisplatino
Tensirolimus	Torisel	Citoplasma	mTOR	Riñón avanzado de mal pronóstico. Riñón tras fracaso de primera línea
Everolimus	Afinitor	Citoplasma	mTOR	Riñón avanzado de mal pronóstico. Riñón tras fracaso de primera línea
Bortezomib	Velcade	Citoplasma	Proteosoma	Mieloma múltiple con/sin melfalán-prednisona

Tabla 1.- Resumen de indicaciones de antineoplásicos antidiaria

Agentes que actúan en la membrana

El receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) consta de un conjunto de proteínas de membrana con actividad tirosin-cinasa. La familia se compone de 4 receptores: ErbB1/EGFR, ErbB2/ HER2, ErbB3/HER3 y ErbB4/HER4 (HER = human epidermal receptor). El EGFR se activa por ligandos específicos que se unen al dominio extracelular del receptor e inducen así una dimerización de dos receptores, consiguiendo una activación del dominio intracelular que ocasiona una fosforilación y una activación de una señal. Esta activación inicia una transmisión en cascada de señales a lo largo del citoplasma celular para llegar al núcleo e inducir la proliferación celular. (Ciardiello F, Tortora G. 2008)

Trastuzumab

ErbB2/HER2 es el receptor de una glucoproteína transmembrana que se amplifica aproximadamente en el 15-30% de los cánceres de mama. El anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor HER2, es trastuzumab.

Los efectos más frecuentes asociados al tratamiento con trastuzumab son:

➤ **Cardiotoxicidad:**

La incidencia de cardiotoxicidad por trastuzumab varia de 3-7% si se utiliza como agente único o hasta 27% durante el manejo combinado. (*Piccart MJ et. al; 2005*)

La incidencia de disfunción ventricular izquierda en pacientes que reciben este anticuerpo monoclonal se incrementa también en pacientes ancianos, con enfermedad cardiovascular previa, con antecedente de quimioterapia y radioterapia previa. Los efectos cardiovasculares han disminuido progresivamente en los estudios recientes dado que hay mejor monitoreo, tanto antes como después del tratamiento, y se evita el uso en combinación con antraciclinas. Por otro lado, es importante destacar que la disfunción cardíaca mediada por trastuzumab es reversible al suspender la medicación, con recuperación casi completa de la fracción de eyección en aproximadamente 1-5 años, convirtiéndose en una diferencia importante con respecto a la toxicidad mediada por antraciclinas. (*Navarrete S. et. al; 2011*).

➤ **Reacciones infusionales**

Durante la primera infusión de Trastuzumab, en el 40 % de las pacientes, aparece una reacción consistente en fiebre y escalofríos, también pueden aparecer durante la reacción infusional, náuseas, vómitos, dolor (habitualmente en la zona tumoral, rigidez, cefalea, disnea, rash y astenia. (*Blasco A, Caballero C; 2019*)

➤ **Toxicidad pulmonar:**

La incidencia de neumonitis inducida por trastuzumab se estima en un 0.4 a 0.6 %, esta neumonitis puede presentarse con una progresión rápida de infiltrados pulmonares y fallo respiratorio tras haber recibido la primera dosis de trastuzumab o después de 6 semanas de tratamiento. La mortalidad de esta complicación se sitúa en torno al 0.1%. (*Blasco A, Caballero C; 2019*).

Lapanitib

Lapanitib es una molécula pequeña de administración oral que inhibe HER1 Y HER2 de forma reversible. Se puede considerar que es un agente multidiaria por actuar sobre al menos dos proteínas de membrana. En el tratamiento del cáncer de mama avanzado/metastásico está autorizado su uso junto con capecitabina, letrozol y

trastuzumab. Entre sus efectos adversos más comunes se encuentran diarrea, náuseas, astenia o rash cutáneo. De igual modo, se ha descrito un aumento en la incidencia de alteraciones hepáticas en pacientes en tratamiento con lapatinib, desde elevaciones en los niveles de transaminasas hasta toxicidad hepática grave en un porcentaje reducido de casos. Sin embargo, generalmente se trata de alteraciones transitorias, que revierten tras la suspensión del tratamiento. (*Duckett DR, Cameron MD. 2010*)

Cetuximab

Cetuximab está indicado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de carcinoma de colon metastásico resistente a quimioterapia convencional que exprese EGFR con gen *k-ras* de tipo natural y carcinoma epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado, en combinación con radioterapia o en combinación con platinos en enfermedad metastásica o recurrente. (*Karapetis S. et. al 2008*).

