



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

**AGENTES ALQUILANTES PLATINADOS PARA
EL TRATAMIENTO DEL CANCER**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

JUAN MANUEL VAZQUEZ OLIVARES

ASESOR: Q.F.I. LETICIA ZUÑIGA RAMIREZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
 P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

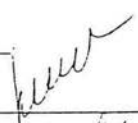
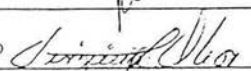
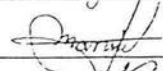
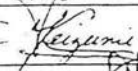

Agentes Alquilantes Platinados para el tratamiento del Cáncer.

que presenta el pasante: Juan Manuel Vázquez Olivares
 con número de cuenta: 8041252-0 para obtener el título de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 1 de Julio de 2003

| | | |
|------------------|--|---|
| PRESIDENTE | <u>Q.F. I. Leticia Zúñiga Ramírez</u> |  |
| VOCAL | <u>Q.F.B. Ma. Virginia Oliva Arellano</u> |  |
| SECRETARIO | <u>Q.F.B. Marina L. Morales Galicia</u> |  |
| PRIMER SUPLENTE | <u>Q.F.I. Guadalupe Koizumi Castro</u> |  |
| SEGUNDO SUPLENTE | <u>M. en F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy</u> |  |

Dedicatorias

*A mis padres Josefina y Andrés por su
cariño y apoyo incondicional...*

*A mis hermanos Agustín, Lucía, Andrés, Raúl y Eduardo
por sus consejos y paciencia...*

*Para Alicia Reyes Hernández por todo el amor y
cariño que me dio durante tanto tiempo...*

*Para Karla Gabriela (q. e. p. d) por todo
el amor incondicional que dio....*

Agradecimientos:

*La amistad es algo que no se olvida y siempre
se mantiene: A mis amigos Juan Manuel, Ricardo,
V́ctor Hugo, Juana, Martha Cecilia, Daniel, Arturo,
Flavio, Román, José Juan, Patricia, Marina,
Marco Antonio, Olivia y Raquel*

*Mi agradecimiento a la Q.F.I.
Leticia Zúñiga Ramírez por ser
la guía que hizo posible la
terminación de esta tesis.*

A la F.E.S. Cuautitlan por la formación académica...

INDICE

| CAPITULO | PAGINA |
|---|--------|
| Indice | i |
| Indice de tablas y figuras | ii |
| Abreviaturas | iii |
| 1.Introducción. | 1 |
| 2.Objetivo. | 4 |
| 3.Generalidades. | 5 |
| 3.1 Historia | 8 |
| 3.2 Uso de Fármacos Anticancerosos | 11 |
| 4.Agentes Alquilantes. | 14 |
| 4.1 Clasificación | 14 |
| 4.2 Mecanismo de Acción de Agentes Alquilantes | 16 |
| 4.3 Efectos Adversos | 17 |
| 5.Compuestos con Platino. | 20 |
| 5.1 Cisplatino | 21 |
| 5.2 Carboplatino | 29 |
| 5.3 Oxaliplatino | 32 |
| 6.Efectos Adversos o Tóxicos de los Agentes de Platino. | 38 |
| 6:1 Cisplatino | 38 |
| 6.2 Carboplatino | 41 |
| 6.3 Oxaliplatino | 44 |
| 7.Conclusiones. | 46 |
| Comentarios | 47 |
| Glosario. | 48 |
| Bibliografía. | 50 |

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1. Clasificación de fármacos anticancerosos.

TABLA 2. Tipos de toxicidad de los agentes alquilantes.

TABLA 3. Contenido de platino, cobre, zinc en riñón de ratas.

FIGURA 1. Ciclo celular y su relación con el efecto antitumoral de los fármacos.

FIGURA 2. Estructura de agentes alquilantes.

FIGURA 3. Formas activas del cisplatino.

FIGURA 4. Efectos de los agentes alquilantes platinados.

FIGURA 5. Cisplatino.

FIGURA 6. Curvas de comparación de los niveles de platino en plasma y orina.

FIGURA 7. Efectos de los agentes alquilantes bifuncionales.

FIGURA 8. Transplatino.

FIGURA 9. Posible unión de cis y transplatino.

FIGURA 10. Carboplatino.

FIGURA 11. Oxaliplatino.

ABREVIATURAS

Mt : Metalotioneina.

MTX : Metrotexato.

GpG : Guanina unida a guanina.

ApG : Adenina unida a guanina.

N7 : Nitrógeno en posición 7.

O6 : Oxígeno en posición 6.

Pt : Platino.

GpNpG : Guanina unida a nitrógeno y guanina.

GAG : Guanina-Adenina-Guanina.

GSH : Glutati3n.

TGO : Transaminasa glutámico oxalacética.

BUN : Niveles de acido úrico en sangre.

NAU : Niveles de acido úrico.

DNA : Acido desoxiribonucleico.

RNA : Acido ribonucleico.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un conjunto de padecimientos neoplásicos que ocurre en los seres humanos, en todas las edades, razas y especies animales. La frecuencia, distribución geográfica y comportamiento de tipos específicos de cáncer están relacionadas con múltiples factores que incluyen, sexo, raza, edad, predisposición genética y exposición a carcinógenos ambientales.⁷

De estos factores probablemente el último sea el más importante. Los compuestos químicos carcinógenos (en particular los del humo del tabaco), así como los colorantes azoicos, aflatoxinas, y benceno se han considerado como inductores al cáncer en los seres humanos y animales.^{8,18}

Cualquiera que sea la causa, el cáncer es básicamente una enfermedad de las células caracterizada por un cambio en los mecanismos de control que gobiernan la proliferación y la diferenciación celular.⁸

Los tratamientos anticancerosos ideales serían los que eliminaran a las células cancerosa sin lesionar los tejidos normales; este criterio se logra con pocos agentes de los que se dispone en la actualidad y el uso clínico de éstos medicamentos implica sopesar los beneficios contra la toxicidad en busca de un índice terapéutico favorable.^{3,8}

Algunos de los agentes más utilizados en la terapia de cáncer son los agentes alquilantes, estos se emplean en el tratamiento de una gran variedad de

enfermedades hemáticas malignas y tumores sólidos en la quimioterapia combinada.^{3,15}

Los principales agentes alquilantes con utilidad clínica tienen una estructura que contiene un bis-(cloroetil)-amina las de mayor utilidad son: ciclofosfamida, mecloroetamina, melfalan y clorambusil.^{5,20}

La aziridina, tiotepa y busulfán se usan en forma especial para el cáncer de ovario y la leucemia mieloide crónica respectivamente.

Los agentes alquilantes actúan ejerciendo efectos citotóxicos por medio de una transformación de sus grupos alquilo a diversos componentes celulares.

Probablemente las interacciones más importantes que conducen a muerte celular sean las alquilaciones del DNA en el interior del núcleo.

El mecanismo general de acción de estos medicamentos implica una ciclización intramolecular para formar un ión etilenamonio que puede transferir directamente o mediante la formación de ión carbonio o grupo alquilo a un componente celular.^{3,5,18,20}

Los agentes alquilantes activos tienen efectos vesicantes directos y pueden dañar los tejidos en el sitio de inyección además de provocar una intoxicación masiva generalizada. Por lo general, la toxicidad está en relación con la dosis y esto ocurre en particular en tejidos que se desarrollan con rapidez como la médula ósea, el aparato digestivo y las gónadas.^{3,7,8}

Los agentes alquilantes actúan durante cualquier fase de la actividad celular lo que les da una ventaja sobre neoplásicos más específicos los cuales son eficaces solo en una fase. Esto hace que su toxicidad sea inespecífica.^{10,20}

Debido al incremento de enfermedades de cáncer se han introducido al mercado nuevos agentes los cuales son complejos platinados como el cisplatino, carboplatino y oxaliplatino.

El cisplatino, introducido en 1979 es uno de los medicamentos más eficaces que existen para el tratamiento del cáncer, de los ovarios y de los testículos.² El carboplatino es un derivado desarrollado del cisplatino, se considera que ambos tienen el mismo mecanismo de citotoxicidad, sin embargo el proceso es mucho más lento en el caso de carboplatino.^{20,5,9} El oxaliplatino es un fármaco anticáncer con actividad farmacológica distinta al cisplatino, además de ser más citotóxico que el cisplatino.²⁹

En México el número de egresos hospitalarios en el período de 1988 a 2002 fué de 44113; del total 41888 fueron por mejora, 468 por alta voluntaria y 1757 correspondieron a defunciones. El cáncer cervicouterino y mamario ocuparon las dos primeras causas de hospitalización; en mortalidad hospitalaria fueron el cáncer cervicouterino, mamario, leucemias y los linfomas no Hodgkin.

De la población atendida, el 72 % fueron mujeres y 28 % hombres; de acuerdo a su posición socioeconómica, el 84 % correspondió a un nivel social bajo y el 16 % a un nivel social alto.

Por la alta incidencia de cáncer en nuestro país, se considera importante realizar una revisión bibliográfica, científicamente documentada acerca de los agentes alquilantes más recientes utilizados en el tratamiento de cáncer; como son el cisplatino, el carboplatino y oxaliplatino así como el riesgo que implica su uso con el fin de valorar la relación riesgo-beneficio existente en cada uno de estos compuestos.

OBJETIVO:

Realizar una investigación hemerográfica y bibliográfica acerca de los agentes alquilantes más recientes de uso en la terapia de cáncer (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino) para encontrar fármacos más selectivos y por lo tanto con el menor número de efectos adversos y así alcanzar una mejor calidad de vida en los enfermos y sus familias.

3. GENERALIDADES

El cáncer es un conjunto de padecimientos neoplásicos que ocurre en los seres humanos en todas las edades, razas y especies animales.⁷

En el tratamiento del cáncer se cuenta actualmente con tres opciones terapéuticas: radioterapia, cirugía y quimioterapia. Actualmente, alrededor de un 50% de los casos de cáncer es curable; aunque la calidad de vida sufre un deterioro.¹¹

Con el nombre de agentes quimioterápicos o fármacos antineoplásicos, o fármacos citostáticos, se conoce a los agentes capaces de dañar a las células malignas respetando relativamente al organismo.¹²(ver tabla 1)

Actualmente la terapia anticancerosa es un recurso paliativo más que curativo en la mayor parte de los tipos de cáncer, pues produce una remisión temporal de los signos y síntomas de cáncer y ayuda a prolongar la vida útil. Los medicamentos anticancerosos ideales serian aquellos que eliminaran a las células cancerosas sin dañar a los tejidos normales, este criterio no se cumple en ninguno de los agentes actualmente utilizados y su uso clínico implica sopesar los beneficios obtenidos contra la toxicidad en busca de un índice terapéutico favorable.¹¹

Tabla 1. Clasificación de fármacos anticancerosos.

| | |
|---|---|
| <p>1. Agentes Alquilantes:</p> <p>Mostazas nitrogenadas Alquilsulfonatos Nitrosoureas Etilenaminas Compuestos de platino</p> | <p>2. Antimetabolitos:</p> <p>Antagonistas del folato Análogos de purina Análogos de la pirimidina</p> |
| <p>3. Antibióticos:</p> <p>Antraciclinas Bleomicinas Mitomicin C Plicamicin</p> | <p>4. Alcaloides de la Vinca:</p> <p>Vincristina Vinblastina</p> |
| <p>5. Enzimas:</p> <p>L-Aspariginasa</p> | <p>6. Hormonas:</p> <p>Glucocorticoides Estrógenos / Antiestrógenos Andrógenos / Antiandrógenos Progestágenos Hormona Luteinizante</p> |
| <p>7. Misceláneos:</p> <p>Hidroxiurea Procarbacina Etopóxido Hexametilamina</p> | <p>8. Anticuerpos Monoclonales.</p> |

Modern Pharmacology, Charles R. Craig, ED. Litte Brown, 3th Boston-Toronto 1990, pp 788.

