

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**COMPARACIÓN DEL TRATAMIENTO CONTRA
EL CÁNCER ENTRE QUIMIOTERAPIA,
RADIOTERAPIA Y LA INMUNOTERAPIA**

VALERIA DELGADO REDONDO

SAN JOSÉ, ABRIL, 2018

Dedicatoria

A mi familia y mis amigos por brindarme su imprescindible apoyo para lograr este objetivo.

Agradecimientos

Principalmente a todas aquellas personas que han estado a mi alrededor a lo largo del desarrollo de esta investigación.

A mi tutor de tesis por brindarme los consejos y el apoyo que he necesitado a lo largo del desarrollo de este proyecto de graduación.

A todos los profesores que me han preparado para el desarrollo del conocimiento necesario para la elaboración de este documento.

A la Universidad de Pennsylvania por responder mis correos y preguntas sobre algunos temas mencionados en esta investigación.

A todos los trabajadores de la Universidad Internacional de las Américas por hacer posible la finalización de mis estudios en estas instalaciones.

Pensamiento

La actividad más elevada que un ser humano puede alcanzar es aprender para comprender, porque comprender es ser libre

- Baruch Spinoza

Contenidos

Dedicatoria	1
Agradecimientos.....	2
Pensamiento	3
Resumen	15
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	16
Planteamiento del problema	16
Objetivos	17
Objetivo general	17
Objetivos específicos	17
Justificación.....	18
Antecedentes	20
Internacionales.....	20
Nacionales	26
Proyecciones.....	26
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL.....	27
Cáncer.....	27
Ciclo celular.....	28
Causas.....	29
Oncogenes	30
Genes supresores de tumores.....	30
Cáncer y apoptosis.....	31
Virus, relación con el cáncer	31
Inmunosupresión causada por tumores.....	33

	11
Respuesta tumoral.....	34
Tratamientos.....	34
Radioterapia.....	34
Efectos de la radiación ionizante en la salud.	35
Combinación de radioterapia con inmunoterapia	36
Quimioterapia	36
Fármacos antineoplásicos	37
Fármacos alquilantes.....	41
Fármacos alquilantes diversos	47
Fármacos antimetabolitos	51
Productos naturales	54
Fármacos diversos.....	58
Immunoterapia.....	59
Inmunovigilancia.....	60
Grupos Farmacológicos.....	61
Anticuerpos monoclonales desnudos	61
Vacunas contra el cáncer	64
Mecanismo de acción.....	64
Vacunas antígeno específicas	66
Tecemotide.....	66
Antígeno 3 asociado a melanoma	66
TG 4010	66
Factor de crecimiento epidérmico humano recombinante	67
Belagenpumatucel.....	67
Medicamentos que inhiben la activación inmunitaria	67

	12
Ipilimumab.....	67
Tremelimumab.....	68
Nivolumab.....	68
Pembrolizumab	68
Cetuximab	69
Tratamiento con células CIK.....	70
Combinación de tratamiento con inhibidores de moléculas pequeñas e inmunoterapia	72
Inhibidores de BCL-2	72
Inhibidores de tirosina kinasa	73
Principios de la terapia con células CART.....	74
Tratamiento con células CART-19 para otras enfermedades malignas.....	77
Limitaciones de la terapia con células CART-19	78
Toxicidad	78
CAPÍTULO III: PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO	80
Enfoque	80
Diseño.....	80
Fuentes de información	81
Criterios de inclusión y exclusión.....	81
Categorías de análisis.....	82
Procedimiento de recolección y análisis de datos	85
Fase 1:.....	86
Fase 2:.....	86
Fase 3:.....	86
Fase 4:.....	86
Fase 5.....	86

	13
Fase 6.....	86
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	87
Eficacia y seguridad de las células T modificadas	87
Relación de inmunoterapia y radioterapia.....	92
Eficacia de la quimioterapia.....	97
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	102
REFERENCIAS	105

Gráficos

Gráfico 1: Determinación de eficacia y toxicidad de células CART	91
Gráfico 2: Relación de la eficacia de radioterapia en combinación con inmunoterapia	96
Gráfico 3: Identificación de la eficacia de quimioterapia e inmunoterapia	101

Figuras

Figura 1: Ciclo celular.....	28
Figura 2: mecanismos de acción y sitios de diana de los quimioterapéuticos	42
Figure 3: Sitios de acción del metrotexato y poliglutamato	51
Figura 4: estructuras químicas de la campotencina y sus análogos	55
Figura 5: mecanismo de acción de las Vacunas	65
Figura 6: Transportadores a base de nanopartículas	71
Figura 7: Manufactura de las células CART.....	76

Tablas

Tabla 1: clasificación de los fármacos quimioterapéuticos.....	38
Tabla 2: clasificación de los fármacos quimioterapéutico	38

Tabla 3: clasificación de los fármacos quimioterapéuticos.....	39
Tabla 4: clasificación de fármacos quimioterapéuticos	40
Tabla 5: clasificación de fármacos quimioterapéuticos	40
Tabla 6: Categorías de análisis.....	82
Tabla 7: Comparación de toxicidad y eficacia de CART-19.	88
Tabla 8: Comparación de eficacia de radioterapia y su combinación con inmunoterapia.	92
Tabla 9: Comparación de eficacia de quimioterapia sola y con otros medicamentos.....	97

Resumen

En esta investigación se desea realizar un análisis comparativo de la eficacia de las terapias dirigidas, entre ellas todas las que incluye la inmunoterapia, vacunas para el cáncer, anticuerpos monoclonales y terapia con células modificadas y las terapias no dirigidas como la quimioterapia y radioterapia. Esta investigación presenta un informe cualitativo, debido a que se está comparando teóricamente distintos tratamientos utilizados para el tratamiento de cáncer lo cual revela varias interrogantes sobre la utilización de algunos medicamentos anticancerígenos.

Para el análisis de resultados se tomaron en cuenta pacientes de distintas edades en etapa terminal de cáncer, a los cuales se les administró distintas terapias para comparar tanto la eficacia como la toxicidad. Después de analizar los estudios propuestos, se determinó que la terapia que proporciona una mayor eficacia es la que utiliza células modificadas, debido a que los pacientes que participaron en este estudio fueron los únicos que alcanzaron una remisión completa.

Idealmente este estudio se tomará en cuenta para motivar a la Caja Costarricense del Seguro Social a actualizar las líneas de tratamiento para los pacientes con cáncer, en cualquiera de sus etapas.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

Desde hace más de 15 años se ha planteado el uso de células T modificadas en el receptor de antígeno quimérico para el reconocimiento celular en el tratamiento de desórdenes malignos, esta propuesta ha estado evolucionando rápidamente durante los últimos años en el campo de inmunoterapia, utilizando células sanguíneas humanas, las cuales por medio de ingeniería genética se les otorga un antígeno quimérico a los linfocitos T, llamados ahora Celulas T, las cuales son altamente eficaces para el tratamiento de tumores sanguíneos. (Kummis y Gill, 2017, p.1)

Según Cummis y Gill (2017) la terapia con células Car T-19 ha dado resultados remarcables para el tratamiento de la línea B de leucemia linfoblástica, especialmente los pacientes que han tenido varias recaídas, desde su primer diagnóstico, estos pacientes hasta el día de hoy después del tratamiento con dicha terapia tienen una remisión completa (p.2)

El tratamiento más utilizado para cáncer de cabeza y cuello, el cual es sumamente difícil de tratar, es la terapia multimodal, es decir, quimioterapia, radioterapia y cirugía. Sin embargo, estas terapias poseen muchos efectos adversos incluyendo metástasis a otros órganos por parte de la cirugía. En los últimos años la inmunoterapia ha demostrado una impresionante actividad antitumoral en varios tipos de cáncer y específicamente para el cáncer de cabeza y cuello, ha dado un 31% de respuesta en pacientes con enfermedad estable, lo cual se considera alentador (Jalot y Pascal, 2016, p. 1-25)

La quimioterapia es una alternativa sumamente agresiva y de baja selectividad para el tratamiento del cáncer, lastimosamente esta no es combinable con inmunoterapia para contrarrestar estos efectos colaterales. Se observa un mayor beneficio impulsar el sistema inmune en vez de inducir la muerte celular debido a que no se logra erradicar el 100% del tumor mediante cirugía, lo cual casi nunca es posible, el paciente queda inmunosupresora y con quimioterapia paliativa. (Dalgeish, 2015, p. 311)

Debido a esta desigualdad de pensamiento en distintos lugares del mundo y Costa Rica se necesita un análisis comparativo sobre los resultados obtenidos en diferentes instituciones y las terapias utilizadas para ciertos tipos de cáncer, especialmente en pacientes de alto riesgo, en los cuales se necesita saber cuál es el tratamiento adecuado y de una forma oportuna para mejorar las esperanzas de vida de este tipo de pacientes, debido a esta discrepancia surge la interrogante ¿Cuál de las terapias presenta mayor beneficio para los pacientes con cáncer, las dirigidas o las no dirigidas?

Objetivos

Objetivo general

Evaluar la eficacia de terapias no dirigidas como la quimioterapia, contra la eficacia del tratamiento de terapias dirigidas como la inmunoterapia.

Objetivos específicos

Determinar la eficacia y toxicidad del tratamiento con células CART-19 para el tratamiento de la leucemia.

Relacionar las eficacias de los tratamientos de inmunoterapia y radioterapia para el cáncer

Identificar la eficacia de la quimioterapia y su combinación con otros medicamentos.

Justificación

Durante aproximadamente unos 70 años se ha utilizado la quimioterapia como la terapia de elección para la erradicación o disminución de células cancerosas, esta terapia a pesar de los múltiples problemas que causa a los pacientes se ha presentado como una de las únicas alternativas para el tratamiento de cáncer, en dependencia del tipo también se puede realizar un trasplante, lo cual es excesivamente costoso y pone en alto riesgo la vida de los pacientes. Para muchas instituciones de salud esta es la única opción debido a que es la más accesible además de la única conocida y aprobada por la institución, debido a que moléculas como el trastuzumab utilizadas para el tratamiento de cáncer de mama y cáncer renal, no se pueden aplicar individualmente sino en conjunto con la quimioterapia.

Según Elkin, Milton. et al (2004) un paciente que se encuentra en terapia con trastuzumab y quimioterapia gasta en promedio \$390 por persona a la semana de tratamiento incluyendo el transporte y medicamentos asociados a efectos secundarios. (p.857)

Lo anterior representa una grave problemática para los pacientes en estado terminal, los cuales, ya no responden a la quimioterapia, debido a que no presenta otra opción de remisión. La implicación de esta tesis es buscar formas de resolver este tipo de problemas encontrando alternativas para el modelo vigente de salud especialmente a nivel del sector público, el cual posee la desventaja de tener tratamientos obsoletos para el tratamiento de un gran número de enfermedades, incluyendo el cáncer.

Según Lissoni et al (2009) el tratamiento con radioterapia ayuda a reducir el tamaño de los tumores sólidos, sin embargo, induce el crecimiento desordenado de células normales, pudiendo ocasionar así nuevos tipos de cáncer en el mismo paciente, por lo tanto en algunos tipos de cáncer

se considera que la radioterapia es la última opción de tratamiento, en dependencia del tipo del tumor, por tener un efecto secundario tan potencialmente nocivo. (p.1851)

Esta investigación pretende dar a conocer terapias alterativas como la inmunoterapia la cual no posee el riesgo de realizar mutaciones nuevas en las células sanas y además estas tienen una amplia gama de tratamientos, a diferencia de la radioterapia. La inmunoterapia personalizada con células Car-T para tratamiento de leucemia fue recientemente aprobada y declarada como una opción completamente novedosa y exitosa con respecto a las terapias convencionales y los anticuerpos monoclonales.

El objetivo es dar a conocer estas terapias, su costo- beneficio y su efectividad para el tratamiento de cáncer, de esta forma motivar a los profesionales de salud a investigar sobre estos nuevos medicamentos e implementarlos en las guías de tratamiento. La conveniencia de esto radica en el mejoramiento terapéutico contra el cáncer en Costa Rica principalmente por el hecho de que a nivel público se generalizan los tratamientos independientemente del grado de agresividad, el tipo y el avance del cáncer. Se pretende publicar estos conocimientos para motivar el continuo crecimiento y actualización en temas de salud tan importantes.

La relevancia social de este proyecto recae en la facilidad del acceso a la información, principalmente por el hecho que la mayoría de los estudios clínicos, por lo relativamente nuevos que son, a partir de los cuales se compone esta investigación se encuentran en inglés, por lo tanto se pretende facilitar la información para la población costarricense o de habla hispana que quiera acceder a estas fuentes de conocimiento de una forma más rápida y concreta.

Antecedentes

En esta investigación se analizarán las revisiones bibliográficas que se han realizado anteriormente sobre temas similares al abordaje terapéutico de ciertos tipos de cáncer y sobre los avances de estos en Costa Rica y alrededor del mundo. Se realizará por medio de la Biblioteca Nacional Binass, la cual proporciona información por medio del envío de artículos científicos y la biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas (UIA) de la cual se obtienen libros de consulta, el acceso a buscadores como EBSCO y McGrawHill, además de tesis relacionadas con este tema de investigación.

Internacionales

Se realizó un estudio en la academia de ciencias de Cuba denominado “control de cáncer avanzado: ruta hacia la cronicidad”, realizado por Dávila y Ramos. Publicado en el año 2011 interpreta que desde hace varias décadas se ha buscado exhaustivamente una cura para el cáncer por parte de la comunidad científica y a pesar de que existen nuevos tratamientos efectivos los especialistas insisten en decir que la mejor cura es la prevención y el diagnóstico temprano de posibles tipos de cáncer. Este estudio se enfoca principalmente en reducir la incidencia del cáncer, la cual directamente disminuye la mortalidad de este. La incidencia se puede reducir modificando ciertos factores de riesgo, por ejemplo; el fumado, sobrepeso, control de las enfermedades crónicas, estilo de vida saludable en general y realizar frecuentemente exámenes de rutina especialmente si el paciente tiene incidencia familiar en un tipo específico de cáncer. Este estudio toma importancia en esta investigación debido a la información general que presenta sobre la incidencia del cáncer.

En el artículo realizado en el laboratorio de biotecnología aplicada de la Universidad de La Habana, Cuba, se realizó un estudio denominado “a novel strategy to improve antigen presentation for active immunotherapy in cancer. Fusion of the human Papillomavirus type 16 E7 antigen to a cell penetrating peptide” (Una nueva estrategia para mejorar la presentación de antígeno para inmunoterapia activa para el tratamiento de cáncer. Fusión del antígeno del Papillomavirus humano 16 E7 a un péptido de penetración celular) realizado por: Bequet. et al. Publicado en el año 2012 se destaca que a pesar de la existencia de una vacuna para el virus del papiloma humano, el cual es el responsable de cáncer de cuello uterino y vagina en muchos casos, es eficaz solamente para evitar la propagación del virus, mas no, para el virus ya existente y replicado en la mujer. Recalando así la necesidad de un tratamiento para las infecciones existentes, en este estudio se descubrió que mediante la unión de un antígeno del papilomavirus a un péptido de penetración celular producía un aumento significativo en la presentación de antígeno a los linfocitos T e inducía la supresión tumoral. El artículo presente es de utilidad para evaluar alternativas para el tratamiento contra el cáncer, distintas a los anticuerpos monoclonales.

La revista chilena de urología indica mediante un estudio realizado en el instituto de ciencias biomédicas de Chile denominado “Inmunoterapia con células presentadoras de antígenos en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración” realizado por; Reyes. Valdeventlo. López. Salazar-Onfrey. Publicado en el año 2013 destaca que los tratamientos existentes contra esta enfermedad como el uso de andrógenos produce resistencia en casi el 90% de los pacientes, por otra parte la quimioterapia para este tipo de cáncer en etapas avanzadas solamente prolonga 1,9 meses de vida y presenta muchos efectos adversos, se cuestiona el beneficio clínico de estas dos terapias y se plantea la necesidad de tratamientos con mayor efectividad. Al estudiar las células anormales se observa que estas producen prolongaciones citoplasmáticas para

disminuir la fagocitosis, expresan nuevos marcadores para disminuir el reconocimiento celular y produce moléculas que aumentan la expresión génica tumoral, al tratarse de un tumor con tan difícil reconocimiento celular se analiza una posible solución mediante células dendríticas tumor-específicas, en otras palabras, se utilizan células que generan en los linfocitos T citotóxicos una respuesta inmunitaria específica para células tumorales. La información presentada es valiosa debido a su especificidad sobre los defectos de la terapia convencional en comparación con la inmunoterapia.

El departamento de histología de la facultad de medicina ubicado en Cuba, realizó un estudio con células tumorales en ratones nombrado “Las Células TC-1 Implantadas Invaden a las Fibras Musculares Esqueléticas Adyacentes en un Modelo Murino de Cáncer” realizado por; Soto-Dominguez. Romero. Sabtoyo. Sepúlveda. Publicado en el año 2013 informan sobre un modelo realizado en ratones (murino) para comprobar que tanto se ven afectadas las células cercanas a las tumorales, en este estudio se utilizaron 8 ratones con células TC-1 implantadas y 3 sin células. Las TC-1 son células tumorales originadas de un ratón infectado con virus del papiloma, esta línea celular se utiliza para evaluar la efectividad de terapias anticancerígenas. Los ratones (tanto el grupo control como los tratados con células TC-1) se les trató con anticuerpos monoclonales para identificar las células cancerosas según su origen epitelial, después de concluido el tratamiento se observó una disminución en la expresión de los factores de crecimiento de las células tumorales y por lo tanto una disminución de las fibras musculares cancerosas, en los cortes histológicos se puede observar un aumento del espacio entre las fibras musculares significativo en comparación con el grupo control. Este artículo ayuda a comprender el comportamiento de las células tumorales por lo tanto es de suma importancia para esta investigación.

El instituto Herbert Wertheim College of Medicine realizó una revisión sobre los avances para el tratamiento del cáncer denominado “Avances en Inmunoterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón” realizado por; Arroyol. Ruez. Publicado en el año 2013. Este menciona que la quimioterapia lamentablemente alcanzó una meseta en cuanto a tratamiento, es decir, no es lo suficientemente efectiva para tratar nuevos tipos de cáncer y no produce un mayor beneficio que supere al costo, refiriéndose así a la toxicidad de estas drogas. Se ha investigado el uso de vacunas para distintos tipos de cáncer, por ejemplo la Sipuleucel-T, es una vacuna que ya está aprobada por la FDA para el cáncer de próstata. El problema con las células pequeñas de cáncer pulmonar es que son sumamente complicadas de tratar por los mecanismos de escape del tumor. Actualmente existe una vacuna que continúa en estudios clínicos llamada Belagenpumetucel-L la cual actúa induciendo una respuesta inmunitaria en los linfocitos T citotóxicos contra las células CPCNP del tumor, la tasa de supervivencia de estos pacientes fue de uno a dos años con el doble de probabilidad de los pacientes que fueron tratados con quimioterapia. Este artículo presenta extensa información sobre el comportamiento específico del cáncer de pulmón y el mecanismo de acción de las terapias ideales para tratar esta enfermedad.

