UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

# CONSIDERACIONES SOBRE EL ESTADO ACTUAL DE LA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLASICA

TESIS

presentada a la Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala ,

por

PERCY KEPFER LARRAVE

en el acto de su investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, junio 1964

## PLAN DE TESIS

- INTRODUCCION
- BREVE RESEÑA HISTORICA
- CLASIFICACION DE LOS DIVERSOS COMPUES-- TOS ANTICANCERIGENOS
- FORMULAS Y ESTRUCTURAS QUIMICAS; PRO— DUCTOS DE LOS QUE DERIVAN
- FARMACOLOGIA DE LOS ANTICANCERIGENOS ; EFECTOS COLATERALES DE LOS MISMOS
- PRESENTACION, DOSIS, VIAS DE ADMINISTRA- CION SELECTIVAS Y GUIAS PARA SU CONTROL
- ESPECTRO ANTITUMORAL DE LOS QUIMIOTE-- RAPICOS
- CASOS ELEGIBLES PARA QUIMIOTERAPIA
- CONCLUSIONES
- BIBLIOGRAFIA

# INTRODUCCION

En los últimos años ha sido y es motivo de constante reocupación, el estudio e investigación por parte de Cien ficos, Médicos y Cirujanos de todas las naciones del - laneta, el llegar a descubrir un procedimiento quirúrgico, medio físico o un producto químico, que logre combatir una manera eficaz y definitiva a una de las enfermeda-- s que más cruelmente azotan a la humanidad, ante cuya nción los mismos Médicos nos sentimos atemorizados - nuestra propia impotencia y cuyo diagnóstico implica - si invariablemente una sentencia de muerte y de invali-- z para el enfermo....EL CANCER.

Es bien cierto también que contra ninguna otra enfer- dad (excepto quizá la Sífilis), se han aunado tantos es- rzos y se ha luchado con tanto denuedo sin que hasta la ha se le haya llegado a conocer bien, ya que aún desco emos su patogenia y él, o los agentes que la producen. les de procedimientos se han ensayado para combatirlo : nicas quirúrgicas, radiaciones, implantación de substan s radioactivas, caústicos, y administración de produc- químicos que de una u otra manera actúen sobre las cé- s neoplásicas ya destruyéndolas o bien inhibiendo su roducción.

Es sobre estas últimas substancias que el presente - ajo trata en forma suscinta; no contiene el mismo nada sea desconocido ni considerado por vez primera, al - rario, es un tema bastante conocido, actualmente en a, pero aún no completamente difundido ni aplicado en stro medio por el Médico General, Cirujano o Internista.

No se intenta en modo alguno dictar normas, sino únicamente divulgar lo que se ha adelantado a este respecto, lo que se hace y ha hecho, para hacerlo llegar en forma breve y resumida al Médico general y al estudiante de Medicina.

Nació la idea de este trabajo precisamente con ese fin, animado de la esperanza de que pueda servir en el futuro para impulsar a nuestro país el tratamiento quimioterápico de las enfermedades cancerosas. No pretende tampoco preconizar la quimioterapia como el mejor tratamiento para el cáncer, pero si pretende nacer notar lo valioso de estas armas con las que contamos actualmente para combatir a tan terrible enfermedad, bien sea que se usen solos, o asociados a la cirugía o a la radiación; vislumbrándose a través de ellos un rayo de esperanza para aquellos que sufren tan terrible dolencia.

Creemos que la quimioterapia es pues un arma poderosa, y que puede brindar alivio, sorprendente a veces, a los pacientes cancerosos. Creemos también que si llegase a demostrarse en forma valedera la actual teoría de la etiología viral del cáncer, la quimioterapia podría incluso llegar a substituir en el futuro a todos los demás procedimientos hasta hoy empleados.

Hacemos especial énfasis en recordar que a pesar que hasta el momento no existe ninguna droga específica para curar ningún tipo de cáncer humano, los agentes quimioterápicos son de inestimable valor en el tratamiento y control de ciertos neoplasmas malignos, para tratar al paciente canceroso en fase terminal o como elección en el tratamiento de enfermedades malignas sanguíneas, linfáticas o reticuloendoteliales, que responden favorablemente a estos agentes y permiten prolongar la vida del enfermo, aliviarlo o reincorporarlo aunque sea temporalmente a la sociedad.

## BREVE RESEÑA HISTORICA

Desde hace muchísimos años ha sido preocupación especial de los Médicos y otros Científicos, el llegar a descubrir un medio eficaz que les permita combatir con éxito a las enfermedades neoplásicas y para lograr tal fin, han sido usadas multitud y diversidad de substancias y procedimientos desde la antigüedad hasta nuestros días.

Quizá la substancia de más antiguo uso para este fin haya sido el Arsénico, el cual fue recomendado por Celsus en Roma durante la época de Julio César; él usaba una poción compuesta de Oro y arsénico a partes iguales. Fue preconizada esta substancia, también, por Scolonius Largus en el año 87 A.D.C. y su uso remonta aún más antiguo ya que era conocido por los egipcios quienes lo usaban en forma de ungüento mezclado con vinagre; esta mezcla se continuó usando más o menos hasta el año 400, con el nombre de ungüento egipcio. Guy de Chauliac, Médico francés, en el año 1368 preconizó su uso en forma de una pasta compuesta por arsénico y barro, para ser usada en forma local.

Este elemento continuó usándose hasta hace pocos años, dándosele especial importancia en el tratamiento de los Sarcomas (Czerny and Caan, 1911) (A.S. Minot, 1926); Sin embargo, actualmente ha sido abandonado, debido a su elevada toxicidad y a sus muy dudosos efectos antineoplásicos.

Las substancias colorantes especialmente las básicas también han sido usadas durante las primeras décadas



de nuestro siglo, basándose en el principio de que las células neoplásicas contienen mucha más cromatina que las células normales y por lo tanto toman los colorantes en mayor cantidad, con más rapidez, siendo por ello más tóxicos en ellas que en las células de tejidos no neoplásicos y que de esta forma provocarían su destrucción o incrementarían su sensibilidad a los agentes radioactivos. Para estos fines fueron preconizados varios colorantes entre los que son dignos de mencionar, en especial, los siguientes:

El verde de Sheel y el verde de Schweinfurth en combinación con glicógeno (Manara 1926). El azul de isamina en forma intravenosa, recomendado por Nyka de Paris en 1931 y un año antes por Ludford en Scientific Report, Imperial Cancer Research Fund. El mismo Nyka también menciona las acciones citotóxicas de otros colorantes como el rojo tripanun, el azul tripanun, el azul pirrol y el rojo congo y ya en 1926 Simpson y Marsh, mencionan 33 diferentes colorantes de la anilina, que usaron en el tratamiento del cáncer de la mama.

Otras substancias usadas fueron el fósforo especialmente en los sarcomas óseos: la quinina, el azufre (Robin 1920).

Los elementos radioactivos fueron inicialmente usados en Alemania; C.T. Pack y F.W. Steward en 1920, reportan el uso del Uranio y el Torio por vía I.V. en ocho pacientes, en los cuales sólo obtuvieron mediano alivio, y en una de ellas la desaparición de metástasis cutáneas secundarias a un carcinoma de la mama.

El yodo fue usado por Lewin en Alemania en 1926 y

cia. Laverdan en 1935 reporta 51 casos de remisión temporal del crecimiento neoplásico después de tratamientos con veneno de cobra. Kirschen en 1936 inyecta 0.5 cc. de toxina de cobra subcutáneamente en la región glútea con intervalos de tres días, ocho días y dos semanas, observando mejoría del estado general, del apetito y disminución de los dolores.

Ninguno de los mencionados se usan actualmente, y de los usados hoy, el primero fue el gas Mostaza que se uso intratumoral y localmente, reportándose buenos resultados en 1931 por F.E. Adair y H.J. Bagg; sin embargo no fue sino hasta 1943 que Miss C. Auerbach descubrió esta substancia como de poder mutagenético; substancia que había sido usada como gas de guerra, durante la contienda mundial de 1914-18 y a la que desde entonces se le clasificó entre un grupo de nuevos compuestos llamados radiomiméticos, ya que según se dijo, por su acción eran similares a las radiaciones en los que a efecto mutágeno sobre el citoplasma celular se refería.

Esta fue pues la primera en usarse de las substancias llamadas ahora alquilantes y después de ella se han continuado descubriendo día con día, nuevos compuestos que ejercen acción verdaderamente citotóxica sobre las células neoplásicas.

## CLASIFICACION DE LOS DIVERSOS COMPUESTOS ANTICANCERIGENOS

El hacer una clasificación de las distintas substancias químicas que hoy se utilizan para el tratamiento de las enfermedades cancerosas; podría ser bastante difícil y extenso, ya que una clasificación es factible hacerla desde diversos puntos de vista: atendiendo a sus fórmulas químicas, atendiendo a las substancias de las que derivan o atendiendo al espectro antitumoral de cada una de ellas; sin embargo nos parece más lógica, más ajustada al fin de este trabajo, más comprensible y fisiológica, la clasificación del Dr. David A. Karnofsky, publicada en 1961 en la Revista de la American Cancer Society, que los agrupa de la siguiente manera:

### COMPUESTOS ESTEROIDES Y ACTH:

Entre los que menciona específicamente:

a) Hormonas andrógenas como el propionato de testosterona y la Fluoroximesterona.

b) Hormonas estrogénicas como el Dietilestilbestrol que es un esteoide sintético; el Etinil-estradiol y otros preparados hormonales diversos de hormonas esteroides.

c) Progesterona, que es usada preferentemente en forma de Capronato de hidroxiprogesterona.

d) Corticosteroides especialmente el acetato de Cortiso

na, acetato de Hidrocortisona y Prednisona.

e) Hormona adreno-cortico-tropica o ACTH.

Todas ellas son de valor probado en los cánceres hormonodependientes, siendo usadas en cáncer de la próstata, de la mama y más recientemente en cáncer del ovario y del endometrio. Las substancias progestínicas han sido reportadas como inhibidores tumorales y los Corticoesteroides son de uso difundido en las Leucemias.

## 2) ISOTOPOS RADIOACTIVOS:

Que no por todos son considerados como substancias que deban incluirse dentro de la quimioterapia anticancerosa, sino más bien dentro de la radioterapia anticancerosa; nosotros compartimos tal opinión y solamente los incluímos como dignos de mención y por ser así la clasificación original del Dr. Karnofsky, ya que tratar de ellos, de su acción, indicaciones y dosis, bien podría ser motivo de un extenso trabajo distinto al presente.

Sin embargo mencionaremos los usados que son:

a) El yodo radioactivo ($I^{131}$)
b) El fósforo radioactivo ($P^{32}$)
c) El oro radioactivo ($Au^{198}$).