Resistencia a los Fármacos

A este fenómeno se le llama resistencia adquirida y puede ser muy específica a un solo agente o manifestarse como un fenotipo resistente a muchos fármacos, se desarrolla resistencia a diversos agentes anticancerosos de estructuras diferentes después de la exposición a un solo agente.¹¹

Es también esencial el conocimiento de la cinética del ciclo celular, pues muchos de los agentes citostáticos más potentes actúan en fases específicas del ciclo celular y su actividad se limita a las células en división.⁹ (ver figura 1)

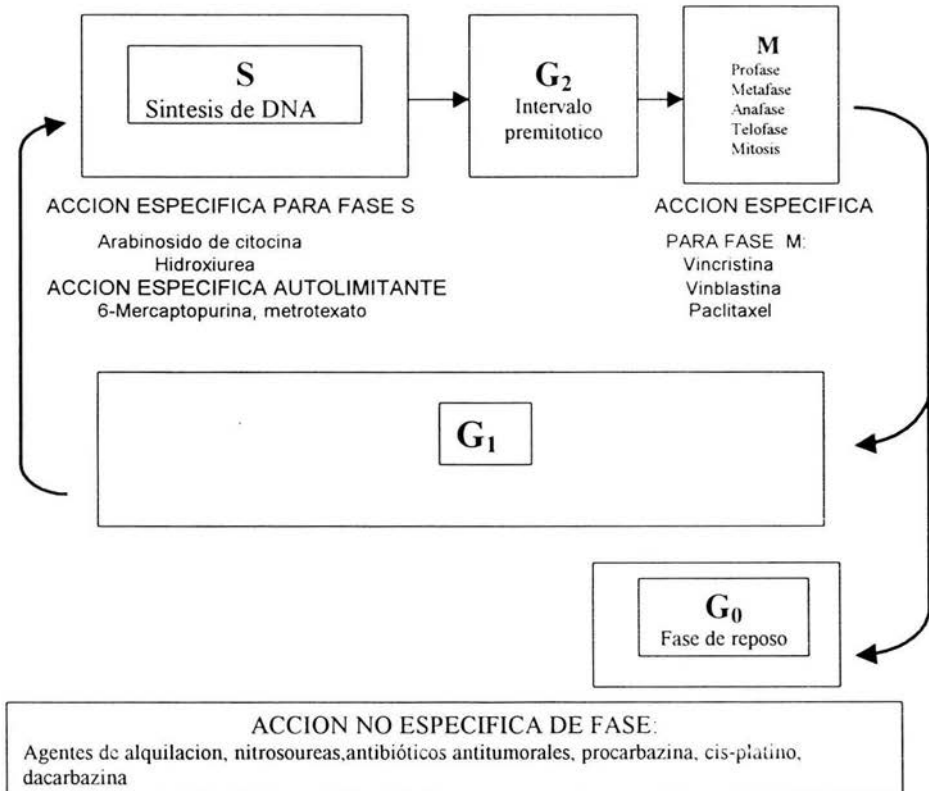


Fig. 1 Ciclo celular y su relación con el efecto antitumoral de los fármacos.

Ref.: Goodman L. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 1991. 8ª ed. pp 1307.

Los agentes alquilantes son medicamentos anticancerosos o antitumorales desarrollados a partir de la mostaza nitrogenada o de sus derivados.^{3,15}

Por definición: Agentes alquilantes son compuestos que son capaces de introducir un grupo alquilo en el sitio nucleofílico de otras moléculas a través de la formación de enlaces covalentes. Estos blancos nucleofílicos para la alquilación incluyen a grupos sulfhidrilo, amino, fosfato, hidroxilo, carboxilo y grupos imidazol que están presentes en macromoléculas y componentes de bajo y alto peso molecular dentro de las células.⁷

3.1 Historia

En 1854 se sintetizó la mostaza sulfurada cuyas propiedades vesificantes fueron descritas en 1887.⁹

Durante la primera guerra mundial se observaron los efectos de la mostaza sulfurada sobre la piel, ojos y tracto respiratorio.⁹

La era moderna en la quimioterapia del cáncer comienza en 1941, cuando C. Huggins y C. U. Hodges demuestran que la administración de dietilstilbestrol ayuda a mejorar el cáncer de próstata.⁴

Durante la segunda guerra mundial las mostazas nitrogenadas fueron fabricadas para usarlas como agentes químicos de guerra. Además de su efecto vesificante sobre la piel, estos compuestos producen la atrofia del tejido linfático y de la médula ósea.⁹

En 1942 se inician los estudios a nivel clínico para estos compuestos, posteriormente se introducen muchos otros agentes alquilantes para el tratamiento quimioterapéutico del cáncer.^{4,9}

- 1865 Se le da uso al metarsenito potásico en el tratamiento de las leucemias.¹⁴
- 1869 Dresler y Stein sintetizan la hidroxiiurea, compuesto que produce leucopenia, anemia y alteraciones megaloblásticas en la médula ósea de conejos.⁹
- 1940 La actinomicina A es el primer antibiótico cristalino aislado de un caldo de cultivo de una especie de *Streptomyces*. Posteriormente se obtuvieron compuestos relacionados incluyendo la Actinomicina D.⁹
- 1941 Hitchings y colaboradores comienzan los estudios acerca de los análogos de la purina.⁹
- 1946 La mostaza nitrogenada es reportada como la primera droga anticancerosa efectiva y como agente alquilante.⁹
- 1947 Aminopterina (y poco tiempo después metotrexato) como el primer mejor antimetabolito.⁵
- 1950 Análogos de agentes alquilantes y síntesis de antimetabolitos. Cura de carcinoma gestacional con metotrexato.⁵
- 1952 Elion y colaboradores sintetizan a los análogos de la purina 6-mercaptipurina (6-MP) y 6-tioguanina (6-TG), los cuales son introducidos en la práctica clínica poco después del metotrexato (MTX), que introdujeron Buchenal y colaboradores en 1953.¹⁴
- 1953 Kidd notó que el suero de cobayo inhibía el crecimiento de ciertos linfomas transplantables y que poseía actividad antileucémica.^{9, 14}
- 1954 Se introduce en la práctica clínica el compuesto trietilenotiofosforamida (Tio-Tepa).¹⁹
- 1958 Wakaki y colaboradores aíslan a la mitomicina a partir del *Streptomyces*.⁹

- 1958 Noble y colaboradores observan que los extractos de la vinca producen granulocitopenia en ratas y que tienen actividad depresora sobre la médula ósea y purifican un alcaloide activo.⁹
- 1959 Introducida en este año la vincristina es el de mayor uso entre los fármacos conocidos como agentes alquilantes.¹⁷
- 1962 Rao y colaboradores aíslan la mitramicina (plicamicina), compuesto citotóxico, a partir de cultivos de *Streptomyces canashiensis*.⁹
- 1963 Bollag y colaboradores demuestran que la procarbazona, derivado de la metilhidrazina, tiene efectos antineoplásicos.⁹
- 1964 Se utilizan mecloroetamina, vincristina, procarbazona, prednisona, para enfermedad de Hodgkin.⁵
- 1964 Es introducido el melfalan que se usa principalmente en el tratamiento de mieloma múltiple.¹⁷
- 1965 Se obtuvo el cisplatino II, y se investigó su efecto citotóxico sobre células tumorales de mamíferos.^{9,17}
- 1966 Se demuestra que la aminoptirina induce remisiones completas en niños con leucemia linfocítica.¹⁷
- 1966 Umezawa y colaboradores descubren la bleomicina la cual es un producto de fermentación del hongo *Streptomyces verticillus*.^{9,20}
- 1967 Se comienzan los estudios clínicos de la estreptozocina, compuesto de la misma familia de las nitrosoureas.¹⁴
- 1967 La procarbazona se administra oralmente para aliviar algunos tipos de cáncer y ciertos tumores del cerebro.¹⁷
- 1975 Ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorocilo, quimioterapia adjunta para cáncer de mama.¹⁷
- 1977 Cisplatino, vinblastina, bleomicina, quimioterapia para carcinoma testicular.¹⁷

- 1982 Anticuerpo monoclonal; induciendo remisión en linfoma de células B.¹⁷
- 1989 Se aprueba el carboplatino, que es un compuesto análogo al cisplatino para el tratamiento de cáncer.^{5,20}
- 1995 Oxaliplatino tercera generación de drogas antitumorales platinadas.⁵

3.2 Uso de los Fármacos Anticancerosos.

Los agentes alquilantes generalmente no se usan como tratamiento inicial, pero actualmente podemos mencionar un número importante de enfermedades neoplásicas que pueden ser curadas mediante un tratamiento que emplea únicamente agentes quimioterápicos. Estas neoplasias incluyen el cervico uterino en las mujeres, la leucemia aguda, el tumor de Wilms, el sarcoma de Ewing, el rhabdomyosarcoma, el retinoblastoma en los niños, la enfermedad de Hodgkin y el carcinoma testicular.^{9, 19}

Los tipos más comunes de neoplasias son: de pulmón, cabeza, cuello, esófago, estómago, páncreas, cuello uterino, mamas, próstata, riñón, vejiga, hueso y cerebro.¹⁷

Efectos Secundarios de Algunos Fármacos Antineoplásicos.(Ver tabla 2)

Busulfán: la cuenta de leucocitos baja después de diez días aproximadamente y continúa disminuyendo por dos semanas después de suspender el medicamento; trombocitopenia, pancitopenia, anemia, náusea, vómito, diarrea, quelosis, glositis, amenorrea, atrofia testicular, impotencia, alopecia, fibrosis pulmonar irreversible. Los efectos colaterales pueden aparecer en forma retardada por 4-6 meses.^{9,15}

Carmustatina: Leucopenia, trombocitopenia, depresión acumulativa de médula ósea retardada de 4 a 6 semanas, náusea, hepatotoxicidad, fibrosis pulmonar, hiperuricemia.^{9,20}

Ciclofosfamida: Leucopenia, trombocitopenia, anemia, cardiotoxicidad, anorexia, náusea, vómito, estomatitis, mucositis, supresión gonadal, cistitis hemorrágica, fibrosis vesical, esterilidad, nefrotoxicidad, alopecia.^{9,13,20}

Cisplatino: Mielosupresión reversible, leucopenia, trombocitopenia, anemia, neuritis periférica, pérdida del sentido del gusto, ataques, pérdida de audición, náusea, vómito, intoxicación renal más prolongada y grave neurotoxicidad.^{8,11,13}

Clorambucil: Leucopenia, trombocitopenia, anemia, mielosupresión, dermatitis exfoliativa, reacciones febriles alérgicas.^{15,20}

Clorhidrato de mecloroetamina: Trombocitopenia y mielosupresión, tinnitus, gusto metálico, sordera en dosis altas, náusea, vómito y anorexia, hiperuricemia, tromboflebitis, descamación, irritación, alopecia.^{9,20}

Melfalan: Trombocitopenia, leucopenia, granulocitosis, anorexia, náusea, vómito, neumonitis.^{9,20}

Mostaza de uracilo: Depresión de médula ósea, trombocitopenia, leucopenia, anemia, irritabilidad, nerviosismo, confusión y depresión mental, náusea, vómito, diarrea, malestar epigástrico, dolor abdominal, anorexia, hiperuricemia, prurito, dermatitis, hiperpigmentación, alopecia.²⁰

Tiotepa: Leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, náusea, vómito, anorexia, amenorrea, disminución de espermatogénesis, Hiperuricemia, urticaria, erupción, cefalea, fiebre, obstrucción de la garganta.²⁰

Pipobran: Leucopenia y trombocitopenia, náusea, vómito, calambres, diarrea, anorexia, erupción.⁸

Carboplatino: Neuropatía, mielosupresión, náusea, vómito, nefrotoxicidad, anemia, reacciones alérgicas.^{5,20}

Oxaliplatino: Neurotoxicidad, depresión de médula ósea, trombocitopenia, anemia, vómito, nefrotoxicidad.²⁶

Tabla 2. Tipos de toxicidad de los agentes alquilantes.

| Agente Alquilante | Tipo de Toxicidad | |
|---------------------|-------------------|--|
| | Toxicidad Aguda | Toxicidad grave |
| Mostaza Nitrogenada | Náusea – Vómito | Depresión moderada de la cuenta sanguínea periférica. Las dosis excesivas producen depresión grave de la médula ósea. |
| Clorambucil | Ninguna | Salpullido, ictericia. |
| Ciclofosfamida | Náusea – Vómito | Sangre en orina. |
| Melfalan | Ninguna | Anorexia, diarrea. |
| Busulfan | Ninguna | Depresión de la médula ósea y hemorragia. |
| Tiotepa | Ninguna | Depresión de la médula ósea y hemorragia. |
| Carmustatina | Náusea – Vómito | Leucopenia, trombocitopenia y neuropatía periférica. |
| Lomustatina | Náusea - Vómito | |
| Cisplatino | Náusea – Vómito | Disminución renal y nervio auditivo, neuropatía, mielosupresión. ^{5,20} |
| Carboplatino | Náusea – Vómito | |
| Oxaliplatino | Ninguna | Nefrotoxicidad ligera. ²⁹ |

Ref.: Farmacología médica, Andres Eath, Interamericana, 8ª ed. México, 1989, Pág. 545.