La Universidad de Cayetano, Lima, Perú, investigó sobre vacunas contra los melanomas, el estudio se denominó “inmunoterapia en melanoma: Vacunas de células dendríticas” realizado por; Lozada. Nuñez. Aguilar. Publicada en el año 2015. El estudio informa que a pesar que la inmunoterapia ha sido muy innovadora para el tratamiento de cáncer no ha demostrado, en varios casos, la eficacia no ha sido suficiente para utilizarse en lugar de la quimioterapia o radioterapia, a pesar de que ya se comprobó la eficacia antitumoral por parte de las células dendríticas. Se propone utilizar esta terapia celular como coadyuvante de la quimioterapia, anticuerpos monoclonales e inmunoestimulantes. A pesar de mostrar excelentes resultados del tratamiento de melanoma con

células dendríticas es necesario tomar en cuenta que es sumamente complejo encontrar similitudes en los tumores de la población general como para desarrollar una vacuna, estas terapias están destinadas a ser individualizadas por cada paciente, lo que limita su comercialización y distribución a nivel mundial, se concluyó la necesidad de buscar más información sobre los mecanismos de acción de cada una de las expresiones tumorales. El presente artículo brinda información sobre una alternativa poco conocida como la vacunación para el cáncer, lo cual es importante para esta investigación.

En la Universidad de Cantabria, se investigó sobre los anticuerpos monoclonales mediante la realización de un trabajo de fin de grado titulada “inmunoterapia con anticuerpos monoclonales y sus derivados”; realizado por; Gutiérrez. Puplicada en el año 2016. Este proyecto de graduación menciona sobre los distintos usos de anticuerpos, no solamente para tratamiento del cáncer sino para muchísimas enfermedades que afectan el sistema inmunológico, algunas de las cuales son; VIH, artritis reumatoide y para el tratamiento de la enfermedad de Ébola. También se menciona un aspecto de suma importancia, la cual es la farmacoeconomía de estas terapias inmunológicas. Al solo existir productos innovadores por parte de la inmunoterapia tienen precios muy elevados en comparación con la quimioterapia que es bastante costosa en sí. La inmunoterapia y las terapias con anticuerpos monoclonales tienen el problema de tener baja reproducibilidad por su alta especificidad, es decir, a una población específica en la cual se desarrollaron los estudios puede funcionar muy bien y a una población distinta podría no dar efecto del todo. Por estas razones los estudios de los anticuerpos monoclonales toman mucho tiempo en realización puesto que las compañías no desean revelar información que podría ser vital para su competencia, produciendo así un retraso en la salida al mercado de estas terapias sumamente necesarias. Los anticuerpos

monoclonales han tomado mucha relevancia en la actualidad por ser medicamentos reproducibles, por lo tanto contribuyen con información vital para esta investigación.

En la revista medRed, se investigó sobre el cáncer gástrico mediante el artículo denominado “Cáncer gástrico: epigenética e inmunoterapia” realizado por Arrunategui. Publicado en el año 2016. Se comenta que el cáncer gástrico es el tipo de cáncer más importante en Perú, como bien se conoce uno de los factores de riesgo más importantes en este tipo de cáncer es, además de factores genéticos, el tipo de alimentación que posee la persona. Los peruanos se alimentan en grandes cantidades de pescado, el cual comúnmente se alimenta de excrementos de conchas abanico que se encuentran en litoral peruano, esta alimentación de este tipo específico de pescados se ha observado que tienen un potencial oncogénico. El cáncer de estómago tiene la particularidad de que expresa una proteína llamada HER2 la cual promueve su crecimiento, por lo que el tratamiento ideal sería un medicamento que ataque directamente en HER2 para detener el crecimiento descontrolado, un ejemplo de este medicamento es trastuzumab, este ha demostrado una alta eficacia en el tratamiento de cáncer gástrico. Esta información genera utilidad a la investigación debido a la mención del cáncer gástrico y su tratamiento con el anticuerpo monoclonal.

Se publicó un estudio llamado “Strategies used in the clinical trials of gene therapy for cancer” (estrategias utilizadas en los estudios clínicos de terapia génica contra el cáncer) publicado en Journal of Experimental Therapeutics and Oncology, en el año 2017 publicado por Ajith. Se menciona que con base en cada estudio realizado en los últimos años se puede relacionar cada vez más el cáncer con terapia génica, debido a ser una enfermedad en la que se trata de células propias mutadas tratando de eliminar el mismo organismo, y estas expresan una gran cantidad de genes diferentes que varían incluso entre una persona y otra. Por esta razón toma fuerza la terapia génica en estos pacientes, reparando cadenas de ADN dañadas, promoviendo la apoptosis y bloqueando

la angiogénesis, todo esto sin mencionar lo mínimos que son los efectos adversos comparados a las terapias no dirigidas. Este artículo es una fuente útil debido a su gran cantidad de información sobre inmunoterapia.

Nacionales

La tesis realizada en la Universidad Internacional de las Américas (UIA) sobre el abordaje del cáncer denominada “Abordaje del Cáncer de Testículo en el Hospital Max Peralta del periodo de enero del 2011 a marzo del 2015” realizado por Ulloa González, A. Elaborada en el año 2016 menciona sobre cómo se ha abordado el cáncer de testículo en uno de los hospitales nacionales de Costa Rica, en esta se menciona ampliamente conceptos básicos sobre cáncer y los tratamientos utilizados para el tratamiento de esta enfermedad, así como la frecuencia de este cáncer en el área de Cartago y un poco sobre la recuperación de estos pacientes. Esta tesis es de suma utilidad debido a su gran cantidad de conceptos básicos.

Proyecciones

Mediante los resultados obtenidos en esta investigación se pretende redactar un artículo científico, en el cual estén descritos los hallazgos en distintas partes del mundo sobre estas terapias para el cáncer.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

En este capítulo se describirán aspectos generales de la investigación así como una definición y breve descripción que explique sobre cada ámbito especificado. Se realizará mediante libros de consulta y artículos científicos principalmente.

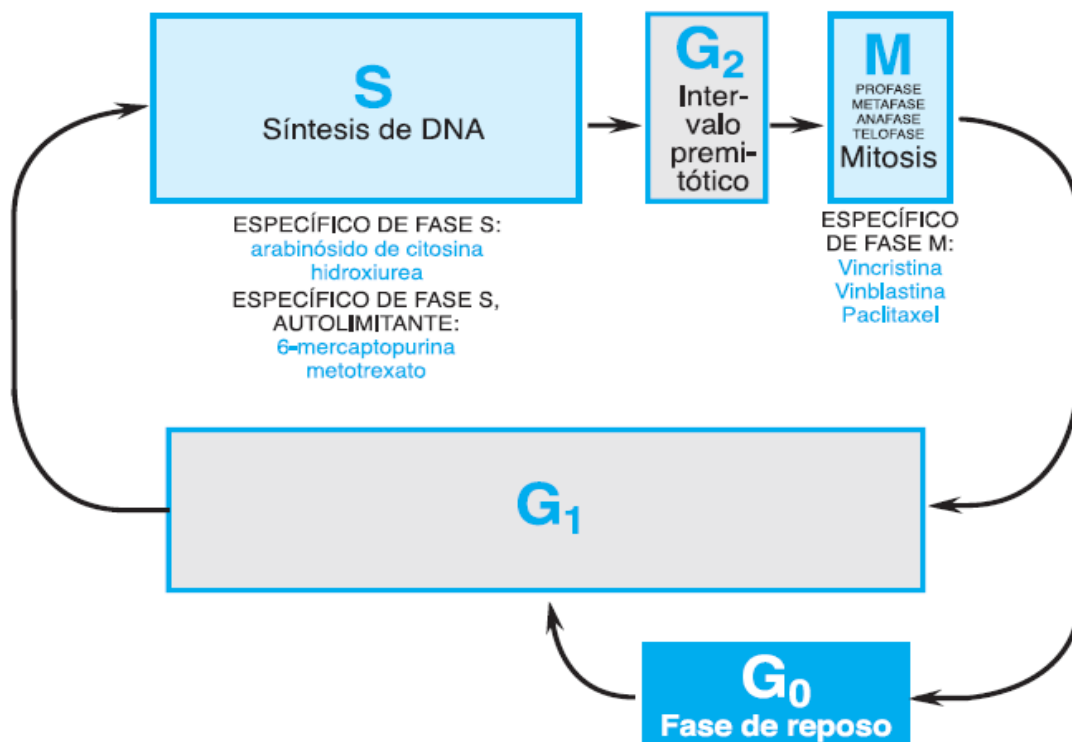
Cáncer

Según Lieberman y Marks. (2013) El cáncer es un grupo de enfermedades en las que hay un crecimiento celular descontrolado en el cual no existe muerte celular programada. Estas células pueden poseer capacidad de diseminación a tejidos contiguos, capacidad denominada metástasis. Este patrón de crecimiento aberrante se da por una mutación en los genes que regulan la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. Las células cancerosas no responden a las restricciones de crecimiento, además de esto no necesitan señales para estimular el crecimiento y no responden a la muerte celular programada, conocida como apoptosis, todo esto resulta en una masa tumoral, esta tiene capacidad ilimitada de proliferación y no envejecen, son prácticamente inmortales. Las células cancerosas son capaces de desarrollar un soporte estructural, no necesitan proteínas de fijación (p.310-311).

Ciclo celular

Según Goodman y Gillman (2007) Para lograr entender el funcionamiento del cáncer y fármacos anticancerígenos es necesario conocer sobre el ciclo celular, muchos de los medicamentos actúan dañando el ADN, sin embargo, los efectos secundarios a estos fármacos se producen en la fase S del ciclo celular, en la cual se produce la replicación del ADN, esto se explica debido a la gran división celular que presentan las células cancerosas, entre más reproducción celular presente el tumor, mayor efectividad poseerá la quimioterapia, por ejemplo los tumores que proliferan rápidamente como los de tracto intestinal, medula ósea y folículos pilosos. La Vinca y los taxanos actúan en la fase M. Las fases se pueden apreciar en la imagen a continuación. (p.1319)

Figura 1: Ciclo celular



Tomada de Goodman y Gillman (2007)

Causas

Se ha demostrado que el cáncer no es producido por genes raros y nuevos sino por genes ya existentes los cuales sufren de un error durante el proceso de replicación de material genético.

La transformación de una célula normal en una célula cancerosa inicia con un daño en el ADN, cambios de bases nitrogenadas o rompimiento de hebras, provocados por agentes químicos, luz UV, o errores en la replicación. Las mutaciones son el resultado de ADN dañado que no se reparó de forma adecuada o no se reparó antes de que ocurriera la replicación. Una mutación puede ocasionar una transformación que también se puede heredar. (Lieberman y Marks, 2013, p.312)

El daño en el ADN puede ser provocado por alteraciones físicas y químicas en el ADN, esto cobra vital importancia tomando en cuenta que las uniones entre una hebra y otra de ADN están compuestas por bases nitrogenadas y son capaces de formar puentes de hidrógeno entre sí para lograr una unión estable. Muchos agentes utilizados en quimioterapia para el tratamiento o reducción de células tumorales, también pueden interactuar con el ADN, ocasionando nuevas mutaciones y potencial carcinogénesis. Otra mutación posible es la producida por la luz ultravioleta, para poder reparar las células dañadas por este medio se necesita la remodelación de al menos unos 20 genes, se concluye por lo tanto que el 90% de los carcinomas de piel son ocasionados por luz ultravioleta (p.313)

Oncogenes

Los protooncogenes (células normales, sin alteración e inactivadas) están encargados del crecimiento celular y la división normal de estos. Los protooncogenes son los que codifican los factores de crecimiento, los receptores de estos factores de crecimiento y regulan la apoptosis. Las mutaciones en estos genes, llamadas oncogenes, producen ganancia de funciones, más actividad de las proteínas, más factores de crecimiento y cantidad de receptores. (Lieberman y Marks, 2013, p.315)

Genes supresores de tumores

El crecimiento celular normal depende del ciclo celular y la apoptosis. Los genes supresores de tumores codifican una proteína que inhibe la proliferación celular y propicia su muerte o reparan el ADN dañado, los genes supresores del crecimiento se les denomina guardianes de la célula.

Los genes supresores de tumores disminuyen el crecimiento celular según señales expresadas por la célula que se encuentran entorno a ella, las células con daño del ADN son objetivo de estas proteínas para producir apoptosis. Las mutaciones de ADN que pueden originar cáncer pueden deberse a errores en la replicación que no fueron reparados, virus, radiación, carcinógenos químicos; una población celular requiere de múltiples mutaciones para convertirse en un tejido maligno. Cuando existe un daño en el ADN de una célula, estas expresas señales que lo indican para poder reparar este daño en el ADN, esta señal se elimina cuando la célula se encuentra totalmente reparada y equipada para proliferar y por tanto, estas señales inhiben a los

genes supresores de tumores. Estos genes contribuyen a que se desarrolle un cáncer cuando ambas copias del gen se encuentran inactivadas. (Lieberman y Marks, 2013, pp.319-320)

Cáncer y apoptosis

Naturalmente en el cuerpo humano las células indeseables mueren por autodestrucción destrucción programada, en este proceso se condensa la cromatina y se fragmenta el núcleo, y la célula se dispersa en vesículas apoptóticas que contienen diferentes cantidades de ADN, citoplasma y gránulos, estos fragmentos son biomarcadores celulares para los macrófagos y otras células fagocíticas, este biomarcador se llama proteína p53. La apoptosis es capaz de proteger el organismo de las células mutadas, destruyendo las células que tienen daños irreparables en el ADN antes de que estas proliferen. Un exceso de señal de crecimiento puede producir una mayor cantidad de células indeseables para las cuales se produce una insuficiencia de apoptosis lo que contribuye con el desarrollo de cáncer. (Lieberman y Marks, 2013, p.323)

Virus, relación con el cáncer

Según Lieberman y Marks (2013) Por medio de laboratorios que han estudiado el genoma humano han descubierto que existen virus relacionados con el desarrollo de cáncer, entre los cuales se encuentran; virus linfotrópico de células T (HTLC-1), VIH, Hepatitis B, Hepatitis C, virus de Epstein-Barr (EBV), virus del papiloma humano (HPV) y virus del herpes (HHV-8). El HTLC-1

causa leucemia de células T en adultos, este virus codifica una proteína llamada Tax que activa los protooncogenes con los cuales se altera la proliferación normal y causa tumoración. (p.328)

La infección del virus VIH ocasiona SIDA y esta genera una neoplasia por la acción de varios mecanismos, el VIH causa inmunosupresión, por lo tanto, pérdida de la vigilancia tumoral por parte del sistema inmunitario. Las personas que están infectadas con este virus tienen predisposición a padecer de linfoma no Hodgkin, este se da por una producción excesiva de linfocitos T. Dicho tumor secreta una proteína Tat la cual es un factor de transcripción que activa la codificación de una proteína, este actúa como factor de crecimiento angiogénico, lo cual contribuye con el desarrollo del sarcoma Kaposi. Lieberman y Marks, 2013, p.330)

Los virus de ADN también pueden producir cáncer, por ejemplo, el virus de la hepatitis B puede conducir a cáncer hepatocelular. Actualmente se cuenta con una vacuna contra este virus lo cual nos otorga virus contra ese tipo de cáncer ocasionado por este virus en específico.

El EBV se relaciona con linfomas en células B y T, enfermedad Hodgkin y tumores relacionados, este virus codifica una proteína que restringe la apoptosis celular, este virus se relaciona con el sarcoma Kaposi. Finalmente el virus del papiloma humano está fuertemente relacionado con el cáncer de cérvix, para evitar este tipo de cáncer se elaboraron tres vacunas contra el virus, sin embargo, no necesariamente por usar las inyecciones la paciente está completamente inmunizada contra el cáncer de cérvix sino solamente para el que se desarrolla por medio de este virus. (Lieberman y Marks, 2013, p.330)

Inmunosupresión causada por tumores

Las células cancerosas para poder diseminarse y sobrevivir necesitan reproducirse en un ambiente donde haya supresión inmunitaria y factores de crecimiento, para esto las células mutadas inducen factores de crecimiento angiogénicos y sustancias como IL-10 que causan inmunosupresión, esto le proporciona un cierto grado de protección a las células cancerosas del sistema inmunitario, para poder crecer en tamaño y cantidad, además de poder diseminarse. Las células inmunosupresoras secretadas por los tumores poseen una mayor sensibilidad a la quimioterapia que las no supresoras, esto proporciona un nuevo sentido a la combinación de quimioterapia con inmunoterapia, por ejemplo, la ciclofosfamida actúa selectivamente en células inmunosupresoras cancerígenas y el Gemcitabine actúa inhibiendo las células supresoras derivadas de células mieloides, además de tener un efecto inmunomodulador al mejorar la expresión de antígenos en células tumorales, por lo tanto las hace más susceptibles a la eliminación citotóxica mediante células T, esto lo hace ideal para terapias concomitantes. (Dalglish, 2015, p.3)

Según Dalglish (2015) la ciclofosfamida es un fármaco que proporciona una acción terapéutica específica sobre las células cancerígenas que provocan inmunosupresión, además de actuar como agente angiogénico en las células endoteliales tumorales, en adición a poseer estos efectos beneficiosos se administra en dosis bajas para obtener el efecto terapéutico deseado, esto se traduce en menor cantidad de efectos adversos y menor muerte celular innecesaria. Adicionalmente la ciclofosfamida se puede utilizar para preparar la médula ósea para terapia celular adaptativa con anticuerpos quiméricos con células T modificadas como tratamiento para leucemias y linfomas quimioresistentes. (p.3)

Respuesta tumoral

Según Kulik, et al (2008) la remisión se da cuando el tumor se encuentra reducido en un 100%, la enfermedad estable o respuesta parcial se encuentra dada por la reducción del 50% mínimo del tumor y libre de progresión y la progresión se le denomina un tumor que no se reduce a más del 50% o un aumento del 25% del tamaño original (p.73)

Tratamientos

Se describirán las principales terapias utilizadas para el tratamiento contra el cáncer en las cuales se incluye, radioterapia, quimioterapia, anticuerpos monoclonales y terapia génica.

Radioterapia

De acuerdo con El instituto Nacional de cáncer de los Estados Unidos (2007). La radioterapia se basa en la utilización de rayos X rayos gamma, neutrones, protones y otras fuentes de alta energía para destruir células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores. Esta se puede aplicar de distintas formas; material radioactivo colocado cerca de las células cancerosas, radioterapia sistémica se usa una sustancia radioactiva, como un anticuerpo monoclonal radiomarcado que circula en sangre, llegando a todos los tejidos del cuerpo. (NIH, 2008. p.1)

Efectos de la radiación ionizante en la salud.