Su diana específica es el dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que es una glucoproteína transmembrana de la familia tirosin-cinasa que se expresa en muchos tejidos del organismo humano y controla la multiplicación y la proliferación celular. Pero en una gran variedad de tumores sólidos el EGFR está sobre expresado o desregulado, incluyendo cánceres intestinales (65-75%), y esto se correlaciona con un incremento en la metástasis, reducción de la supervivencia y mal pronóstico. (*Rodriguez E. et. al 2011*).

El cetuximab se asocia con una gran variedad de efectos adversos dermatológicos de alta prevalencia. Este receptor también se expresa en la lámina basal de la epidermis, donde estimula el crecimiento de la misma, inhibe la diferenciación y acelera la cicatrización de las heridas. El bloqueo por parte del anticuerpo en células de la epidermis lleva a reacciones adversas como erupciones acneiformes, alteraciones del cuero cabelludo y crecimiento del pelo, trastornos ungueales y oculares, xerosis y prurito. Los efectos cutáneos presentan una elevada frecuencia de aparición y suponen importantes consecuencias relacionadas con la salud psicosocial y física del paciente. Más del 80% de los pacientes presentan erupción acneiforme y un tercio requiere algún tipo de intervención. (*Melosky B. et.al 2009*). Hasta en un 15% pueden llegar a ser graves. Este efecto aparece en las 3 primeras semanas de tratamiento y es dependiente de la dosis. Otras reacciones adversas comunes son diarrea, hipomagnesemia y aumento de los niveles de las enzimas hepáticas. Otras reacciones más graves, pero no frecuentes, son las reacciones de hipersensibilidad y la toxicidad pulmonar. (*Rodriguez E. et.al 2011*).

Erlotinib

El erlotinib actúa inhibiendo la fosforilación de la tirosin-cinasa en la cara interna de la membrana celular. Se trata de inhibidores intracitoplásmicos, que actúan a nivel de la unión del ATP. Inhibiéndola, se impide la fosforilación del sustrato y con ello, se previene la activación del receptor y toda la cascada de señales de transmisión que le siguen, evitando así la proliferación celular.

Erlotinib está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico tras fallo, al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior. (Moore MJ; et al; 2007)

Erlotinib produce efectos adversos a nivel cutáneo, ya que se utiliza en la dosis máxima tolerada. (Kurokawa K. Endo M; 2005). La erupción acneiforme es efecto adverso más frecuente que presenta.

Un estudio realizado con 485 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con erlotinib, el 75 % de los pacientes presentó una erupción, que en el 6 % de los casos precisó reducción de dosis y en el 1 % obligó a suspender el tratamiento. (Pitarch G; et. al; 2008).

Imatinib

Imatinib es un inhibidor del receptor tirosin-cinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de células troncales, c-kit (*cell tyrosin kinase*), e inhibe los procesos celulares mediados por estos factores.

Esta indicado en el tratamiento de pacientes adultos con: 1) tumores del estroma gastrointestinal malignos (GIST) no resecables y/o metastásico c-kit (CD-117) positivos; 2) pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y 3 pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no puedan operarse. (Judson I, Demetri G.2007)

Es generalmente bien tolerado, sin embargo, ha sido asociado con náuseas, vómito, diarrea, dispepsia, retención de líquidos, edema, rash, despigmentación, hepatotoxicidad, hemorragia y toxicidad hematológica (anemia, neutropenia y trombocitopenia). Las complicaciones respiratorias como disnea y tos se presentan en 7 a 10 % y 10% a 14 % de los pacientes, respectivamente. Otras complicaciones más graves asociadas a este medicamento son el derrame pleural secundario a retención hídrica y la neumonitis intersticial. (Carrillo R. Morales N. 2009)

Sunitinib

Es un potente agente multidiaria que se administra por vía oral. Tiene una alta actividad para inhibir la tirosin-cinasa de la porción intracelular de la proteína c-kit, pero también de receptores de membrana de factor de crecimiento de plaquetas (PDGFR) y del endotelio vascular (VEGFR), así como de otras proteínas.

Está indicado para el tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastásicos de GIST después del fracaso al tratamiento con Imatinib debido a resistencia o intolerancia. Se ha demostrado que cuando aparecen resistencias secundarias a Imatinib pueden observarse respuestas con sunitinib. También está indicado para el tratamiento del cáncer de células renales avanzado y/o metastásico cuando han fracasado tratamientos locales.