## 3) AGENTES ALQUILANTES:

Que se denominan así debido a que en su composición o mejor en su estructura química, contienen radicales



o grupos denominados alquilos que reaccionan con ciertas estructuras orgánicas del núcleo celular, tales como grupos aminados, aniones orgánicos y azufrados, produciendo una reacción denominada alquilante específicamente sobre los compuestos nucleicos. Estos compuestos nucleicos presentan una estructura compleja, ya que por hidrólisis completa se desdoblan en una serie de substancias químicas tales como desoxiribosa (azúcar), purinas, pirimidinas, y ácido fosfórico. Los agentes alquilantes tienen la particularidad de modificar la estructura de estos compuestos, inhibiendo en esta forma la mitósis celular y evitando así la reporducción de las células cancerosas y provocando su destrucción; es por ello que a estas drogas y a las que veremos luego con el nombre de Antifólicas, se les denomina en conjunto como drogas antimitóticas.

Los agentes alquilantes se subdividen en Monofuncionales y polifuncionales, según su especificidad, es, sin embargo, un poco difícil establecer los límites de ambos, por lo que los enumeraremos en conjunto. Entre ellos contamos con:

a) El Metil-bis (beta cloretil) amino, NH2, (Mustargen o Dichloren)., o simplemente Mostaza nitrogenada.

b) Mostaza Uracilo.

c) Mostaza Fenil-alanina (PAM).

d) El clorambusil o Leukeran.

e) El N-N-bis (beta-cloretil) N-O-ácido propilenfosfórico, Ciclofosfamida, Endoxán o Citoxán.

f) El Trietileno-melamina o TEM.

g) La Trietilene-tiofosforamida, TSPA o Thio-TEPA.

h) El 1-4-dimetano-sulfonil-oxibutano, Busulfán o Myleran.

i) El Trenimón, Bayer 3231 ó 2,3,5-tris-etilenimino -benzoquinona (1,4).

j) El Honvan (ST-ASTA).

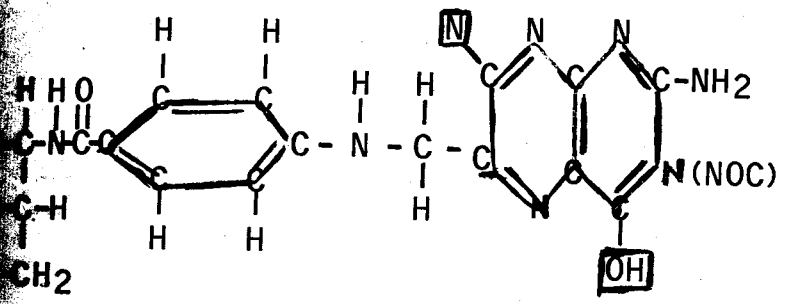
## 4) ANTIMETABOLITOS

Llamados también antifólicos, son substancias similares en su estructura química al ácido fólico, el cual como todos sabemos, interviene a través de sus transformaciones químicas dentro del núcleo celular favoreciendo la carioquinesis del mismo, siendo por lo tanto un elemento activo e indispensable para el crecimiento y reproducción de las células, especialmente las cancerosas cuya rapidez de efectuar estos procesos biológicos es característica.

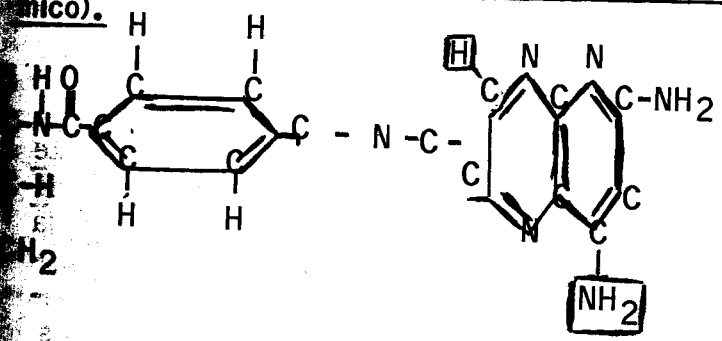
Los Antimetabolitos análogos y al mismo tiempo antagónicos al ácido fólico, intervienen inhibiendo la síntesis del ácido Desoxiribonucleico, pues sin ser ácido fólico, por tener un gran parecido químico con la molécula del mismo, las células en reproducción confunden por así decirlo la substancia antimetabolítica tomándola por ácido fólico e incorporándola a su citoplasma, inhibiendo así su propia reproducción.



A continuación observamos la fórmula desarrollada de la molécula del ácido fólico y su gran similitud con la molécula de un antimetabolito tomado como ejemplo:




Fórmula del Acido Fólico desarrollada (Acido Pteroilglutámico).




Fórmula del Aminopterin desarrollada.

Entre este grupo de drogas antimetabolitos se cuenta con las siguientes:

a) El ácido 4-amino-N-10-metil-pteroiglutámico, Amethopterin o Metotrexate.
b) El ácido 4-aminopteroiglutámico o Aminopterin.
c) La 6-Mercapto-purina o Purinethol.
d) La 6-Tioguanina o g-TG.
e) El 5-fluoracilo o 5-FU.

5) DROGAS MISCELANEAS:

Entre estas se encuentran compuestos que actúan de maneras diferentes y la mayoría de ellas no bien conocidas aún y entre ellas tenemos:

a) El Uretano o Etil-carbamato
b) El Arsenito de Potasio o solución de Fowler.
c) El Demecolcin o Calcemide (Colcemid), substancia muy semejante a la colchisina pero mucho menos tóxica que ésta.
d) El sulfato de Vinblastina, Velve Leucoblastina, o Vinka Leucoblastina.

6) ANTIBIOTICOS:

Estas nuevas drogas que se han incorporado recientemente al arsenal terapéutico anticarcerigeno, no son calificadas dentro de la clasificación que nos ocupa, excepto la Actionimicina C que fue incluida dentro de las drogas misceláneas en la clasificación de Karnofsky, probablemente porque aún no se había preconizado el uso de otras drogas recientemente descubiertas de este tipo, lo que nos permite agregar este nuevo grupo a la clasificación anterior; contamos aquí con las siguientes drogas:

a) La actinomicina C.D.F.
b) La Mitomicina C.
c) La Estreptonigrina
d) La Carzinofilina.

Posiblemente dentro de muy poco tiempo a esta clasi



ficación se agreguen nuevas y más efectivas substancias, ya que cada día aumentan los descubrimientos de nuevas y mejores drogas, sin embargo las que aquí mencionamos son hoy por hoy las más conocidas y utilizadas.

## FORMULAS Y ESTRUCTURAS QUIMICAS; PRODUCTOS DE LOS QUE DERIVAN

Para los fines de este capítulo, seguiremos nuevamente la clasificación presentada anteriormente, tanto para facilidad de comprensión, como para el orden del trabajo, haremos referencia a todos los compuestos, a sus fórmulas, a su estructura química y a los productos de los que derivan.

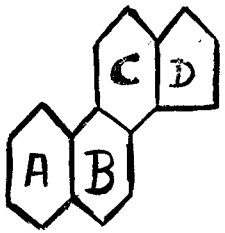
### 1) HORMONAS ESTEROIDES Y ACTH:

Con el nombre de Hormonas Esteroides, se conocen aquellas cuyo núcleo fundamental es el Esterano o Ciclopentano-perhidrofenantreno y son más o menos solubles en las grasas; se les ha dividido en Estrógenos, Andrógenos, Gestágenos, Glucocorticoides y Mineralcorticoides, aunque algunos de ellos por sus acciones, bien podrían pertenecer a varios grupos a la vez.

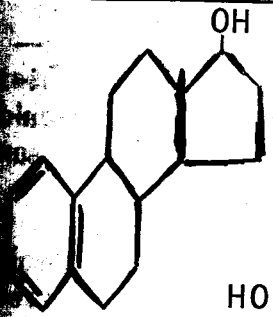
Los Estrógenos son como todos los Esteroides constituídos por un nucleo de Esterano y se consideran tres principales que son: Estradiol, Estrona y Estriol, de los cuales el más activo es el Estradiol, los otros dos se encuentran principalmente en la orina como productos de eliminación y son menos activos. Se les llama también por su constitución C18 Esteroides.

Se caracterizan los estrógenos por la falta de un grupo metilo en el átomo de carbono 10, por ser aromático el anillo A y por poseer un grupo hidróxilo en posición C-3 (véase fórmula del Esterano). En la terapeútica son de especial importancia ciertos compuestos derivados de los anteriores, benzoato de estradiol, valerianato de estradiol (forma depósito) y el activo por vía oral etinilestradio).

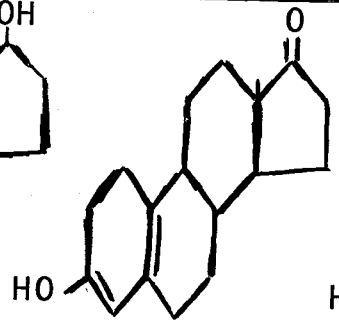




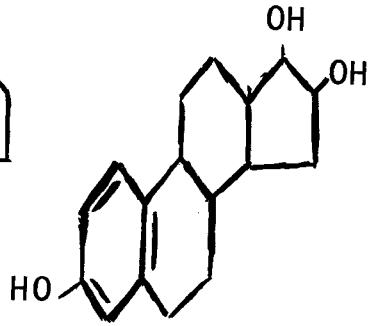

Esterano o Ciclopentanorerhidrofenantreno.




Estradiol

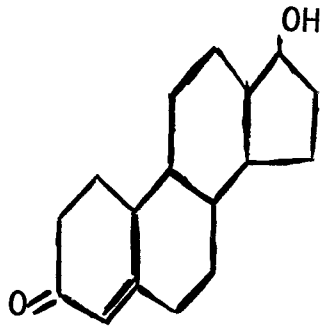



Estrona




Estriol

Los Andrógenos pertenecen al grupo de los C-19-Esteroides. La testosterona, la hormona sexual masculina natural, se caracteriza por un grupo hidróxilo en la posición C-17.

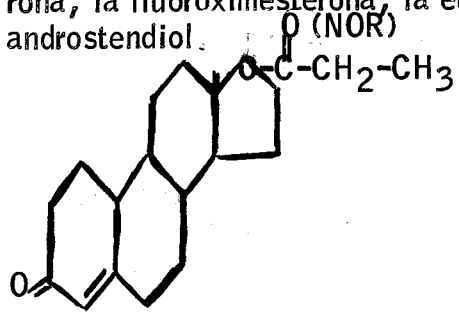



Testosterona

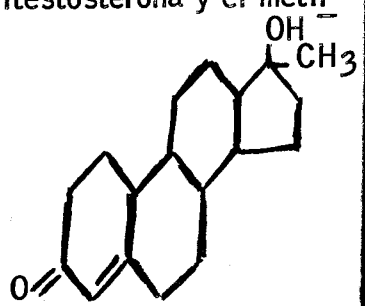
En los ovarios corteza suprarrenal y placenta ha podido demostrarse la presencia de un compuesto químicamente muy parecido a la testosterona, la delta-4-androsten-3-17-diona. Esta substancia pertenece a los 17-cetosteroides, los cuales se forman al transformarse por oxidación al hidróxilo de la posición C-17 en un grupo funcional cetona. En la orina se encuentran numerosos 17-cetosteroides como productos de eliminación, procediendo la mayor parte de ellos de los andrógenos que se forman en la corteza suprarrenal.

