

Medicamentos antineoplásicos de alto costo

Introducción

La utilización de los antibióticos y las vacunas, sumado al mejoramiento de las condiciones sanitarias de muchas poblaciones, modificaron el perfil de morbilidad de gran parte de la humanidad, elevando su expectativa de vida. Sin embargo, a causa de esto el cáncer se convirtió en una de las principales causas de enfermedad y de mortalidad en la época actual.

Cáncer es un término genérico para un grupo de más de 100 enfermedades que pueden afectar alguna parte del cuerpo. De un total de 58 millones de muertes en el mundo en el año 2005, el cáncer ocasionó 7,6 millones (el 13%). Los principales tipos de cáncer representativos por su mortalidad son los de pulmón (1,3 millones de muertes por año), estómago (1 millón de muertes por año), hígado (662.000 muertes por año), colon (655.000 muertes por año) y seno (502.000 muertes por año) (1).

Más del 70% de las muertes por cáncer en el 2005 ocurrieron en los países de bajos y medios ingresos. Se estima que las muertes por cáncer seguirán creciendo a 9 millones en el 2015 y 11,4 millones en el 2030. Sin embargo, es importante conocer que cerca del 40% de los cánceres pueden prevenirse con una dieta saludable, actividad física y evitando el uso de tabaco (1).

El tratamiento del cáncer puede prolongar la vida, mejorar la calidad de ésta o incluso curar a los pacientes. Algunos de los tipos de cáncer más comunes como el de cuello uterino, seno y colorrectal pueden curarse cuando son detectados temprano y tratados de manera adecuada (1). Los principales métodos de tratamiento son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. La mayor dificultad que enfrentan los países pobres es la falta de acceso a los medicamentos quimioterápicos por su alto costo.

Jorge Enrique Machado Alba

Médico, Especialista en Epidemiología, Director Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Profesor Titular Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira. Departamento de Farmacoepidemiología, Audifarma S.A.

Juan Carlos Moncada Escobar.

Médico, Especialista en Auditoria en Salud y Gerencia de la Calidad. Director Departamento de Farmacoepidemiología Audifarma S.A.

Recibido para publicación: 10-04-2006

Aceptado para publicación: 08-05-2006

En Colombia existe un manual de medicamentos para las personas afiliadas al Sistema General de Seguridad Social en Salud que contiene un importante número de quimioterápicos. En el mundo existe un rápido desarrollo de estos medicamentos que ofrecen nuevas perspectivas de tratamiento, curación y mejoramiento de la sobrevida de los pacientes, los cuales aún no están disponibles para su utilización por parte de los aseguradores, razón por la cual para acceder a los otros anticancerosos, los prescriptores deben hacer solicitudes especiales a través de mecanismos establecidos por las instituciones prestadoras de servicios de salud, denominados Comités Técnico Científicos (CTC) donde el médico tratante hace la sustentación de la necesidad de un medicamento por fuera del listado POS (2, 3), los pacientes también tienen el mecanismo o herramienta legal (tutela) para solicitar el estudio que le permita el acceso a un medicamento por fuera del listado.

Haremos una revisión de un grupo de 5 nuevos medicamentos antineoplásicos que han mostrado un importante valor terapéutico en la lucha contra esta enfermedad. Se incluye bicalutamida, capecitabina, paclitaxel, oxaliplatino y goserelina.

La **BICALUTAMIDA** (código ATC: L02BB03, tabletas de 50 y 150mg) es un nuevo antineoplásico aprobado para la utilización en Colombia del tratamiento del cáncer de próstata avanzado, en combinación con un análogo de la LHRH o castración quirúrgica (4). Su mecanismo de acción está relacionado con la inhibición de la captación de los andrógenos por sus receptores específicos en las células blanco; por ello en el carcinoma de próstata antagoniza el efecto de la testosterona (similar a la castración).

Debe utilizarse con precaución en sujetos con alteraciones funcionales del hígado de grado moderado o severo debido a su intensa biotransformación hepática. No se requiere modificar el esquema de dosis en sujetos con insuficiencia renal. Está contraindicado en mujeres y niños y en pacientes que hayan tenido reacciones de hipersensibilidad en tratamientos anteriores. Las reacciones adversas más importantes son los fogajes debido a la acción antiandrogénica, disminución en la densidad ósea, aunque mucho menor que la producida por castración quirúrgica, ginecomastia (49 a 68%), ictericia, elevación de las transaminasas hepáticas, hirsutismo, disminución de la libido (23%) y se han encontrado RAM de tipo cardiovascular (5).