Las reacciones adversas más graves asociadas a sunitinib, algunas de ellas con desenlace mortal, son insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar, perforación gastrointestinal y hemorragias (por ejemplo, hemorragia del tracto respiratorio, gastrointestinal, tumoral, del tracto urinario y cerebral). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por al menos el 20% de los pacientes) incluyen: disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones

gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos), decoloración de la piel y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Estos síntomas pueden disminuir a medida que el tratamiento continúa.

Sorafenib

Sorafenib es un inhibidor multikinasa, aprobado por la FDA para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado y carcinoma hepatocelular. Se administra por vía oral y su vida media es de 25-48 h. Inhibe múltiples tirosín-quinasas, incluyendo la familia del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptor del factor de crecimiento de las células madre (c-KIT), tirosin-quinasa *Fms-like* (FLT3), el receptor del factor neurotrófico derivado de células gliales codificado por el protooncogén ret (RET) y también inhibe cinasas RAF (RAF-1 y B-RAF). (Lacouture M. E. , et al; 2008)

Aproximadamente el 90% de los pacientes tratados con sorafenib van a experimentar efectos adversos cutáneos. Hasta la fecha se han publicado 5 principales series evaluando los efectos adversos cutáneos en pacientes tratados con sorafenib.

Bevacizumab

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal anti-VEGF recombinante humanizado (93% humano, 7% murino), disponible desde el año 2005 para el tratamiento del carcinoma colorrectal, de mama, no microcítico de pulmón, carcinoma de células renales, cáncer de ovario y trompas de falopio o peritoneal primario, en asociación con otros agentes antineoplásicos. (Wozel G, Sticherling M, Schön MP; 2010). Se administra en infusión intravenosa y ejerce su efecto antiangiogénico a través de su unión a todas las isoformas del VEGF, dando lugar a una disminución en el número de las células endoteliales y del número de los microcapilares en el tejido tumoral, así como a la disminución de la permeabilidad vascular. (Braghioli M.I, Sabbaga j, Hoff P.M; 2012),

Bevacizumab es un fármaco altamente tóxico. Al ser un potente antiangiogénico, puede producir perforaciones agudas gástricas. También puede abrir o perforar fístulas entéricas en estos pacientes o puede retrasar la cicatrización tras la cirugía. Puede producir hipertensión arterial e incluso crisis hipertensivas, por lo que deberá controlarse la presión arterial en estos pacientes y tener bien regulado un tratamiento antihipertensivo. Otros efectos secundarios menos frecuentes pero importantes son leucoencefalopatía posterior transitoria, proteinuria, trombosis arterial o venosa, hemorragias internas, o incluso neutropenias en general poco marcadas.

Muchos de los efectos adversos de los fármacos antiangiogénicos son similares a los quimioterápicos clásicos. En la tabla 2 se muestran las reacciones cutáneas adversas más específicas de los fármacos antiangiogénicos.

Fármaco	Efectos secundarios	Frecuencia según series
	Reacción mano-pie	21-93 %

Sorafenib	Hemorragias subungueales en astilla	70%
	Erupción eritematosa facial y en el cuero cabelludo	63%
	Disestesia de cuero cabelludo	49%
	Alopecia	4-57%
	<i>Rash</i> cutáneo	15-80%
	Prurito	4-32%
	Xerosis	6-27%
	Hiperqueratosis folicular espinosa	21%
	Neoplasias cutáneas y lesiones precancerosas.	Más de 50 casos
Sunitibib	Edema facial	24-50%
	Estomatitis	36%
	Reacción mano-pie	19-36%
	Decoloración amarillenta de la piel	17-30%
	Hemorragias subungueales en astilla	10-25%
	Xerosis	21%
	<i>Rash</i> cutáneo	13-4%
	Cambio color pelo	10-13%
	Alopecia	6-12%
	Alteraciones en zona genital	12.5%
Bevacizumab	<i>Rash</i> cutáneo	19-46%
	Retraso en la cicatrización de heridas	13%

Tabla 2. Resumen de los efectos secundarios cutáneos más frecuentes de los fármacos inhibidores de la angiogénesis.