Como representantes más característicos sean nombradas la androsterona, considerada como producto de eliminación de los andrógenos gonadales y la dehidro-epi-androsterona, metabolito de los andrógenos de la corteza suprarrenal.

Para la terapeútica con andrógenos, se dispone de una serie de compuestos derivados de la testosterona que se diferencian entre sí, bien sea por su forma de administración, por la duración de su acción o por la relación que existe entre los efectos andrógeno y anabólico. De los esteres de la testosterona son más usados: el propionato de testosterona, el Enantato de testosterona, la metiltestosterona, la fluoroximesterona, la etiniltestosterona y el metil androstendiol.




Propionato de Testosterona




Metiltestosterona

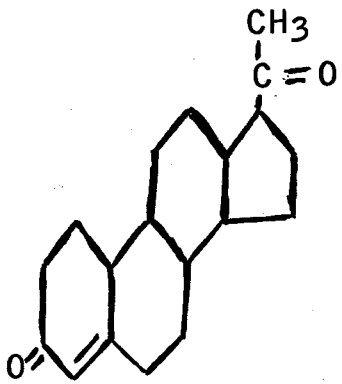


Los gestágenos cuyo representante máximo es la Progesterona, hormona luteinica natural, pertenecen al amplio grupo de los C-21-Esteroides, en el que están también incluídas las hormonas de la corteza suprarrenal; parentezco químico que no es sorprendente, ya que la progesterona no se produce solo en el cuerpo amarillo, sino también como producto intermedio en la corteza suprarrenal. Por reducción se origina en el organismo el pregnadiol, biologicamente inactivo, cuya determinación en la orina es de interés clínico.

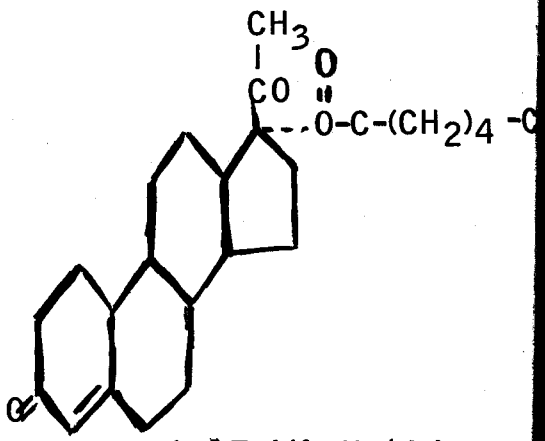
La solubilidad de la progesterona en aceite es limitada y carece, en solución, de efecto de depósito apreciable. Por esta razón no cumple todos los requerimientos necesarios de la hormonoterapia moderna.

La posibilidad de introducir substituyentes en la molécula de progesterona para llegar a otros gestágenos activos es reducida, de forma que hubo que buscar otros esteroides con efecto gestágeno. Hasta hace poco fue la Pregneninolona (etiniltestosterona, etisterona) la única substancia activa por vía oral conocida. Mucho más activos son algunos derivados de la 19-nor testosterona: la etinil-nor-testosterona (nor-etisterona).

Para el tratamiento parenteral es valioso el gestágeno de depósito capronato de 17-alfa-oxi-progesterona, el cual, no esterificado, carece sorprendentemente de todo efecto gestágeno.




Progesterona




Capronato de 17-Alfa-Hodrixi-Progesterona

Los Corticoesteroides pertenecen a los C-21-esteroides, se han dividido por su acción en Mineralo y glucocorticoides y su estructura química se caracteriza por un grupo hidroxilo adicional en la posición C-21, con lo que se origina la llamada cadena lateral alfa-cetólica.

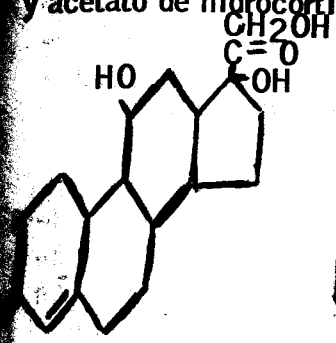
El representante máximo de los mineralcorticoides es la Aldosterona, producto del que no nos ocuparemos aquí, por no ser usado en la terapeútica de las enfermedades de que se ocupa la presente tesis.

Los Glucocorticoides, que gracias a su efecto inhibidor sobre las reacciones del mesénquina han encontrado amplia aplicación terapeútica, contienen junto a la cadena lateral alfa-cetólica, un grupo 17-alfa-OH, así como un atomo de oxígeno en la posición C-11.

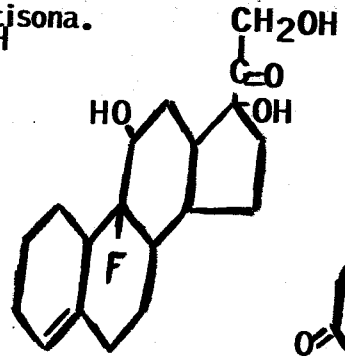
Como esteroide natural representante de este grupo se considera a la hidrocortisona, pero buscando posibles



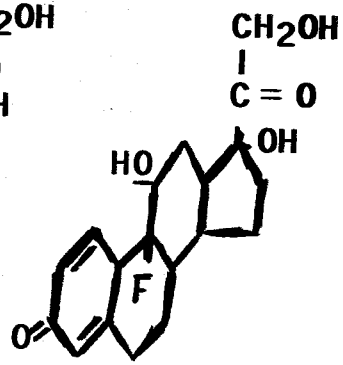
glucocorticoides activos que se pudieran administrar sin que se presentaran fenómenos secundarios, se tropezó con varios compuestos, como son la Prednisona, Prednisolona, Fluorhidrocortisona, dexametasona, acetato de cortisona y acetato de hidrocortisona.




Hidrocortisona




Fluorhidrocortisona




Dexametasona

Estrógenos sintéticos sin carácter esteroide, están siendo usados cada vez más, y son substancias derivadas del anol (pentha-hidroxipropenilbenceno), pertenecen el Estilbestrol, Dietilestibestrol, Hexestrol y Dienestrol, de los cuales el más usado es el segundo.

## 2) AGENTES ALQUILANTES

Llamados también radiomiméticos porque actúan sobre las células neoplásicas de manera más o menos similar a las radiaciones, especialmente sobre los núcleos celulares aportando verdaderos cambios cromosómicos y mutaciones genéticas, inhibiendo por su citotoxicidad sus mitósis. Fue demostrado por Haddow, Kon y Ross en 1948, que casi todas estas substancias se caracterizan por poseer dos

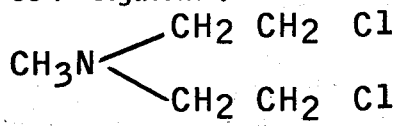
grupos alogenoalquilos por molécula.

Algunos de ellos como las mostazas nitrogenadas y las etineliminas son llamados agentes alquilantes electrofíticos, puesto que ellos reaccionan fácilmente con los ácidos carboxílicos si presentan formas ionizadas, mientras que lo contrario se aplica a las aminas, las cuales reaccionan en forma no ionizada.

En las proteínas especialmente a Ph 7, los grupos de forma más reactiva son los carboxilos y los grupos amino terminales, mientras que en los ácidos nucléicos lo hacen con los fosfatos y también con las aminas, siendo en ellos más favorable la reacción.

Por no ser de mayor interés para el fin que nos ocupa, solamente expondremos las fórmulas químicas de algunos de los principales miembros de este grupo de quimioterápicos denominados agentes alquilantes.

La principal y primeramente descubierta y usada o sea la Mostaza nitrogenada o Mustargen, cuyo nombre químico es metil-bis (beta-cloretil) amina y cuya fórmula desarrollada es la siguiente:

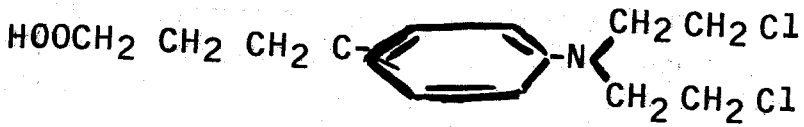



$NH_2$

El clorambucil cuyo nombre químico es: p-di (beta-

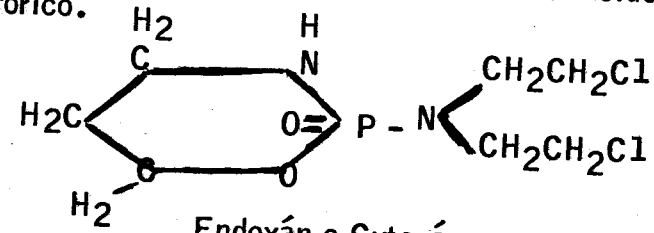


cloretil) ácido aminofenilbutírico.



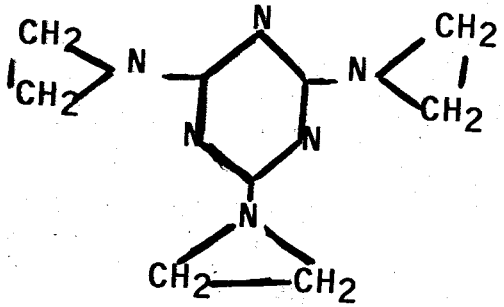

Clorambusil

El Endoxán o N, Nobis (beta cloretil) N-) ácido propilenfosfórico.



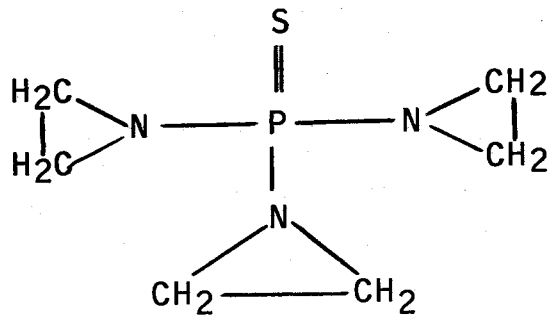

Endoxán o Cytoxán

El trietileno-melamina o TEM que es el 2,4,6- trietilenimino-s-triazina.



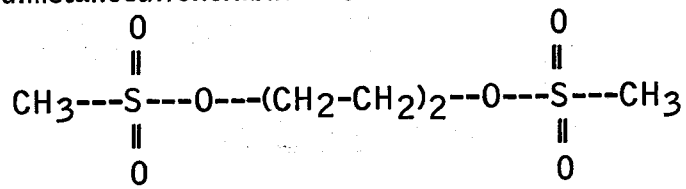

T E M

La Thio-TEPA o trietilenotiofosforamida.