4. AGENTES ALQUILANTES

4.1 Clasificación

Los agentes alquilantes son compuestos capaces de introducir un grupo alquilo en el sitio nucleofílico de otras moléculas a través de la formación de enlaces covalentes.

Los agentes de alquilación de uso en quimioterapia tienen en común la propiedad de tornarse en electrofílicos potentes, por la formación de intermediarios del ión carbonio o de complejación transicional con las moléculas blanco en las que actúan. El átomo de nitrógeno 7 de la guanina es particularmente susceptible a la formación de enlaces covalentes, por lo cual forma un aducto.⁹

En la actualidad, en quimioterapia para el tratamiento de las neoplasias se utilizan 8 tipos principales de agentes de alquilación:⁹ (Ver figura. 2)

1. Mostazas Nitrogenadas
2. Etileniminas y Metilmelaminas
3. Alquilsulfonatos
4. Nitrosoureas
5. Triazenos
6. Metilhidrazina
7. Antibiótico alquilante: Mitomicina C
8. Compuestos con Platino

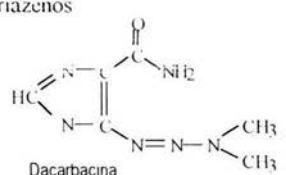
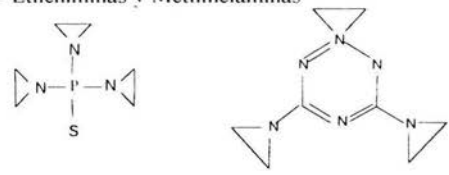
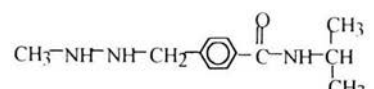
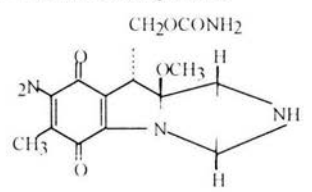
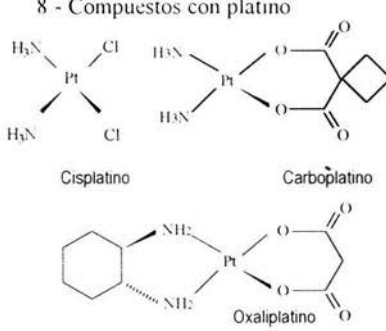
| | |
|--|--|
| <p>1 - Moztaza nitrogenada</p> $\text{CH}_3-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl} \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl} \end{cases}$ <p>Mecloroetamina</p> | <p>5 - Triazenos</p>  <p>Dacarbacina</p> |
| <p>2 - Etileniminas y Metilmelaminas</p>  <p>Tio-TEPA Trietilenomelamina</p> | <p>6 - Derivados de la Metilhidrazina</p>  |
| <p>3.- Alquilsulfonatos</p> $\text{H}_3\text{C}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ <p>Busulfan</p> | <p>7 - Antibiótico alquilante</p>  <p>Mitomicina C</p> |
| <p>4 - Nitrosoureas</p> $\text{ClCH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{=O})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{=O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ <p>Carmustina</p> | <p>8 - Compuestos con platino</p>  <p>Cisplatin Carboplatin</p> <p>Oxaliplatin</p> |

Fig. 2 Estructura de agentes alquilantes.

Ref.: Goodman L. Las bases farmacológicas de la terapéutica.1991.8ª ed. pp 1173-1176.
1207-1212.

4.2 Mecanismo de acción de Agentes Alquilantes

La reacción entre el agente alquilante y el blanco nucleofílico generalmente envuelve uno de los dos mecanismos siguientes:⁵²

1. Sustitución nucleofílica de primer orden (SN₁) con la formación inicial de un reactivo altamente solvatado, un ión carbonio electrofílico, seguida de una reacción nucleofílica.³ (ver fig. 3)
2. Una sustitución nucleofílica de segundo orden (SN₂) con la formación de un complejo de transición formado con el fármaco, éste es el blanco del fármaco en la molécula.³ (ver fig. 3)

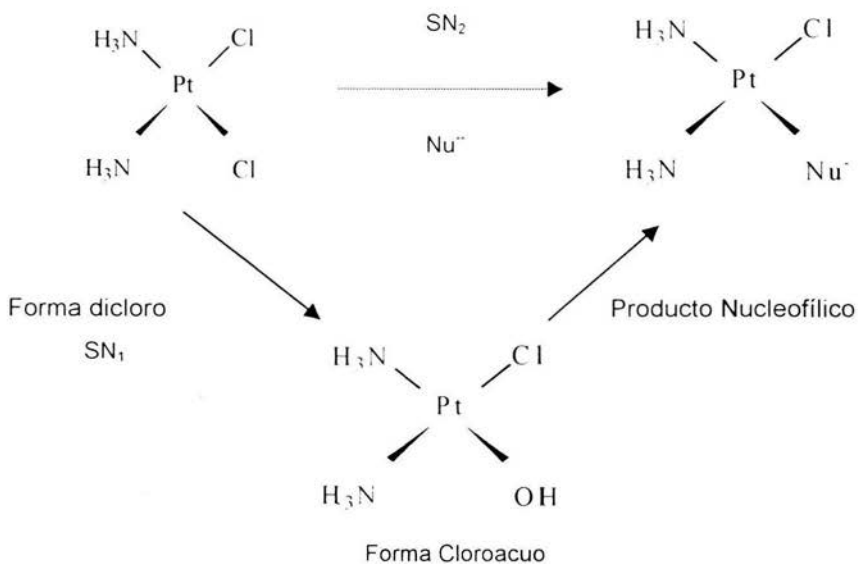


Fig. 3. Formas activas del cisplatino.

(Flores, J. Farmacología Humana, 1992, 2ª Ed Pág 946¹⁶)

El principal sitio de acción de la molécula de DNA es la posición N7 de la guanina. Estas son posibles consecuencias de la alquilación del N7 de la guanina: a) Entrecruzamiento, b) Pérdida de las bases, c) Despurinación. Este último efecto provoca un rompimiento de la cadena.³

4.3 Efectos Adversos

Mostazas Nitrogenadas.

Las mostazas nitrogenadas pueden ser consideradas como los análogos nitrogenados de la mostaza sulfurada. La actividad biológica de ambos tipos de compuestos se basa en la presencia de grupos bis-(2-cloroetilo). Son extremadamente reactivos porque pueden atacar a otros grupos de moléculas como: sulfuros, fosfatos, amino, oxígeno y nitrógeno.^{2,9}

La dosis limitante de toxicidad es la mielosupresión que ocurre a los 10 a 14 días de su administración.^{2,3,16}

Puede causar trombosis venosa, vómitos intensos¹⁶ y depresión de la médula ósea.^{7, 8,16} El fármaco es teratogénico y carcinogénico en experimentos con animales.³

Etileniminas y Metilmelaninas.

Las mostazas nitrogenadas han sido sustituidas por las etilenimidias en la práctica clínica.⁹ Aunque tienen actividad citotóxica no presentan alguna ventaja en particular.¹⁸

Ocasiona depresión de médula ósea y hemorragias, puede causar náusea y vómito,⁷ neuropatías en el sistema nervioso central y periférico.⁸

Alquilsulfonatos.

Su actividad citotóxica es por la interacción con una base nitrogenada sin la replicación con DNA y la transcripción del RNA.¹

Ocasiona mielosupresión, puede producir náusea y vómito acompañado de diarrea.²

Nitrosoureas.

Al parecer actúan como agentes de alquilación bifuncionales.² Probablemente requieran de biotransformación para ejercer su actividad farmacológica.⁸

Triazenos.

Este compuesto necesita de la activación inicial por parte del sistema citocromo P450 del hígado en una reacción de N-desmetilación.⁹

Puede ocasionar daño tisular y dolor intenso.^{7,9,15} Produce náusea intensa, vómito mielosupresión, también se han señalado casos de hepatotoxicidad, alopecia, hiperemia, neurotoxicosis y reacciones toxicológicas.⁹

Metilhidrazina.

Este medicamento es mutagénico, presenta actividad citotóxica y propiedades teratogénicas, inmunosupresoras y carcinógenas.^{7,8}

Produce náusea, vómito y mielosupresión previsible, anemia hemolítica, reacciones pulmonares,^{7,8} leucopenia, trombocitopenia, trastornos en la coagulación de la sangre, fatiga, debilidad, depresión, dolores musculares, úlceras

bucales y salpullido, ¹⁷ agente inmunosupresor potente y causa infecundidad particularmente en varones.⁹

Antibiótico Alquilante.

Después de reducción química espontánea o enzimática del fármaco en el interior de la célula y de la pérdida de un grupo, se vuelve un agente de alquilación.⁹

Produce mielosupresión, leucopenia, trombocitopenia, náusea, vómito, diarrea, estomatitis, dermatitis, fiebre y síndrome urémico-hemolítico.⁹

5. COMPUESTOS CON PLATINO

En 1965, Rosenberg y colaboradores identificaron por primera vez los complejos de coordinación con platino como agentes citotóxicos.⁹ Advirtieron que una corriente aplicada entre dos electrodos de platino producía inhibición de la proliferación de *E. coli*. Los efectos inhibidores en la réplica bacteriana fueron atribuidos a la formación de compuestos que contenían platino inorgánico en presencia de iones de amonio y cloruro.^{9,27}

Aún no es claro como los complejos de coordinación de platino juegan una regla significativa en el tratamiento de cánceres en humanos.²⁷

En la actualidad están en fases iniciales de estudio otros complejos con platino los cuales al parecer no presentan resistencia cruzada debido al tratamiento con cisplatino.⁹

La efectividad del fármaco fue opacado por su marcada toxicidad renal, sin embargo, tiempo después Hayes descubriría que con una hidratación previa del paciente disminuía la toxicidad renal con un pequeño o nulo efecto sobre la actividad anticáncer del fármaco.²⁷

Los complejos de platino reaccionan con DNA y forman enlaces cruzados dentro de cada filamento y entre uno y otro filamento, la formación de enlaces cruzados entre los filamentos es un proceso más lento y ocurre en menor magnitud bloqueando la formación de nuevas cadenas de DNA.⁹ (ver fig. 4)

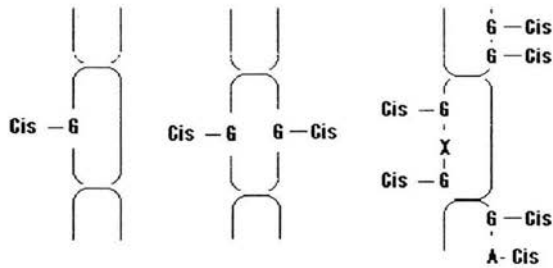


Fig. 4. Efectos de los agentes alquilantes Platinados.