Evidencias de respuesta: La bicalutamida puede prolongar la fase libre de enfermedad en pacientes con cáncer localizado, similar a la vista con castración sin las complicaciones de la deprivación androgénica absoluta y con ciertas ventajas sobre la calidad de vida, sin embargo faltan evidencias para definir si puede tener una influencia sobre la sobrevida total (6). Varios meta-análisis sugieren que la asociación con agonistas LH-RH puede prolongar la vida y reducir el riesgo de mortalidad por cáncer en 20% (7, 8). Datos recientes muestran que la adición de un antiandrógeno puro a un agonista LHRH para bloquear los andrógenos hechos localmente por la próstata conduce a un 90% de control a largo plazo o probablemente podrían curar el cáncer de próstata (8).

La **CAPECITABINA** (Código ATC: L01BC06, tabletas de 150 y 500mg) es otro nuevo antineoplásico indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, resistente a la quimioterapia con paclitaxel y antraciclinas (9). Su mecanismo de acción está relacionado con que químicamente es un carbamato fluoropirimidínico que tras la administración oral se biotransforma en 5-fluorouracilo (5-FU). La formación del metabolito 5-FU tiene lugar en las células tumorales por acción de la enzima timidinafosforilasa, factor angiogénico asociado con el tumor; de este modo, la exposición de los tejidos sanos a la acción sistémica del 5-FU resulta reducida en comparación con la administración directa del 5-FU (10).

Debe usarse con precaución dado que tiene efectos tóxicos limitantes de la dosis como son diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y eritrodisestesia palmo-plantar (también llamada síndrome palmo-plantar o de mano-pie). Administrado a mujeres embarazadas, puede causar lesiones fetales y debe suspenderse la lactancia. Las reacciones adversas más importantes son hiperbilirrubinemia, estomatitis, mielosupresión, neutropenia, alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, parestesias, alteraciones del gusto (10, 11).

Evidencias de respuesta: Un análisis retrospectivo afirma que se pueden utilizar dosis de inicio de capecitabina de 2000mg/m²/día las cuales tienen un alto índice terapéutico y los pacientes pueden presentar menos efectos tóxicos relacionados con el medicamento (11). Hay evidencias de resistencia y las tasas de respuesta son del 42% en terapia combinada versus 30% en monoterapia (12).

Otros usos en investigación: En tratamientos paliativos para adenocarcinoma avanzado de páncreas (13), cáncer gástrico avanzado (14), la FDA lo considera medicamento de primera línea en cáncer colorrectal metastático (10), también en colangiocarcinoma y cáncer de vesícula biliar en pacientes no aptos para la cirugía se ha utilizado la asociación de gemcitabina con 5 fluorouracilo o capecitabina (15).

El **PACLITAXEL** (Código ATC: L01CD01) viene en solución inyectable de 30, 100, 150, 210 y 300mg. Está indicado en cáncer metastático del ovario, resistente a las sales de platino, alternativo o coadyuvante en el tratamiento de carcinoma avanzado de seno y que no ha respondido a otros tratamientos (16). Su mecanismo de acción se relaciona con su acción como citostático, al promover la formación de los microtúbulos celulares anómalos, y estabilizar la estructura de éstos. Así, es capaz de inhibir la formación del huso mitótico durante la división celular, bloqueando el proceso de mitosis en las fases G2 y M, resultando en una ruptura de los cromosomas (17).

Antes del tratamiento las pacientes deben ser premedicadas con corticosteroides (dexametasona 20mg 12 horas antes) y antihistamínicos (difenhidramina 50mg 60 minutos antes) y Ranitidina (50mg IV 60 minutos antes). No se recomienda la administración de paclitaxel en pacientes con recuentos de neutrófilos inferiores a 1500/mm³. Está contraindicado en insuficiencia cardíaca, hepática y enfermedad isquémica cardíaca (18). Las reacciones adversas más frecuentes incluyen neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, reacciones de hipersensibilidad, bradicardia, hipotensión durante la infusión (25%), episodios cardiovasculares severos como infarto, mucositis, alopecia (17, 18). Se considera teratógeno.

Evidencias de respuesta: Diversos ensayos clínicos han mostrado que la asociación con AINEs Cox-2 selectivos puede mejorar la respuesta a los taxanes (docetaxel y paclitaxel) en la terapia anticancerosa (17). El uso de carboplatino combinado con paclitaxel es más efectivo que ellos solos con mejorías de 53 a 62%.

Otros usos en investigación: pacientes con cáncer de testículo resistentes a cisplatino (19), pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (20), de

cáncer esofágico (21), cáncer de vejiga (22) y Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA (18).