Thio-TEPA

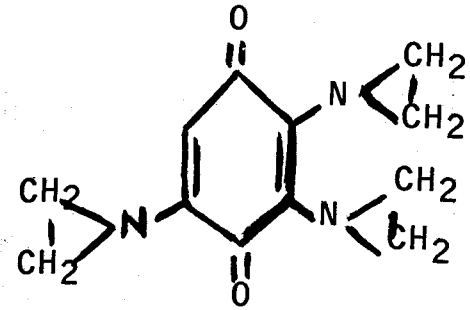
Bisulfán o Mylerán cuya denominación química es 1, 4-dimetanosulfonoxibutano.



Mylerán

El Trenimón, Bayer 3231 ó 2,3,5-tris-etilenimiobenzoquinona- (1-4), que cristaliza en pequeñas agujas color violeta, y cuyo punto de fusión oscila entre 161.5 y 162.5° centígrados. Es debilmente soluble en agua fría, fácilmente soluble en ácido acético caliente, metanol, acetona y benceno. Es estable, pero en contacto con ácidos, alcalís y medios reductores se altera rápidamente. Su fórmula desarrollada es:





Además de reciente uso tenemos el HONVAN (STASTA), cuya especificidad en el carcinoma de la próstata está siendo cada día demostrada con mayor eficacia.

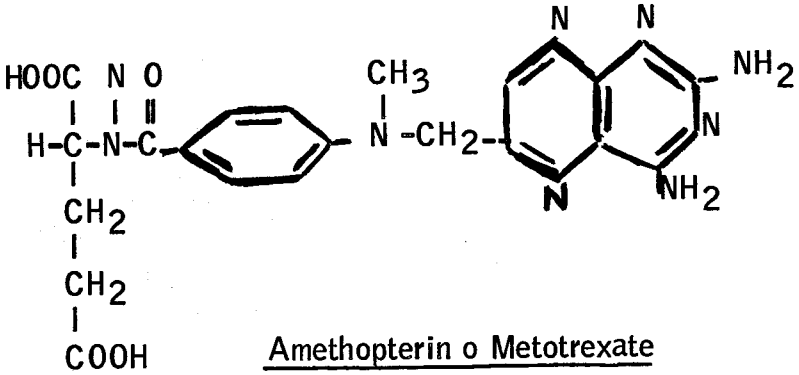
## ANTIMETABOLITOS:

Son substancias como ya se dijo en otra parte, cuyas estructuras químicas son muy similares al ácido fólico (ver fórmula de éste) y que por lo tanto son confundidas-por así decirlo- por las células con este ácido que es de vital importancia para el metabolismo celular. Al introducirse dentro de las células, estos compuestos interfieren la síntesis del ácido desoxiribunucleico (DNA) y por extención inhiben la formación de ácido Ribonucleico (RNA), substancias de esencial importancia para la división y crecimiento celular; algunos como el 5-fluoracilo, producen una deficiencia celular de timina, que produce detención del crecimiento y muerte de la célula.

Naturalmente los efectos de estos compuestos depriadores de DNA y RNA, son mayores sobre las células neoplásicas que sobre cualquier otro tipo de células del or

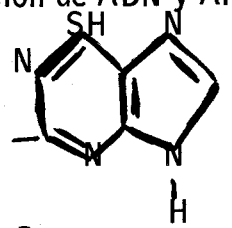
ganismo, dado que estas células crecen y se dividen más rápidamente y en mayor cantidad que las normales y por lo tanto absorben o captan en mucha mayor cantidad estos compuestos Antimetabolitos.

En la molécula de algunos de ellos, se incluye el ácido Pteroilglutámico o ácido fólico, como en el Aminopterin, cuya fórmula ya se expuso gráficamente en otro lugar de este trabajo, y cuyo nombre químico es ácido 4-aminopteroilglutámico y el Amethopterin o 4-amino-N (10)-ácido metil-pteroilglutámico y cuya fórmula desarrollamos a continuación:




Amethopterin o Metotrexate

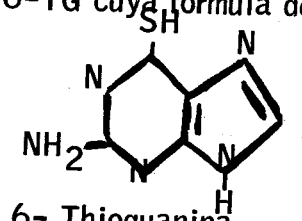
La 6-Mercaptopurina o Purinethol (6-Mp), compuesto químico semejante a las purinas que son también substancias integrantes de las moléculas de los ácidos nucleicos y que por lo tanto actúan similarmente a los que incluyen en su molécula el ácido pteroilglutámico, inhibiendo la formación de ADN y ARN.




6-Mercaptopurina

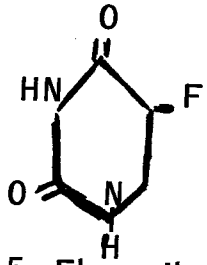


La 6-Thioguanina o 6-TG cuya fórmula desarrollada es:




6- Thioguanina

El 5-Fluoracilo (5-FU), pertenece a la serie de las pirimidinas fluorinadas, la razón de su empleo se basó en la sugestión que el uracilo puede ser utilizado preferentemente para la biosíntesis de ácidos nucleicos en algunos tumores. El reemplazo de un átomo de hidrógeno, por un átomo fluórico en la posición 5, es seleccionado a causa que el grupo fluorinado actúa en el mismo carbón como una metiltimina.




5- Fluoracilo

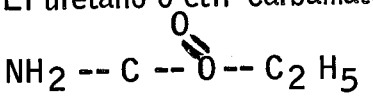
Aprovecharemos para mencionar aquí, que por la misma razón, la Mostaza fluoracinada, que se incluyó en la clasificación general entre las mostazas nitrogenadas (alkilantes), por el radical fluoracilo que posee, tiene acción similar al 5-FU y que por lo tanto pertenece a los alquilantes como a los antimetabolitos.

## 4) DROGAS MISCELANEAS:

Las cuales se ignora aún cual es su modo de actuar, pero cuyo efecto antimitótico ha sido comprobado, sin que hasta la fecha se conozca su bioquímica.

A este grupo pertenecen:

El uretano o etil-carbamato, cuya fórmula es:




Uretano

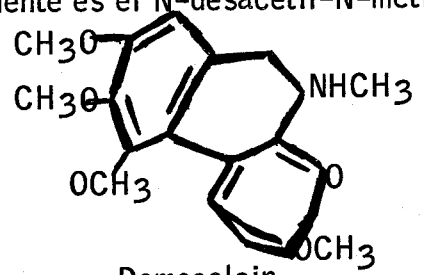
El arseniato de potasio o solución de Fowler

$KAsO_2$

Solución de Fowler

El Demecolcin o Calcemide, substancia derivada de la Colchisina, bastante tóxica, aunque ligeramente menos que la substancia de donde deriva.

Químicamente es el N-desacetil-N-metil-colchisina.

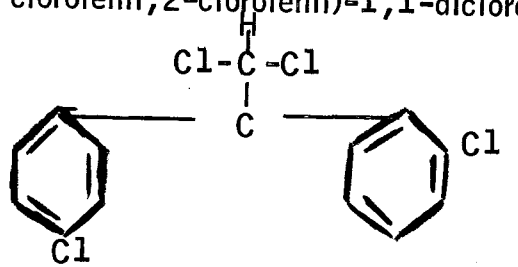



Demecolcin



El sulfato de Vinblastina, Velve leucoblastina o Vinca Leucoblastina, droga oncolítica que es un alcaloide extraído de la Vinca Rosea, del género de las Apocinaceas, producido actualmente por la casa Lilly. Se cree que el Velve, tenga una acción antimetabolítica, probablemente relacionada con el metabolismo celular del ácido glutámico, deteniendo las mitósis celulares en la fase de metafase. La evidencia físico-química indica que el Velve tiene la fórmula $C_{46}H_{58}O_9N_4$ y que es un miembro de la nueva clase de alcaloides Dímeros que contiene radicales indol y dihidroindol. La fórmula estructural exacta no ha sido determinada aún.

Además en este grupo tenemos el O-PDDD que es el 2,2-bis (4-clorofenil,2-clorofenil)-1,1-dicloretano.

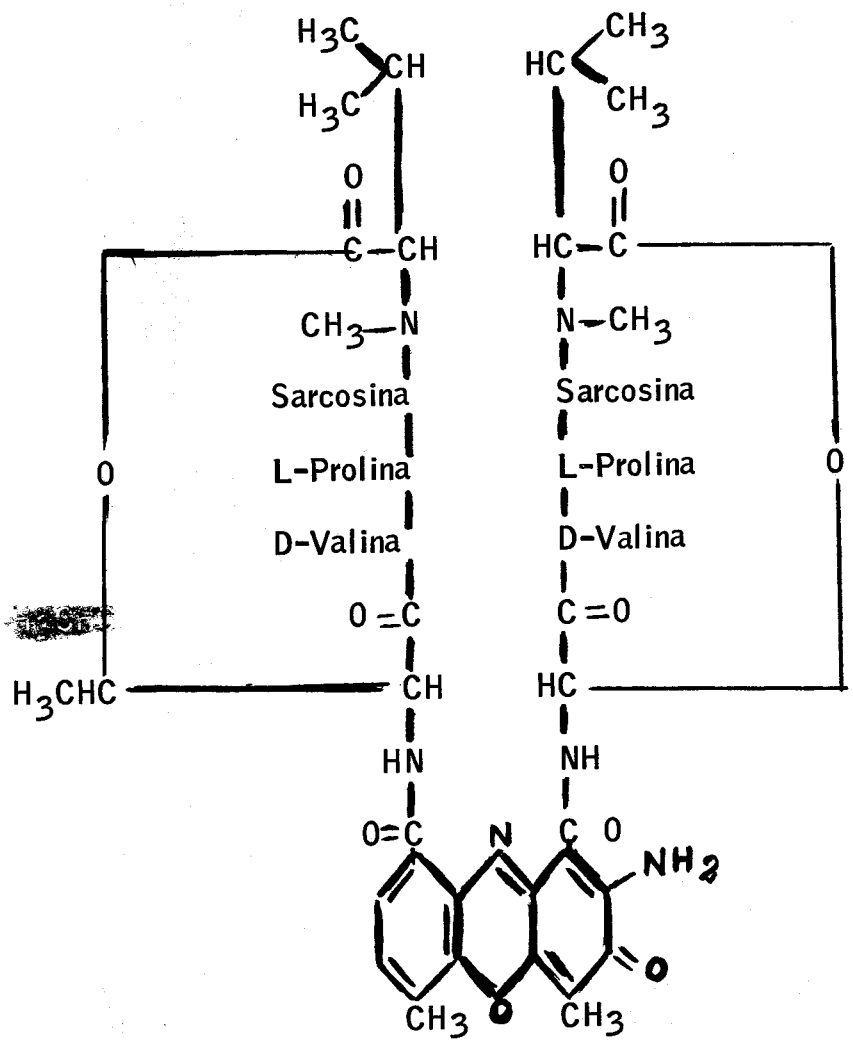



O,PDDD

## 5) ANTIBIOTICOS:

Cuyo modo de actuar es también ignorado en la actualidad, pero con los cuales se han obtenido prometedores resultados, el primero en ser utilizado, fue la Mitomicina, de la cual se conocen tres formas, C, D y F. A continua-

ción exponemos la fórmula desarrollada de la Mitomicina - D:




Actinomicina-D

Este antibiótico de reciente empleo, se obtiene del - Actinomices Parvalus.