(Aucclair, V; Adducts of The Antitumor Drug, Biochemistry. Vol. 24, pp. 710²⁴)

5.1 Cisplatino

Nombre Genérico: Cisplatino

Nombre Comercial: Platinol

Nombre Químico: cis-diaminodicloro-platino II

El cisplatino es un complejo inorgánico de coordinación con una configuración planar, tiene un amplio rango de actividad antitumoral y es especialmente usado en el tratamiento de cáncer testicular y cáncer de ovario.^{2,8,20} (ver fig. 5)

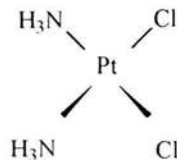


Fig. 5. Cisplatino

Introducido en 1979, es uno de los medicamentos más eficaces que existen para el tratamiento del cáncer, los pacientes con cáncer facial, del cuello vejiga, cérvix y pulmones responden bien al tratamiento.^{1,9,13,17} Muestra también actividad contra carcinomas de la cabeza, próstata y sarcoma osteogénico.^{1,3.}

Propiedades Farmacocinéticas.

Dosis:

Se administra por vía intravenosa de 20 mg/ m² diarios durante 5 días cada 3 semanas por 3 tratamientos.^{1,9,13,15.} No se administra por vía oral o intramuscular,²⁰ y es administrado también por goteo.⁹

Puede acumularse en los tejidos del cuerpo, se une de manera extensa e irreversible a las proteínas del plasma y de los tejidos,^{1,20} se identifica aún después de seis meses de la última dosis.²⁰ Algunos de sus efectos adversos por su uso prolongado son náuseas, vómito, pérdida del apetito, zumbido en los oídos, daño auditivo, trastornos en la coagulación, daño renal, mielosupresión, toxicidad gastrointestinal, neuropatía periférica, nefrotoxicidad, neuritis óptica, etc.

Muestra un plasma bifásico que decae después de una rápida infusión intravenosa.³ (Ver fig. 6)

El aluminio reacciona con el cisplatino, haciendo que éste compuesto pierda su potencia, por lo mismo no deben usarse equipos para su uso intravenoso, catéteres o agujas que contengan ese metal cuando se prepare o administre.¹⁵

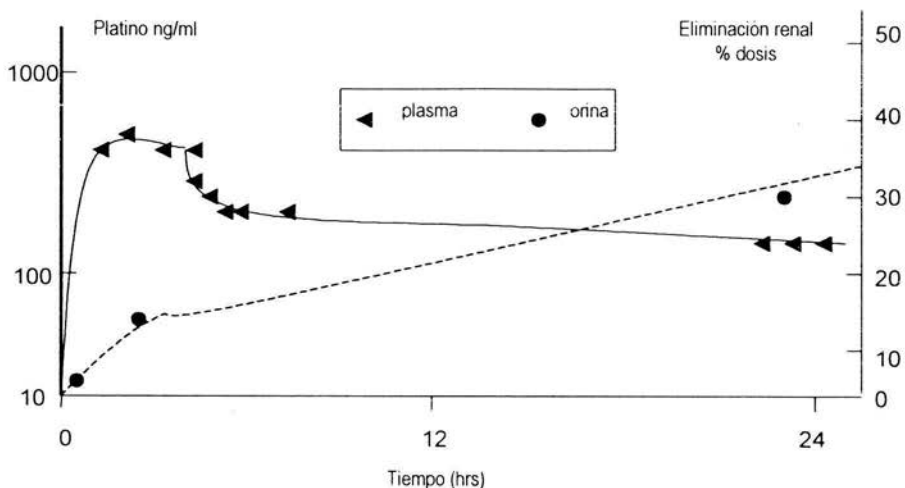


Fig. 6 Curvas de comparación de los niveles de platino en plasma y orina.

Ref.: Wolfgang K., Jan B., Bettina B., Cornelia C. K. Oxaliplatin pharmacokinetics during a four-hour infusion. *Clinical Cancer Research*. April 1999. Vol.5, pp.763.

La prehidratación y la diuresis pueden reducir importantemente la toxicidad renal y la ototoxicidad.¹

Distribución.

El cisplatino al parecer penetra en las células por difusión.⁹ Se concentra en el hígado, riñones e intestino grueso y delgado, con una pequeña penetración en el sistema nervioso central¹⁵ y próstata.²⁰ No cruza fácilmente la barrera hematoencefálica.¹

Hay una distribución del tiempo de vida media de 25 a 50 minutos y una prolongada eliminación de 2 a 4 días desde el plasma.^{1,3,20}

Más del 90% del fármaco se une covalentemente a proteínas plasmáticas.⁹ esta unión puede ser aprovechada al 100% durante una infusión prolongada.^{1,3}

Después de ese lapso disminuyen las concentraciones del fármaco total, la ligada y la libre.⁹

Se detectan concentraciones elevadas en riñones, intestinos y testículos.⁹ Cuando se da por goteo en vez de inyección rápida, la vida media plasmática es más breve.⁹

Excreción.

La excreción es predominantemente renal y no es completa en las primeras seis horas,^{20,3} con solo un 25 a 45% del fármaco administrado en orina durante los primeros 5 días después del tratamiento de la dosis administrada, son detectados en tejidos y fluidos por arriba de los cuatro meses y es mayor cuando es administrada por goteo.^{1,3,20}

La vida media de la eliminación es mayor a 24 horas aproximadamente, el 15% del cisplatino administrado es excretado sin cambio en orina, pero arriba de un 90% del platino administrado en la dosis es recuperado en orina.^{1,5,20}

En pacientes con función renal normal, la vida media de la fase inicial de eliminación es de 25 a 79 minutos y la terminal de 58 a 78 horas.^{1,20}

Farmacodinamia.

Mecanismo de Acción.

El cisplatino ejerce sus efectos citotóxicos mediante unión con el DNA e inhibiendo su síntesis, y en menor grado por inhibición de la síntesis de proteínas y RNA, actúa como fármaco alquilante bifuncional, causando enlaces entrecruzados entre y dentro las bandas del DNA.¹

Los átomos de cloruro pueden ser desplazados por reacción con nucleófilos como los tioles. El reemplazo de cloruro por agua genera una molécula con carga positiva, que quizá sea la que se encargue de formar la especie activada del fármaco para reaccionar con ácidos nucleicos y proteínas.⁹

El cisplatino se une al DNA en los sitios nucleofílicos en N7 y O6 de la guanina y N7 de la adenina,^{3,5} produciendo alteraciones en la estructura del DNA e inhibiendo su síntesis, al igual que los residuos adyacentes de la guanina de la hebra de DNA son preferentemente entrecruzados, esta actividad es análoga al modo de acción de los agentes alquilantes.³ (Ver fig. 7)

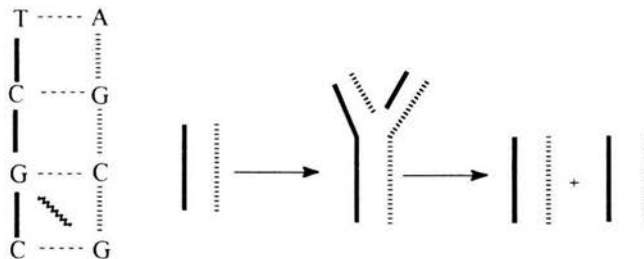


Fig. 7. Efectos de los agentes alquilantes bifuncionales.

(Litter, M. Farmacología Experimental y Clínica 1988, 7ª ed. Pág. 1755)

En los líquidos orgánicos, el cisplatino debe formar enlace covalente con el agua, que sustituye a un Cl⁻ que existe en el plasma, el cisplatino se puede encontrar en varias formas: dicloro, cloroacu y diacu e inclusive se pueden formar dipolímeros. Cualquiera de éstas formas reacciona con los productos nucleofílicos que se encuentran en las células.¹⁶

La actividad antineoplásica del cisplatino se basa en la interacción con el DNA para la formación de varios tipos de aductos.¹⁷

La reacción es rápida y la mayoría de la platinación ocurre a las 4 horas y la máxima entre 8 a 24 horas. El mecanismo de la acción antitumoral del cisplatino sugiere que el blanco crítico es el DNA. El platino entra a la célula a través de difusión pasiva, el intermediario cargado es el que actúa contra el sitio nucleofílico de la célula, reacciona bifuncionalmente para formar dos intrabandas en el DNA. DNA-intrabandas, DNA-proteínas con entrecruzamiento. Se cree que el DNA-intrabandas es el más importante y que ocasiona la lesión citotóxica.^{6,66}

Las aductos principales que se dan son: Cis-Pt (NH₃)₂dGpG y Cis-Pt (NH₃)₂dApG. Productos menores incluyen; Cis-Pt (NH₃)₂dGpNpG. En todos los casos la N7 de la purina base es el atacado. Esto se da tanto in vivo como in vitro con 65% a 70% de GpG, 25% a 30% de ApG.^{28,54}

El enlace se puede dar en 5' y 3' terminal esto es el N7 de la base adyacente a la guanina. No todas las guaninas se consideran blanco para la formación de la aducción éstas pueden ser clasificadas como débil, mediana y fuerte. Cuando es débil la guanina está flanqueada por citosina y de hecho cuando la guanina está flanqueada por ambos lados por citosina no hay daño. Muchos de los sitios para la formación de la aducción cisplatino-DNA ocurre invariablemente en los sitios contiguos de guanina y adenina.²⁸

Se ha observado: Cis-Pt (NH₃)₂dGpG, Cis-Pt (NH₃)₂d (GMP)₂, Cis-Pt (NH₃)₂dpGpXpg, donde; X = timina, adenina, citosina, guanina.¹⁷

Algunos autores señalan que la reacción más evidente fue entre adenina y guanina separadas por una base X donde X = timina, adenina, citosina y guanina. Se nota una especificidad que se da con adenina siempre con terminación 5', pero esta unión no es mayor al 1% de la platinación.⁶

Se cree que los niveles de aducción son determinados por la interrelación entre la exposición al fármaco (que tiene que ver con la farmacocinética) y factores

celulares que determinan la relación sensibilidad-resistencia. La aducción cis-DNA persiste en tejidos y huesos por semanas o meses después de terminada la terapia.¹²

Las aductos producen distorsión en la estructura del DNA atacando a dos guaninas adyacentes. Los estudios sugieren que las aductos intrabandas se dan en GpG.⁵⁶

Las aductos están relacionados directamente con la respuesta a la enfermedad in vivo, no hay relación entre los aductos y la enfermedad para cisplatino.¹²

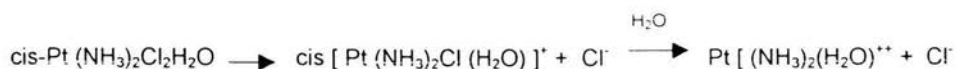
Al parecer el enlace platino-proteína es irreversible. Se sugiere que hay un fuerte enlace entre el platino y uno o más aminoácidos presentes en las proteínas puede ser el enlace potencial con el platino.²²

No inhibe la formación de precursores moleculares de DNA, y tampoco inhibe el transporte a través de membrana. Se ha establecido que la relación estructura-actividad da el poder para atacar y causar daño al DNA produciendo la actividad anticáncer.³⁵

El cisplatino inhibe: proteínas, DNA y síntesis de RNA. La inhibición de DNA ocurre con bajas concentraciones y es su efecto más persistente y se especula que la síntesis de proteínas y RNA son consecuencias del efecto del fármaco sobre el DNA. La platinación del DNA bloquea la transcripción.⁶⁹

Es mutagénico en varios sistemas y carcinogénico en ratas y ratones. Años después del tratamiento causa daño genético. Puede haber mutabilidad en la purina en 5' sin embargo, no hay evidencia de la diferencia entre 5'-----3'. El 75% de la mutación fue inducida por cisplatino y 25% fue de origen espontáneo, esto es raro y no es claro.¹⁴

El cisplatino reacciona primariamente por intercambio de los cloruros por agua o iones hidroxilo:²⁷



La especie final activa es diacuosa con un ácido débil dando un equilibrio ácido-base. La entalpía de activación para la reacción acuosa tiene un rango de 18 Kcal / mol. El cis y el transplatino y otros platinados son directamente mutagénicos (no requieren metabolito activo) El transplatino puede causar daño en el O6 pero las cadenas de DNA son separadas a tiempo cosa que no ocurre con el cisplatino.²⁷ (ver fig. 8)

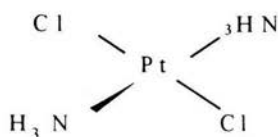


Fig. 8. Transplatino.