El daño que cause la radiación depende de la dosis que se administró y el tiempo por el cual se dio la exposición, y la sensibilidad de los tejidos expuestos a esta radiación, esto se puede medir mediante una unidad llamada gray. (OMS, 2016, p.3)

Según Kroeze, et al (2016) El tratamiento de pacientes con cáncer metastático ha cambiado radicalmente desde que se introdujo al mercado la radioterapia estereotáctica, la cual posee considerablemente menor cantidad de efectos secundarios que la radioterapia fraccionada en combinación con terapias dirigidas, como los anticuerpos monoclonales, proporciona alta toxicidad. La radioterapia estereotáctica induce muerte celular a nivel endotelial y daño vascular lo cual contribuye a la destrucción de células tumorales, este tipo de radioterapia simula de cierta forma la acción del sistema inmunitario por lo tanto potencia el efecto del tratamiento conjunto con anticuerpos monoclonales. Este tipo de radioterapia se centra en irradiar con mayor intensidad una zona específica en lugar de áreas del cuerpo más extensas con menor intensidad, esto da como resultado una disminución de la toxicidad a nivel sistémico. (pp. 3-6)

Una de las mayores causas de grave enfermedad y muerte de los pacientes con cáncer metastático es la inmunosupresión, por ejemplo linfocitopenia, descenso de la función dendrítica y neutropenia, la cual puede ser causada por el mismo uso de fármacos anticancerígenos en adición del curso normal de las enfermedades neoplásicas. (Lissoni et al. 2009. pp. 1847-1848)

Combinación de radioterapia con inmunoterapia

La radioterapia como agente concomitante del tratamiento del cáncer genera resultados positivos debido a que mejora la respuesta del sistema inmunológico a producir muerte celular inflamatoria. Altas dosis de radiación han demostrado regular la expresión génica de los tumores y así lograr que los linfocitos T reconozcan y ataquen estas células malignas. El tratamiento con anticuerpos monoclonales, anti PD-1 y anti CTLA-4, combinado con radioterapia puede producir un incremento de células T específicas antitumorales. A pesar de que estas combinaciones aún no se encuentran aprobadas, la terapia individualizada sistémica con ipilimumab y radioterapia dirigida ofrecen resultados prometedores, sin embargo, estos se deben comparar con los efectos tóxicos que estas combinaciones puedan producir. (Anagnostou, Brahmer y Valsamo. 2017. pp.981-982)

Quimioterapia

Según la NIH (2015) el tratamiento farmacológico para detener el crecimiento de células cancerosas, ya sea mediante la inhibición de replicación o destrucción directa, esta se puede administrar por distintas vías; boca, inyección intramuscular, infusión y transdérmica. Se tomará en cuenta el estadio de cáncer en que se encuentre el paciente y se puede administrar en conjunto con radioterapia o terapias biológicas. (p.3)

Según Velázquez (2010) la quimioterapia antineoplásica o los citostáticos son fármacos que tienen la capacidad de alterar el ciclo celular, provocando muerte celular por disminución en

la capacidad de proliferación, lo cual no es selectivo de células tumorales, este efecto también es producido en células inalteradas, especialmente las de rápido crecimiento como lo son las mucosas, piel, medula ósea y células germinales. (p.975)

Fármacos antineoplásicos

Según Goodman y Gillman (2007) La terapia farmacológica para el cáncer cambió notablemente alrededor de 40 años atrás donde se descubrieron grupos farmacológicos para el tratamiento de lo que anteriormente eran enfermedades letales, en la actualidad la quimioterapia se utiliza como coadyuvante en neoplasias de mama, pulmón, colorrectal y se utiliza como parte del tratamiento multimodal en muchas otras patologías neoplásicas. Estos fármacos poseen el índice terapéutico más estrecho de todos los grupos farmacológicos existentes, por esta razón, su capacidad para causar fuertes efectos secundarios. La mayoría de estos fármacos actúan inhibiendo la síntesis de nuevos genes o causando daño irreparable en el mismo ADN para promover la muerte celular de las células tumorales. (p. 1315)

Según Velásquez (2010) los quimioterapéuticos se obtienen a partir de la síntesis química, los cuales poseen actividad antimicrobiana la cual es capaz de inhibir o destruir microorganismos sin producir efectos tóxicos en los pacientes. (p.792)

Tabla 1: clasificación de los fármacos quimioterapéuticos

Fármacos alquilantes		
TIPO DE FÁRMACO	NOMBRES GENÉRICOS	ENFERMEDAD
Mostazas nitrogenadas	Mecloretamina	Enfermedad de Hodgkin
	Ciclofosfamida	Leucemia linfocítica aguda y crónica; enfermedad de Hodgkin; linfoma no hodgkiniano; mieloma múltiple; meduloblastomas; cánceres mamario, ovárico, pulmonar; tumor de Wilms; cáncer del cuello uterino y de testículo; sarcomas de tejidos blandos
	Ifosfamida	
	Melfalán	Mieloma múltiple
Clorambucilo	Leucemia linfocítica crónica; macroglobulinemia	
Derivados de la metilhidrazina	Procarbazina (N-metilhidrazina, MIH)	Enfermedad de Hodgkin
Alquilsulfonatos	Busulfán	Leucemia mielógena crónica, trasplante de médula ósea
Nitrosoureas	Carmustina (BCNU)	Enfermedad de Hodgkin; linfoma no hodgkiniano; glioblastoma
	Estreptozocina	Insulinoma pancreático maligno; carcinoide maligno
	Bendamustina	Linfoma no hodgkiniano
Triazenos	Dacarbazina (DTIC; dimetiltriazenoimidazol carboxamida)	Melanoma maligno; enfermedad de Hodgkin; sarcomas de tejidos blandos; melanoma
	Temozolomida	Gliomas malignos
Complejos de platino	Cisplatino, carboplatino, oxaliplatino	Cánceres testicular, ovárico, vesical, esofágico, pulmonar, de cabeza y cuello, colónico, mamario

Tabla 2: clasificación de los fármacos quimioterapéuticos

Antimetabolitos		
TIPO DE FÁRMACO	NOMBRES GENÉRICOS	ENFERMEDAD
Análogos del ácido fólico	Metotrexato (ametopterina)	Leucemia linfocítica aguda; coriocarcinoma; cánceres mamario, de cabeza, de cuello y pulmonares; sarcoma osteógeno; cáncer vesical
	Permetrexed	Mesotelioma, cáncer pulmonar
Análogos de la pirimidina	Fluorouracilo (5-fluorouracilo; 5-FU), capecitabina	Cánceres mamario, de colon, esofágico, gástrico, pancreático, de cabeza y cuello; lesiones cutáneas premalignas (tropicales)
	Citarabina (arabinósido de citosina)	Leucemia mielógena aguda y linfocítica aguda; linfoma no hodgkiniano
	Gemcitabina	Cánceres pancreático, ovárico, pulmonar
	5-azacitidina	Mielodisplasia
Análogos de la purina e inhibidores relacionados	Desoxi-5-azacitidina	Mielodisplasia
	Mercaptopurina (6-mercaptopurina; 6-MP)	Leucemia mielocítica aguda y mielógena; linfoma no hodgkiniano de células pequeñas
	Pentostatina (2-desoxicoformicina)	Leucemia de células vellosas; leucemia linfocítica crónica; linfoma no hodgkiniano de células pequeñas
	Fludarabina	Leucemia linfocítica crónica
	Clofarabina	Leucemia mielógena aguda
Nelarabina	Leucemia de células T, linfoma	

Goodman y Gillman (2007)

Tabla 3: clasificación de los fármacos quimioterapéuticos.

Productos naturales		
TIPO DE FÁRMACO	NOMBRES GENÉRICOS	ENFERMEDAD
Alcaloides de la vinca	Vinblastina	Enfermedad de Hodgkin; linfoma no hodgkiniano; cáncer de testículo
	Vinorelbina	Cánceres pulmonar y mamario
	Vincristina	Leucemia linfocítica aguda; glioblastoma; tumor de Wilms; rhabdomyosarcomas; enfermedad de Hodgkin; linfoma no hodgkiniano
Taxanos	Paclitaxel, docetaxel	Cánceres ovárico, mamario, pulmonar, prostático, vesical, de cabeza y cuello
Epipodofilotoxinas	Etopósido	Cánceres testicular, pulmonar microcítico y otros cánceres pulmonares; cáncer mamario; enfermedad de Hodgkin; linfomas no hodgkinianos; leucemia mielógena aguda; sarcoma de Kaposi
	Tenipósido	Leucemia linfoblástica aguda en niños
Camptotecinas	Topotecán	Cánceres ovárico; cáncer pulmonar microcítico
	Irinotecán	Cáncer de colon
Antibióticos	Dactinomicina (actinomicina D)	Coriocarcinoma; tumor de Wilms; rhabdomyosarcomas; cáncer testicular; sarcoma de Kaposi
	Daunorrubicina (daunomicina, rubidomicina)	Leucemia mielógena aguda y leucemia linfocítica aguda
	Doxorrubicina	Sarcomas de tejidos blandos, osteógeno y otros sarcomas; enfermedad de Hodgkin; linfoma no hodgkiniano; leucemia aguda; cáncer mamario, genitourinario, tiroideo, pulmonar, gástrico; neuroblastoma y otros sarcomas en niños y adultos
Equinocandinas	Yondelis	Sarcomas de tejidos blandos, cáncer ovárico
Antracenedionas	Mitoxantrona	Leucemia mielógena aguda; cáncer mamario y prostático
	Bleomicina	Cánceres testicular y cervicouterino; enfermedad de Hodgkin; linfoma no hodgkiniano
	Mitomicina C	Cánceres gástrico, anal y pulmonar
Enzimas	L-asparaginasa	Leucemia linfocítica aguda

Goodman y Gillman (2007)

Tabla 4: clasificación de fármacos quimioterapéuticos

Hormonas y antagonistas		
TIPO DE FÁRMACO	NOMBRES GENÉRICOS	ENFERMEDAD
Supresores suprarrenocorticales	Mitotano (<i>o,p'</i> -DDD)	Cáncer de corteza suprarrenal
Esteroides suprarrenocorticales	Prednisona (otras preparaciones equivalentes disponibles)	Leucemia linfocítica aguda y crónica; linfoma no hodgkiniano; enfermedad de Hodgkin; cáncer mamario, mieloma múltiple
Progestágenos	Caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol	Cánceres endometrial y mamario
Estrógenos	Dietilestilbestrol, etinilestradiol (otras preparaciones disponibles)	Cánceres mamario y prostático
Antiestrógenos	Tamoxifeno, toremifeno	Cáncer mamario
Inhibidores de la aromataasa	Anastrozol, letrozol, exemestano	Cáncer mamario
Andrógenos	Propionato de testosterona, fluoximesterona (otras preparaciones disponibles)	Cáncer mamario
Antiandrógenos	Flutamida, casodex	Cáncer prostático
Análogos de GnRH	Leuprolida	Cáncer prostático

Tabla 5: clasificación de fármacos quimioterapéuticos

Fármacos diversos		
TIPO DE FÁRMACO	NOMBRES GENÉRICOS	ENFERMEDAD
Urea sustituida	Hidroxiurea	Leucemia mielógena crónica; policitemia verdadera; trombocitosis esencial
Fármacos inductores de diferenciación	Tretinoína, trióxido de arsénico	Leucemia promielocítica aguda
	Inhibidor de la histona desacetilasa (vorinostat)	Linfoma cutáneo de células T
Inhibidores de la proteína cinasa de tirosina	Imatinib	Leucemia mielógena crónica; tumores del estroma gastrointestinal (GIST); síndrome de hipereosinofilia
	Dasatinib, nilotinib	Leucemia mielógena crónica
	Gefitinib, erlotinib	Inhibidores de EGFR; cáncer pulmonar no microcítico
	Sorafenib	Cáncer hepatocelular, cáncer renal
	Sunitinib	GIST, cáncer renal
	Lapatinib	Cáncer mamario
Inhibidores del proteasoma	Bortezomib	Mieloma múltiple
Modificadores de la respuesta biológica	Interferon-alfa, interleucina-2	Leucemia de células vellosas; sarcoma de Kaposi; melanoma; carcinoide; adenocarcinoma renal; linfoma no hodgkiniano; micosis fungoides; leucemia mielógena crónica
Inmunomoduladores	Talidomida	Mieloma múltiple
	Lenalidomida	Mielodisplasia (síndrome 5q ⁻)
Inhibidores de mTOR	Temsirolimús, everolimús	Cáncer renal
Anticuerpos monoclonales		Véanse cuadros 62-1 y 62-2

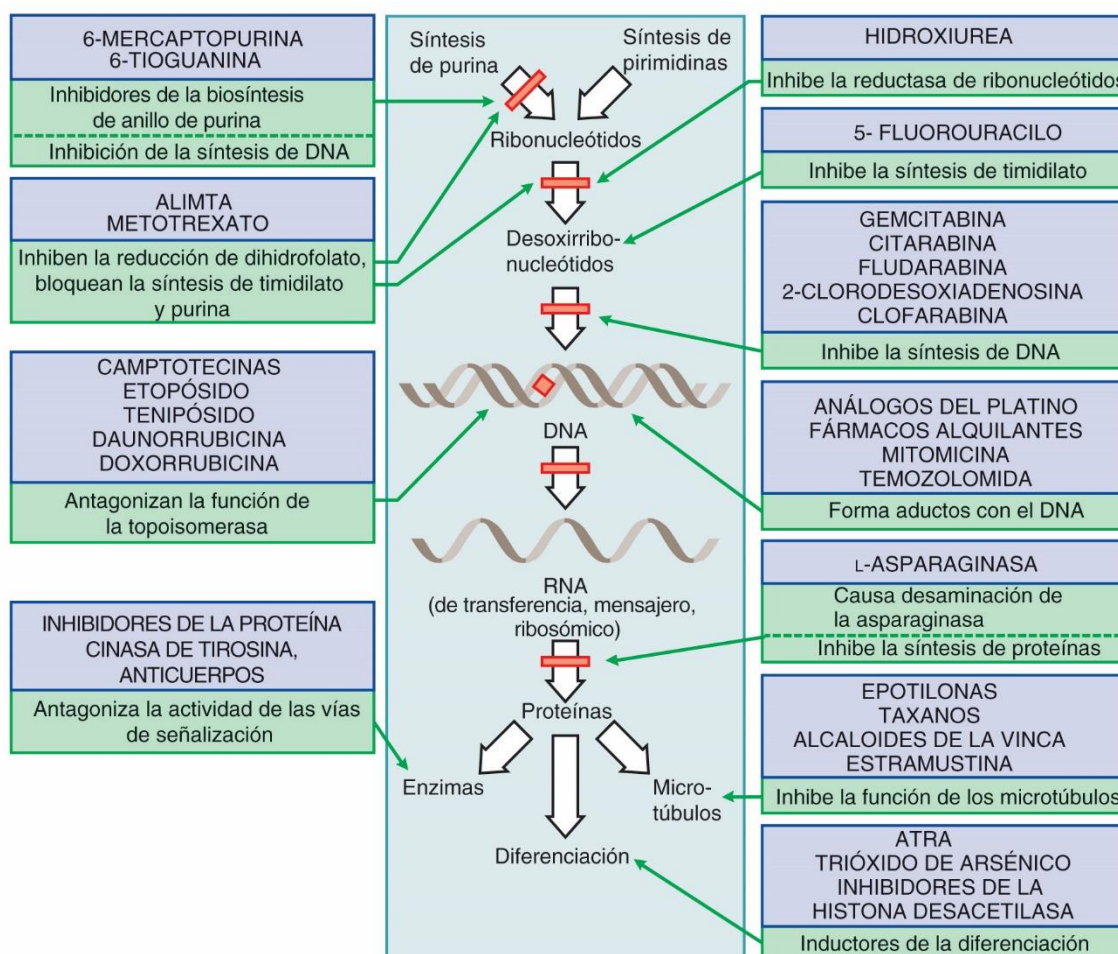
Goodman y Gillman (2007)

Fármacos alquilantes

Los fármacos alquilantes tienen en común la propiedad de convertirse en electrófilos potentes a través de la formación de intermedios del ion carbono, estos intermedios forman enlaces covalentes por alquilación con grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo o imidazol, estos enlaces están directamente relacionados con los efectos quimioterapéuticos y citotóxicos por la alquilación en el ADN. Dentro de este grupo se encuentran los siguientes fármacos; mostazas nitrogenadas, etileniminos, alquilsulfonatos, nitrosureas y triazenos. (Goodman y Gillman, 2007, p. 1322)

Según Velásquez (2010) son antineoplásicos que se unen a las cadenas de ADN por medio de enlaces covalentes con grupos alquilo. Sustituyendo el hidrogenión por el grupo alquilo del fármaco, estos fármacos logran bloquear la replicación del ADN celular y ARN de transcripción, deteniendo así la síntesis de proteínas. (p. 977)

Figura 2: mecanismos de acción y sitios de diana de los quimioterapéuticos



Tomada de Goodman y Gillman (2007)

Mecanismos de resistencia a fármacos alquilantes

La resistencia a los fármacos alquilantes se desarrolla con una mayor rapidez si se utiliza el medicamento solo, los cambios bioquímicos que se relacionan con el desarrollo de la resistencia incluyen; reducción de la permeabilización de fármacos transportadores, aumento de la concentración intracelular de glutatión y otras sustancias nucleofílicas, aumento de la reparación de ADN, aumento de índices de metabolismo de la ciclofosfamida e ifosfamida por medio de aldehído deshidrogenasa. (Goodman y Gillman, 2007, p. 1325)

Toxicidad en medula ósea

En la mayoría de estos medicamentos la toxicidad depende directamente del fármaco específico y de la dosis administrada, pero generalmente algunos de los efectos que pueden ocasionar son mielosupresión aguda de los 6 a 10 días después de su administración. La ciclofosfamida posee menos efectos en cuanto a plaquetas que los otros fármacos alquilantes, el busulfán tiende a suprimir todas las células sanguíneas especialmente las células madre y puede causar mielosupresión a largo plazo que podría durar años, por esta razón es utilizado en trasplante de medula ósea. La ifosfamida causa supresión tardía y prolongada de plaquetas y granulocitos. Los fármacos alquilantes suprimen inmunidad celular y humoral, se utilizan en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias ya que su supresión inmunitaria es reversible y dosis dependiente (Goodman y Gillman, 2007, pp. 1325-1326)

Neurotoxicidad

Los efectos a nivel de sistema nervioso central son normalmente manifestados mediante náuseas y vómitos especialmente después de la administración intravenosa del medicamento, la ifosfamida es el más neurotóxico, este puede producir alteraciones de conciencia, coma y convulsiones, el bisulfan en dosis elevadas podría también causar convulsiones. (Goodman y Gillman, 2007, p.1326)

Mostazas nitrogenadas

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es de administración intravenosa o vía oral, las dosis son dependientes de cada paciente y una característica importante de resaltar de este medicamento es que no produce irritación local. La dosis recomendada es de $100\text{mg}/\text{m}^2$ vía oral para el tratamiento de cáncer de mama, en pacientes con linfomas y leucemia linfocítica crónica la dosis utilizada es de $500\text{mg}/\text{m}^2$ por vía intravenosa cada 2-4 semanas como terapia coadyuvante. Para tratamiento de rescate de medula ósea o células madres periféricas la dosis que se debe administrar es de $5-7\text{g}/\text{m}^2$ durante 3-5 días. Posteriormente a la administración de la ciclofosfamida puede ocurrir toxicidad pulmonar, renal, hepática o cardíaca y comúnmente cistitis y ulceración gastrointestinal, estos efectos tóxicos suelen ocurrir más comúnmente en dosis totales mayores de $200\text{mg}/\text{m}^2$. (Goodman y Gillman, 2007, p.1328)

Según Goodman y Gillman (2007) la ciclofosfamida puede ser efectiva para el tratamiento de linfomas no Hodgkin, linfoma de Burkitt, cáncer de ovario y tumores sólidos en niños, frecuentemente se asocia con metotrexato y fluorouracilo como coadyuvante después de una cirugía por carcinoma de mama. Por sus propiedades inmunosupresoras se puede utilizar para prevenir el rechazo de órganos en pacientes trasplantados y en enfermedades autoinmunes como granulomatosis de Wegener, artritis reumatoide y síndrome nefrótico. Se debe administrar con precaución en pacientes crónicos debido a su capacidad para producir esterilidad, efectos teratogénicos y leucemia. (p.1328)

Según Velásquez (2010) la ciclofosfamida es el fármaco mayormente utilizado de este grupo terapéutico, este se biotransforma en el citocromo P450 y su metabolito se hidroliza en tejido diana para dar la mostaza de fosforamida. Se debe resaltar que las células que poseen altas concentraciones de aldehído deshidrogenasa pueden inactivar este medicamento. El uso terapéutico de este medicamento es amplio, se puede utilizar para el tratamiento de tumores sólidos y hematológicos. (p.978)