## FARMACOLOGIA DE LOS ANTICANCERIGENOS ,- EFECTOS COLATERALES DE LOS MISMOS

Siguiendo nuestro ya trazado plan, haremos un breve nocimiento de la farmacología, efectos colaterales y o aspectos de los diferentes compuestos que actualmen- os proporcionan armas más o menos eficaces para el tra ento del cáncer, y para tal efecto seguiremos las mis- líneas generales de clasificación.

### HORMONAS:

La biosíntesis de las hormonas esteroides es una fun específica del tejido gonadal, la corteza suprarrenal y acenta, cuyo curso depende de diferentes factores no cidos en todos sus detalles. La especial facultad de ándulas endocrinas de posibilitar la síntesis biológi- las hormonas esteroides se debe a que van dotadas - determinado sistema fermentativo. Este sistema pa ser muy parecido en los ovarios, testículos y corteza rrenal, órganos que en el estado embrionario se for-- a partir de la corteza del mesodermo.

El proceso de la biosíntesis depende de la presencia s correspondientes hormonas "tropas". La vitamina C existencia ha sido demostrada en grandes cantidades corteza suprarrenal y gonadas, parece ejercer un im- nte papel como catalizador.

Como uno de los primeros productos intermediarios - rma siempre en las gónadas y corteza suprarrenal la -

pregnenolona, biológicamente inactiva a partir de la que se produce la progesterona. De singular interés es la posición que ocupa la progesterona como esteroide intermediario, a partir de la cual se forman tanto las hormonas sexuales como las suprarrenales. Muy sorprendente es también que los estrógenos se forman a partir de los andrógenos.

Con la corriente sanguínea llegan las hormonas a los órganos efectores actuando sobre éstos, en gran parte de modo desconocido todavía. Además puede producirse un almacenamiento de las mismas en el tejido adiposo, debido a su solubilidad en las grasas.

La degradación de las hormonas se efectúa en el hígado y en su mayor parte no es más que una inactivación, que depende de numerosos factores. Un hígado dañado no degrada las hormonas o lo hace tan sólo parcialmente. La falta de vitaminas del complejo B, produce también una reducción del proceso. De observaciones clínicas se deduce que existiendo hepatopatías está especialmente trastornada la eliminación de los estrógenos, y ejemplo de ello son las manifestaciones de feminización en los hombres cirróticos y los trastornos menstruales en mujeres con hepatopatías.

Los metabolitos de los Esteroides transformados por esterificación con los ácidos glucourónico o sulfúrico, en combinaciones hidrosolubles, son eliminados en su mayor parte por vía renal, con la bilis a través del tracto gastrointestinal, y también hay que considerar como vías de eliminación el aire expirado, el sudor y las capas superiores de la piel que se van descamando.

El producto principal de eliminación de la progeste-



ona es el Pregnandiol del cual se excreta diariamente 1 ramo procedente de la corteza suprarrenal y sólo poco an s del apogeo del cuerpo luteo y durante el mismo, apare e en la orina pregnandiol de origen luteínico. Los 17-ce osteroides, proceden en su mayor parte de la corteza su rrenal y son principalmente los andrógenos, pero tam- ién los glucorticoides los que se eliminan en esta forma. lo muy pequeña parte son de procedencia ovárica.

Las glándulas de secreción interna al igual que las stantes glándulas periféricas, están sujetas a un meca- smo de regulación neurohormonal, que tiene lugar por in- vención del sistema diencefálico y el lóbulo anterior de hipófisis, los que a su vez dependen en cuanto a su es- o funcional de las glándulas periféricas.

Las pequeñas cantidades de hormona que llegan a - células con la circulación humoral no pueden conside- se como fuentes energéticas ni como substancias desti- as al anabolismo. Su misión es la de apoyar como bio- alizadores los procesos vitales del organismo, existien imilitud en su modo de acción con las vitaminas y fer- tos.

Es de admitir que la acción periférica de las hormo- sobre los órganos efectores, puede tener lugar en dife es formas:

Acción intracelular directa por influencia de los pro- cesos fermentativos.

Alteración del intercambio iónico y gaseoso por in- fluencia de la permeabilidad celular.

c) Influencia sobre determinadas substancias intercelulares.

Sorprendente es la diferente capacidad de reacción que presentan los diversos tejidos a los estímulos hormonales, posiblemente la dotación de fermentos muy específicos que poseen estos tejidos son los que los ponen en condiciones de reaccionar frente a los estímulos hormonales con crecimiento, proliferación, aumento o disminución de la mitósis o formación de substancias determinadas.

El metabolismo proteíco se influye en el sentido de un almacenamiento (efecto anabólico-protéico), originado por los andrógenos gonadales y suprarrenales. Como consecuencia de la administración de andrógenos se produce un aumento de peso y reducción de la eliminación de nitrógeno. Los glucorticoides ejercen sobre el metabolismo protéico un efecto opuesto al de los andrógenos. Hasta el presente no se sabe si producen una disminución de la asimilación de proteínas (efecto antianabólico) o si favorece la degradación de las mismas (efecto catabólico). En detalle ha podido observarse que la cortisona aumenta la eliminación de aminoácidos, creatina y ácido úrico y que determinados tejidos pueden perder proteínas. Con los glucorticoides se influye el metabolismo de los hidratos de carbono, pero también las hormonas sexuales en determinadas circunstancias pueden actuar sobre el metabolismo de los glícidos.

La cortisona favorece la síntesis de los hidratos de carbono, movilizando y degradando simultáneamente grasas y proteínas. Además fomenta el almacenamiento de gli



geno en el hígado y músculo. A dosis muy elevadas pue producir manifestaciones de Diabetes Mellitus en perso s con tendencia a esta enfermedad. Los andrógenos y trógenos en casos de Diabetes leve, pueden aumentar la erancia a los carbohidratos.

Algunas observaciones hablan en favor de una influen de las hormonas sexuales sobre el metabolismo de los idos y la colesterina; esto se observa fácilmente en mu es ovariectomizadas, en las que hay un alza en los valo de lípidos y colesterina, que se corrige mediante la ad istración de estrógenos.

Se ha puesto de manifiesto, que los andrógenos pro en una retención de calcio y fósforo aumentando los de itos de estos minerales en los huesos. Estos conoci ntos se aprovechan en terapeútica para el tratamiento la osteoporosis post-climatérica y de las metástasis o s del cancer de la mama.

Como se ve por lo expuesto anteriormente, la acción as hormonas esteroides sobre las células neoplásicas de ser atribuída a cualquiera de todos los efectos que ucen o probablemente a varios de ellos simultáneamen

ctos Colaterales de la Hormonoterapia: Las hormonas o todos los farmacos de intensa actividad, pueden pro r efectos secundarios si se administran a dosis muy e das o durante largo tiempo. En estos casos no se pro en fenómenos de toxicidad (excepto algunos fenómenos sensibilización cuando se utilizan extractos de anima i sino más bien trastornos relacionados con sus efec

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS - BIBLIOTECA

tos específicos. La mayoría de los cuales desaparecen al descontinuar el tratamiento, sin embargo pueden producir - alteraciones orgánicas irreversibles.

Los estrógenos producen hiperplasia del endometrio - si se administran durante un ciclo sin que co-exista proges terona, por ello se les había sindicado de producir carcinomas del cuerpo del útero, suposición que hoy sabemos, carece de fundamento.

De igual forma que el endometrio reacciona la mama, con una proliferación no deseada frente a los estrógenos, - por lo que se contraindica su uso en pacientes con mastopatía crónica o mastodinia premenstrual, porque producen - alteraciones anatomopatológicas que no ceden espontáneamente.

Los fenómenos secundarios debidos a un tratamiento con gestágenos son raros, puede observarse alteraciones morfolóticas del endometrio o inhibiciones de la ovulación. A su administración durante la gestación se le ha hecho responsable de que el fruto nacido cromosómicamente - femenino, presente signos de virilización tan grandes que le den apariencia masculina (pseudo-hermafroditismo femenino) y se preste a confusión de sexo.

Los gestágenos que más efecto virilizante ejercen - son: etiniltestosterona (Pregninolona), etinilnortestosterona y etiniltestosterona (Preneninolona) y los que lo poseen en menor grado son Progesterona y capronato de 17-hidroxiprogesterona.

Los andrógenos pueden producir fenómenos de virili-



ación, los cuales por otra parte pueden faltar totalmente, reyéndose esto último debido a que ya de suyo existe una endencia constitucional hacia la virilización.

Algunos de estos fenómenos desaparecen con la suresión del tratamiento, mientras el acné y aspereza de la el desaparecen rápidamente, la gravidez de la voz y el amento del clítoris persisten.

Las tres clases de hormonas sexuales producen inhición de la ovulación.

Las gonadotropinas producen como efectos secundarios primer lugar los consecuentes a los aumentos de la proucción de hormonas por las glándulas y también se ha - scrito inflamación de los anexos, quistes sanguíneos y eínicos, así como hiperproliferación de las células de teca. Los Corticosteroides producen como efectos co-erales muy variados síntomas, todos ellos consecuentes os efectos que producen sobre los diferentes sistemas.- esidad, cefalea, hipertensión, osteoporosis, leucopenia, gando cuando son administrados a dosis muy altas o por cho tiempo a producir verdaderos síndromes de Cushing.

## AGENTES ALKILANTES:

Estos fármacos, caracterizan su acción por inhibir las ósis celulares como ya dijimos, a través del bloqueo de síntesis de los ácidos Ribonucléico y Desoxiribonucléi al identificarnos con tal mecanismo de acción, podemos lmente imaginarnos, que aunque su mayor y más selec- acción la van a ejercer sobre las células en rápido cre

cimiento, es lógico que también actúen en mayor o menor forma, sobre las restantes células del organismo, por lo que su empleo acarrea generalmente el peligro de producir reacciones secundarias de índole diversa, siendo las más comunes a este tipo de medicamentos las nauseas y vómitos o diarrea, ya que producen (mostaza nitrogenada) inflamación aguda del tracto gastrointestinal. A dosis moderadas o terapeúticas, producen depresión más o menos ligera de las células de la sangre periférica. Dosis excesivas causan depresión de la médula osea con leucopenia, trombocitopenia y hemorragias; la máxima toxicidad puede ocurrir dos o tres semanas después de la última dosis; también pueden producir alopecia que muchas veces es reversible.