Inhibidores de vías de transducción

En el citoplasma de las células normales y neoplásicas se encuentra una proteína denominada mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos) que contiene serina/treonina cinasa y que es un regulador central del metabolismo y la reproducción celular. Su capacidad reguladora puede afectar a la angiogénesis, duplicación celular, captación y utilización de nutrientes, así como de su metabolismo. En células tumorales puede estar activa de forma desmesurada. Por lo cual un fármaco capaz de inhibir mTOR podría tener efecto antitumoral. (Grau J. J et.al 2011)

Temsirolimus

Temsirolimus es un inhibidor selectivo de mTOR. Se une a una proteína intracelular (FKBP-12), y el complejo proteína-temsirolimus se une e inhibe la actividad de mTOR, que controla la división celular. La inhibición de la actividad de mTOR provoca la detención del ciclo de división celular de las células tumorales tratadas en G1 por la interrupción selectiva de la

traducción de ciertas proteínas reguladoras del ciclo celular. Temsirolimus también inhibe el desarrollo de vasos sanguíneos.

Se usa en el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado.

Temsirolimus ha sido evaluado en un estudio en fase III en 626 pacientes de cáncer renal avanzado de mal pronóstico. En dicho estudio se comparó temsirolimus (25 mg i.v. semanal), IFN (hasta 18 MU, subcutáneo tres veces por semana) y temsirolimus (15 mg i.v. semanal) más IFN (6 MU tres veces por semana). (tabla 3)

Resultados de seguridad (en % pacientes)						
Efecto adverso	Interferón (N=200)		Temsirolimus (N=208)		IFN + tems (N=208)	
	Todos	Grado 3-4	Todos	Grado 3-4	Todos	Grado 3-4
Astenia	64	26	51	11	62	28
Rash	6	0	47	4	21	1
Anemia	42	22	45	20	61	38
Náuseas	41	4	37	2	40	3
Anorexia	44	4	32	3	38	8
Dolor	16	2	28	5	20	6
Disnea	24	6	28	9	26	10
Hiperlipemia	14	1	27	3	38	8
Infección	14	4	27	5	34	11
Diarrea	20	2	27	1	27	5
Edema periférico	8	0	27	2	16	0
Hiperglucemia	11	2	26	11	17	6
Tos	14	0	26	1	23	2
Hipercolesterolemia	4	0	24	1	26	2
Estomatitis	4	0	20	1	21	5
Trombocitopenia	8	0	14	1	38	9

Tabla 3. Resultado de estudio en fase III en 626 pacientes de cáncer renal avanzado de mal pronóstico

*No se incluyen los pacientes randomizados pero que no recibieron tratamiento (7 en el grupo de IFN, 1 en el de temsirolimus y 2 en la terapia combinada)

Las reacciones adversas más frecuentes con temsirolimus fueron anemia, náuseas, exantema, anorexia, edema y astenia. Los efectos adversos grado 3 o 4 más frecuentes con temsirolimus fueron (comparados con interferón) anemia (19.7% vs 21.5%), astenia (11.1% vs 26%) e hiperglucemia (10.6% vs 1.5%). Además de la hiperglucemia también fueron más frecuentes en el grupo de temsirolimus hipofosfatemia (5.3% vs 0.5%) e hipokalemia (3.45% vs 0%). Las reacciones adversas más graves observadas con temsirolimus fueron reacciones de hipersensibilidad, hiperglucemia/intolerancia a la glucosa, infecciones, neumopatía intersticial, hiperlipemia, hemorragia intracerebral, insuficiencia renal, perforación intestinal y complicación en la curación de heridas. En un 4.8% de los pacientes se observó reacción alérgica tras la infusión de temsirolimus, aunque en la mayoría de los casos fue de bajo grado. (Hudes G et al.2007)

Everolimus

El everolimus es un inhibidor de la cinasa que inhibe la cinasa mTor, una al bloquear esta enzima, el medicamento impide la división celular y, a su vez, el crecimiento del tumor. En el contexto del cáncer avanzado, según los resultados favorables de los ensayos de fase III, everolimus está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado, tumores neuroendocrinos avanzados de origen pancreático y receptor hormonal avanzado positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 negativo. (*Grünwald V 2013*)

El perfil de seguridad está basado en datos agrupados de 2.879 pacientes tratados con everolimus en once estudios clínicos, que consisten en cinco estudios fase III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y seis estudios abiertos fase I y fase II, relacionado con las indicaciones autorizadas. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 1/10$) a partir de los datos de seguridad agrupados fueron (en orden decreciente): estomatitis, erupción, fatiga, diarrea, infecciones, náusea, disminución del apetito, anemia, disgeusia, neumonitis, edema periférico, hiperglucemia, astenia, prurito, disminución de peso, hipercolesterolemia, epistaxis, tos y cefalea. (*ficha técnica everolimus*).