Ifosfamida

Análogo de la ciclofosfamida, sin embargo, esta posee toxicidad en las vías urinarias, por lo tanto, se debe administrar con una hidratación controlada de cada paciente. Se puede utilizar en regímenes terapéuticos para el tratamiento de cáncer testicular, sarcomas pediátricos, en adultos y rescate de medula ósea, para este último se utilizan dosis de 12-14g/m² los cuales pueden causar toxicidad neurológica grave, causando síntomas como alucinaciones, coma e incluso la muerte, los síntomas suelen aparecer después de las primeras 12 horas de iniciado el tratamiento, esta toxicidad

puede verse disminuida si se administra el medicamento de forma concomitante con azul de metileno, además de esto puede causar vómitos, anorexia, leucopenia, nefrotoxicidad y enfermedad veno-oclusiva del hígado. (Goodman y Gillman, 2007, p.1328)

La isofosfamida es un medicamento utilizado en el caso que está indicada la ciclofosfamida pero hay alto riesgo de mielotoxicidad, este fármaco es un análogo de la ciclofosfamida, por lo tanto se utiliza en tratamiento de neoplasias similares, además de su uso terapéutico para rescate en tumores germinales. (Velásquez, 2010, p.979)

Melfalán

Se utiliza comúnmente para mieloma múltiple en dosis de 6-8mg/día por un periodo de 4 días combinado con otros medicamentos, con intervalos de recuperación de hasta 4 semanas, su dosis intravenosa usual es de $15\text{mg}/\text{m}^2$ durante 15-20 minutos los intervalos de administración y recuperación se dan según la respuesta y tolerancia a nivel renal. Para reconstitución de médula ósea se utiliza una dosis de $180\text{-}200\text{mg}/\text{m}^2$. La toxicidad del melfalán es principalmente hematología y a diferencia de las otras mostazas nitrogenadas no produce tantas náuseas y vómitos, tampoco alopecia con la dosis estándar y no produce mayor toxicidad renal o hepática. (Goodman y Gillman, 2007, p.1328)

Medicamento derivado de las mostazas nitrogenadas, análogo del aminoácido fenilalanina, este presenta un efecto mielosupresor importante, por consiguiente se utiliza en dosis altas de quimioterapia con intención ablativa medular. (Velasquez, 2010, p.979)

Fármacos alquilantes diversos

Fármacos similares a las mostazas nitrogenadas, sin embargo, son menos utilizados y poseen estructuras alternativas que les otorgan una mayor estabilidad química y actividad selectiva con ciertos tipos de cáncer. (Goodman y Gillman, 2007, p.1329)

Etileniminas y metilaminas

Altretamina

Anteriormente se le llamaba hexametilamina y posee una similitud farmacológica a la tretamina, sin embargo, el mecanismo de acción citotóxica de la altretamina no se conoce del todo, se utiliza para el tratamiento paliativo de cáncer de ovario persistente, después de falla terapéutica con el uso de cisplatino u algún otro fármaco alquilante, su dosis habitual es de $260\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ para el cáncer de ovario, dividido en 4 dosis y con una duración de 14-21 días consecutivos, se utilizan ciclos de 28 días y la duración del tratamiento máxima es de 12 ciclos. (Goodman y Gillman, 2007, p.1329)

Tiotepa

Este medicamento se utiliza principalmente en regímenes de quimioterapia, utilizando dosis elevadas, la tiotepa y su metabolito primario forman enlaces cruzados con el ADN. Los efectos adversos de la tiotepa son similares a los de los fármacos alquilantes, en dosis altas la tiotepa puede producir neurotoxicidad que podría llegar a coma. (Goodman y Gillman, 2007, pp.1329-1330)

Según Velásquez (2010) es un agente similar a las mostazas nitrogenadas el cual penetra sistema nervioso central, esta forma puentes entre las cadenas de ADN, produciendo una alquilación. Su principal efecto adverso es la mielosupresión, por lo tanto se utiliza en esquemas de dosis elevada posterior a trasplante de medula ósea. (p.979)

Alquilsulfonatos

Busulfán

La acción farmacológica más importante de este fármaco es la mielosupresión, en años anteriores al imatinib, el busulfan se utilizaba en la leucemia mielocítica crónica para supresión de granulocitos. La toxicidad del busulfan se ve en regímenes de dosis altas, los pacientes pueden presentar fibrosis pulmonar, daño gastrointestinal y oclusión hepática. (Goodman y Gillman, 2007, p.1330)

Nitrosureas

Las nitrosureas se utilizan principalmente para el tratamiento de tumores cerebrales y en algunas ocasiones también para el tratamiento de linformas, también en dosis altas para la reconstitución de medula ósea, estos medicamentos pueden cruzar fácilmente la barrera hematoencefalica por su alta lipofilia, las nitrosureas con excepción de la estreptozocina causan una mielosupresión profunda y de difícil recuperación después de 4-6 dosis y en tratamientos prolongados hay una alta probabilidad de insuficiencia renal. . (Goodman y Gillman, 2007, p.1330)

Este grupo farmacológico posee citotóxicos muy liposolubles, por lo tanto penetran sistema nervioso central, su mecanismo de acción principal consiste en formar enlaces covalentes con las

cadena de ADN, de esta forma inhibe su reparación y altera los procesos de replicación de ARN. Por su capacidad para atravesar barrera hematoencefalica, las nitrosureas son comúnmente utilizadas en tumores cerebrales. Algunas otras aplicaciones terapéuticas de estos quimioterapéuticos son, cáncer de pulmón, melanoma, tumores digestivos y neuroendocrinos. (Velásquez, 2010, p. 979)

Carmustina

La carmustina actúa alquilando el ADN en la posición O⁶- guanina, esto inhibe la expresión en casi un 30% de gliomas primarios, y en dosis altas se utiliza para rescate de medula ósea, cuando se prescribe sola puede administrarse por vía intravenosa con una dosis de 150-200mg/m² durante 1-2 horas y se repite el tratamiento a las 6 semanas. Se utiliza para el tratamiento de gliomas malignos debido a su capacidad de atravesar barrera hematoencefalica y también se utiliza como coadyuvante de cirugía por glioblastoma multiforme recurrente (Goodman y Gillman, 2007, pp.1330-1331)

Triazenos

Dacarbazina

Fármaco que metila el ADN por metabolismo oxidativo hepático, destruye las células en todas las fases del ciclo celular, se utiliza para el tratamiento de melanomas malignos y para enfermedad Hodgkin en regímenes combinados, la dosis usual de 3.5mg/kg/día por vía intravenosa durante un periodo de 10 días y se repite el ciclo cada 28 días. (Goodman y Gillman, 2007, p.1331)

Metilhidrazinas

Procarbazina

Se recomienda en adultos una dosis de 100mg/m²/día durante 10-14 días en regímenes combinados con mecloretamina, vincristina y prednisolona para el tratamiento de enfermedad de Hodgkin y para tumores cerebrales malignos. (Goodman y Gillman, 2007, p.1332)

Complejos de coordinación de platino

Complejos inorgánicos hidrosolubles que contienen platino, al tener complejos de coordinación divalentes o tetravalentes reducen la toxicidad renal, el mecanismo de acción consiste en penetrar las células mediante difusión con un transportador activo de cobre, dentro de la célula los átomos de cloruro se sustituyen por el agua y carga positivamente la molécula y de esta forma actúa con los espacios nucleofílicos del ADN. (Goodman y Gillman, 2007, p.1332)

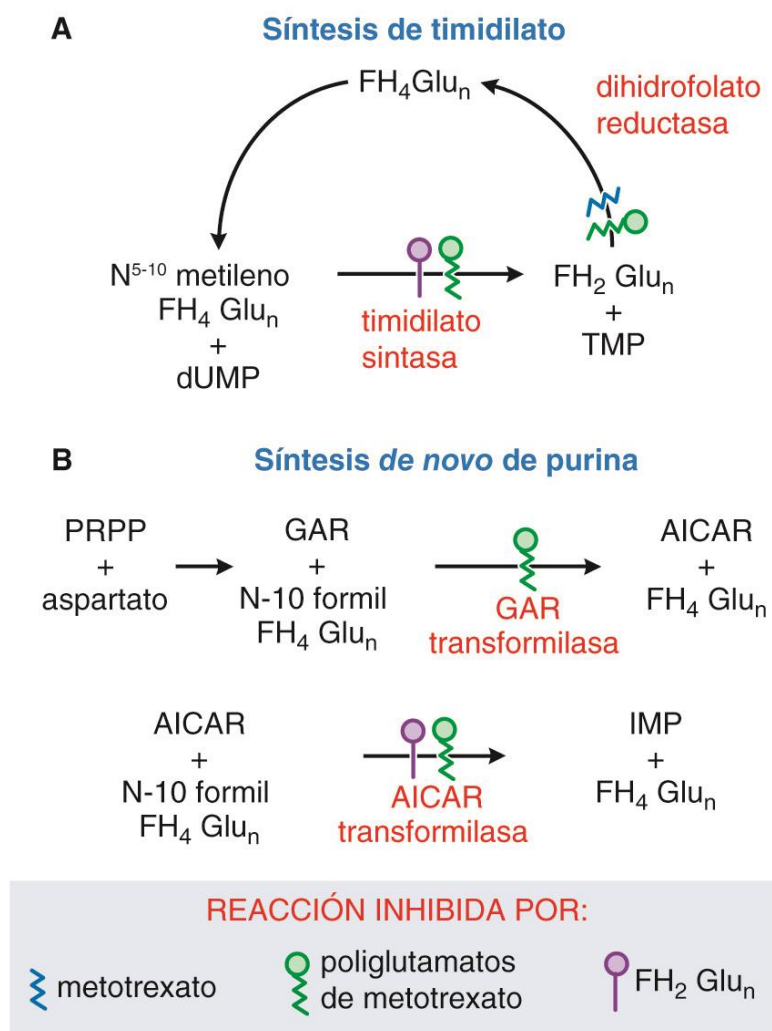
Cisplatino

El cisplatino se administra por vía intravenosa en una dosis habitual de 20mg/m²/día durante 5 días, esto se administra 1 vez cada 4 semanas en un lapso de 4 a 6 horas, es importante considerar que el aluminio inactiva el cisplatino, por lo tanto las agujas tanto de preparación como de administración no deben estar compuestas por aluminio. Algunos otros medicamentos con características similares son el Carboplatino y el Oxiplatino. (Goodman y Gillman, 2007, p.1333)

Fármacos antimetabolitos

Fármacos similares a la estructura de los componentes del metabolismo intermediario celular, su uso por la célula produce alteraciones metabólicas en ácidos nucleicos, su acción terapéutica se basa en la alteración de la fase S por lo tanto son efectivos en tumores de rápido crecimiento (Velásquez, 2010, p.985)

Figure 3: Sitios de acción del metotrexato y poliglutamato



Análogos de ácido fólico

Estos fármacos poseen diferentes características para el tratamiento de las neoplasias, dentro del grupo terapéutico de antimetabolitos se encuentran los análogos de ácido fólico. El mecanismo de acción de los análogos de ácido fólico como el metrotexato, son inhibidores de las reacciones de transferencia de carbono, para la formación de tetrahidrofolato, impidiendo así la síntesis nueva de nucleótidos de purina y timidilato, por lo tanto hay interrupción de la síntesis de ADN y ARN. El metrotexato se ha utilizado para el tratamiento de psoriasis grave, incapacitante, dosis de 2.5mg vía oral durante 5 días seguidas de un periodo de reposo de 2 días, 10-25mg por vía intravenosa cada semana, también se utiliza intermitentemente en artritis reumatoide resistente. Para enfermedades neoplásicas el metrotexato se utiliza en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en niños, la dosis es de 30mg/m² por vía intramuscular, de forma intermitente, con pulsos de 2 días o 175 a 525mg/m² en intervalos mensuales, también se puede utilizar por vía intratecal para la profilaxis de leucemia o linfoma meníngeo y tratamiento de carcinomatosis meníngea. (Goodman y Gillman, 2007, p. 1338)

Análogos de pirimidina

La principal acción biológica de este proviene de la fosforilación para poder incorporarse al AND en lugar de una molécula de timidilato para simular bioquímicamente un uracilo, de esta forma inhibe la síntesis de timidilato, el cual es un precursor necesario del ácido

desoxiribonucleico. Dentro de este grupo farmacológico se encuentran en Fluoroacilo y la Fluoxuridina y capecitabine. (Goodman y Gillman, 2007, p. 1341)

Análogos de la citidina

Son medicamentos que inhiben potentemente la polimerasa del ADN, tanto en la replicación como la reparación y por lo tanto se inhibe la síntesis de ADN, esto disminuye la expresión de los oncogenes, adicionalmente la exposición a este fármaco activa un sistema de señales intracelulares secundarias que determinan si una célula sobrevive o se somete a apoptosis. Los fármacos contemplados en esta clase farmacológica son: citarabina, azacitidina y gemtabicina. (Goodman y Gillman, 2007, p. 1344)

Análogos de purina

Estos se incorporan en el ADN celular e inhiben el primer paso en la síntesis de bases nuevas de purina, inhibiendo indirectamente la síntesis de ADN y ARN. Algunos de estos análogos son: Fosfato de Flurbarabina, cladibina y pentostatina. (Goodman y Gillman, 2007, p. 1347)

Productos naturales

Los productos que se encuentran dentro de esta categoría se consideran fármacos que afectan directamente la mitosis celular, conocidos como antimitóticos.

Alcaloides de la vinca

Fármacos específicos del ciclo celular los cuales bloquean la mitosis, estos bloquean la capacidad de producir polímeros de tubulina, esto produce que no se pueda desarrollar el huso mitótico y no se puedan alinear los cromosomas duplicados, esto detiene la división celular en metafase. Algunos alcaloides son: Vinblastina y Vincristina. (ver imagen A) (Goodman y Gillman, 2007, p. 1350)

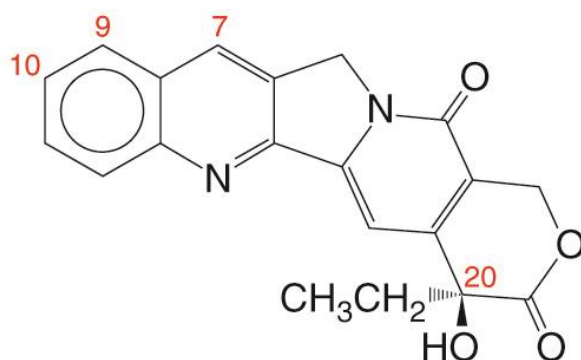
Texanos

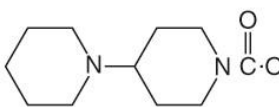
Facilitan la formación de microtúbulos en ausencia de GTP, estos microtúbulos aberrantes aparecen en la fase de mitosis en el ciclo celular y promueve la detención de esta. Se debe tener especial precaución con este tipo de fármacos debido a que si se combinan con fármacos que afectan el ciclo celular antes de la mitosis pueden disminuir su efectividad. Dentro de esa clase farmacológica se encuentran en Placitaxel y Docetaxel. (Goodman y Gillman, 2007, p. 1353)

Análogos de la camptotecina

Los análogos de camptotecina como el Topotecán y el Irinotecán son antineoplásicos citotóxicos de alta potencia que se dirigen a la enzima topoisomerasa I, estas reducen el esfuerzo de torsión del ADN y permite que secciones suficientemente desenrolladas se puedan replicar y reparar. Al inhibir la topoisomerasa I se produce una rotura de la cadena de ADN lo que conduce a muerte celular. (Goodman y Gillman, 2007, p. 1354)

Figura 4: estructuras químicas de la camptotecina y sus análogos



	<u>C-10</u>	<u>C-9</u>	<u>C-7</u>
Camptotecina	H	H	H
Topotecán	OH	(CH ₃) ₂ NHCH ₂	H
Irinotecán		H	CH ₂ CH ₃
SN-38	OH	H	CH ₂ CH ₃

Goodman y Gillman (2007)

Antibióticos

Los antibióticos son sustancias naturales las cuales son producidas principalmente por hongos, se toman en cuenta las especies que produzcan sustancias capaces de alterar el crecimiento celular. (Velásquez, 2010, p.980)

Dactinomicina

Los antibióticos anticáncer como la dactinomicina fue aislado de *Streptomyces*, estos poseen un efecto en los tumores sólidos infantiles y coriocarcinoma. La capacidad de este fármaco de unirse con el ADN explica su actividad y citotoxicidad, el anillo aromático se intercala entre las bases nitrogenadas guanina-citocina y esto produce un bloqueo en la transcripción del ADN. La dosis diaria usual es de 10-15µg/kg por vía intravenosa durante 5 días, si no se presenta toxicidad puede aplicarse en intervalos de 2-4 semanas. El uso clínico más importante es para el tratamiento de rhabdomyosarcoma y tumor de wilms en niños, también en sarcoma de Kaposi y sarcomas de tejido blando. Algunos otros antibioticos de relevancia terapéutica son: Danorrubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarrubicina y Miroxantrona. (Goodman y Gillman, 2007, p. 1357)

Epipodofilotoxinas

La podofilotoxina, que se extrae de la planta mandrágora, este derivado cobra importancia para el tratamiento de la leucemia pediátrica, carcinomas de pulmón de células pequeñas, enfermedad de Hodgkin y linfomas de células grandes. (Goodman y Gillman, 2007, pp. 1359-1360)

Antracedinonas

Bleomicinas

Grupo terapéutico que segmenta el ADN, fue descubierto a partir de los productos de fermentación de *Streptococcus verticillus*. Su aplicación principal es en el tratamiento del carcinoma escamoso del cérvix, el linfoma y tumores testiculares. Su toxicidad está dada principalmente por leve inmunosupresión y mielo supresión y en casos poco frecuentes fibrosis pulmonar. Su mecanismo de acción se basa en la capacidad de provocar daño oxidativo a la desoxirribosa de timidilato, lo que conduce a rupturas de cadenas de ADN. (Goodman y Gillman, 2007, p.1361)

Mitomicina

Este antibiótico se aisló a partir de *streptococcus caespitosus*, este produce su efecto citotóxico mediante la alquilación del ADN e inhibiendo la síntesis de este, además la mitomicina causa roturas de cadenas únicas de ADN y roturas cromosómicas. Con frecuencia este fármaco es utilizado en terapias combinadas con 5-FU y cisplatino para carcinoma de cérvix, vejiga, mama, ano, cuello y pulmón. El principal efecto adverso es mielosupresión y en casos más graves síndrome hemolítico y urémico. (Goodman y Gillman, 2007, pp.1362-1363)

Enzimas

L-asparginasa

Esta enzima es útil en el tratamiento de leucemia linfocítica, el mecanismo de acción de este medicamento consiste en catalizar la hidrólisis de asparagina para disminuir la cantidad de asparagina circundante en tejido canceroso, la cual es necesaria para la síntesis de proteínas, por lo tanto, al disminuir la cantidad de esta molécula se induce la muerte celular de las células malignas. (Goodman y Gillman, 2007, p.1363)

Fármacos diversos

Hidroxiurea

Su principal acción farmacológica es en el tratamiento de leucemias y tumores sólidos. La dosis usual para tratamiento de enfermedad de células falciformes es de 15-30mg/kg en dependencia de la tolerancia y mielosupresión. Los efectos tóxicos que presenta la hidroxiurea son principalmente leucopenia, anemia megaloblástica, la recuperación medular se da rápidamente después de unos días de suspendido el tratamiento. (Goodman y Gillman, 2007, pp.1364-1365)