El Endoxán o Citoxán, que también pertenece a la familia de las mostazas nitrogenadas y que fue sintetizado en 1957 por Arnold y Bourseaux, con la finalidad de crear un agente menos tóxico que éstas; se dice que el Endoxán es inerte cuando está en contacto con tejidos normales o durante el período de absorción y transporte, pero se convierte en activo, en el interior de las células neoplásicas.

Nauseas y vómitos pueden ocurrir con su empleo, pero se limitan o alivian con la técnica de la inyección lenta y la administración previa de antieméticos. Puede producir asímismo cefalea y alopecia que es reversible. Cuando se administra Ciclofosfamida, la baja de los leucocitos es segura, pero ella es más bien un índice de indicación útil de que se ha alcanzado el nivel terapeútico deseado. Las leucopenias intensas pueden indicar transfusiones y ACTH o cortisona, pero en la mayoría de los casos tienen la característica de ser rápidamente reversibles.



La Thio-TEPA (Lederle), es rápidamente absorbida, sobre todo por vía parenteral y si el área está abundantemente vascularizada, por lo que ésta es la vía de elección para su administración. La forma como se observa y metaboliza no es aún conocida, pero se ha demostrado la presencia de la droga en la orina, por lo que se supone que se elimina principalmente por la vía renal.

La Thio-TEPA como todo el grupo de las mostazas nitrogenadas, produce depresión de la médula ósea, causando baja especialmente en el número de leucocitos, éste se manifiesta clínicamente por petequias, púrpuras, epistaxis, etc., no tienen antídoto conocido, por lo que únicamente es válido emplear en estos casos transfusiones de sangre fresca. Se han reportado muertes por septicemia y hemorragias, durante el empleo terapeútico de esta droga. Además parece que su efecto sobre la médula ósea es acumulativo, ya que en la mayor parte de veces, las complicaciones se presentan a las 4 semanas de haber descontinuado el tratamiento. Fuera de su acción sobre la médula ósea, se han reportado sorprendentemente pocos otros efectos colaterales, ocasionalmente produce nauseas, vómitos, dolor de cabeza o anorexia, pero estos efectos son mínimos. Ocasionalmente también se ha observado reacciones alérgicas o febriles y disminución de la espermatogénesis como amenorrea.

El Trietileno-melamina (TEM) (Lederle) fue uno de los primeros derivados mostazas nitrogenadas de uso oral; que en cierto modo también constituye una desventaja, que su absorción por el tracto gastrointestinal varía de paciente a paciente. Una vez absorbido desaparece muy rápidamente en el torrente sanguíneo y se sabe que es con

vertido dentro del cuerpo en un elevado compuesto cuaternario etilenímico. Una muy pequeña parte es eliminada por la orina. Al igual que el Thio-TEPA, parece llegar preferentemente a las células neoplásicas.

Es también un inhibidor del sistema hematopoyético; en los animales se le ha observado propiedades convulsivantes y colinérgicas, (que también poseen otras mostazas nitrogenadas); produce además involución linfática y úlceras en el intestino.

Está contraindicada en el embarazo pues produce serios efectos adversos sobre el feto; al igual que la Thio-TEPA, no debe darse en pacientes con infecciones severas pues puede producir septicemias mortales debido a la leucopenia, a menos que se asocie a tratamiento antibiótico intenso, con drogas por supuesto que no aumenten la leucopenia, tales como el cloramfenicol, droga con cuya asociación es mejor no usarlo. Lo mismo podemos decir de las sulfamidas.

La más seria complicación de la TEM-terapia es la depresión medular, con leucopenia, trombocitopenia, anemia, hemorragias y fiebre. Además son comunes la anorexia, vómitos, ocasionalmente diarrea, cefalea y cólicos abdominales.

El Trenimón es un quimioterápico bastante activo y de efecto rápido, pues no precisa para desplegar su actividad citostática, ser transformado o desintegrado en el organismo, gracias a lo cual se le considera apropiado para lo que se ha dado en llamar "profilaxis de las metástasis", administrado durante la intervención operatoria del tumor.



Como todos los citostáticos, activos de la serie alquílica influye no sólo sobre la célula tumoral, sino también sobre los sistemas normales de crecimiento rápido, como el hematopoyético, por lo que son valederas para este producto todas las consideraciones que sobre los efectos de los alquilantes sobre la médula ósea se han hecho en párrafos anteriores. Por ello al igual que con los otros, se recomienda graduar la dosis de acuerdo con la sensibilidad individual de este sistema y vigilar el hemograma en los tratamientos. El tratamiento con Trenimón no determina caída del cabello.

El Honvan (ST-ASTA) usado electivamente según se menciona en otra parte de este trabajo, en el tratamiento del carcinoma prostático, según se dice hasta ahora carece de efectos tóxicos, fuera de que se han observado casos de reacciones alérgicas, por lo que es conveniente administrar previamente un antihistamínico. Además al poner la inyección de Honvan se presentan por lo general sensaciones en la región anal y genital (ardor, prurito, dolor) y en ocasiones también sensaciones dolorosas en las zonas metastásicas. Estas molestias desaparecen a los pocos minutos, algunas veces hasta los 20 ó 30 minutos. En tratamientos muy prolongados y rara vez se observan manifestaciones de feminización tales como ginecomastia. Un aumento de la fosfataza alcalina del suero antes de comenzar el tratamiento indica, cuando al mismo tiempo está elevada la fosfataza ácida, metástasis óseas osteoblásticas de un carcinoma de la próstata. Durante el tratamiento y a pesar del descenso consecutivo de la fosfataza ácida, ocurre con frecuencia una elevación transitoria de la fosfataza alcalina que se normaliza al continuar la terapeútica, a veces al cabo de semanas o meses, ésto es debido a los procesos

de reparación osteoblástica que por lo general sólo llegan a su fin después de largos períodos de tratamiento. La experiencia ha demostrado que es grande el riesgo de una recidiva aún habiénose normalizado la fosfataza ácida, mientras continúe elevada la fosfataza alcalina.

3) ANTIMETABOLITOS:

Del grupo de los antimetabolitos, podemos en general decir que son substancias que al igual que los agentes alquilantes, son en general depresores del sistema hematopoyético, cosa que es lógica ya que todos estos compuestos actúan preferentemente sobre las células en crecimiento constante y rápido.

El Metotrexate, es aparentemente absorbido y excretado sin cambios por el cuerpo humano; su absorción por el tracto gastrointestinal es rápida, treinta minutos después de su administración, puede ser detectado en la sangre; a las 12 horas, el 80% de la dosis administrada es excretada en la orina. Cuando se administra endovenoso, 43% de la dosis aparece en la orina durante la primera hora y el resto durante las seis horas siguientes. Por ser pues un producto de eliminación preferentemente renal, debe administrarse con mucha cautela a pacientes con daño renal.

En general la toxicidad del Metotrexate está en relación directa a la dosis administrada. Al igual que casi todos los quimioterápicos anticancerígenos, ocasiona depresión severa de la médula ósea con todas sus consecuencias; está contraindicado en el embarazo; produce ulceraciones gastrointestinales y hemorragias. Provoca alopecia



recuentemente. Su antídoto es el factor Citrovorum o Leucovorin, al igual que de el Aminopterin.

El Aminopterin al igual que el anterior, es rápidamente absorbido por el tracto intestinal y eliminado por vía renal. Se usa preferentemente en las leucemias agudas de la infancia; produce ulceraciones de la boca, y tracto gastrointestinal, diarrea, depresión medular, hemorragia y alopecía.

La 6-Mercaptopurina y la 6-Tioguanina, producen preferentemente depresión de la médula ósea, son muy raras con su empleo las nausas o vómitos.

El 5-Fluoracilo se ha encontrado en un 12.5% excretado en la orina a los 45 minutos de administrado, pero posiblemente la excreción total en 48 horas es solamente el 19.8% de la dosis inicial; probablemente se metabolizen el hígado y sus productos de eliminación sean urea, ácido alfa-fluoro-beta-ureidopropiónico y alfa-fluoro-beta-alanina. Sus signos de toxicidad incluyen nausea, vómitos, diarrea, leucopenia, tronbocitopenia (depresión medular), estomatitis y alopecia.

Estos signos se presentan con mayor frecuencia si el paciente ha recibido previamente radiación y otros quimioterápicos y los más comunes entre los mencionados son leucopenia, estomatitis y diarrea.

AGENTES MISCELANEOS:

Como característica común tienen la de producir casi todos depresión severa de la médula ósea, su acción far

macológica es prácticamente desconocida, ya que aún se ignora su modo de acción como citostáticos.

El Uretano produce depresión de la médula ósea, con sus efectos consecuentes, por lo que es esencial practicar recuentos frecuentes durante su administración; además son frecuentes con su uso, las nauseas y vómitos.

El Arsenito de Potasio o solución de Fowler, produce diarrea, vómitos, erupciones cutáneas. Es sumamente tóxico, por lo que ya no se usa ni debe usarse.

Demecolcin es un droga bastante tóxica, produce depresión de la médula ósea, en perros se observó con su administración además de su acción sobre la médula ósea, hepatitis leve y enteritis, así como hemorragias patequiales difusas.

El Velve no debe ser administrado a los pacientes que no presenten por lo menos 4000 leucocitos; la presencia de infección contraindica su uso. Las otras reacciones secundarias que se pueden observar con el uso de Velve leucoblastina son alopecía, nauseas, depresión mental pasajera, vómitos, malestar general, parestesia, flebitis, pérdida pasajera de los reflejos tendinosos profundos, anorexia, diarrea y muy ocasionalmente estomatitis, dermatitis, cefalea, epistaxis, hemorragia de úlceras pépticas ya existentes y se reporta un caso de ileo paralítico.

5) ANTIBIOTICOS:

Poco o nada podemos decir de los mismos, ya que casi se ignora todo acerca de los mismos, sin embargo pode-



os decir que también provocan depresión de la médula ó-
a y que el Demecolcin provoca estomatitis, alopecia y
sturbios de los glóbulos rojos. Pueden observarse nau-
as y vómitos.

## PRESENTACION Y DOSIS, VIAS DE ADMINISTRACION, GUIAS PARA SU CONTROL

Las hormonas son las substancias que por estar su uso tan en boga son fabricadas por multitud de laboratorios con diferentes formas de presentación y vías de administración; en forma de eliminación rápida o de depósito. Esta última forma se presenta mayormente con las hormonas sexuales y es aplicable únicamente por vía parenteral, llamándoles de depósito porque están hechas de forma que se depositen en los tejidos para que se vayan absorbiendo paulatinamente, cosa que logran con la adición de substancias generalmente oleosas que limitan su inmediata absorción. Además las hay naturales y sintéticas, así como multitud de mezclas comerciales de Estrógenos-gestágenos, Estrógenos-andrógenos, etc., o adicionados a polivitamínicos. Para los fines clínicos es suficiente conocer algunos de los preparados más en uso.