Inhibidores de proteosoma: Bortezomib

Uno de los tratamientos más ingeniosos por el tipo de diana al que va dirigido es el inhibidor del proteosoma bortezomib. El proteosoma es un complejo proteínico multicatalítico localizado en el núcleo y citoplasma de las células eucariotas que se encarga de la mayoría de las proteínas intracelulares de manera específica, incluyendo proteínas cruciales para la regulación del ciclo celular programada.

Bortezomib está indicado en combinación con melfalan y prednisona en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. También está indicado como monoterapia para el tratamiento del mieloma múltiple en progresión en pacientes que han recibido previamente al menos un tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. (*Grau J. J et.al 2011*)

Una de sus principales limitaciones es un marcado riesgo de neuropatía periférica, este efecto neurotóxico se produce por diferentes mecanismos que debilitan al transporte axonal y provocan un daño inflamatorio sobre la neurona sensitiva además de otros mecanismos fisiopatogénicos como la expresión de mediadores inflamatorios del tipo de las citoquinas, entre las que destaca el factor de necrosis tumoral o la interleucina, hay que considerar la predisposición genética, los cambios en los canales iónicos y en la señalización intracelular. En consecuencia, el dolor neuropático es la principal expresión clínica de la neuropatía inducida por quimioterapia (NIQ) asociada a bortezomib. (*Expósito S, et. al; 2018*)

Un estudio realizado con un total de 22 adultos con diagnóstico de mieloma múltiple y tratados con bortezomib indicó que la neuropatía periférica seguida de la fatiga son los principales efectos secundarios que preocupan y son referidos por los participantes en el

estudio (el 78 y el 67%, respectivamente). En menor medida, otros efectos adversos pueden ser: estreñimiento (55%), diarrea (44%), anorexia (33%), náuseas y vómitos (22%), y sudoración (11%). . (Expósito S, et. al; 2018)

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Los fármacos antidiaria son una familia de nuevos fármacos antineoplásicos, en general son anticuerpos monoclonales o moléculas pequeñas que actúan en uno o varios lugares, pero casi siempre actúan fuera del núcleo celular, el objetivo de estos fármacos es bloquear moléculas específicas de las células cancerosas para retardar o detener el crecimiento del cáncer, por lo tanto, son agentes citostáticos, a diferencia de la quimioterapia clásica que suele ser citotóxica.

En comparación con la quimioterapia clásica estos fármacos son más específicos y generan menos efectos secundarios, sin embargo se ha descrito en la literatura numerosas reacciones adversas inducidas por los fármacos antidiaria (inhibidores anti-EGFR, antimultiquinasas, anti-mTOR o inmunoterapia) con diversos grados de frecuencia y gravedad, los efectos secundarios más comunes que se ven en los fármacos antidiaria son problemas de la piel, irritación en forma de acné, piel reseca, cambios en las uñas, decoloración del pelo, problemas con la coagulación de la sangre y curación de heridas presión arterial alta, perforación gastrointestinal (un efecto secundario poco común de algunas fármacos antidiaria).

Aunque estas complicaciones raramente son fatales, es importante reconocerlas para un adecuado manejo del paciente ya que pueden dar lugar a una significativa morbilidad, desfiguración cosmética y angustia. Además, el correcto tratamiento de la toxicidad puede permitir la administración de los fármacos antineoplásicos durante un periodo de tiempo adecuado y a una dosis óptima, puesto que la aparición de esta complicación puede limitar la dosis de los fármacos, comprometiendo su eficacia.

El manejo correcto de la toxicidad asociada a los agentes antineoplásicos es necesario para la administración adecuada del fármaco seleccionado y para mejorar la calidad de vida y los resultados clínicos del paciente.