Inmunoterapia

El sistema inmune es una red dinámica de células que diferencia e identifica antígenos, sustancias externas para la producción de anticuerpos, este proceso involucra el proceso de adaptación, el cual depende de lo que se encuentre presente en la superficie de las células presentadoras de antígeno, existen 3 tipos: macrófagos, células dendríticas y células B. Las células tumorales secretan citoquinas inmunosupresoras como IL-10, estas no son detectadas normalmente por las células presentadoras de antígeno, por lo tanto, no producen activación del sistema inmune, como sería con citoquinas inflamatorias u otros patógenos. En la actualidad existen varias aplicaciones de la inmunoterapia, como por ejemplo, el uso de vacunas anticancerígenas profilácticas y terapéuticas, terapia con citoquinas y administración de anticuerpos que estimulan en sistema inmunitario y radioinmunoterapia. (Asadi, et al (2016) p.2)

La inmunoterapia para el cáncer brinda una solución más específica y más efectiva que las terapias convencionales como quimioterapia y radioterapia, se basa en mejorar la respuesta inmunitaria del propio paciente a un tumor mediante el uso de vacunas profilácticas y terapéuticas, anticuerpos monoclonales y terapia con citocinas. Las ventajas que posee la inmunoterapia es que elimina específicamente las células tumorales con una disminución notable de daño a las células normales, al inducir una respuesta antitumoral inmunitaria se puede observar un control mayor sobre el desarrollo de metástasis y puede estimular la memoria inmunológica lo cual proporciona protección contra cáncer a largo plazo. (Asadi, et al (2016) pp.1-2)

En el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide se intenta suprimir el sistema inmune o eliminar y regular la cantidad excesiva de linfocitos. Para el tratamiento de cáncer se estimula el sistema inmunitario para detectar y eliminar las células cancerosas, por ejemplo, las células tumorales crecen de forma descontrolada en respuesta a

antígenos de superficie, reduciendo el reconocimiento celular de células T, también se debe tomar en cuenta el microambiente tumoral, este se encuentra supreso debido a inhibidores inmunitarios como citokinas, ligandos y células inmunosupresoras. (Asadi, et al (2016) pp.1-2)

Inmunovigilancia

El sistema inmune tiene funciones contraproducentes ejercidas en la progresión de ciertos tipos de cáncer, puede suprimir el crecimiento tumoral por medio de eliminar las células cancerosas, sin embargo, también puede promover el crecimiento de células cancerosas capaces de evadir inmunovigilancia, las células cancerosas poseen mecanismos inmunoadaptativos, estas pueden inducir estados de inmunosupresión en los pacientes mediante la producción de cotocinas y factores de crecimiento. (Valsamo y Anagnostou, et al (2017). p. 977)

Comúnmente en las células tumorales se produce una sobreexpresión de factores inhibitorios de células T, lo que resulta en un método de escape de la inmunovigilancia. Los agentes encargados de regular la activación de la respuesta inmune más estudiados se denominan CTLA-4 y PD-1, estos se expresan en células T y modulan su respuesta inicial de activación (Valsamo y Anagnostou, et al (2017). p. 978)

Inmunoestimulación post- Quimioterapia

El problema que proporcionan los tratamientos con fármacos quimioterapéuticos es que comúnmente no se deshace completamente de los antígenos tumorales, lo cual da espacio a recaídas, basándose en esto se propone estimular el sistema inmunológico después de quimioterapia para promover un efecto antitumoral más prolongado, esto se puede lograr estimulando en pequeñas cantidades una respuesta inflamatoria con IL-2 se puede activar el sistema inmunitario para lograr la eliminación de estos antígenos residuales para obtener respuestas antitumorales a largo plazo. (Dalglish, 2015, p.4)

Grupos Farmacológicos

Anticuerpos monoclonales desnudos

Según Goodman y Gillman (2007) al fusionar las células de mieloma con linfocitos B se produce un anticuerpo que reconoce un antígeno específico. “las células cancerosas expresan una diversidad de antígenos que son blancos atractivos para la terapéutica basada en anticuerpo monoclonal” (Goodman y Gillman, 2007, p.1374). El desarrollo de anticuerpos monoclonales como terapéuticos pueden ser de origen humano o murino, sin embargo, para este último deben ser quimerizados, de lo contrario pueden causar una respuesta inmunitaria no deseada. La nomenclatura utilizada para anticuerpos monoclonales humanizados es la terminación- umab y para los quimerizados-ximab. También existen los anticuerpos combinados con una inmunotoxina

como por ejemplo la ozogamicina de gemtuzumab o difitox de denileukin, también se puede combinar con isotopos radiactivos como ^{90}Y -tiuxetan de ibritumomab. (p.1374)

Rituximab

Este anticuerpo monoclonal es dirigido al antígeno CD20 de las células B, este antígeno se expresa en 90% en carcinomas de célula B. Al unirse el anticuerpo monoclonal con el antígeno mencionado se generan señales que producen autofosforilación. El rituximab no muestra efectos significativos en la supervivencia de los pacientes, sin embargo al utilizarlo como coadyuvante de la quimioterapia, demuestra una sensibilización de las células cancerosas a esta, mejorando así, significativamente la supervivencia de los pacientes (Goodman y Gillman, 2007, p.1376)

Alemtuzumab

Anticuerpo monoclonal dirigido al antígeno CD52, presente en neutrófilos, linfocitos normales y linfomas de células B y T. El mecanismo de acción del alemtuzumab es capaz de inducir la muerte de las células tumorales por citotoxicidad celular y posee actividad en leucemia linfocítica crónica y linfomas de grado bajo. El efecto secundario más importante son las infecciones oportunistas, especialmente los pacientes que recibieron análogos de purina de manera concomitante. (Goodman y Gillman, 2007, p.1376)

Trastuzumab

Según Goodman y Gillman (2007) El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que actúa inhibiendo el factor de crecimiento epidérmico HER2, este factor de crecimiento se expresa un

30% en cáncer de mama y suele presentarse acompañado a una resistencia a terapia citotóxica, la disminución de la HER2 puede resultar en inhibir la proliferación celular. El efecto secundario más importante es la disfunción ventricular izquierda en uso de tratamiento citotóxicos concomitante. (p.1378)

Cetuximab

El cetuximab inhibe la unión y señalamiento del factor de crecimiento y su receptor, esto toma importancia especialmente en cánceres colorectales donde este receptor se expresa de un 60-75%, este receptor está relacionado con la progresión del tumor. El receptor de factor de crecimiento también se puede observar en cáncer epiteliales, mama, pulmón, riñones, próstata, cerebro, páncreas, vejiga y cabeza y cuello. Los efectos tóxicos que se observan tras la administración del cetuximab son los típicos producidos por los anticuerpos monoclonales, los cuales son: reacciones por venolisis y exantema. (Goodman y Gillman, 2007, p.1378)

Bevacizumab

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular que inhibe la interacción con los receptores VEGFR1 Y VEGFR2, los cuales inhiben el factor de crecimiento y la apoptosis de nuevos vasos sanguíneos. La expresión de los receptores VEGFR es mayor en cáncer de ovario, mama, pulmonar de células no pequeñas y cáncer colorrectal. Los efectos tóxicos de este anticuerpo monoclonal son potencialmente peligrosos, por ejemplo, hipertensión grave, proteinuria e insuficiencia cardíaca congestiva (Goodman y Gillman, 2007, pp.1378-1379)

Vacunas contra el cáncer

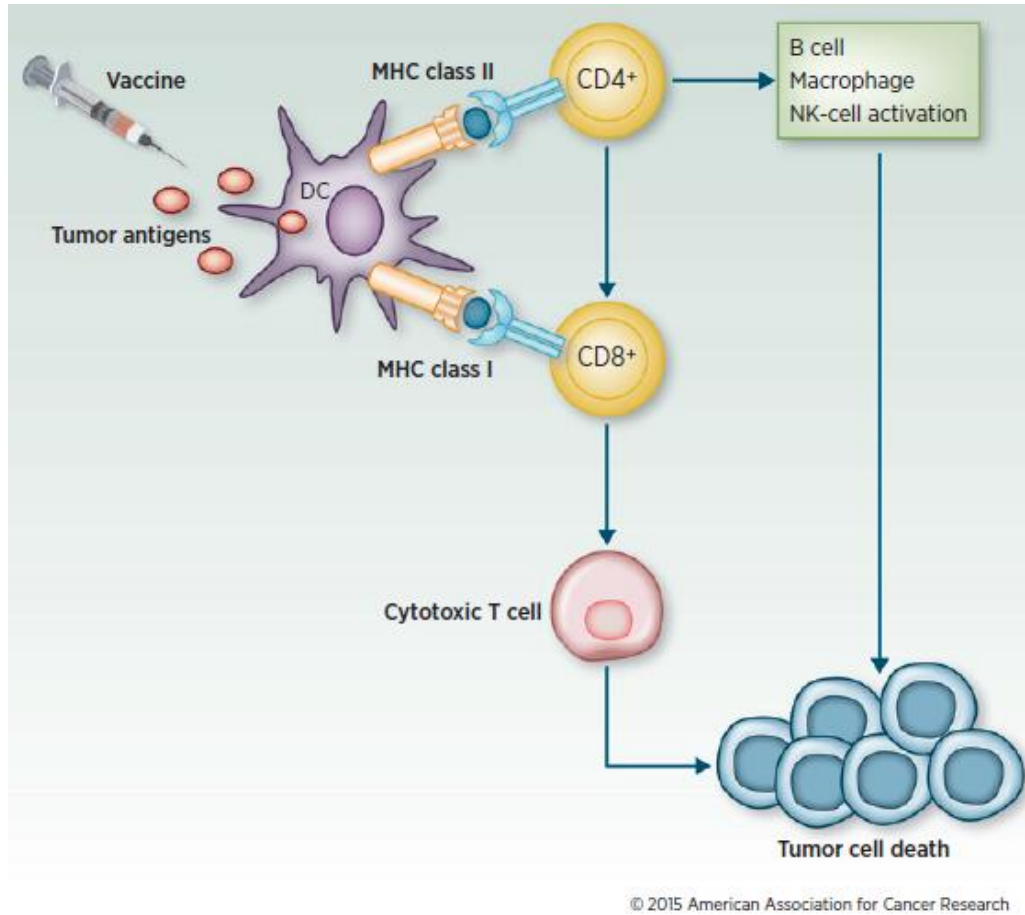
Según Iwai, et al (2012) la inmunoterapia se está considerando como una de las más importantes para el tratamiento de cáncer, enfocándose principalmente en vacunas para producir una respuesta inmune específica y desarrollar inhibidores moleculares de la respuesta inmunosupresora del cáncer. La amplificación de la respuesta del paciente contra el tumor a través de vacunas es cada vez más investigada debido a su capacidad antitumoral. (p. 976)

Las vacunas contra el cáncer se han utilizado para otorgarle al sistema inmune un reconocimiento celular tumoral, existen 2 tipos principales; las de células tumorales y las vacunas basadas en antígenos. La inmunización antitumoral se logra mediante la inyección de proteínas de antígenos tumorales modificados, péptidos o gangliosidos que activan el sistema humoral y celular inmunitario en respuesta a los antígenos tumorales. Las vacunas son más efectivas cuando ya existe una enfermedad residual mínima, se utilizan para promover un efecto terapéutico duradero. (Valsamo y Anagnostou, et al (2017). p. 980)

Mecanismo de acción

Según Valsamo y Anagnostou, et al (2017). La respuesta antitumoral de las vacunas se da a nivel de las células dendríticas, una vez inyectada la vacuna penetra en esta célula y produce una unión entre el antígeno inyectado y la célula T, consecuentemente las células CD4+ producen citoquinas que activan CD8+, estas salen del nódulo linfático como células T citotóxicas que contienen el antígeno proveniente de la vacuna, estas son las responsables de atacar y eliminar las células tumorales

Figura 5: mecanismo de acción de las Vacunas



Goodman y Gillman (2007)

Vacunas antígeno específicas

Tecemotide

Péptido antígeno específico de mucina-1 que activa la respuesta de las células T a la MUC1, una glicoproteína sobre expresada en cáncer de células no pequeñas. (Valsamo y Anagnostou, et al (2017). p. 980)

Antígeno 3 asociado a melanoma

Los antígenos asociados a melanoma (MAGE) son una familia de antígenos específicos de tumores de cáncer de células no pequeñas, MAGE-A3 es sobre expresada en 35-55% de estos tipos de cáncer, esta vacuna es anti MAGE-A3, se detuvo su investigación en estudios de fase III por no cumplir con las expectativas con respecto a su efectividad. (Valsamo y Anagnostou, et al (2017). p. 980)

TG 4010

Según Valsamo y Anagnostou, et al (2017) es una vacuna basada en antígenos de poxvirus, este está asociado a enfermedades de la piel en vertebrados, principalmente presente en enfermedades como la viruela. La vacuna basada en el virus anteriormente mencionado codifica la MUC1 y el antígeno IL2, esta se utiliza en conjunto con quimioterapia convencional para obtener una sinergia. (p. 980)

Factor de crecimiento epidérmico humano recombinante

La vacuna EGF, según sus siglas en inglés, es basada en antígenos los cuales son unidos a una proteína transportadora, cuando se administra esta vacuna se genera un anticuerpo anti-EGF el cual previene la unión de EGF a su receptor, inhibiendo así la proliferación del cáncer. (Valsamo y Anagnostou, et al (2017). p. 980)

Belagenpumatucel

Vacuna basada en células alogénicas, estas células trasplantadas provienen de un donador externo o del cordón umbilical del paciente, la vacuna contiene 4 líneas celulares de cáncer de células no pequeñas (H460, H520, SKLU-1 y RH2), esta vacuna está dentro de la clasificación de vacuna de células completas y se utiliza secundario a radiación.

Medicamentos que inhiben la activación inmunitaria

Ipilimumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti CLA-4, este bloquea el complejo CLA-4 ligando, este debe ser administrado después de una dosis base de quimioterapia para permitir la liberación de antígenos antes de iniciar la inmunomodulación con ipilimumab. (Valsamo y Anagnostou, et al (2017). p. 978)

Tremelimumab

Utilizado principalmente como terapia de mantenimiento después de fallo con primera línea de quimioterapia. Este medicamento actúa a nivel de PD-L1 produciendo inhibición. (Valsamo y Anagnostou, et al (2017). p. 978)

Nivolumab

Anticuerpo monoclonal completamente humanizado, este ejerce acción como inhibidor de PD-1. Este posee un efecto a largo plazo en la supresión del tumor, a pesar de que este posee cierta toxicidad, algunos efectos secundarios son; fatiga, disminución del apetito, y diarrea. (Valsamo y Anagnostou, et al (2017). p. 978)

Según Valsamo y Anagnostou, et al (2017). La forma más efectiva de supresión tumoral es utilizando anticuerpos monoclonales con distintos mecanismos de acción, por ejemplo, el nivolumab y el ipilimumab, subsecuente a una dosis de quimioterapia inicial, estas combinaciones poseen una mayor efectividad a largo plazo y una mayor seguridad para los pacientes que en el uso de quimioterapia exclusivamente. (p.979)

Pembrolizumab

Anticuerpo monoclonal completamente humanizado, anti PD-1, aprobado por la FDA en el año 2014 para el tratamiento de melanoma. (Valsamo y Anagnostou, et al (2017). p. 979)

Según Ke, et al. (2014) el cáncer de seno es uno de los tipos de cáncer que más causan muertes alrededor del mundo en mujeres. La incidencia de este continúa aumentando en países desarrollados como China, sin embargo, desde la aparición de las terapias dirigidas se ha

disminuido su mortalidad, especialmente en un subgrupo de pacientes con cáncer que no poseen receptor de estrógenos, receptor de progesterona, y HER2 o receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. Estos tipos de cáncer se denominan como cáncer de seno triple negativo, estos se ven especialmente beneficiados por las terapias dirigidas debido a su falta de receptores (p. 3003)

Cetuximab

Anticuerpo monoclonal que actúa inhibiendo la unión receptor- ligando del factor de crecimiento epitelial, este medicamento es el único que posee aprobación internacional para el tratamiento de carcinoma de célula escamosa de cabeza y cuello. El cetuximab se puede utilizar en terapia activa concomitante con radiación o asociado a terapia paliativa con quimioterapia, teniendo como ventaja la disminución de la dosis de los quimioterapéuticos y por lo tanto la reducción de los efectos tóxicos.

Tratamiento con células CIK

Las células CIK según sus siglas en inglés, son citoquinas modificadas para eliminar células cancerosas, la terapia con estas células es reciente y funciona muy bien para cáncer de seno triple negativo en conjunto con quimioterapia, disminuyendo su recurrencia y metástasis distal y aumenta la supervivencia de pacientes con cánceres avanzados. (Ke, et al. (2014) p.3005)

Producción de células CIK

Se recolectan muestras de sangre de los pacientes después de 2 semanas de su última quimioterapia y un examen con resultados normales después de heparinización, de esta muestra se aíslan células mononucleares mediante centrifugación, se añade anti CD3 humano a esta solución en las primeras 24 horas y se reproducen, de esta forma se obtienen las células CIK. (Ke, et al. (2014) p.3005)

Tratamiento con células CIK

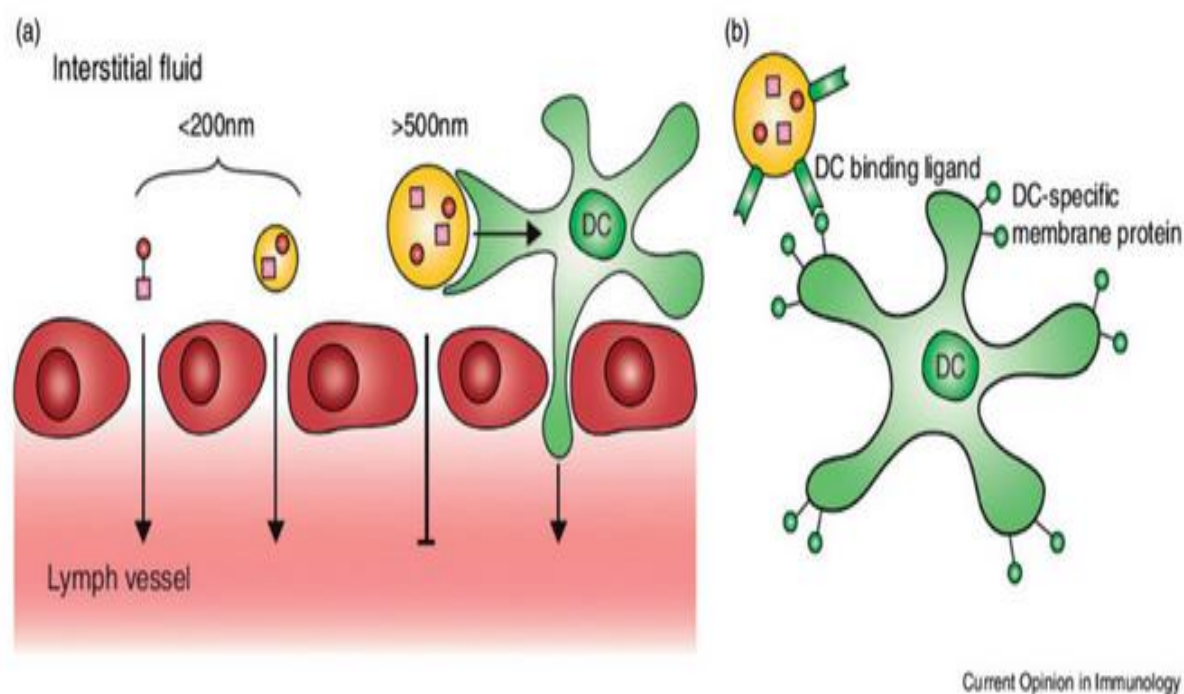
La solución obtenida con células CIK se debe suspender en solución salina y verificar que no exista contaminación microbiana antes de ser administrada a los pacientes, seguidamente se administran las células por infusión a cada paciente según corresponda con sus células CIK, estos pacientes deberán recibir este tratamiento al menos unos 4 ciclos de 30 minutos cada uno y dejando un espacio de 2 semanas entre cada ciclo. (Ke, et al. (2014) p.3005)