Estrógenos:

Ovestin:(organon) ampollas de 1 mgr., tabletas de 10 y 250 mgr. Foliculina:(Leti)-Benzoato de Estradiol, comprimidos de 0.1 mgr.,amp de 0.5, 1 y 5 miligramos. Primogyn:(Schering Berlin) y Profoliol:(Schering U.S.A.) amp. 1 y 5 mgr., tabletas de 0.5 mgr. Hormoestrol:(Siegfried) es un estrógeno sintético, tabletas de 1 y 5 mgr., amp. de 5 mgr. Tace:(Merrel) es también estrógeno sintético cápsulas de 12 mgr. Estilbestrol:(Roche) grageas de 0.2, 1, 2 y 5 mgrs.,ampollas de 2 y 5 mgr.- Ovociclina: (Ciba) amp. de 1 y 5 mgr., linguetas de 0.1 y 1 mgr.

Los Estrógenos en general están indicados en el tra-



iento del carcinoma de la próstata y también en casos eccionados de carcinoma de la mama después de la meausia. Su control se hace merced a la respuesta teratica y la aparición de signos de feminización no es indi ón de interrumpir el tratamiento. La dosis usual en ge es 3 a 15 mgrs. diarios.

ógenos:

on: (Schering U.S.A.) tabletas de 10 y 25 mgr., am s de 10, 25, 50 y 100 mgr. Orquisteron: (Frosst) de 10, 25 y 100 mgr., tabletas de 10 y 25 mgr. isterón-depot:(Frosst) es entanato de testosterona y depósito, se presenta en ampollas de 100 y 250mgr. enon: (Organon) Testosterona de depósito ampollas de y 200 mgrs. Primoteston:(Schering, Berlin) ampo de 10, 25 y 50 mgr. Primotestón-Depot:forma depó 0, 100 y 250mgr. Ciclopentilato de testosterona: hn) forma depósito. Ultandrén (Ciba) es metiltestos a,comprimidos de 1 y 5 mgr. Dósis 10 a 20 mgr. Q. erandrén: (Ciba) ampollas de 5, 10, 25 y 50 mgr. etas de 5, 10 y 25 mgr. La dosis es de 200 a 300 diarios; puede usarse como mantenimiento en forma de ito 200 a 300 mgr. cada 4 semanas.

La principal indicación de los andrógenos es el car de la mama, estando por el contrario contraindica el cancer de la próstata.

Las dosis se dan como promedio, pudiendo bajarse o se a criterio del médico y según la respuesta terapeú

Gestágenos:
También tienen su principal indicación en el carcinoma - prostático.

Litinona:(Frosst) progesterona, amp. de 5, 10 y 50 mgr., tabletas de 5 y 10 mgr. Pranone: (Schering U.S.A.) ampollas de 5, 10 y 25 mgr., tabletas de 5 y 10 mgr.,también se conoce con el nombre de Proluton. Primolut:(Schering, Berlin) y Primolut-nor tabletas de 5 mgr., amps. de 5, 10, 25,50 y 100 mgr. Primolut-nor forma depósito;- ampollas de 125, 250 y 500 mgr. Lutocilina: (Ciba) ampollas de 2, 5 y 10 y 25 mgr. Sol.oleosa 250 mgr., linguetas de 5 y 25 mgr.

ACTH:

AP-ACTHAR-gel (Armour) frascos de 20-40 y 80 unidades internacionales.

Corticosteroides:
Son quizá los preparados hormonales de uso más difundido, en quimioterapia antineoplásica se usan en Leucemias, linfomas, Hodgkin, mieloma, etc. En general puede usarse la cortisona, hidrocortisona o derivados sabiendo que la - dosis de uno equivale a las de otro en la siguiente forma:

| | |
|---|---|
| Hidrocortisona..... | 20 mgr. |
| Cortisona..... | 25 " |
| Prednisolona..... | 5 " |
| Metilprednisolona ..... | 4 " |
| Triamcinolona..... | 4 " |
| Dexametasona..... | 0.8 mgr. |
| Prednisona..... | 5 mgr. |



dercort (Lederle)triamcinolona, tabletas de 2 y 4 mgr.,- sis 8 a 20 mgr. Delcortén:(Leo) prednisona, tabletas - mgr. dosis 25-50 mgr. Diadresón (Organon) Predniso- , tabs. 10 y 5 mgr. dosis 30 a 80 mgr. Doca (Orga-- ) acetado de desoxicorticosterona, amp. de 2.5 y 10 . y tabletas de 1 mgr. Cortril (Pfizer) Prednisolona , .s de 10 y 20 mgr. Deltacortril (Pfizer) Prednisolona, s. de 20 mgrs. Primocortán y Primocortán-depot:(Sche Berlin) acetato de desoxicorticosterona, ampollas de- 10 mgr. tabs. de 1 mgr. Cortadrén (Schering, U.S.A.) tato de Cortisona, tabs. de 25 mgr. Solución de 50- . por centímetro cúbico. Deronil (Schering U.S.A.) Demetosona, tabs. de 0.4 y 0.8 mgr. Meticortelone (Sche U.S. A.) Prednisolona, tabs. de 2.5 y 5 mgr. Metiién (Schering U.S.A.) Prednisona, tabs. de 2.5 y 5 - . Kenacort (Squibb) triamnicolona,tabs. de 1 mgr. Me (Upjohn) metil-prednisolona, tabs. de 4 mgrs. Corti (Ciba) parenteral, 10 mgrs. por centímetro cúbico. - licortén (Ciba) Dexametazona, comprimidos de 0.5 y 1 . Percortén (Ciba) Acetato de desoxicortisona sintéti- Sol. de 2 a 100 mgr. y linguetas de 1 y 5 mgr. Ultaén (Ciba) Prednisona, tabletas de 5 mgr.

La dosis de los corticosteroides en enfermedades - plásicas son en general bastante elevadas, su control - l sentido de aumento o disminución lo indica la respues el paciente.

ENTES ALKILANTES:

La mostaza nitrogenada se presenta con el nombre de lorén (Ciba), en ampollas de 5 ml. con 5 mgrs. de -

substancia seca y envases de 10. Dosificación en cada caso se debe tantear la tolerancia del paciente pero sin rebasar la dosis de 2 a 3 mgr. al día. Para el tratamiento ulterior se emplearán en general dosis de 0.05 mgr. como máximo por kilo de peso y hasta 0.1 mgr. Se recomienda administrar las inyecciones cada día o cada dos días e intercalar una pausa prolongada después de 4-6 inyecciones. Algunos otros preconizan el tratamiento en una sola aplicación y a la dosis de 0.05 a 0.1 mgr. por kilo de peso. La vía de administración es la endovenosa, teniendo especial cuidado de canalizar la vena, ya que fuera de ella es muy tóxica. Si el número de leucositos desciende por debajo de 2000, deberá suspenderse el tratamiento y no se reanudará hasta que la cifra haya vuelto a ascender. Hay que vigilar la fórmula sanguínea a diario o cada dos días.

La substancia se disolverá inmediatamente antes de la inyección con el objeto de evitar su hidrólisis.

Para evitar trombósis en el sitio de la inyección o en el territorio venoso correspondiente, se recomienda administrar este preparado en el curso de infusiones intravenosas inyectándolo en el tubo de infusión, o bien, después de cada inyección, arrastrarlo con una crecida cantidad de suero fisiológico o glucosado.

Especialmente después de la primera inyección, aparecen a menudo malestares, nauseas y a veces fuertes vómitos. Se puede mejorar la tolerancia dando al mismo tiempo corticosteroides o anabólicos.

A causa de sus importantes efectos secundarios no -



resta para tratamiento ambulatorio.

Para las técnicas de perfusión segmentaria, las do- pueden ser aumentadas al doble:

| | |
|---|---|
| para el miembro superior | 0.6mgr.x kilo de peso |
| para el miembro inferior | 0.8mgr.x kilo de peso |
| pelvis | 1 mgr.x kilo de peso |
| perfusión total | 0.8 a 1.5 mgr. x kilo de peso. |

Esta dosis total se reparte en cuatro dosis y se admi ra con cinco minutos de intervalo, ésto con el objeto antener una concentración adecuada por un tiempo más enos prolongado.

La mostaza fenilalanina, (PAM) es de acción más - ngada, aproximadamente de dos horas.

s:

| | |
|---|---|
| miembro superior | 1.5mgr.x kilo de peso |
| miembro inferior | 1.5mgr.x kilo de peso |
| pelvis | 2 mgr.x kilo de peso |
| total | 2 mgr.x kilo de peso |

El Chorambusil o Leukerán, se presenta en tabletas- .2 mgr. y la dosis es de 0.1-0.2 mgr. por kilo de pe por día.

Ciclofosfamida, Endoxán (ASTA), se presenta en am s de 100 y 200 mgrs. con cloruro de sodio y en com- dos de 50 mgr.

ración: para la administración hay que añadir 5cc.-

de agua esteril al de 100 mgr. y 10 cc. al de 200 mgr.- Agitar, dejar en reposo hasta que se aclare, extraer con aguja estéril e inyectar.

La solución debe ser administrada lo más tres horas después de preparada y puede administrarse por la vía intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intrapleural, intratumoral o por perfusión segmentaria.

La dosificación debe hacerse en forma individual, teniendo en cuenta las reacciones generales y el cuadro hemático.

En general 3.5 a 5 mgr. por kilo por día por 10 días o una dosis única de 40-60 mgr. por kilo por día. Si la tolerancia de 100 mgr. por vía I.V. es buena, se aumentará a 200 mgr. diarios hasta una dosis total de 4000 a 8000 mgr. Si disminuye el número de leucocitos en la sangre se recomienda inyectar 200 mgr. o menos con intervalos de 2-3 días y únicamente en caso de leucopenia intensa debe interrumpirse el tratamiento. Para tratamientos prolongados puede usarse la vía oral 100-200 mgr. (2-4 grageas); siempre bajo control riguroso del cuadro hemático.

La trietileno Melamina o TEM, se presenta en tabletas y para uso endovenoso, tabletas de 5 mgr. y ampollas de igual dosificación. Dosis oral 20 a 40 mgr. en 1 mes o sean 1-2 mgr. por día). I.V. se da a la dosis de 0.04 mgr. por kilo por tres días. Debe guiarse por control riguroso del cuadro hemático.

La tretilenetiofosforamida (Tio-TEPA) se administra



forma oral y parenteral, la dosis por la primera de las -as mencionadas es de 5 a 10 mgr. por día, y para la segda 0.2 mgr. por kilo por 5 días. Para perfusión segtaria se usa la siguiente dosificación:

| | |
|---|---|
| Miembro superior | 0.8 mgr.x kilo de peso |
| miembro inferior | 1 mgr.x kilo de peso. |
| pelvis | 1 mgr.x kilo de peso. |
| Abdomen | 4 mgr.x kilo de peso. |

El Busulfán o Mylerán se presenta para uso únicamen oral en tabletas de 2 mgr., la dosis es de 2-8 mgr. por y como dosis total de 150 a 250 mgr.