Bibliografía:

1. Ale A, Bruna J, Navarro X, (2014) Neurotoxicidad inducida por inhibidores del proteasoma antineoplásico Neurotoxicología, 43, pp. 28
2. Asociación Española contra el Cáncer (AECC 2015) [consultado el 14 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/mielomamultiple/Paginas/incidencia.aspx>

3. Blasco A, Caballero C; (2019) Toxicidad de los tratamientos oncológicos, Sociedad Española de Oncología Médica. Toolbox
4. Blasco A, Caballero C; (2019) Toxicidad de los tratamientos oncológicos, Sociedad Española de Oncología Médica. Toolbox
5. Braghioli M.I, Sabbaga j, Hoff P.M; (2012), Bevacizumab: Overview of the literatura, Expert Rev Anticancer Ther, 12 pp. 567-580
6. Cai J, Ma H, Huang F, et al. (2013) Correlation of bevacizumab-induced hypertension and outcomes of metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*.
7. Carrillo R. Morales N. (2009) Toxicidad Pulmonar Inducida Por Imatinib; Caso Clínico, Departamento de Medicina Interna, Fundación Clínica Médica Sur. México.
8. Ciardiello F, Tortora G. (2008) EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*.
9. D. Chu, M.E. Lacouture, T. Fillos, S. Wu (2008), Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: A systematic review and meta-analysis *Acta Oncol*, 47 (2008), pp. 176-186
10. Duckett DR, Cameron MD. (2010) Metabolism considerations for kinase inhibitors in cancer treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*.
11. Expósito S, et. al, (2018) Dolor neuropático en pacientes oncológicos tratados con bortezomib, *Neurología*, Volumen 33, Número 1, Páginas 28-34
12. Grau J. J et. al (2011) Nuevos fármacos antineoplásicos antidiaria. Indicaciones clínicas en el tratamiento de tumores sólidos, *ELSEVIER DOYMA*, 137(8):370–376.
13. Grünwald V (2013) Manejo practico de las toxicidades relacionadas con everulimus en pacientes con tumores sólidos avanzados, Karger.
14. Hanahan D, Weinberg RA. (2000) The hallmarks of cancer. *Cell.*;100:57–70
15. Hudes G et al. (2007) Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* ; 356: 2271-81
16. Judson I, Demetri G. (2007) Advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Ann Oncol*.
17. Karapetis S. et. al (2008) K-ras Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*; 359 pp. 1757-65. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0804385>.
18. Kurokawa K. Endo M. (2005) Purpuric drug eruption possibly due to gefitinib: *Int J Dermatol*.

19. Lacouture M. E. , *et al*; (2008) Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib, *Oncologist*, 13 pp. 1001-1011
20. Livne D, *et. al*;(2014). Experience with sunitinib treatment for metastatic renal cell carcinoma in a large cohort of Israeli patients: outcome and associated factors. *Isr Med Assoc J*.
21. Lluch Hernández, Ana. (2016). Nuevos retos en el tratamiento y la investigación del cáncer de mama. *Medicina y Seguridad del Trabajo*, 62 (Supl. extra), 113-115. Recuperado en 14 de septiembre de 2021, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2016000400012&lng=es&tlng=es.
22. Melosky B. *et. al* (2009) Management of skin rash during EGFR targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian
23. Moore MJ; *et al*; (2007) Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*
24. Navarrete S. *et. al*; (2011); Cardiotoxicidad por quimioterapia, un enfoque práctico para el clínico; *Insuficiencia cardiaca* vol. 6 pp. 131-143.
25. Piccart MJ, *et al*; (2005) Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*.
26. Pitarch G; *et. al*; (2008). Efectos Cutaneos Adversos Causados Por Erlotinib, *AEDV*, Vol 99. Num. 1 pp 54-60
27. Rodriguez E. *et. al* (2011); Cutaneous toxicity associated with cetuximab treatment in metastatic colorectal cancer. *ELSEVIER*; Vol. 35 Num. 3 pp. 114-120.
28. Romero E. *et. al*; (2016); Toxicidad hepática con cáncer de mama metastasico HER-2(+) en tratamiento con capecitabina y lapatitib; *unidad de Gestión Clínica de Oncología Médica*; Sevilla
29. Sanches I.M, Rosano M.P, *Quimioterapia, Nuevas Terapias Dlna*; recuperado en 24 de noviembre de 2021, de: https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/monogxix_11_quimioterapia.pdf
30. Schmidinger M, *et al*. (2008) Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 26:5204–12

31. Segaert S. et. al: (2005) The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies; JDDG., 3 pp. 599-606
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1610-0387.2005.05058>
32. Wozel G, Sticherling M, Schön MP;(2010). Cutaneous side effects of inhibition of VEGF signal transduction; J Dtsch Dermatol Ges, 8, pp. 243-249