Según Asadi, et al (2016) el cáncer es una de las causas de muerte más importante en el mundo, para lo cual los tratamientos más utilizados son quimioterapia, radioterapia y cirugía, las cuales presentan eficacia, sin embargo, poseen alta toxicidad. Se ha establecido que el sistema inmunitario, mediante la utilización de distintas estrategias es posible que tenga un efecto antitumoral. La inmunoterapia es un método de tratamiento de enfermedades mediante la activación o supresión del sistema inmunitario. (p.1)

La vacunación mediante células dendríticas se ha limitado para el tratamiento de supresión tumoral debido a que no poseen eficacia suficiente para reducir la cantidad de antígenos tumorales, para aumentar la eficacia de las vacunas se puede utilizar sistemas de entrega de antígenos basados en nanopartículas. Los transportadores NP o transportadores basados en nanopartículas, han

demostrado un transporte constante de antígenos en sitios específicos, esto va a aumentar la actividad de las células dendríticas como presentadoras de antígenos y de esta forma obtener una respuesta inmunitaria más efectiva. (Asadi, et al (2016) p.3)

Figura 6: Transportadores a base de nanopartículas



Asadi,N. et al (2016)

Las nanopartículas que poseen un tamaño hasta 200nm pueden pasar a través del fluido intersticial a través del endotelio linfático hasta los vasos linfáticos. Las nanopartículas de un tamaño superior a 500nm no pueden cruzar el endotelio, estas se quedan en el sitio de inyección, las células dendríticas de la piel pueden tomar estas nanopartículas y transportarlas al nodo linfático para que se produzca la presentación de antígeno. (Asadi, et al (2016) p.3)

Combinación de tratamiento con inhibidores de moléculas pequeñas e inmunoterapia

En la última década el uso de la terapia dirigida con inhibidores de moléculas pequeñas para el tratamiento de distintos tumores ha aumentado, la diferencia más notoria entre la quimioterapia y los inhibidores de moléculas pequeñas es que la quimioterapia puede suprimir rápidamente las células proliferativas y los inhibidores de células pequeñas tienen acción en interacciones específicas proteína-proteína como factores de crecimiento y sus receptores, estos tienen la ventaja de poder modular rutas específicas celulares, las cuales son vitales en la biología tumoral, adicionalmente este tratamiento se considera exitoso por su baja toxicidad y alta efectividad. (Hodge, Ardiani, Farsaci, Kwilas y Gameiro. (2012) p.9)

Según Hodge, Ardiani, Farsaci, Kwilas y Gameiro. (2012) Algunos de los beneficios potenciales de combinar inmunoterapia con inhibidores de moléculas pequeñas es que pueden aumentar selectivamente la activación inmunitaria mediante la inhibición de células inmunosupresoras tumorales o activando el sistema inmune mediante células dendríticas. Los inhibidores de células pequeñas pueden hacer que las células tumorales sean más susceptibles a eliminación inmunitaria por medio del mejoramiento de la presentación de antígenos específicos tumorales, esta terapia se puede combinar con vacunas anticancerígenas para poder utilizar dosis menores para obtener el mismo efecto terapéutico, disminuyendo así el potencial de toxicidad. (p.9)

Inhibidores de BCL-2

Las moléculas BCL-2 son proteínas antiapoptóticas de las cancerosas presentes en el linfoma 2, al alterar el balance pro y anti apoptótico de estas proteínas los inhibidores BCL-2 han

demostrado un alto potencial terapéutico. Los inhibidores de BCL-2 actúan simulando la acción de una proteína pro apoptótica e induciendo la muerte celular en tumores sólidos y sanguíneos dependiendo de la actividad de cada tumor. La aplicación de vacunas anticancerígenas puede afectar la efectividad de estos medicamentos debido a que las células CD8+ inmaduras pueden provocar cierta resistencia a los inhibidores de BCL-2 y por lo tanto disminuir su efecto pro apoptótico, la forma ideal de administrar estos medicamentos juntos es mediante la administración de ambos medicamentos con un suficiente intervalo de tiempo para prevenir la aparición de células inmaduras, activación del sistema inmunitario y por consiguiente las células T inducidos por la vacuna, de esta forma no se verá afectada la acción pro apoptótica. (Hodge, Ardiani, Farsaci, Kwilas y Gameiro. (2012) p.10)

Inhibidores de tirosina kinasa

Se ha demostrado que la proteína tirosina kinasa se encuentra de forma integral en procesos de proliferación celular tumoral y supervivencia de estas células, sunitinib y sorafenib son medicamentos que inhiben la vascularización tumoral mediante la inhibición de la tirosina kinasa, estos tienen aprobación para el tratamiento de carcinoma renal avanzado y tumores sólidos gastrointestinales resistentes a imatinib. El sunitinib está siendo evaluado para el tratamiento de muchos otros tumores sólidos y hematológicos, este actúa directamente en los receptores de tirosina kinasa, por ejemplo, el receptor para factor de crecimiento vascular endotelial, estos receptores son altamente expresados en muchas células tumorales y vasculatura tumoral, esto le permite al sunitinib actuar directamente en contra de las células tumorales y el sarcoma tumoral. (Hodge, Ardiani, Farsaci, Kwilas y Gameiro. (2012) p.10)

Según Hodge, Ardiani, Farsaci, Kwilas y Gameiro. (2012) Sunitinib también actúa en receptores de tirosina kinasa expresados en células supresoras derivadas de células mieloides, produciendo un efecto inmunomodulador en pacientes con cáncer, estos actúan cambiando la respuesta inmunitaria Th2 a Th1, de esta forma se activan los macrófagos, e inhibiendo las células supresoras, de esta forma se hacen los inhibidores de tirosina kinasa una terapia factible para ser combinada con otros medicamentos inmunomoduladores. (pp.10-11)

Principios de la terapia con células CART

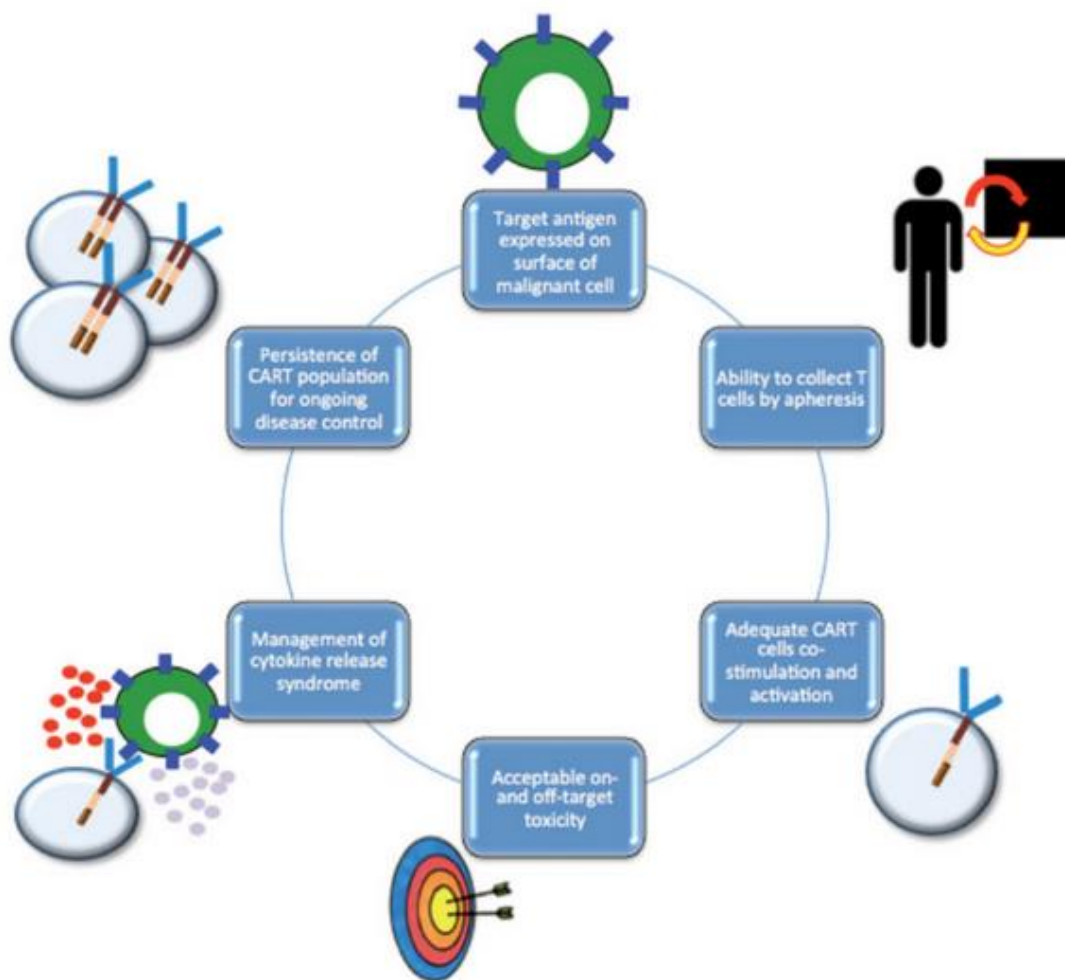
Las células CART son según sus siglas en inglés, células T modificadas en el receptor antigénico quimérico, el concepto de la utilización de estas células para fines terapéuticos se planteó por primera vez hace alrededor de 15 años y ahora son uno de los campos de mayor interés en el área de la inmunoterapia para el tratamiento de desórdenes malignos. El desarrollo de las células CART se da por medio de la remoción de células sanguíneas mononucleares, seguidas de un proceso de manufactura *ex vivo*, que involucra expansión numérica y transferencia de genes. (Cummis y Gill. 2017.p2)

Según Cummis y Gill (2017) el proceso de expansión celular para la fabricación de células CART comienza por estimulación para la reproducción celular, los anticuerpos o células presentadoras de antígeno artificiales pueden ser complementadas con citoquinas. La activación de células T resultante mejora la eficiencia de la transferencia génica con enfoque viral y no viral. Este producto generalmente es transformado con una secuencia genética agregando un polipéptido que contiene fragmentos variables de reconocimiento celular para un antígeno de superficie tumoral, en conjunto con señalización y moléculas co-estimulantes. Una vez realizado el proceso de manufactura celular se pueden preservar en frío. El uso de quimioterapia concomitante mejora

la expansión y la función de las células CART infundidas, sin embargo, esto puede aumentar el riesgo de toxicidad. (p.2)

Las células CART una vez infundidas pueden expandirse unas 4-5 veces después de asociarse con el antígeno diana, esto se manifiesta como fiebre en los pacientes debido a la producción de citoquinas, lo que ocasionalmente produce compromiso cardiopulmonar y en algunos pacientes neurotoxicidad. El tratamiento exitoso con estas células modificadas depende de la expresión superficial del antígeno diana en las células malignas, activación adecuada mediante moléculas co-estimulantes y toxicidad aceptable, y con mínimo efecto en órganos que no sean dianas terapéuticas. La persistencia a largo plazo de las células CART es necesaria para evitar futuras remisiones, desafortunadamente la persistencia exacta depende de cada tumor específicamente. (Cummis y Gill. 2017.pp 2-3)

Figura 7: Manufactura de las células CART



Tomado de Cummis y Gill. 2017

Tratamiento con células CART-19 para otras enfermedades malignas

La expresión celular de CD19 se encuentra presente en todas las enfermedades hematológicas de la línea B, por lo tanto se ha hecho investigación extensiva sobre este antígeno, desafortunadamente se ha encontrado que la terapia con células CART específicas para CD19 no muestra la misma eficacia terapéutica que con otras enfermedades de la línea B que no presentan este antígeno o lo presentan en menor cantidad, por ejemplo, el linfoma no Hodgkin presenta grandes cantidades de CD19 y sus resultados terapéuticos han resultado poco eficaces. La remisión completa de pacientes tratados con terapia CART-19 es generalmente menor a la de los pacientes tratados con células T del resto del linaje B, sin embargo, los pacientes que lograron alcanzar una remisión completa después de ser tratados con CART-19 tuvieron efecto terapéutico duradero. Se consideran un número de variables potenciales que podrían estar afectando el desempeño de esta terapia, por ejemplo, expresión antigénica, acceso de las células CART a los receptores tumorales, el microambiente inmunosupresor de células tumorales, el impacto previo de la quimioterapia y las diferencias potenciales entre la composición de las células T afectan directamente las células CART. (Cummis y Gill. 2017. p.4)

Segun Cummis y Gill (2017) las diferencias existentes entre las terapias con células CART puede depender de la cantidad de CD4/CD8 en el producto final, para poder lograr una proporción de 1:1 CD4/CD8 se administran dosis individualizadas de quimioterapia, esta tiene un efecto regulador en los linfocitos, disminuyendo así su cantidad, mediante esta administración se puede lograr una notable mejora en la expansión de células T y persistencia de las celulas CART. La quimioterapia de elección para este propósito puede ser ciclofosfamida y furdabine, ciclofosfamida sola o en combinación con etoposide, estos medicamentos en combinación con la terapia celular

pueden causar neurotoxicidad especialmente los pacientes tratados con ciclofosfamida y furdabine, sin embargo, estos pacientes presentan mayor respuesta clínica y menor falla terapéutica con las células CART. (p.4)

Limitaciones de la terapia con células CART-19

La terapia con células CART-19 para el tratamiento de patologías con CD19+ en adultos y niños se ve afectada por 2 problemas principales en común a todas las terapias cancerígenas; toxicidad excesiva y falla terapéutica esto puede manifestarse como una recaída. (Cummis y Gill. 2017. p.5)

Toxicidad

Según Cummis y Gill (2017) el efecto que se produce la liberación excesiva de citoquinas al utilizar esta terapia puede incluso atentar contra la vida, este se conoce como síndrome de liberación de citoquinas o CRS, según sus siglas en inglés, esta liberación excesiva de citoquinas se produce cuando las células CART encuentran el antígeno diana y comienzan rápidamente a proliferarse. Para tratar este síndrome se utilizan bloqueadores de receptores IL-6, utilizando un anticuerpo monoclonal llamado Tocilizumab. Es importante considerar la relación directa que hay entre la severidad del síndrome de liberación de citoquinas y la severidad de la enfermedad, y por lo tanto la cantidad de antígenos presentes en la infusión, debido a este riesgo se ha tenido que moderar la dosis de células CART. (p.5)

La etiología de la toxicidad neurológica producida por el tratamiento con células CART es menos clara, se conocen una serie de manifestaciones incluyendo alteración del estado de conciencia, encefalopatía y convulsiones. Se conoce que las fiebres asociadas al síndrome de liberación de citoquinas pueden contribuir al delirio de los pacientes y también a síndrome de encefalopatía breve, se puede resolver después de algunos días sin tratamiento, siempre y cuando los pacientes no presenten edema cerebral, estos pueden poseer un alto riesgo de muerte y por esta causa han sido las muertes después del tratamiento con esta terapia. Algunas de las teorías existentes sobre la neurotoxicidad son la idiosincrasia de la expresión de CD19 en las neuronas de algunos pacientes, esto los hace más propensos a neurotoxicidad y respuesta inflamatoria, también se debe considerar la aparición de síndrome de liberación de citoquinas localizado en el sistema nervioso central, debido a que las células CART pueden penetrar la barrera hematoencefálica. (Cummis y Gill. 2017. p.5)

CAPÍTULO III: PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO

En el siguiente capítulo se analizará el enfoque que lleva la investigación, el diseño de esta, las fuentes de información que se utilizarán, los criterios de inclusión y exclusión de la información encontrada, las categorías de análisis y el procedimiento de recolección y análisis de datos.

Enfoque

Según Hernández, Fernández y Baptista (2014) un enfoque cualitativo es el que “utiliza la recolección de análisis de datos para afinar preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación.”(p.7).

El enfoque de esta investigación se considera cualitativo debido a que se pretende evaluar y comparar la eficacia de distintos tratamientos para el cuidado de algunos tipos de cáncer, de esta manera se generan varias interrogantes con respecto a las terapias dirigidas y no dirigidas.

Diseño

Se realizará una revisión bibliográfica la cual se basa en un diseño fenomenológico; este consiste en explorar, describir y comprender las experiencias de las personas con respecto a un fenómeno y describir los elementos que tienen en común sus experiencias vividas, en este diseño

se debe tomar en cuenta la individualidad de los elementos participantes y si los investigadores trabajan directamente con las unidades (Hernández, Fernández y Baptista, 2014, p.493)

Fuentes de información

En esta investigación se analizarán las revisiones bibliográficas, artículos científicos y tesis de universidades que se han realizado anteriormente sobre temas similares al abordaje terapéutico de ciertos tipos de cáncer y sobre los avances de estos en Costa Rica y alrededor del mundo. Se realizará por medio de la biblioteca nacional Binass, la cual proporciona información por medio del envío de artículos científicos y la biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas (UIA) de la cual se obtienen libros de consulta, el acceso a buscadores como EBSCO y McGrawHill, además de tesis relacionadas con este tema de investigación. Se encontraron 10 antecedentes internacionales y un antecedente nacional.

Criterios de inclusión y exclusión

Se tomarán en cuenta todos los antecedentes que contengan información sobre cáncer, guías de tratamiento del cáncer, fármacos quimioterapéuticos, radioterapéuticos, y terapia génica utilizada para la erradicación de cáncer. Se utilizarán libros de consulta, publicaciones científicas y tesis que se hayan hecho anteriormente tomando en cuenta estos temas específicamente. No se utilizará información que tenga más de 10 años de antigüedad, que se salga de los criterios especificados anteriormente, enfermedades que sean tratadas con estas terapias que no se relacionen con cáncer o bibliografía que no se considere información científica.

Categorías de análisis

Se informa sobre los conceptos más importantes de esta investigación, sus definiciones y subdivisiones que se consideran necesarias para el entendimiento de la investigación.