El **OXALIPLATINO** (Código ATC: L01XA03) viene en polvo liofilizado para infusión i.v de 50 y 100mg, indicado para el tratamiento del cáncer de colon rectal metastático con posterioridad al tratamiento previo con fluorpirimidinas en monoquimioterapia o asociada; incluyendo el cáncer anal (23). El mecanismo de acción muestra que los derivados hidratados resultantes de la biotransformación del oxaliplatino interaccionan con el ADN formando puentes intra e intercatenarios entre las moléculas adyacentes de adenina y guanina que entrañan una interrupción de la síntesis de ADN, causante de la actividad citotóxica y antitumoral (24).

No se debe usar concomitantemente con cisplatino y debe evitarse concomitantemente con otros medicamentos nefrotóxicos u ototóxicos. Los efectos indeseables incluyen fatiga (61%), fiebre (25%), dolor (14%), cefalea (13%) insomnio (11%), rigidez (9%), discinesias (7%) náuseas (64%), diarrea (46%), vómito (37%), dolor abdominal (31%), estreñimiento (31%), anorexia (20%), anemia (64%), trombocitopenia (30%), leucopenia (13%), neuropatía periférica (65%), síndrome hemolítico urémico, neuritis óptica, acidosis metabólica (18).

Evidencias de respuesta: El Oxaliplatino es un buen radiosensibilizante y es efectivo en cáncer colorrectal, en la mayoría de ocasiones asociado a 5 fluorouracilo (25). El uso de terapias combinadas ha logrado que la supervivencia media alcance los 20 meses a 2 años con una menor toxicidad.

Otros usos en investigación: pacientes con cáncer de testículo resistentes a cisplatino (19), en cáncer vesical metastático en pacientes no elegibles para terapia con cisplatino (26), en cáncer de ovario. También se ha iniciado su uso en otras formas de cáncer gastrointestinal diferentes del colorectal que incluyen esófago, estómago, páncreas, hígado, vías biliares en regímenes de poliquimioterapia y algunas veces asociado a radioterapia (14).

El **ACETATO DE GOSERELINA** (Código ATC: L02AE03) viene en implantes en jeringas precargadas de 3,6 y 10,8mg. Está indicado como alternativo en el tratamiento de la endometriosis y cáncer de próstata; además es útil en el tratamiento de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y menopáusicas susceptibles de manipulación hormonal; fibromas uterinos. También asociado con un tratamiento a base

de hierro para mejorar el estado hematológico de pacientes anémicas con fibromas antes de la cirugía y en regulación descendente de la hipófisis para la preparación a la superovulación en casos de reproducción asistida (27). El mecanismo de acción se relaciona con el hecho de que es un decapeptido sintético análogo de la LHRH. El goserelín activa los receptores de LHRH con lo cual estimula la síntesis y liberación de LH y FSH en dosis única, pero en forma continua actúa como inhibidor de la secreción de las gonadotropinas por fenómeno de “down regulation” o desensibilización hipofisiaria incluso a niveles de castración (28).

Se deberá tener especial cuidado en aquellos pacientes con riesgo de desarrollar obstrucción de los ureteres o compresión de la médula espinal. No debe usarse el medicamento en forma continua por períodos mayores de 6 meses en endometriosis (27). Las reacciones adversas más frecuentes son fogajes (53 a 100%), disminución de la libido (21%), aumento de peso,

mastodinia, cefaleas (11%), dolor en los huesos (23%), hirsutismo, ginecomastia, elevación de triglicéridos, raramente puede provocar hemorragia o colapso de hipófisis con pérdida de la visión e inconsciencia (29). Está contraindicado en embarazo, lactancia y en niños.

Evidencias de respuesta: En endometriomas y en endometriosis intestinal, pulmonar y ureteral, después de 6 meses de tratamiento con control radiológico se ha demostrado remisión completa de las lesiones, incluso 36 meses después (30). En el caso de tratamiento primario de cáncer de próstata, la privación de andrógenos es más efectiva que la quimioterapia. Los análogos de LHRH son tan efectivos como orquidectomía (terapia estándar),

Otros usos en investigación: Para el diagnóstico diferencial de pubertad precoz en niños (31). Se espera seguir publicando información sobre los nuevos fármacos que se van desarrollando y a los cuales ya se tiene acceso en Colombia.