El cisplatino inhibe la formación o iniciación de complejos, el transplatino solo disminuye el rango de iniciación de las cadenas peptídicas, a pesar de que el transplatino produce inhibición más rápida no es más potente en la inhibición.⁵⁵

El transplatino se une de igual manera que el cisplatino por razones estereoquímicas no posee actividad clínica, es decir no forma: trans-Pt (NH₃)₂d(GpG) o / y trans-Pt (NH₃)₂d(ApG); de ahí su inactividad clínica.⁴⁵ (ver fig. 9)

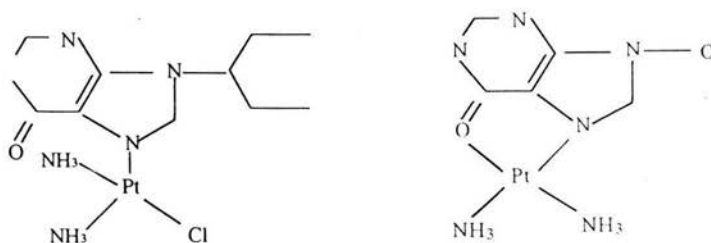


Fig. 9. Posible unión de cis y transplatino.²⁷

El cis y el transplatino son pobres estimuladores de Mt (metalotioneina) el trans se une a Mt en dos horas y el cis en 72 horas. la razón puede ser que los ligandos Cl⁻ en transplatino son más leídos y sustituidos que los NH₃ que son cinéticamente más lábiles que los grupos en cisplatino.⁴³

El transplatino inhibe la translación de una manera similar al cisplatino pero con concentraciones mayores.⁶⁹

El cisplatino inhibe la formación o iniciación de complejos, el transplatino solo disminuye el rango de iniciación de las cadenas peptídicas. El transplatino reacciona con sitios nucleofílicos con guanosina en DNA y RNA.⁵⁵

5.2 Carboplatino

Nombre Genérico: Carboplatino

Nombre Comercial: Paraplatino

Nombre Químico: cis-diamino (1,1-ciclobutano dicarboxilato 00') platino II⁵

El carboplatino es un análogo del cisplatino en el cual los cloruros han sido reemplazados por dicarboxilato de ciclobutano como grupo saliente. La solución de este componente (que es reemplazado el grupo saliente por moléculas de agua) precede a un rango mucho menor que el cisplatino pero el resultado de las especies activas sobre el DNA (entrecruzamiento) son similares.²⁰ (ver fig. 10)

A pesar de la baja reactividad química, el carboplatino tiene una actividad antitumoral que es similar al cisplatino contra carcinomas del ovario, pequeñas células cancerosa del pulmón y células germinales cancerosas del testículo.⁵

Muchos tumores que son resistentes al cisplatino muestran resistencia cruzada al carboplatino.^{5,20}

La tolerancia general al carboplatino lo hace un fármaco atractivo para el tratamiento de cáncer de mama,⁵⁹ sin embargo el carboplatino no puede sustituir al cisplatino en el tratamiento de otros tumores, por ejemplo; la respuesta del carboplatino contra cáncer uretral es mucho menor que la respuesta del cisplatino.⁶⁹

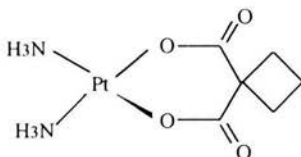


Fig. 10. Carboplatino

Aunque todos los agentes alquilantes son captados potencialmente y el daño genético es parecido; individualmente los fármacos difieren uno del otro en la reactividad electrofílica de la estructura de los reactivos intermedios y de las propiedades farmacocinéticas, estas diferencias se ven reflejadas en el espectro de la actividad antitumoral y en la toxicidad que ellas producen en tejidos normales.⁵

Propiedades Farmacocinéticas.

Distribución.

Se distribuye en forma similar al cisplatino,^{5,20} es obtenido en ampollitas para inyección intravenosa conteniendo 50, 150 y 450 mg. La dosis usual en pacientes con función renal normales de 300 a 400 mg ; repetidas cada 4 o 5 semanas.^{5,20}

Se requiere reducir las dosis para pacientes con función renal anormal, con un porcentaje del 25%, si el aclaramiento de creatinina es 41% a 50 % en la reducción, si el aclaramiento es de 16 a 40 ml / min.^{5,20}

La mayor ventaja del carboplatino sobre el cisplatino es la marcada reducción en el riesgo de toxicidad para el riñón, nervios periféricos y oído, además de una baja en la náusea y vómito asociada con su administración, sin embargo, el carboplatin es más mielosupresor que el cisplatin, con un mayor efecto en plaquetas que el cisplatino, recordando que usualmente ocurre por 28 a 35 días después del tratamiento.^{5,20}

Excreción.

Es rápidamente removido de la sangre, en un periodo de tiempo de 2.5 horas, ambos cisplatino y carboplatino sufren una reabsorción tubular seguida de una filtración glomerular siendo la retención renal menor para el carboplatino.⁵ No debe administrarse con material que contenga aluminio.²⁰

Es eliminado extensamente por el riñón. Aproximadamente el 60 % del fármaco es eliminado por orina, la eliminación es más lenta que la del cisplatino.²⁰

El carboplatino da un 60% de respuesta completa como agente único, se ha observado una respuesta en 41% de los casos tratados con carboplatino con una dosis de 300 a 400 mg. cada 4 semanas.⁶⁶

Farmacodinamia.

Mecanismo de Acción.

Se considera que tiene el mismo mecanismo similar al cisplatino (ver fig. 9) para la citotoxicidad, siguiendo una ecuación similar de reacción, sin embargo el proceso es más lento para el carboplatino marcando una diferencia en la clínica farmacológica y en su toxicidad ambos fármacos son inespecíficos del ciclo celular.⁵ La reacción es 100 veces menor.

Tiene propiedades bioquímicas similares a las del cisplatino; por lo tanto produce en forma predominante uniones cruzadas intrafilamentos en el DNA.

5.3 Oxaliplatino

Nombre Genérico: Oxaliplatino

Nombre Comercial: Eloxatin

Nombre Químico: Oxalato-(1R,2R)-diaminociclohexano

Es un miembro de la familia de complejos platinados y es la tercera generación de fármaco antitumoral platinada. Un derivado del platino del cual todos los estudios iniciales se hicieron en Francia.^{5,36} (ver fig. 11)

El desarrollo del oxaliplatino es estimulado por una diferencia interesante en la toxicidad con cisplatino y carboplatino.⁵³

El oxaliplatino muestra una actividad significativa contra carcinomas colorectal.⁶⁷ Evidencia de su actividad ha sido notada contra cáncer de ovario, células germinales, melanoma, glioma, linfomas, cáncer de mama, cáncer gástrico.⁵³

Dosis:

La administración de oxaliplatino es por infusión, se aplica en dosis de 130 mg. en 250 ml al 5 % de solución de glucosa por 4 horas un día, por ciclos repetitivos de tres semanas.^{53,67}

Farmacocinética.

Después de la infusión se observa un plasma bifásico que decae del total de platino con una prolongada vida terminal de 7 horas empleando un enlace Pt-proteína en plasma.³³

Los niveles en plasma de platino libre declinan rápidamente durante la segunda fase. Durante la fase terminal de eliminación, los niveles en plasma de platino libre declinan con una vida media de un día.⁶⁷

Acorde a un alto volumen de distribución, sugiere una toma alta por el tejido del cuerpo y otra parte por proteínas plasmáticas.^{29,67}

La farmacocinética clínica del oxaliplatino es en dos partes: in vitro primero una porción significativa en paquete sanguíneo es secuestrado dentro de los eritrocitos, seguida de una mayor biotransformación del oxaliplatino in vivo. el oxaliplatino puede entrar a la célula sin cambiar de forma, la vida media terminal es de 47 a 64 horas.^{29,33,67} Se cree que se une a proteínas en forma covalente siendo muy estable.³³

Se elimina por excreción renal inicial rápida de platino seguida por una eliminación retardada del 35% después de haber aplicado la dosis a las 24 horas de la infusión,⁶⁷ la excreción urinaria es intermedia entre el cisplatino y carboplatino.⁴⁴

El fármaco no presenta toxicidad renal o mieloide, la dosis limitante es neuropatía periférica.³³

In vitro e in vivo los estudios confirman que el oxaliplatino exhibe diferente espectro de actividad y toxicidad que el cisplatino seguida por una falta de resistencia cruzada con cisplatino.³⁶

Farmacodinamia

Mecanismo de Acción.

Es por la producción de aductos en DNA, éstos son del tipo platino-DNA. A pesar de tener una menor inducción de lesiones en DNA el oxaliplatino fue más citotóxico que el cisplatino, en comparación el oxaliplatino induce de 2 a 4 veces menos lesiones en el núcleo y cerca de 7 veces menos lesiones en DNA.^{33,36} Es activo contra células resistentes al cisplatino y carboplatino.⁵³

El oxaliplatino inhibe la síntesis de DNA con menos profundidad pero con un periodo más largo de tiempo, aumentando la citotoxicidad y provocando un daño irreversible. El daño en la distribución del ciclo celular provoca apoptosis.^{29,51}

Los sitios donde el oxaliplatino actúa a nivel nucleótido, son poco conocidos. Los aductos que se han detectado son Pt-GG y Pt-AG, los sitios donde el oxaliplatino actúa se cree que son GAG y un cruzamiento intrabandas entre guaninas GG o entre GA o entre GA,G en la línea 5'-----3'.²⁹

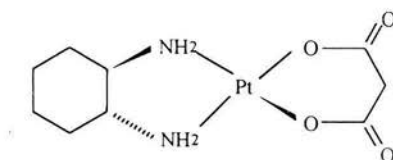


Fig. 11. Oxaliplatino

Probablemente el oxaliplatino y el cisplatino difieren en el mecanismo de acción y la resistencia o en ambos, el oxaliplatino induce tal vez lesiones en el DNA celular más difíciles de reparar con consecuencias biológicas diferentes.²⁹

En líneas celulares los datos revelan por lo general las características siguientes: la potencia es de orden de mayor a menor; oxaliplatino-cisplatino-carboplatino, las líneas celulares muestran resistencia a cisplatino y carboplatino pero son relativamente sensibles al oxaliplatino.⁴⁴

Resistencia.