Tabla 6: Categorías de análisis

Categoría	Definición
Cáncer	<p>Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2017)</p> <p>“amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo” (p.11)</p> <p>“Una característica definitoria del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, un proceso que se denomina metástasis. Las metástasis son la principal causa de muerte por cáncer” (p.12)</p>

Quimioterapia	“Tratamiento con medicamentos para detener el crecimiento de las células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o impidiendo su multiplicación. Se puede administrar sola o con otros tratamientos como cirugía, radioterapia o terapia biológica” (Instituto Nacional de Cáncer (NIH), 2008, p.1)
Radioterapia	“Uso de radiación de alta energía proveniente de rayos X, rayos gamma, neutrones, protones y otras fuentes para destruir células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores.” (Instituto Nacional de Cáncer (NIH), 2008, p.1)
Inmunoterapia	Tipo de terapia biológica en la que se usan sustancias para estimular o inhibir el sistema inmunitario a fin de ayudar al cuerpo a combatir el cáncer, las infecciones y otras enfermedades. Algunos tipos de inmunoterapia solo se dirigen a ciertas células del sistema inmunitario, otros afectan el sistema inmunitario en general. Los tipos de inmunoterapia son las citocinas, las vacunas, el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y algunos anticuerpos monoclonales. (Instituto Nacional de Cáncer (NIH), 2015, p.1)

Vacunas contra el cáncer

Refuerzan la reacción de su sistema inmunitario a las células cancerosas. Las vacunas de tratamiento son diferentes de las que previenen las enfermedades. (Instituto Nacional de Cáncer (NIH), 2015, p.8)

Anticuerpos monoclonales

“Fármacos diseñados para unirse a blancos específicos en el cuerpo. Pueden causar una reacción inmunitaria que destruye células cancerosas.” (Instituto Nacional de Cáncer (NIH), 2015, p.5)

Otros anticuerpos monoclonales pueden señalar las células cancerosas para facilitar que el sistema inmunitario promueva la apoptosis de estas células. A estos se les llama terapias dirigidas. (Instituto Nacional de Cáncer (NIH), 2015, p.6)

Inmunoterapia celular adoptiva	Tratamiento que se usa para ayudar al sistema inmunitario a combatir enfermedades tales como el cáncer e infecciones por ciertos virus. Se toman muestras de las células T de un paciente y se cultivan en el laboratorio. Este procedimiento aumenta el número de células T capaces de destruir células cancerosas o combatir infecciones. Estas células T se devuelven al paciente para ayudar al sistema inmunitario a combatir las enfermedades. También se llama terapia celular adoptiva. Instituto Nacional de Cáncer (NIH), 2017, p.1
--------------------------------	---

Procedimiento de recolección y análisis de datos

Según Hernández, Fernández y Baptista (2014) Se debe realizar una triangulación de datos, es decir, recopilar la información de diferentes fuentes científicas y distintos métodos de recolección. (p.418) además se mencionan las siguientes fases:

Fase 1:

Recopilación de tesis con títulos similares a mi investigación en UIA, UNIBE, UCR ULatina. Artículos y revistas científicas cuyo contenido sea relevante a los temas en estudio, libros de consulta y publicaciones.

Fase 2:

Una vez obtenida la información se debe clasificar la información relevante en títulos y subtítulos, según las áreas de interés de la investigación.

Fase 3:

Se analiza la información obtenida y clasificada en cuanto a los objetivos propuestos para verificar que estos se estén cumpliendo por medio de la bibliografía.

Fase 4:

Analizar los resultados obtenidos mediante artículos científicos, tesis y otras investigaciones y realizar una comparación los distintos resultados que se obtuvieron a lo largo del curso.

Fase 5

Se presentará la exposición por medio de la elaboración de un documento de tesis, en el cual se cubrirán los puntos más importantes y descubrimientos recientes durante la investigación.

Fase 6

Se concluirá por medio de la información obtenida si se cumplieron los objetivos de la investigación y si se dio solución al problema.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se discutirá sobre los resultados en relación con los objetivos planteados en el capítulo 1. Los subtítulos harán referencia a cada objetivo y debajo de estos un análisis detallado del mismo.

Eficacia y seguridad de las células T modificadas

Según Dai, et al (2015) la leucemia es una de las enfermedades con mayor dificultad de tratamiento y mayor mortalidad en el mundo, solamente alrededor del 25% de los pacientes tratados con trasplante de células madre logran una remisión completa. La terapia con células CART ha surgido como una estrategia prometedora para el tratamiento del cáncer. La expresión de CD-19 es limitada a células B y células dendríticas y se ha detectado en la mayoría de tumores asociados a células B. (p.1)

Las células externas CART-19 han demostrado resultados remarcables en cuanto al tratamiento de diferentes tipos de leucemia tanto en adultos y niños. El porcentaje de niños que alcanzó una remisión total muestra la eficacia antitumoral que poseen las células dirigidas a los receptores de CD-19 presentes en los tumores y patologías relacionadas con células B, se ha observado también que la aplicación de quimioterapia concomitante con este tratamiento, provoca una mayor respuesta terapéutica en tumores sólidos y patologías hematológicas, al aplicar quimioterapia previa y concomitante no solo ayuda reduciendo el tamaño del tumor sino que también se observa una mayor persistencia de las células CART-19. (Dai, et al, 2015,p.11)

Tabla 7: Comparación de toxicidad y eficacia de CART-19.

Estudio	Población	Remisión	Persistencia de células CART-19	Toxicidad		
				<i>Síndrome de liberación de citoquinas</i>	<i>Síndrome de lisis tumoral</i>	<i>Medicamentos utilizados</i>
Maude, et al (2017)	30	78%	30%=7-12m 66.7%=2a+ 3.33%= sin prevalencia	100%	No reportado	Bortezomib Glucocorticoides Antibióticos Aines
Hanren, et al (2015)	9	66.6%	No reportada	100%	No reportado	Tocilizumab Quimioterapéuticos
Grupp (2014)	2	50%	50%=9m+ 50%=2m	100%	100% Presentado en forma leve	Glucocorticoides Tocilizumab
Porter, et al (2017)	1	100%	6m+	100%	Grado 3 100%	Rituximab
Promedios	42 total	73.6%	7.21 meses	100%	25%	-----

Fuente propia

Con respecto a la supervivencia y recuperación de los pacientes contemplados en esta investigación, el hecho de que el 73.6% de la población posea una remisión total (ver tabla 4) es un gran avance en el tratamiento de todas las enfermedades malignas que expresen el antígeno CD-19, especialmente tratándose de pacientes que poseen una enfermedad terminal, para la cual solo estaban siendo tratados con terapia paliativa, es decir, no tenían esperanza de supervivencia alguna, sin embargo, después de terminada esta terapia la mayoría sobrevivió y permanece a este día en remisión, es lo que se esperaría sea el futuro de las personas que posean cáncer “terminal”. Para futuros años la esperanza es que se pueda considerar el cáncer como una enfermedad crónica en lugar de una mortal.

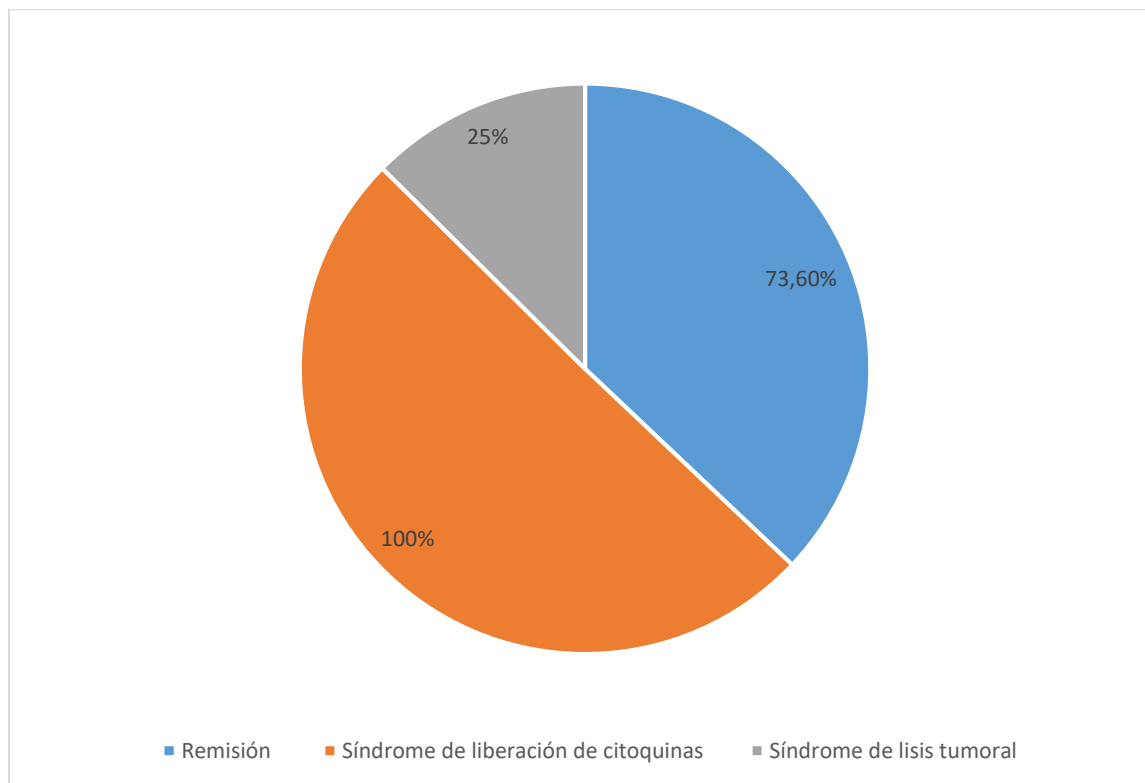
Según lo observado con respecto a la toxicidad de esta terapia (ver tabla 4) el 100% de la población presentó síndrome de liberación de citoquinas, este padecimiento se produce como una respuesta inflamatoria a la cantidad de anticuerpos presentes en el sistema y a su constante proliferación, producida en la periferia tumoral, este síndrome se caracteriza por presentar altas fiebres, en las cuales en algunos pacientes produjo alucinaciones e incluso convulsiones, esto se acompaña de escalofríos, mialgias y puede avanzar hasta falla renal y hepática, problemas respiratorios e incluso coagulopatías. Para el tratamiento de este padecimiento se hospitalizó a los pacientes se administraron antibióticos, glucocorticoides y AINES, en caso requerido respiración asistida. Típicamente la sintomatología se presenta unas horas después de la primera infusión con CART-19 y los síntomas se intensifican aproximadamente a los 4-7 días después de la infusión. Cuando se tomaron muestras de estos pacientes se observó que tenían incrementados los niveles de interleucina 6 para lo cual se administró tricilizumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea los receptores de interleucina 6. Una vez administrado este medicamento se observó una mejoría

en los síntomas de los pacientes. Todos los que padecieron del síndrome de liberación de citoquinas se recuperaron sin secuelas a causa de este.

Los pacientes que presentaron síndrome de lisis tumoral necesitaron un mayor tiempo de hospitalización debido a la gravedad de este padecimiento, dentro de los síntomas descritos se encuentran linfopenia, trombocitopenia y neutropenia, elevación del ácido úrico debido a falla renal, encefalopatía, convulsiones además de fiebre mayor a 39 grados, anorexia, náuseas. Los pacientes que presentaron estas complicaciones permanecieron hospitalizados hasta que su situación cambiara y se recuperaran completamente.

Estas dos formas de toxicidad pueden poner en riesgo la vida del paciente a pesar de sus altos beneficios, para disminuir la toxicidad presente en los pacientes se debe evaluar el tamaño del tumor debido a que tanto el síndrome de lisis tumoral como el síndrome de liberación de citoquinas son dependientes del tamaño del tumor, por lo tanto se debe considerar una dosis previa de quimioterapia para disminuir en la medida de lo posible estos efectos secundarios.

Gráfico 1: Determinación de eficacia y toxicidad de células CART-19



Fuente propia

Este gráfico muestra los pacientes que lograron una remisión completa de un cáncer terminal, se puede observar que la mayoría de los pacientes al terminar el estudio y en las sesiones de seguimiento continuaban su vida de una forma bastante normal, sin embargo, durante la infusión de las células T sufrieron de un efecto secundario considerablemente peligroso llamado síndrome de liberación de citoquinas y una pequeña fracción de la población sufrió de síndrome de lisis tumoral que es aún más peligroso para los pacientes en estudio, sin embargo, los pacientes que presentaron estas formas de toxicidad lograron una recuperación completa con la medicación adecuada.

Relación de inmunoterapia y radioterapia

Tabla 8: Comparación de eficacia de radioterapia y su combinación con inmunoterapia.

Estudio	Pacientes	Remisión	Respuesta radiológica	Enfermedad estable (sin progresión)	Avance de la patología	Tiempo de supervivencia promedio (meses)
Dewdney, et al (2012)	165	9%	51%	75%	25%	No especificado
Kullik, et al, (2008)	108	0%	42.2%	34.7%	65.3%	12.0 meses a 14.5
Hammel , et al (2016)	117	0%	No reportada	50.5%	49.3%	16.5 meses con CT 15.2 con radio+ CT
Promedios	390 (total)	3%	46.5%	53.4%	46.5%	14.5 meses

Fuente propia

Se ha evidenciado que el uso de cituximab es un radiosensibilizante potente, por lo tanto su importancia en el uso de radioterapia para el tratamiento de cáncer. Como se puede observar en la tabla 5, el único estudio en el que se observó un pequeño porcentaje de pacientes en remisión fue el que se utilizó este medicamento como radiosensibilizante, esto se realizó mediante la administración del mismo de forma concomitante a la administración de ondas de radiación localizadas, por consiguiente, los pacientes que se les administró cituximab obtuvieron una mayor sensibilidad radiológica a los que no (ver tabla 5, estudio 1).

Con respecto a la enfermedad libre de progresión se observa un mayor porcentaje en los pacientes que utilizaron cituximab, sin embargo, a pesar de que estos se mantuvieron libre de progresión, seguían teniendo cáncer terminal, durante el primer estudio se observó la muerte de 19 pacientes.

En las etapas avanzadas de cáncer es difícil obtener una remisión completa por parte de los pacientes, aclarando esto sí se obtuvo una mejoría en la progresión de la enfermedad y una supervivencia a lo largo del estudio, lo que para los pacientes significa una pequeña prolongación en su esperanza de vida.

La terapia con radiación toma importancia en el tratamiento de enfermedades cancerosas que no se pueden extraer con cirugía o que el tumor es de difícil acceso para fármacos, por ejemplo, en el caso de cáncer hepático con obstrucción de la circulación portal, sin embargo, no debe ser el único método utilizado para el tratamiento de cáncer debido a su falta de efectividad (ver tabla 5). En los pacientes presentes en los estudios de radioterapia sin terapias concomitantes se puede observar un 0% de remisión, esto quiere decir que los pacientes conservaron la enfermedad hasta el día de su muerte y fueron causales de esta.

La radioterapia es un excelente método para aumentar las posibilidades de la quimioterapia e inmunoterapia de actuar con una mejor precisión en los sitios de acción, como se puede observar en la tabla 5, en promedio un 46.5% de los pacientes obtuvieron respuesta radiológica, es decir los medicamentos antitumorales administrados en estos pacientes tuvieron un mayor efecto terapéutico, o la radiación ayudo en la reducción tumoral.

Durante el segundo estudio clínico se observó que un 34.7% de los pacientes tuvieron una buena respuesta a la terapia (ver tabla 5) es decir, se demostró una reducción tumoral, de esta misma población el 23.1% de los pacientes presentó una progresión tumoral. Al ser estos porcentajes tan cercanos se cuestiona el uso de la radioterapia como método anticancerígeno, especialmente en etapas tan avanzadas del cáncer.

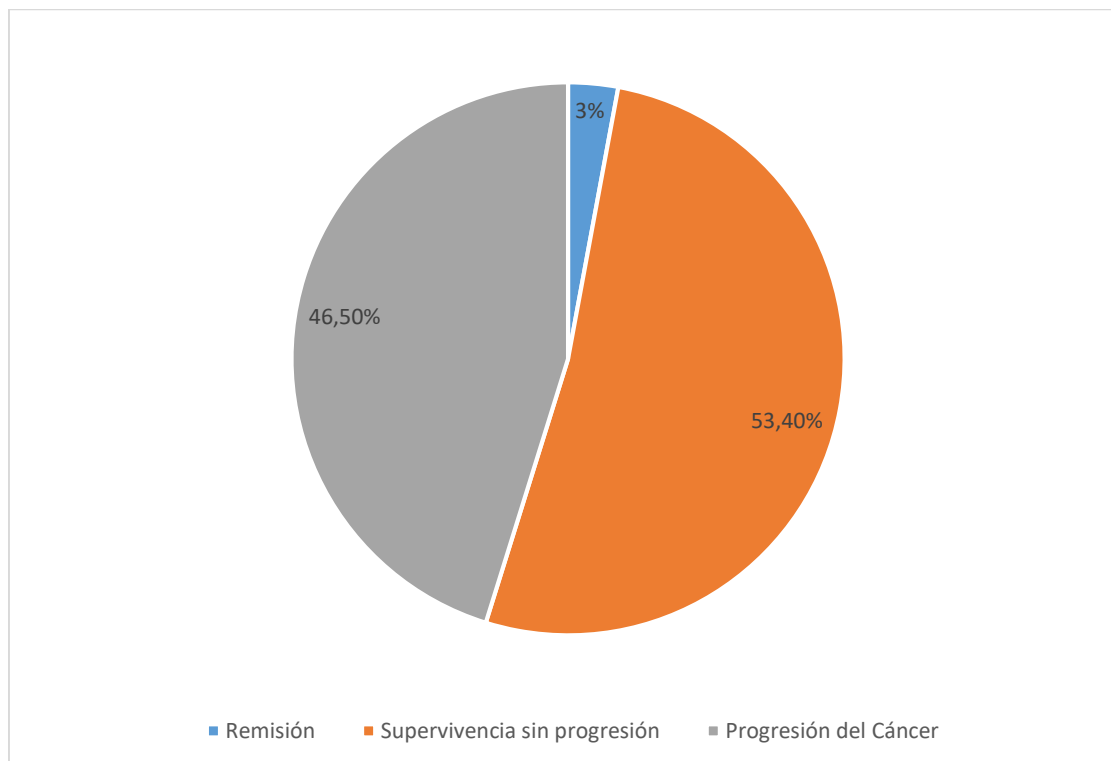
Con respecto a la toxicidad causada por ondas de radiación se menciona principalmente trastornos gastrointestinales en la mayoría de los pacientes, incluyendo náuseas, vómitos y dolor. En algunos casos se presentaron infecciones hematológicas, gastrointestinales, pulmonares y renales. También peritonitis, colecistitis y síndrome hepatorenal y a causa de estas reacciones adversas se dio una muerte a lo largo de los estudios.

Los pacientes que presentaron necrosis en alguno de los tejidos adyacentes presentaron una mayor respuesta a la radiación, un 70% de los pacientes que presentaron necrosis aumentaron su respuesta radiológica, a pesar del daño periférico se obtuvo un beneficio y anteriormente se ha descrito en la literatura que la supervivencia está directamente relacionada con la respuesta tumoral. Al finalizar el estudio se reportó una supervivencia promedio de 948 días en los pacientes que sí tuvieron una respuesta tumoral en comparación con los pacientes que no presentaron respuesta tumoral, los cuales obtuvieron una supervivencia promedio de 162 días. Esto se considera una mejoría importante debido a que la expectativa de vida de estos pacientes era menos de un año.

Con respecto a la combinación de radioterapia con quimioterapia no se demostró una mejoría notable después de la combinación ni en la supervivencia ni en la respuesta tumoral en pacientes con cánceres de etapa III (ver tabla 5 estudio 3). Sin embargo, la combinación de radioterapia con fármacos quimioterapéuticos aumentó la progresión localizada del tumor y una tendencia mayor a la estabilidad de la enfermedad. La supervivencia promedio de los pacientes tratados con quimioterapia en combinación con radioterapia fue de 17 meses.

Dentro de los pacientes estudiados un 88% de ellos tuvo progresión tumoral a lo largo del estudio, sin embargo, la población que se trató combinando quimioterapia y radioterapia tuvieron una menor incidencia de progresión tumoral, la cual fue del 35%, sin embargo, el 60% de los pacientes que se trataron con la combinación de quimioterapia y radioterapia en regímenes estándar presentaron metástasis. No se observó diferencia en el resultado final de la supervivencia de los pacientes tratados con quimioterapia y con la combinación de quimioterapia y radioterapia (ver tabla 5).

Gráfico 2: Relación de la eficacia de radioterapia en combinación con inmunoterapia



Según el gráfico mostrado solamente el 3% de los pacientes logró una remisión, es decir, libre de células cancerosas, de la población total puesta en distintos estudios clínicos y ese pequeño porcentaje en un 100% son pacientes que utilizaron un anticuerpo monoclonal en combinación con regímenes de radioterapia. Un poco más de la mitad de los pacientes en estudio se encontraron sin progresión de cáncer hasta el día de su muerte o el día en que pasaron a remisión. El otro 46.5% tuvieron progresión tumoral a pesar de la administración de radioterapia u otros medicamentos.