Referencias bibliográficas

- 1- Williams-Brown S, Singh G. Epidemiology of cancer in the United States. *Semin Oncol Nurs.* 2005; 2:236-42.
- 2- Ministerio de Salud de Colombia. Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud. Acuerdo 228 de 2002.
- 3- Ministerio de Salud de Colombia. Resolución 5061 de 1997
- 4- INVIMA. Actas de Comisión Revisora. Acta 04, Enero 1997 p:2-3
- 5- O'Connor K, Fitzpatrick J. Side-effects of treatments for locally advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2006; 97:22-8.
- 6- Abrahamsson P, Anderson J, Boccon-Gibod L, Schulman C, Studer U, Wirth M. Risks and benefits of hormonal manipulation as monotherapy or adjuvant treatment in localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2005; 48:900-5.
- 7- Klotz L, Schellhammer P. Combined androgen blockade: the case for bicalutamide. *Clin Prostate Cancer.* 2005; 3:215-9.
- 8- Labrie F, Cusan L, Gomez J, Luu-The V, Candas B, Belanger A, Labrie C. Major impact of hormonal therapy in localized prostate cancer—death can already be an exception. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004; 92:327-44.
- 9- INVIMA. Actas de Comisión Revisora. Acta 12 Mayo 2002
- 10- Walko C, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clin Ther.* 2005; 27:23-44.
- 11- Hennessy B, Gauthier A, Michaud L, Hortobagyi G, Valero V. Lower dose capecitabine has a more favorable therapeutic index in metastatic breast cancer: Retrospective analysis of patients treated at M. D. Anderson Cancer Center and a review of capecitabine toxicity in the literature. *Ann Oncol* 2005; 16:1289-96.
- 12- Saeki T, Takashima S. Capecitabine plus docetaxel combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Breast Cancer.* 2004; 11(2):116-20.
- 13- Hammel P. Pancreatic cancer: what is new in 2005? *Bull Cancer.* 2006; 93:67-72.
- 14- Ajani J. Evolving chemotherapy for advanced gastric cancer. *Oncologist.* 2005; 10 Suppl 3:49-58.
- 15- Dingle B, Rumble R, Brouwers M. The role of gemcitabine in the treatment of cholangiocarcinoma and gallbladder cancer: a systematic review. *Can J Gastroenterol.* 2005; 19:711-6.
- 16- INVIMA. Actas de Comisión Revisora. Acta 20, Junio 2003.

- 17- Olsen S. Taxanes and COX-2 inhibitors: from molecular pathways to clinical practice. *Biomed Pharmacother* 2005; 59 2:S306-10.
- 18- Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L. Drug information 11 Ed Ohio 2003:1052-4.
- 19- Mizutani Y, Nakamura T, Nomoto T, Kawauchi A, Miki T. Progress in therapy for testicular tumors *Gan To Kagaku Ryoho*. 2006; 33:183-7.
- 20- Laskin J, Sandler A. First-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *Oncology* (Williston Park). 2005; 19:1671-6
- 21- Kelsen D. Multimodality therapy of local regional esophageal cancer. *Semin Oncol*. 2005; 32:S6-10.
- 22- Galsky M. The role of taxanes in the management of bladder cancer. *Oncologist*. 2005; 10:792-8.
- 23- INVIMA. Actas de Comisión Revisora. Acta 10, Abril 2003.
- 24- Zaniboni A, Meriggi F. The emerging role of oxaliplatin in the treatment of gastric cancer. *J Chemother* 2005; 17:656-62.
- 25- Ortholan C, Francois E, Follana P, Gerard JP. Oxaliplatin and preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. *Bull Cancer*. 2006; 93:S51-8
- 26- Culine S. Oxaliplatin and genito-urinary tumors. *Bull Cancer*. 2006; 93:S41-3.
- 27- INVIMA. Actas de Comisión Revisora. Expediente 47155 Marzo 2000.
- 28- Dowsett M, Folkerd E, Doody D, Haynes B. The biology of steroid hormones and endocrine treatment of breast cancer. *Breast* 2005; 14:452-7
- 29- Tsukagoshi S. A new LH-RH agonist for treatment of prostate cancer, 3-month controlled-release formulation of goserelin acetate (Zoladex LA 10.8mg depot)—outline of pre-clinical and clinical studies. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2002; 29:1675-87.
- 30- Hellmig S, Stuber E, Schulte C, Katsoulis S, Schreiber S, Folsch UR. Recurrent sanguineous and mucous diarrhea and spasms in a 46-year-old woman—manifestation of endometriosis in the colon sigmoideum. *Z Gastroenterol* 2002; 40:291-4.
- 31- Albano M, Latronico A, Arnhold I, Domenice S, Bloise W, Mendonca B. Long-acting gonadotropin-releasing hormone agonists in the differential diagnosis of male precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10:499-503