La resistencia celular a los platinados es altamente compleja y potencialmente influida por 4 factores del fármaco:

1. Incremento de la actividad celular del cisplatino
2. Decremento de la síntesis de glutatión
3. Incremento de la reparación de la aducción DNA-fármaco
4. Incremento de la tolerancia para reparar las lesiones de DNA e incremento en el transporte extracelular del complejo glutatión-platino.^{5,20}

El desarrollo de resistencia a quimioterapéuticos contra el cáncer es la mayor limitación de su uso clínico. Algunas células muestran resistencia cruzada al cisplatino u otros agentes alquilantes.⁵⁸

El mecanismo de la acción antitumoral de resistencia no se ha llegado a establecer totalmente, sin embargo múltiples evidencias sugieren que el blanco crítico intracelular es el DNA. La evidencia también se desarrolla por una continua exposición al fármaco, el resultado de la resistencia se aplica a estructuras análogas de platino, como: melfalan y cadmio.⁶⁶

Se sugiere que la resistencia puede ser medida en parte por la reducida permeabilidad de las células tumorales para el fármaco y un incremento en los tioles celulares como quimioprotección, incluyendo glutatión y metalotioneina

(GSH y Mt), el Mt es inducido por algunos metales: Zn, Cu, Cd, hormonas glucocorticoides, stress, radiación γ .⁶⁵ (ver tabla 3)

Tabla 3. Contenido de platino, cobre y zinc en riñón de ratas.

| Contenido de platino, cobre, zinc en riñón de ratas (mcg / g) ⁵⁵ | | | |
|---|-------|-------|-------|
| | Pt | Cu | Zn |
| Control | --- | 9.87 | 9.10 |
| Cisplatino | 10.36 | 8.00 | 12.75 |
| Transplatino | 75.20 | 13.68 | 14.09 |

Cuando el cisplatino entra en la célula puede enlazarse directamente a los residuos sulfhidrido del glutatión formando un tioéter que puede inactivar el fármaco antes de que busque el blanco crítico en el DNA.⁶⁶

La resistencia se observa como acumulación reducida del fármaco, aún no es entendible como es el transporte del cisplatino a través de la membrana y como estos cambios en esta habilidad produce el efecto de resistencia. Estudios recientes sugieren que el cisplatino entra en la célula parcialmente por difusión pasiva y parcialmente por transporte facilitado a través de un canal o puerta.³¹

El desarrollo a resistencia para cisplatino in vitro (líneas celulares con carcinoma) está correlacionada con un incremento en la expresión de metalotioneína, las células inducidas con metal o constituidas con alta concentración de Mt exhiben resistencia a cisplatino y éstas células muestran resistencia cruzada a mitocin C, melfalan la resistencia se reporta:

1. Enlace intracelular del Mt-cisplatino
2. Alteraciones en la membrana nuclear
3. Se ha observado secuestro de cisplatino por Mt y modulación del Mt en la potencia del daño celular.⁶⁵

El enlace de Pt depende en la habilidad de los grupos SH en Mt, el total de los grupos SH en proteínas decrecen después del tratamiento con cisplatino. se puede pensar que el Pt es un estimulador de la síntesis de Mt y que ésta dirige las reacciones que son importantes en la acción antitumoral del Pt.²²

Los niveles de Mt se ven elevados en sistemas orgánicos por metales, esteroides, xenobióticos, citostáticos, condiciones de stress e inflamación.³⁰

6. EFECTOS ADVERSOS O TOXICOS DE LOS AGENTES DE PLATINO

6.1 Cisplatino

Interacciones.

El uso simultáneo con aminoglucósidos potencia la nefrotoxicidad acumulativa causada por el cisplatino. La toxicidad aditiva es el mecanismo para esta interacción, por tanto no se usarán aminoglucósidos dentro de 2 semanas de tratamiento con cisplatino.^{1,13}

Consideraciones Especiales.

- No deberán usarse agujas hipodérmicas de aluminio para reconstitución o administración del cisplatino; puede formarse un precipitado negro. Las inyecciones intramusculares deberán evitarse cuando las plaquetas sean escasas. El paciente informará de inmediato la presencia de tinnitus para impedir pérdida permanente del oído. Se recomienda realizar audiometrías antes y durante el tratamiento. La toxicidad renal se vuelve más grave con las dosis repetidas. El funcionamiento renal debe retornar a la normal antes de administrar la siguiente dosis.^{1,13}

- Reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria y anafilaxia han sido reportadas. Estas son manejadas con antihistamínicos y corticoesteroides, para reacciones severas a sido utilizada epinefrina.^{5,20}

- La hiperpigmentación en los pacientes es inusual y cuando ocurre es en el dorso de las manos y pies, uñas, codos, rodillas y sitios de traumas (operaciones). La hiperpigmentación aparentemente es un problema raro en algunos pacientes. Se sugiere que el fármaco induce cambios pigmentarios en la gente con piel oscura, lo cual es un factor contribuyente.⁶⁹

Contraindicaciones.

La terapia con cisplatino no puede ser iniciada en pacientes con problemas renales. La vigorosa hidratación han reducido la incidencia de toxicidad renal a un 5% o menos.^{1,13} Supresión de médula ósea trastornos de la audición y reacciones alérgicas.¹³

Reacciones Adversas: Cisplatino.

Nefrotoxicidad: La nefrotoxicidad renal que es relacionada con la dosis y es acumulativa constituye la mayor limitación por toxicidad. La toxicidad renal es más prolongada y severa conforme se administran los ciclos del medicamento, el deterioro de la función renal ha sido asociada con daño tubular renal. Los cambios histopatológicos incluyen degeneración de los tubulos proximal, incremento en NAU y creatinina ocurren a los pocos días del tratamiento, proteinuria y excreción de células tubulares renales y enzimas también son evidentes durante los primeros días después del tratamiento, la toxicidad renal debe ser controlada antes y después del tratamiento.^{1,3,15}

Gastrointestinal: Las marcadas náuseas y vómito que acompañan a la administración del cisplatino necesita hospitalización y en ocasiones es tan severa que el medicamento debe ser discontinuado, la náusea puede persistir por algunos días a pesar de la terapia con antieméticos. las

náuseas y el vómito usualmente comienzan dentro de la primera hora y cuarta hora después del tratamiento y dura hasta 24 horas.^{1,3,15}

Hematológica: El cisplatino provoca toxicidad en la médula ósea, la mielosupresión ocurre en el 25 al 30 % de los casos, a dosis mayores de 50 mg. La leucopenia y la trombocitopenia son más pronunciadas, la anemia (disminución de 2 g. de hemoglobina / 100ml) ocurre aproximadamente en la misma frecuencia y tiempo que la leucopenia y la trombocitopenia y requiere de transfusiones sanguíneas ocurriendo después de 2 o 3 semanas y la recurrencia es igual a las 3 o 5 semanas después de la administración.^{1,3,15}

Ototoxicidad: Puede ser significativa, la cual puede ser pronunciada en niños, caracterizada por acufenos manifestándose por zumbido y / o pérdida de la audición de frecuencias altas y ocasionalmente sordera e hipoacusia, no está claro si la ototoxicidad es reversible. También se ha reportado toxicidad vestibular, se ha observado ototoxicidad hasta en un 31 % de los pacientes tratados con cisplatino con una dosis de 50 mg manifestándose por tinitus, la acusia puede ser unilateral o bilateral tendiendo a ser más severa con dosis repetidas.^{1,3,15}

La pérdida de audición es a altas frecuencias (4000 mHz) ocurren en un 10% de los pacientes, la capacidad de escuchar una conversación en tonos normales se reduce comunmente.¹³

Nefrotoxicidad: La insuficiencia renal que es relacionada con la dosis y es acumulativa se ha observado en el 28 al 36 % de los pacientes tratados con una sola dosis de 50 mg, el deterioro se relaciona con daño tubular renal, se manifiesta por hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipofosfopenia, supresión en la actividad de sodio y ATPasa en tejidos renales.^{5,20}

Neurotoxicidad: Se ha reportado casos de neuropatía ésta puede ser reversible y se manifiesta por debilidad en piernas y temblores, parestesia arreflexia, pérdida de la función motora, la neuropatía puede aparecer después de suspender el tratamiento esta puede ser irreversible en algunos pacientes. Se ha reportado visión borrosa y pérdida de la capacidad de discriminación del color particularmente en el rango del azul-amarillo.^{1,3,13}

Hiperuricemia: La cual ocurre al incrementarse el BUN y la creatinina sérica con dosis a 50 mg.^{1,3}

6.2 Carboplatino

Interacciones.

No se recomienda el uso combinado con compuestos nefrotóxicos, el tratamiento con aminoglucósidos da por resultado aumento en la toxicidad renal y auditiva.^{1,13}

Consideraciones Especiales.

Está contraindicado en pacientes con problemas renales, no debe ser empleado en pacientes severamente mielosuprimidos y con historial de reacciones alérgicas a carboplatino o manitol, o que contengan platino, puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas es embriotóxico y teratogénico en ratas, se reconoce si este medicamento es excretado en leche materna.⁹

Contraindicaciones.

La combinación de carboplatino y ciclofosfamida produce un efecto sinérgico antitumoral, puede producir alteraciones en la función renal a altas dosis.^{1,3}

No deben utilizarse agujas o equipos para aplicación intravenosa que contengan partes de aluminio que pueden entrar en contacto con carboplatino durante su preparación y administración, el aluminio reacciona con carboplatino causando formación de precipitado y pérdida de potencia, después de su reconstitución solo debe utilizarse por vía intravenosa.

Reacciones Adversas: Carboplatino.

Hematológico: Se presenta trombocitopenia en el 25 % de los pacientes, neutropenia en el 18 % de los pacientes y leucopenia en el 14 % de los pacientes, las tres son más severas en pacientes tratados previamente con cisplatino, estos efectos por lo regular son reversibles, se observó anemia en el 71 % de los pacientes se ha utilizado soporte transfusional, pacientes con mielosupresión extensiva requieren por arriba de 6 semanas para recobrar los parámetros hematológicos.^{2,9}

Gastrointestinal: Se presenta vómito en 65 % de los pacientes y náuseas en el 15 %, un tercio de los pacientes presenta emesis severa en especial los tratados previamente con cisplatino, estos síntomas desaparecen en las primeras 24 horas del tratamiento, produce diarrea en el 6% de los pacientes y constipación en otro 6%.^{2,9}

Neurológicos: Han ocurrido neuropatías periféricas en el 4% de los pacientes evidenciando principalmente parestesias.⁹

Ototoxicidad: Sólo el 1% de los pacientes ha recibido ototoxicidad y otros trastornos sensoriales incluyendo trastornos visuales.⁹

Renal: La elevación de la creatinina sérica se presenta en el 6 % de los pacientes y elevación del BUN en el 14 % y del ácido úrico en el 5 % estos son leves y reversibles en aproximadamente el 50 % de los pacientes, ocurren disminuciones de sodio, potasio, calcio y magnesio séricos.²

Hepática: Hay una modificación de la función hepática en pacientes con valores basales normales; incluye la elevación de la bilirrubina normal en un 5 %, TGO sérico en 15 % y fosfatasa alcalina en 24 % de los pacientes, estas modificaciones son leves y reversibles.²

Alergia: Se ha reportado alergia (hipersensibilidad): salpullido, urticaria, eritema, prurito, raramente broncoespasmo e hipotensión; estas han sido tratadas con éxito con epinefrina, corticosteroides y antihistaminicos.²

Otros: En un 5% se ha observado efectos colaterales respiratorios, cardiovasculares, en mucosas, cutáneos, genitourinarios y musculoesqueléticos. También se ha observado astenia 8%, alopecia 3%, generalmente la toxicidad neurológica periférica es rara y leve, su incidencia se incrementa en pacientes mayores de 65 años y/o pacientes tratados previamente con cisplatino, se ha notado mejoría de la neurotoxicidad inducida por cisplatino en los pacientes que reciben carboplatino como tratamiento secundario. El potencial carcinogénico de carboplatino no ha sido estudiado, se ha demostrado que el carboplatino es mutagénico en vitro e in vivo.

6.3 Oxaliplatino

No se recomienda con medios alcalinos, ya que en estos casos el platino es degradado (especialmente soluciones de 5-fluoroacilo, trometamoi), cloruro de sodio en cualquier concentración.