Eficacia de la quimioterapia

Tabla 9: Comparación de eficacia de quimioterapia sola y con otros medicamentos

Estudio	Pacientes	Remisión	Enfermedad estable (sin progresión)	Avance de la patología	Toxicidad	Medicamentos	Tiempo de supervivencia promedio Meses (m)
Hoffer, et al (2015)	14	0%	42.9%	14.3%	21.4%	Vitamina C Carboplatino docetaxel Irrinotecan Fluoroacilo Capecitabine Bevacizumab Cisplatino Gemtacibine Placitaxel Oxaplatino Trastuzumab	No especificado
Pujade, et al (2014)	361	0%	83.37% con Bevacizumab	40% CT (quimioterapia)	57.0% bevacizumab 40.3% CT	Bevacizumab	13.3m CT 16.6m bevacizumab
Ribas et al (2013)	655	0%	20.3% tremelimumab 18.1% CT	51.9%	96% tremelimumab 92% CT	Tremelimumab	12.6m tremelimumab 10.7m CT
Promedios	1030 (total)	0%	41.2%	35.4%	66.6%	-----	13.3 meses

Los pacientes que participaron en el primer estudio se les aplicó una serie de infusiones de quimioterapia combinado con Vitamina C para comprobar algún beneficio tanto en el ánimo de los pacientes como en la erradicación tumoral, como se puede observar en la tabla 6, el efecto antitumoral de la vitamina C, no es reproducible. Sin embargo, en los pacientes 4, 10 y 13 mostraron un incremento en la energía y bienestar, incluso la paciente 10 se reusó a seguir utilizando quimioterapia para escoger únicamente infusiones de vitamina C, la cual le permitía vivir una vida levemente normalizada.

En otros pacientes del estudio no presentaron ningún beneficio ni efecto tóxico por parte de la adición de vitamina C, los pacientes 4, 7, 9, 10 presentaron ciertas formas de toxicidad con la administración de Vitamina adicional, como sed, aumento de la frecuencia urinaria, náuseas y vómitos. En los pacientes 5 y 6 del mismo estudio hubo progresión de la patología sin mejoramiento de síntomas.

Para el segundo estudio se puede observar una mejora mucho más alta en la supervivencia sin progresión del tumor a los pacientes que se les administró bevacizumab, tanto antes como después del estudio, la supervivencia para los pacientes que se les administró bevacizumab con quimioterapia fue de 6.7 meses y la de quimioterapia sola fue de 3.4 meses, ver tabla 6. A los pacientes que era factible administrar bevacizumab que no se les administró inicialmente se les otorgó la posibilidad de este tratamiento una vez finalizado el estudio.

Con respecto a la toxicidad de la combinación de bevacizumab y quimioterapia se observan muchos más efectos adversos que con quimioterapia sola (ver tabla 6) debido a que el régimen de quimioterapia puede ser similar, pero se están administrando dos drogas simultáneamente lo cual aumenta la posibilidad de efectos adversos al doble. Los efectos no deseados presentados más comúnmente fueron hipertensión y proteinuria, también disnea, fatiga, dolor abdominal, vómitos

y neuropatía sensorial periférica, neutropenia, falla cardíaca shock séptico, peritonitis y hemorragia gastrointestinal. Estos últimos 4 fueron los responsables de la muerte de 5 pacientes durante el estudio clínico.

A pesar de la notable diferencia de enfermedad estable observada con la utilización de bevacizumab no se observó una gran diferencia en la supervivencia de los pacientes, la diferencia fue en promedio de 3 meses (ver tabla 6) al utilizar bevacizumab como coadyuvante de la quimioterapia, sin embargo, los pacientes igual murieron poco tiempo después de la adición de este medicamento.

De forma aleatoria se escogieron aproximadamente la mitad de los pacientes para continuar regímenes de quimioterapia únicamente y la otra mitad fueron tratados con tremelimumab como coadyuvante en el estudio 3 (ver tabla 6). Con respecto a la eficacia no se observó ningún beneficio con la asociación de este anticuerpo monoclonal al régimen terapéutico, durante el estudio se observó la muerte de 340 pacientes, tanto los que tenían régimen con quimioterapia como los que utilizaron quimioterapia más bevacizumab.

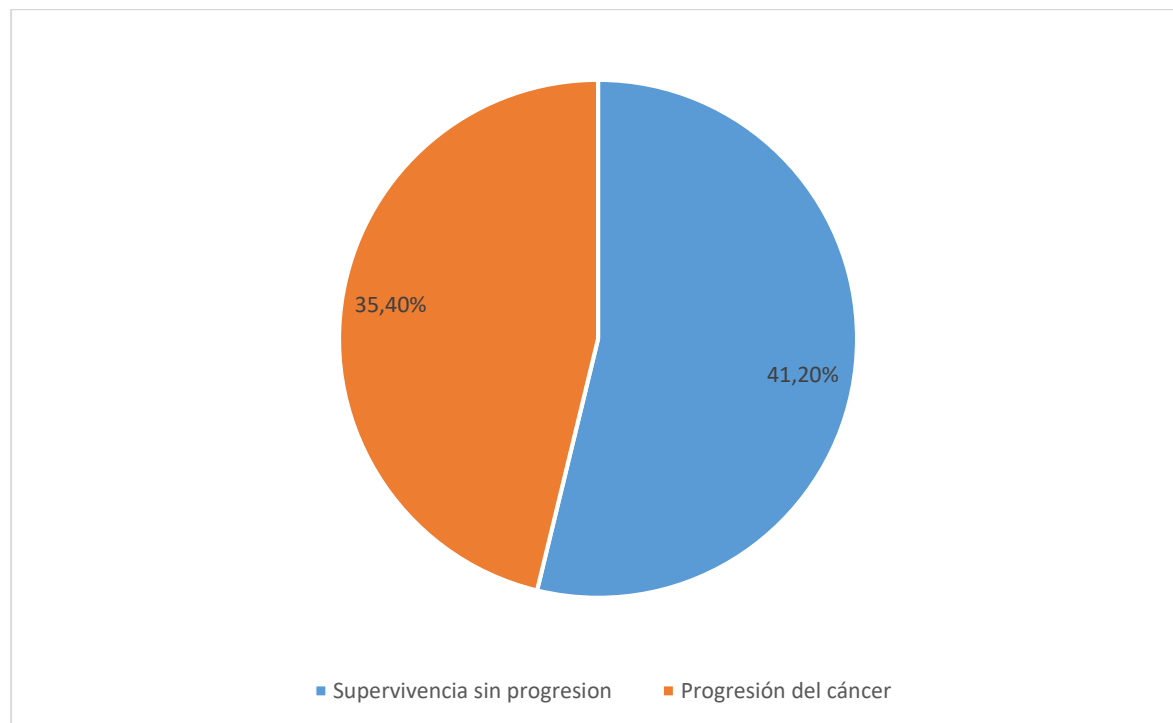
Una vez terminado el estudio se les dio seguimiento a los pacientes sobrevivientes para observar cuanto más se extendió su vida después de terminado el régimen terapéutico, 2 años después 534 pacientes habían fallecido, analizando la supervivencia con el régimen combinado se denotó una media de 12.6 meses a diferencia de 10.7 meses con el tratamiento utilizado con quimioterapia (ver tabla 6). Al analizar la diferencia de la supervivencia entre tratamiento simple y combinado no es beneficioso esta combinación.

La duración de la enfermedad libre de protección en el estudio 3 es similar a la supervivencia total (ver tabla 6). Para 6 meses de supervivencia la probabilidad fue de 20.3 con la combinación de quimioterapia y tremelimumab y 18.1 de quimioterapia sola.

Con respecto a la incidencia de efectos secundarios se observa un número mucho mayor de pacientes que reportaron haber tenido alguna clase de reacción no deseada para estas terapias. 20 pacientes tratados con tremelimumab tuvieron reacciones adversas severas y 21 pacientes con quimioterapia sola reportaron lo mismo, esto llevó a la muerte de 7 pacientes a causa de estas reacciones durante todo el estudio. Los efectos secundarios más comúnmente reportados fueron eventos gastrointestinales, dermatológicos y fatiga, también en el caso de quimioterapia sola se reportaron algunos eventos hematológicos. Alrededor del 96% de los pacientes que recibieron tratamiento con tremelimumab combinado con quimioterapia reportaron reacciones adversas y 92% de los pacientes tratados únicamente con quimioterapia.

Al comparar los 3 estudios se puede observar que ninguna terapia con fármacos quimioterapéuticos tuvo suficiente éxito, debido a que ninguno de los pacientes logró la remisión completa en ninguno de los estudios, sin embargo, la combinación con el anticuerpo monoclonal bevacizumab parece ser beneficiosa en cuanto a la detención de la progresión de la enfermedad y la vitamina C en cuanto al mejoramiento del estado de ánimo y sintomatología de los pacientes.

Gráfico 3: Identificación de la eficacia de quimioterapia e inmunoterapia



Fuente propia

En el gráfico mostrado anteriormente se puede observar que no hubo pacientes que alcanzaran el estado de remisión después de la administración de quimioterapia, anticuerpos monoclonales y en unos casos vitamina C, sin embargo, se puede observar que en promedio el 41.2% de los pacientes lograron detener la progresión del cáncer, y mediante esto poder enfocarse en el control de síntomas hasta el día de su muerte. El 35.4% de la población estudiada en promedio no logro detener la progresión tumoral, por lo tanto el tumor continuo en crecimiento tanto local como en metástasis hasta el día de su muerte.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La eficacia de la terapia con células CART-19 está muy por encima de la propuesta con quimioterapia, radioterapia y anticuerpos monoclonales. Los pacientes tratados con estas células fueron los únicos que mostraron una remisión completa de toda la población analizada a pesar de que se encontraban en etapas terminales de cáncer.

La toxicidad presentada en los pacientes tratados con células CART-19 se observó que todos los pacientes presentaron algún grado de toxicidad media- alta durante el tratamiento, sin embargo, una vez que fueron atendidos, no presentaron secuelas.

La eficacia de la radioterapia esta principalmente enfocada en la reducción de la progresión de la enfermedad, no en la remisión de esta, como se pudo observar solamente algunos de los pacientes que utilizaron radioterapia combinada con anticuerpos monoclonales y solo una pequeña porción de estos pacientes, por lo tanto, no se considera que la radioterapia es un buen tratamiento para eliminar cáncer.

A pesar de la utilización de radioterapia paliativa, aproximadamente la mitad de los pacientes estudiados sufrieron una progresión de la enfermedad, por lo tanto no se presentó ningún beneficio de la radioterapia y sí tuvieron reacciones secundarias a este tratamiento.

La toxicidad presentada en los pacientes que utilizaron radioterapia sola o en combinación con algún anticuerpo monoclonal no suelen ser graves, sin embargo, la mayoría de los pacientes los presentaron, en algunos otros casos, hubo pacientes que presentaron necrosis.

La eficacia del tratamiento de quimioterapia en cuanto a la recuperación total de los pacientes fue nula, los pacientes tratados con quimioterapia sola o en combinación con algún

anticuerpo monoclonal no obtuvieron una remisión completa, sin embargo, el uso del anticuerpo monoclonal bevacizumab aumentó notablemente la cantidad de pacientes libres de progresión.

Los efectos tóxicos presentados en los pacientes que utilizaron quimioterapia como único régimen fueron bastante similares a los presentados en el uso de radioterapia, nada muy grave, al utilizar quimioterapia en combinación con un anticuerpo monoclonal se obtuvo un mayor número de pacientes con reacciones adversas, y de este grupo de pacientes murieron 5 a causa de toxicidad.

A la Caja Costarricense del Seguro Social se le propone actualizar las guías de tratamiento de cáncer y buscar especializar a los farmacéuticos en la preparación de terapias nuevas para los pacientes que poseen cáncer terminal, en lugar de aplicar solamente quimioterapia y radioterapia paliativa.

Las universidades que imparten la carrera de farmacia deben fortalecer el programa académico en el uso de antineoplásicos y oncología en general, debido a que es un tema muy complejo y de gran importancia al cual se le dedica muy poco tiempo en las aulas.

Es necesario que el colegio de farmacéuticos de Costa Rica brinde capacitaciones para los profesionales que trabajan en farmacia hospitalaria especialmente, sobre temas relacionados con cáncer y las terapias utilizadas actualmente y brinde oportunidades de especializarse en este país o en el extranjero para la preparación de terapias con células modificadas.

La Universidad de Costa Rica debería considerar abrir maestrías en oncología, con el propósito de brindar más información a los profesionales de áreas hospitalarias y también disminuir el costo de estas especializaciones al no tener que viajar al extranjero para su obtención.

Para los profesionales en salud es importante informarse y capacitarse sobre el uso de fármacos anticancerígenos, sus efectos adversos, interacciones, y efectos positivos y negativos de sus combinaciones, tanto con otros fármacos como con suplementos alimenticios.

REFERENCIAS

Ajith, TA (2017) Strategies used in the clinical trials of gene therapy for cancer. Amala Institute of Medical Sciences, India.

Arrunategui-Correal,V. (2016) Abordaje del Cáncer de Testículo en el Hospital Max Peralta del periodo de enero del 2011 a marzo del 2015. Universidad Internacional de las Américas. Costa Rica.

Asadi,N. et al (2016) application of nanostructured drug delivery systems in immunotherapy of cancer, a review. University of Nebraska, United States of America.

Bequet,M, et al. (2012). A novel strategy to improve antigen presentation for active immunotherapy in cancer. Fusion of the human Papillomavirus type 16 E7 antigen to a cell penetrating peptide. Universidad de la Habana, Cuba.

Cummis, K. y Gill, S. (2017) Anti-CD123 chimeric antigen receptor T-cells (CART): an evolving treatment strategy for hematological malignancies, and a potential acein-the-hole against antigen-negative relapse, Columbia University, United States of America.

Dai,H, et al (2015) tolerance and efficacy of autologous or donor derived T cells expressing cd-19 chimeric antigen receptors in adult b-all with extramedullaty leukemia. Chinise PLA general Hospital, China.

Dewdney.A, et al (2012) Multicenter Randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaplatin, capecitabine and preoperative radiotherapy with or without cetuxiab followed by total mesorectal excision in patients with high risk retal cancer. Royal Marsden hospital, United Kingdom.

Geschwind,J. Salerm, R. Carr. B, Soulen. M, Thurston K, Goin.K (2004) Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. Baltimore, United States of America.

Gutiérrez Rodriguez,N (2016) inmunoterapia con anticuerpos monoclonales y sus derivados. Universidad de Cantabria, Colombia.

Goodman y Gillman (2007) Las bases farmacológicas de la farmacoterapéutica. McgrawHill, México.

Goin. J, Dancey. J, Roberts. C, Sickles. C, Leung DA, Soulen. M. (2004) Comparison of post embolization syndrome in the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma, Chicago. United States of América.

Grupp.S, et al (2017) chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. University of Pennsylvania, United States of America.

Hammel.P, et al (2016) effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib. Hospital Beaujon, France.

Hernandez, Fernandez y baptista (2014) metodología de la investigación, McGrawHill, Mexico.

Hodge,J. Ardiani,A, Farsaci,B. Kwilas,A y Gameiro,S (2012) The tipping point for combination therapy: Cancer vaccines with radiation, chemotherapy or targeted small molecule inhibitors. National Cancer Institute, United States of America.

Hoffer.J, et al (2015) High intravenous Vitamin C combined with cytotoxic chemotherapy in patients with advanced cancer: a phase I-II clinical trial. Cardiff University, United Kingdom.

Instituto Nacional de cancer (abril, 2008) Radioterapia para cáncer. Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia/hoja-informativa-radioterapia>.

Instituto Nacional de cancer (abril, 2008) Quimioterapia. Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?CdrID=45214>

Instituto Nacional de cancer (abril, 2015) inmunoterapia. Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia>

Iwai, et al (2012) Extended survival observed in adoptive activated T lymphocyte immunotherapy for advanced lung cancer: results of a multicenter historical cohort study. American association of cancer research. Florida, United States of America.

Jalot y Pascal (2016) Safety of drug treatments for head and neck cancer, Institut Roi Albert II, Bélgica.

Ke,P. et al (2014) Clinical activity of adjuvant cytokine-induced killer cell immunotherapy in patients with post-mastectomy triple negative breast cancer. State key laboratory of oncology. China.

Kroeze,S. et al.(2016) Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review.University Hospital Zurich, Switzerland.

Kulik.L, et al. (2008) safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. Northwestern university. United States of America.

Legi,A. Castro,T. (2011) Control de cáncer avanzado: ruta hacia la cronicidad. Revista de la Universidad de ciencias de Cuba. No.1, Vol.1.

Lorenzo.P, Moreno.A, Lizasoain.I, Leza.J, Moro.M, Portolés, A (2010) Velázquez Farmacología básica y clínica. Editorial panamericana. España.

Lozada-Requena,I. Nuñez, C. Aguilar, A (2015) inmunoterapia en melanoma: Vacunas de células dendríticas. Laboratorios de Inmunología, Laboratorio de investigación y Desarrollo, Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Llovet.J, Ricci.S, Mazzafero.V, Hilgard.P, Zeuzem.S. (2007) Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase III randomized placebo controlled trial (SHARP). Chicago, United States of America.

Lissoni,P et al. (2009) Effects of the Conventional Antitumor Therapies Surgery, Chemotherapy, Radiotherapy and Immunotherapy on Regulatory T Lymphocytes in Cancer Patients. Universidad de Milan, Italia

Maude.S, et al (2017) chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. University of Pennsylvania, United States of America.

Organización mundial de la salud (2016) Radiaciones ionizantes: efectos en la salud y medidas de protección. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs371/es/>

Organización mundial de la salud (2017) Cáncer. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>

Parma, G. Lluberas, N. Castillo, C y Ormaechea, G. (2013) Quimioterápicos y Cardiotoxicidad: un enfoque actual y práctico para el clínico de una disciplina en pleno desarrollo. Recuperado de http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-423X2013000200003&script=sci_arttext&tlng=en

Porter.D, Levine.B, Kalos.M, Bagg.A y June.C (2017) Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. University of Pennsylvania, United States of America

Pujade.E, et al (2014) Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open label randomized phase III trial. Université Paris Descartes, France.

Ramsey, D. Kernagis.L, Soulen. M, G. (2002) Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. Baltimore, United States of América.

Reyes,D. Valdeventlo, R. López,M. Salazar-Onfrey (2013) Inmunoterapia con células presentadoras de antígenos en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración. Revista chilena de Urología. N.4, Vol 78

Ribas.A, et al (2013) Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard of care chemotherapy in patients with advanced melanoma. UCLA medical center. United States of America.

Soto-Dominguez, A. Vázquez-Morales, J. Romero-Díaz, V. Sabtoyo-Perez, M. Sepúlveda-Saavedra, J. (2013) Las Células TC-1 Implantadas Invaden a las Fibras Musculares Esqueléticas Adyacentes en un Modelo Murino de Cáncer, Departamento de histología, Mexico.

Tawaza J, Maeda M, Sakai. Y, Yamane. M, Ohbayashi. H, Kakinuma.S (2001) radiation therapy in combination with transcather arterial chemobolization for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein involvement. tsuchiura city, Japan.

Valsamo K. Anagnostou and Julie R. Brahmer (2017) Cancer Immunotherapy: A Future Paradigm Shift in the Treatment of Non–Small Cell Lung Cancer. The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Baltimore, Maryland.