Consideraciones Especiales.

No debe ser manipulado por embarazadas, toda fracción del producto no utilizada debe incinerarse; en casos de sobredosis, puede esperarse una exacerbación de los efectos indeseables, no hay antidoto conocido, debe conservarse a temperatura ambiente a no más de 25°C. Debe establecerse una vigilancia hematológica y tratamiento sintomático de las manifestaciones de toxicidad.

Contraindicaciones.

Alergia conocida a los derivados de platino, embarazo y lactancia. No se sabe si es tóxico contra el feto, no se sabe si es excretado por la leche materna, debe evitarse el contacto con productos que contengan aluminio. En humanos presenta una sinergia con el 5-fluoroacilo.

Reacciones Adversas: Oxaliplatino.

Hematológico: Anemia, granulocitopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, en combinación con 5-fluoroacilo la toxicología aumenta para neutropenia y trombocitopenia.

Aparato Gástrico: En monoterapia provoca náusea vómito y diarrea estos síntomas no son graves, en combinación con 5-fluoroacilo la frecuencia de estos efectos indeseables se ve aumentada.

Neurológicos: Se ha observado neuropatía periférica caracterizada por parestasis de las extremidades que suelen acompañarse de calambres en la región perioral, la neurotoxicidad revierte a los meses subsecuentes al tratamiento, en casos de parestesis dolorosas se recomienda reducir las dosis de oxaliplatino. En forma excepcional se ha observado un rash cutáneo y de malestar con la dosis. (aplicación)

Aparato Digestivo: Provoca náusea, vómito y diarrea, estos efectos se agravan en asociación con 5-fluoroacilo.

7. CONCLUSIONES.

- El cáncer es, actualmente, una enfermedad incurable, y es la segunda causa de muerte en nuestro país. Esto ha provocado gran interés en conocer todos los aspectos de la enfermedad, como son sus causas y su posible curación.
- Se han realizado y desarrollado y / o sintetizado distintos compuestos químicos que tienen actividad citostática, y ampliamente usados en la terapia del cáncer, pero debe considerarse que también presentan efectos adversos que pueden llegar a ser letales como lo es el propio cáncer.
- Entre los fármacos citostáticos, uno de los grupos más utilizados es de los agentes platinados, que aunque tienen buena respuesta, presentan efectos adversos, algunos de los cuales no han sido estudiados a detalle. Durante la terapia con agentes platinados es preciso sopesar los beneficios que se pueden obtener contra los riesgos implícitos en estos tratamientos comparado con las mostazas nitrogenadas
- Los agentes platinados más usados en México son : cisplatino y carboplatino.
- Después de realizar la presente revisión se concluye que los agentes platinados tienen efectos tóxicos notables, algunos de los cuales no han sido caracterizados adecuadamente.

COMENTARIOS.

Durante la realización del presente trabajo, llama la atención el hecho, que en libros de farmacología los fármacos citotóxicos solo se limitan a ciertos tipos de neoplasia.

Debe buscarse la mejora continua en su elaboración, diseño y formulación de los fármacos citotóxicos, tratando de reducir sus efectos adversos, pues actualmente el margen de seguridad de dichos compuestos es muy estrecho, por lo que su manejo debe ser cuidadosamente vigilado, y se deben tomar las mayores precauciones posibles.

El ideal de la terapia anticancerosa es prolongar la vida del paciente al máximo, preservando en lo posible su salud, pues los fármacos citostáticos, aunque pueden curar en forma relativa, también pueden disminuir notablemente la calidad de vida del paciente.

En los libros de farmacología se describen algunos de los efectos adversos de dichos compuestos pero no incluyen aquellos que se observaron en la práctica clínica y que fueron descritos en los artículos científicos. Esto pudo deberse a la carencia de información acerca de todos los efectos tóxicos de los agentes platinados, o ha que la información acerca de tales efectos cambia rápidamente. Es por esto que los oncólogos y personal relacionado con el área de la salud debe estar actualizado y mantenerse bien informado acerca de los avances en el campo de la quimioterapia antineoplásica.

Prolongar la vida es la meta de la medicina moderna. Este reto sólo tiene sentido cuando se proporciona la máxima calidad de vida al enfermo de cáncer.

GLOSARIO

1. **Acufeno**: Alucinación acústica , ruidos subjetivos.
2. **Alopesia**: Caída de pelo. Puede ser causada por distintas causas y puede ser irreversible.
3. **Astenia**: Falta o pérdida de fuerza.
4. **Apoptosis**: La capacidad de las células de autodestruirse por la activación de un mecanismo intrínseco de eliminación celular.
5. **Carcinógeno**: Agente que genera o provoca cáncer.
6. **Carcinoma**: Cáncer o tumor maligno constituido por células epiteliales polimorfas con tendencia a la infiltración de los tejidos próximos y a la metástasis.
7. **Citostático**: Agente capaz de detener o inhibir el desarrollo de las células.
8. **Citotóxico**: Agente que es nocivo para las células dañándolas o matándolas.
9. **Diuresis**: Secreción abundante de orina natural o provocada.
10. **Fibroblasto**: Célula del tejido conjuntivo, el cual es el encargado de unir y sostener las distintas estructuras del organismo.
11. **Granulocitopenia**: Disminución excesiva del recuento de eritrocitos.
12. **Hipocalcemia**: Reducción de la tasa de calcio en la sangre.
13. **Hipocaliemia**: Contenido anormalmente bajo de potasio en sangre.
14. **Intercatenaria**: (unión) es aquella que ocurre cuando un compuesto provoca la unión de dos bases nitrogenadas dentro de una misma cadena de DNA.
15. **Intercatenaria**: (unión) es aquella en la cual un compuesto se une a dos bases nitrogenadas de distintas cadenas de DNA.
16. **Leucemia**: Exceso de leucocitos inmaduros en la sangre.
17. **Leucopenia**: Descenso de la cuenta de leucocitos granulocitopenia.
18. **Linfoma**: Tumores del tejido linfático o ganglios linfáticos.
19. **Linfoma de Hodking**: Linfoma en que se presenta un tejido de granulación o granuloma.
20. **Melanoma**: Nombre genérico de los tumores melánicos o pigmentados.

21. **Metástasis:** Tumor secundario originado a partir del tumor primario en una locación distinta de este.
22. **Mieloma:** Tumor maligno originado en el tejido de la médula ósea.
23. **Mutágeno:** Es aquel agente que es capaz de cambiar la información genética de una célula provocando mutaciones.
24. **Neoplasma:** (Tumor) Formación desencadenada de células que presentan alteración en sus funciones.
25. **Neoplasias:** Formación de tejido nuevo de carácter tumoral.
26. **Neutropenia:** Deficiencia anormal de células neutrofilicas en la sangre.
27. **Pancitopenia:** Escasez de todos los elementos celulares de la sangre.
28. **Parestesias:** Sensación anormal, rara, alucinatoria, táctil, térmica, etc. de los sentidos o de la sensibilidad general.
29. **Proteinuria:** presencia de proteínas en la orina.
30. **Prurito:** (Comezón) Sensación particular que incita a rascarse.
31. **Quimioterapéutico:** Sustancia obtenida por síntesis y que tiene actividad citostática.
32. **Rash:** Erupción cutánea que tiene los caracteres morfológicos de una enfermedad bien caracterizado.
33. **Retinoblastoma:** Tumor sólido de huesos y cartilagos, se presenta en personas jóvenes y puede producir metástasis.
34. **SN₁:** Sustitución Nucleofílica 1
35. **SN₂:** Sustitución Nucleofílica 2
36. **Tinnitus:** Sensación subjetiva de campanilleo.
37. **Trombocitopenia:** Disminución en la cuenta de plaquetas (trombocitos) de la sangre.
38. **Tumor:** Masa persistente de tejido nucuo sin función fisiológica que crece independientemente de los tejidos próximos.
39. **Vesificante:** que produce ampollas en la piel.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

Libros de Texto:

1. **Barbara Van Mc. RN.** Referencias Farmacéuticas, El manual moderno, 2ª ed, 1988. pp 468-470,359-361.
2. **Beckman, Saunders.** Pharmacology, The Nature, Action and Use of drugs, 2ª ed, E. U., 1976. pp 705-718.
3. **Charles R. Craig,** Litte Brown. Modern Pharmacology, 3th. Boston-Toronto, 1990. pp 787-789, 817-819.
4. **Clark, Wg; Brater, DC; Goth,** Farmacología Clínica, 12ª ed. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires Argentina, 1990. pp 558-566.
5. **Charles Haskel, W.B. Saunders.** Cancer Treatment, Company, 4th, Tokio-Toronto-London. 1995. pp 4, 55, 88-89, 92-95, 293-299, 312-313
6. **Flores J Armijo, Masson.** Farmacología Humana, 2ª ed. Salvat Medicina, España, 1992. pp 921-959.
7. **Frederik H. Meyers.** Farmacología Clínica, 4ª ed. El manual moderno 1980 pp 539-547, ().
8. **Golstein Avram,** Farmacology, 1ª ed. limusa. México-Toronto, 1979. pp 2, 7, 795, 808.
9. **Goodman and Gilman.** Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 9ª ed. Mc Graww Hill, México, 1996. pp 1359-1301.
10. **Joseph Di Palma.** Farmacología Médica, 2ª ed. La prensa médica mexicana, 1988. pp 1587-1602.
11. **Katzung, B.G.,** Farmacología Básica y Clínica, 4ª ed. El manual moderno, 1991. pp 685-715.
12. **Litter M.** Farmacología Experimental y Clínica. 7ª ed. El Ateneo. Buenos Aires, 1988. pp 1737-1797.
13. **Loebl.** Manual de Farmacología, 1ª ed. Limusa. México, 1986. pp 196-197.
14. **Melmon, KI, Morrelli, HF;** Melmon and Morrellis, Clinical Pharmacology, Basic Principles in Therapeutics. 3th edition. Mc Graw Hill, United Estates of America, 1992. pp 600-641.

15. **Row y Horla**. Introducción a la Farmacología Clínica, 2th. México-New York, Jeanne C. Scherer. 1982. pp 265-280.
16. **Rut R. Levine**. Pharmacology, Drug Action and Reactions, Little Brawn and Company, 4 ed, Boston, 1990. pp 497-498.
17. **Selecciones Reader's Digest**, El Libro de los Medicamentos, 1^a ed. México, 1994. pp 229, 235, 269, 345.
18. **Stephen K. Carter**. Principales of Cancer Treatment, 2th Mc Graw Hill, Montreal. 1994. pp 1053-1057.
19. **Velasco, A; Lorenzo, P, Serrano, Velázquez**. Farmacología, 16^a ed, Editorial Interamericana-Mc Graw-Hill, 1993. pp 1089-1121,().
20. **Vincente T. De Vita**, J.B. Lippincott . Principes E Practice of Oncology. Company, 5th Ed, New-york. 1997. pp 9-10, 19-23, 221, 237-238, 305-307, 635-636,.

Articulos de Revistas Científicas.

21. **Alan Eastman**, Nancy Schulte. Enhanced DNA Repair as a Mechanism of Resistance to Cis-Diamminedichloroplatinum (II). Biochemistry. 1988. Vol 27, pag 4730-4734.
22. **Alan Eastman**. Characterization of the Adducts Produced en DNA by Cis-Diamminedichloroplatinum (II) and Cis-Dichloro (ethylenediamine) platinum (II). Biochemistry 1983. Vol 22, pag 3927-3933.
23. **Andrea Bonetti**, Piero Apostoli. Inductively Couple Plasma Mass Spectroscopy Quantitation of Platinum-DNA Aduccs in Peripheral Blodd Leukocyt of Patiens Receiving Cisplatin or Carboplatin-based Chemotherapy. Clinical Cancer Research. November 1996. Vol 2. No 9-12, pag 1825-1835.
24. **Aunclair Voisin**, H. Bernardou, J. Meunier. Adducts of the Antitumor Drug cis-Diamminedichloroplatinum (II) with DNA; Formation, identification and Quantitation. Biochemistry. Vol 24, pag 707-713.

25. **Benjamin W. Light**, Wei-Dong Yu, Donald L. Trump. Potentiation of Cisplatin Antitumor Activity Using a Vitamin D Analogue in a Murine Squamous Cell Carcinoma Model System. *Cancer Research*. September 1997. Vol 57, No 5, pag 3759-3764.
26. **C.T. Vallejo**, M.G. Rabinovich, J.E. Pérez. High-Dose Cisplatin with Dipyridamole in advanced non-small Cell Lung Cancer. *America Journal Clinica Oncology* March 1995. Vol. 18, No. 3, pag. 185-188.
27. **Caharles Prize**. Fundamental Studies with Cisplatin. *Cancer*. May 1995. Vol 55. No 10, pag 2303-2316.
28. **Charlotte Jacobs**, Sonja Kaubisch, Joanne Halsey. The Use of Probenecid as a Chemoprotector Against Cisplatin Nephrotoxicity. *Cancer*. March 1991. Vol 67. No 6, pag. 1518-1524.
29. **Cheryl Napier**, Marianne Herzig, Paul Juniewicz. Secuence and Region Specificity of Oxaliplatin Adducs in Naked and Cellular DNA. *Molecular Pharmacology*. August 1998. Vol 54, pag 770-777.
30. **Eddi Reed**, Yechiam Ostchega, Set Steinberg. Evaluation of Platinum-DNA Adduct levels Relative to Known Pronostic Variables in a Cohorto of Ovarian Cancer Patients. *Cancer Research*. April 1995. Vol 50, pag 2256-2260.
31. **Etienne Chatelut**, Pierre Canal, Valérie Brunner. Prediction of Carbopatin Clearance from Standard Morphological and Biological Patient Characteristics. *Journal of the National Cancer Institute*, April 1995 vol. 87, No. 8, pag. 573-580.
32. **Giovanni Mantovani**, Antonio Maccio, Luigi Correlli. Compararison of Granisetron, Ondasetron and Tropisetron in the Prophylaxis of Acute Nause and Vomiting by Cisplatin for the Treatment of Head and Neck Cancer. *Cancer*. March 1996. Vol 77. No 5, pag 941-948.
33. **Glenn Bublely**, Laurel Sandoval, George Ogata. Biochemical Pharmacology. February 1994. Vol 48. No 1, pag 145-153.
34. **Guang-Wu**, James Kang. Inhibition of Doxorubicin Toxicity in Cutured Neonatal Mouse Cardiomyocytes with Elevated Metallothionein Levels.

The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.
September 1998. Vo 288, pag 938-944.

35. **Hidetaka Masuda**, Toshiko Tanaka, Izuo Kusaba. Increased Removal of DNA bound Platinum in a Human Ovarian Cancer Cell Line Resistant To Cis-Diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Research*. March 1990. Vol 50, pag 2256-2260.
36. **Hiroshi Hayashi**, Kenji Sugio, Kenji Takenaka. The Clinical Significance of p53 Gene Mutation in Hepatocellular Carcinomas from Japan. *Hepatology*. July 1995. Vol 22. No 6, pag 1702-1707.
37. **J. Bublej**, K. Ogata, P. Dupuis. Detection of Sequence-Specific Antitumor Alkylating Agent DNA Damage from Cells Treated in Culture and from a patient. *Cancer Research*. December 1994. Vol 54, pag 6325-6329.
38. **Jean-Sébastien**, Bernard Michot, Giusepp Villani. Interaction of Cis-Diamminedichloroplatinum (II) with single stranded DNA in the Presence or Absence of Escherichia coli Single Stranded binding protein. *Biochemical Pharmacology*. May 1991. Vol 42. No 7, pag 1393-1398.
39. **Jeffrey Hayes**, William Scovell. Cis-Diamminedichloroplatinum (II) Modified chromatin and nucleosomal core particle. *Biochimica Biophysica Acta* February 1991. No 1089, pag 377-385.
40. **Jim Koropatnick**, Debra Kloth, Salam Kadhim. Metallothionein Expression and Resistance to Cisplatin in a human Germ Cell Tumor Cell Line. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. August 1995. Vol 275. No 3, pag 1681-1687.
41. **John Murren**, William De Rosa. High-Dose Cisplatin Plus Dacarbazine in the Treatment of Metastatic Melanoma. *Cancer*. March 1991. Vol 67. No 6, pag 1514-1517.
42. **Jörg Fucchs**, Marc Wanderoth, Ivo Leuschner. Comparative Activity of Cisplatin, Ufosfamide, Doxorubicin, Carboplatin and Etoposide in Heterotransplanted Hepatoblastoma. *Cancer*. December 1, 1998 vol. 83. No. 11, pag 2400-2407.

43. **Justine Garvey**, James Hoeschele. In Vivo and In Vitro Binding of Platinum to Metallothionein. Archives of Biochemistry and Biophysics. February 1984. Vol 229. No 1, pag 246-252.
44. **L. Pendyala**, J. Creaven. In Vitro Cytotoxicity, Protein Binding, Red Blood Cell Partitioning and Biotransformation of Oxaliplatin. Cancer Research. December 1993. Vol 53, pag 5970-5976.
45. **Lisa Nasser**, Ann Pinto, John Essigmann. Chemical and Biological Studies of the Major DNA Adduct of Cis-Diamminedichloroplatinum (II), Built into a Specific Site in a Viral Genome. Biochemistry. 1988. Vol 27, pag 4357-4367.
46. **Lorraine Balzer**, Leslie Tyson, Rebeca Clark. Oral Combination Antiemetics in Patients with Small Cell Lung Cancer Receiving Cisplatin or Cyclophosphamide plus Doxorubicin. Cancer. September 1995. Vol 76. No 5, pag 774-778.
47. **Luis Dominguez**, Ricardo Cubedo, Elena Díaz. Sleep Protects Against Chemotherapy Induced Emesis. Cancer. April 1996. Vol 77. No 8, pag 1566-1570.
48. **Michael F. Leitzmann**, Meir J. Stamfer, Jing Ma. Aspirin use in relation to risk of prostate cancer. Cancer epidemiology biomarkers and prevention. October 2002, vol 11, No. 10, part 1. Pp 1108-1112.
49. **Mitra Saadatian-Elahi**, Paulo Toniolo, Pietro Ferrari. Serum fatty acids and risk of breast cancer in a nested case-control study of New York University women's Health study. Cancer epidemiology biomarkers and prevention. November 2002, vol 11, No. 11, pp 1353-1360.
50. **Motoo Katabami**, Hisaku Fujita, Akira Makita. Marked Reducction of Tipe 1 Keratin (K14) in Cisplatin-Resistan Human Lung Squamous-Carcinoma Cell Lines. Biochemical Parmacology. December 1992. Vol 45. No 8, pag 1703-1710.
51. **Nadia Zeghari**, Eric Raymond, Cellular Pharmacology of the Combination of the DNA Topoisomerase I Inhibitor SN-38 and the

- Diaminocyclohexane Platinum Derivate Oxaliplatin. *Clinica Cancer Research*. May 1999. Vol 5. No 5, pag 1189-1196.
52. **Neal Cariello**, James Swenberg, Thomas Skopek. In Vitro Mutational Specificity of Cisplatin in the Human Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyltransferase Gene. *Cancer Research*. May 1992. Vol 52, pag 2866-2873.
53. **Olivier Rixie**, Waldo Ortuzar, Manuel Alvarez. Oxalin, Tetraplatin, Cisplatin and Carboplatin: Spectrum of Activity in Drug-resistant Cell Line and in the Cell Line and the Cell lines of the National Cancer Institute's Anticancer Drug Screen Panel. *Bochemical Pharmacology*. June 1996. Vol 52, pag 1855-1865.
54. **Paolo Pronzato**, Marco Landucci, Franco Vaira. Carboplatin, Metrotrexate and Vinblastine in Outpatients with advanced Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *American Journal Clinica Oncology*. Vol 18, No 3, pag 223-225.
55. **Paul Sato**, Ronaldo Sato, Jeffrey Rosenberg. Differences in the Inhibition of Translation by Transplatin and Certain Related Compounds. *Biochemical Pharmacology*. July 1996. Vol 52, pag 1895-1902.
56. **Philip Salem**, Maryse Khaly, Khaled Jabboury. Cis-Diamminedichloroplatinum (II) by 5 day Continuous Infusion. *Cancer*. Vol 53. No 4. February 1984, pag 837-840.
57. **Robert Amato**, Lori Wood. Cyclophosphamide and Carboplatin and Selective Consolidation in Advanced Seminoma. *Clinica Cancer Research*. January 2000. Vol 6. No 1, pag 72-77.
58. **Roberte Coleman**, Kelly Bagnel. Carboplatin. *Cancer Journal from Scientific American* March 1997. Vol 10. No 3, pag 246-253.
59. **Roberto Petrioli**, Bruno Frediani, Guido Francini. Comparison Between a Cisplatin-Containing Regimen and a Carboplatin-Containing Regimen for Recurrent or Metastatic Bladder Cancer Patients. *Cancer*. January 1996. Vol 77. No 2, pag 344-351.

60. **Trista W. Johnson**, Kristin E. Anderson. Association of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use with breast cancer. *Cancer epidemiology biomarkers and prevention*. December 2002, vol 11 No 12, pp 1586-1591.
61. **Sandrini Daubeuf**, Pierre Leroy, Aldo Paolicchi. Enhanced resistance of hela cells to cisplatin by over expression of γ -glutamyltransferase. *Biochemical pharmacology*. Julio 2002, vol 64, No. 2.
62. **Swee Sharp**, Paul Rogers, Lloyd Kelland. Transport of Cisplatin and Bis-acetato-ammine-dichlorocyclohexilamine platinum (IV) (JM216) in Human Ovarian Carcinoma Cell Lines: Identification of a Plasma membrane Protein Associate with Cisplatin Resistance. *Clinical Cancer Research*. September 1995. Vol 1, pag 981-989.
63. **Victor Reuter**, Robert Motzer, George Bosi. Chromosomal Amplification is Associate with Cisplatin Resistance of Human Male Germ Cell Tumors. *Cancer Research*. October 1998. Vol 58, pag 4260-4263.
64. **Victoria Richon**, Nancy Schule, Alan Eastman. Multiple Mechanisms of resistance to Cis-Diamminedichloroplatinum (II) in Murine Leukemia. *Cancer Research*. April 1987. Vol 47, pag 2056-2061.
65. **Vithal Ghanta**, Terry Jones, John Durant. Cis-Dichlorodaimmineplatinum (II) Chemoterapy in Experimental Murine Myeloma MOPC 104E. *Cancer Research*. March 1997. Vol 37, pag 771-774.
66. **W.K. Evans**, A. Radwi, E. Tomiak. Oral Etoposide and Carboplatin. *American Journal Clinica Oncology*. February 1995. Vol 18. No 2, pag 149-155.
67. **Wolfgang Kern**, Jan Braes. Oxaliplatin Pharmacokinetics during a Fourhour Infusion. *Clinica Cancer Research*. April 1999. Vol 5. No 4, pag 761-765.
68. **Yves Corda**, Marc Leng, France Anin. Trancription by Eucaryotic and Procaryotic RNA Polymerases of DNA Modified at a d (GG) or D (AG)

Site by the Antitumor Drug Cis-Diamminechloroplatinum (II).
Biochemistry. 1991. Vol 30, pag 222-230.

69. **Zakiya Al Lamki**, Peggy Pearson. Localized Cisplatin Hiperpigmentation
Induced by Pressure. Cancer. April 1996. Vol 77. No. 8, pag 1578-1581.