Su acción sobre la médula no es tan intensa como la otros compuestos, por lo que puede usarse (especialmen n Leucemias) hasta que los leucocitos lleguen alrede- de 100 por mm. cúbico.

Trenimón (Bayer 3231) (Bayer), se presenta en ca- de 5 ampollas con 0.2 mgr. de substancia seca más 5 llas de 20 cc. de suero fisiológico estéril como disol e y cápsulas de 0.5 mgr. frascos de 30. El prepara- ebe guardarse en sitio frio, no superior a 20° C.

Puede ser administrado oral, intravenoso, intratumo- intrapleural e intraperitoneal; mejor si se practica siem el tratamiento con el paciente hospitalizado.

En administración I.V. se recomienda la dósis de - mgr. diaria o en días alternos y la dosis total de 3 a 5 Para tratamiento oral se administran dosis entre 1cáp de 0.5 mgr. diaria y una cápsula semanal, con una du ón total de 4 a 6 meses como mínimo. La solución ya

preparada es poco estable, por lo que se recomienda inyectarla poco después de preparada.

Para infiltración local intratumoral se deben hacer soluciones más concentradas de 0.2 de Trenimón en 2-3 cc de suero fisiológico.

Con éste como con los demás preparados debe controlarse su aplicación por medio de la fórmula leucocitaria.

Honvan (ASTA) específico del carcinoma prostático, se presenta en ampollas de 250 mgr. y para su uso se recomiendan las siguientes premisas:

a) debe llevarse a cabo un tratamiento inicial intensivo hasta tanto pueda reconocerse una buena reacción clínica bioquímica;

b) es necesario un tratamiento prolongado con dósis menores para evitar en lo posible recidivas y lograr una inhibición duradera del crecimiento tumoral.

Se recomienda el tratamiento en la siguiente forma: durante 5 a 10 días 500 mgr. de Honvan y a continuación por 10 a 20 días 250 mgr. todo por vía I.V. Después del tratamiento intensivo de comienzo se puede usar la siguiente dosificación:

Durante 1-2 meses 3-4 inyecciones semanales de 500 ó 250 mgr.

Durante 2-4 meses 2 inyecciones semanales de 500 ó 250 mgr.

Durante varios meses según la respuesta clínica 1 inyección semanal de 250 mgr.



IMETABOLITOS:

hopterin, se presenta en tabletas de 5 mgr. y la dosis recomendada para este producto es de 2.5 a 5 mgr. día.

opterín, también se presenta en tabletas de 0.5 mgr. dosis es de 0.25 a 1.0 mgr. por día.

-mercaptopurina o Purinethol, se presenta en table- de 50 mgr. y su dosificación es de 2.5 a 5 mgr. por de peso por día.

-Thioguanina también se presenta en la misma forma, tas de 50 mgr. y su dosis es similar a la anterior (2.5 por kilo y por día.

-Fluoracilo (Roche) se presenta en ampollas de 10cc 0 mgr. por cc. debe ser administrado con el pacien- spitalizado. La dosis no debe exceder de un gramo. su empleo se consideran dos tipos de pacientes:

pacientes de buen riesgo, considerando como tales a los que tienen buen estado nutricional, no han sido sometidos a procedimientos quirúrgicos dentro de los 30 días anteriores, nunca han recibido radiación ni otros agentes citostáticos químicos, que tengan función adecuada de la médula ósea y relativamente adecuada función hepática.

pacientes de mal riesgo, considerando como tales a los que presenten cualquiera de las siguientes cosas: pobre estado nutricional, caquexia, hipoproteinemia, derrames intracavitarios, historia previa de irradia-

ción o terapia con agentes alkilantes, médula ósea deficiente por invasión metastásica u otra causa, mala función o deficiente hepática, que hayan sido sometidos a cirugía durante los 30 días anteriores (parece que el 5-fluoracilo interfiere la reparación tisular normal).

La dosificación para los del primer grupo es la siguiente: 15 mgr. por kilo por día durante 5 días, si no se observa toxicidad, se darán 7.5 mgr. por kilo durante los días 7°, 9°, 11° y 13°. La terapia deberá ser descontinuada si aparece leucopenia, estomatitis o diarrea.

Los pacientes del segundo grupo recibirán el tratamiento en la siguiente forma: 15 mgr. por kilo y día durante tres días y 7.5 mgr.kilo/día al 5° día. En ambos se recomienda repetir el tratamiento con 7.5 mgr.kilo/día, después de 4-6 semanas.

MISCELANEOS:

Uretano: se usa por vía oral a la dósis de 2-4 mgr. diarios.

La Solución de Fowler: por vía oral 0.2 a 1 cc. diario. No debe usarse ya.

El Demecalcín o Calcemide: también por la vía oral a la dósis de 5 a 8 mgr. por día.

El OP'DDD vía oral 2-10 gramos diarios. Es de uso poco corriente y no hay en Guatemala.

El Velve (Lilly) se presenta en frascos estériles que contienen 10 mgr. del medicamento en forma liofilizada y que deben ser conservados en el refrigerador. Para hacer una



lución que contenga 1 mgr. por Ml. se agregan 10 ml. agua estéril al frasco.

Es prudente iniciar el tratamiento con una dósis úni- intravenosa de 0.1 a 0.15 mgr. por kilo, haciendo re- nto leucocitario y si no han descendido éstos a 2000- 00 por milímetro cúbico, en el tratamiento próximo se de emplear una dosis única de 0.15 a 0.2 mgr./kilo, o no antes que los leucocitos hayan ascendido a 4000 milímetro cúbico, ni antes de que hayan transcurrido lo menos 7 días del tratamiento anterior. Después de r el efecto leucopénico y oncolítico deseado, es acon ble mantener al paciente indefinidamente con dósis ú- s cada 7 ó 14 días.

El velve se administra I.V., ya que si se adminis- or vía subcutánea es muy irritante. Si hay extravasa- la inyección debe ser suspendida de inmediato e in- r en otra vena, al tiempo que en el lugar de la extra- ción se aplicara hialuronidaza y calor local.

Los pacientes de edad avanzada, especialmente los enen cerca de 65 años, con frecuencia responde a la de velve con una leucopenia más marcada que los jó- , por esta razón es aconsejable en los pacientes de avanzada, iniciar el tratamiento con una dósis que no a 0.1 mgr./kilo aún cuando el número de leucocitos lto.

La presencia de caquexia o zonas de ulceración en erficie cutánea parecen fomentar una respuesta leuco a más acentuada al Velve, y su empleo deberá evitar- personas de edad avanzada que presenten cualesquie estos procesos.

En los pacientes que presentan infiltración de células cancerosas en la médula ósea, el número de leucocitos y plaquetas a veces ha disminuído bruscamente después de la administración de dósis moderadas de Velve. La continuación del uso del medicamento en tales pacientes no es aconsejable.

ANTIBIOTICOS:

El principal Actinomicin D, se aplica por vía endovenosa a la dósis de 15 ganmas por kilogramo de peso y por día, por cinco días; para perfusión segmentaria se han recomendado las siguientes dósis:

miembro superior .....35 ganmas
miembro inferior .....50 ganmas
pelvis.....50 ganmas.

También con este producto debe llevarse control riguroso del cuadro hemático pues como ya se mencionó en su oportunidad, es altamente tóxico para la médula ósea.

En el cuadro que incluímos a continuación, se resume la clasificación, vías primordiales de administración, dósis usuales y efectos tóxicos agudos y tardíos, de todos los quimioterápicos mencionados.

| | AGENTES | VIA | DOSIS | TOXICIDAD AGUDA | TOXICIDAD A LARGO - PLAZO |
|---|---|---|---|---|---|
| ESTEROIDES Y ACTH | ANDROGENOS | | | | |
| | Testosterona | I.M. | 50-100 mg. 3 semanas | ninguna | Retención fluída, masculinización |
| | Fluoroximesterona | Oral | 10 - 20 mg. diarios | " | " " " |
| | ESTROGENOS | | | | |
| | Dietilbestrol | Oral | 1 - 5 mg. 3 por día. | ocasinalmente nauseas y vom. | Retención fluída, feminización, metrorragias. |
| | Etinilestradiol | Oral | 0.1 -1 mg. 3 por día. | " | " " " |
| | GESTAGENOS | | | | |
| | Hidroxiprogesterona | I.M. | 500 mg. 3 x semana | ninguna | |
| | CORTICOSTEROIDES | | | | |
| | Cortisona acetato | Oral | 50 -300mg. diarios | ninguna | Retención fluída, hipertensión, diabetes |
| | Prednisona | Oral | 20 - 100 mg. diarios | | Aumento de la sensibilidad a infecciones, osteoporosis, cushing. |
| | ACTH | I.V. I.M. | 25- 50 mg. 10 - 20 mg. c/3/días | ninguna | |
| ALQUILANTES | $NH_2$, Dichloren | I.V. | 2 - 3 mg. diarios | Nauseas y vómitos | Dosis terapeúticas moderadas, depresión de las células de sangre periferica. Severa depresión de la médula osea. Alopecia. |
| | Clorambusil o Leukerán | Oral | 0.1 - 0.2 mg/k/día | ninguna | " " " |
| | Ciclofosfamida, Endoxan, Citoxan | I.V. Oral | 3.5 - 5 mg. k/día x 10/d. 40 - 60 mg. I sóla dosis | nauseas y vómitos | " " " |
| | Trietilenomelamina TEM | I.V. Oral | 0.04 k/día por 3 días 20 - 40 mg. en 1 mes | nauseas y vómitos ocasionalmente. | " " " |
| | Thio-TEPA (TSPA) | Oral | 5 - 10 mg/ día. 0.2 mg. /k/5 días | ninguna | " " " |
| | Busulfán o Myleran | Oral | 2.8 mg./día 150-250 - total | ninguna | " " " |
| | Trenimón (Bayer 3231) | I.V. | 0.2 mg./día total 3-5 mg. | nauseas y vómitos | |
| | Honván | I.M. | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ANTIMETABOLITOS | Metotrexate | Oral | 2.5 - 5 mg. por día | ninguna | Ulceras de la boca y de tracto digestivo; depresión de la médula osea, hemorragia |
| | Aminopterin | Oral | 0.25 - 1mg. | ninguna | " " " |
| | Purinethol | Oral | 2.5 mg./k/ día | ninguna | Depresión de médula osea. |
| | 6-Tioguanina | Oral | 2.5 mg/k/ - día | ninguna | " " " |
| | 5- Fluoracilo | I.V. | 15 mg/k / - día 3-5 días | ninguna | estomatitis, nauseas, depresión de médula osea. |
| MISCELANEO | Uretano | Oral | 2-4 mg/d. | nausea y vómitos. | Depresión de médula |
| | Solución Fowler | Oral | 0.2/1cc/d. | ninguna | Diarrea, vómitos, erupciones de la piel |
| | Velbe | I.V. | 0.1-0.15 - mg/k, I dosis | nausea y vómitos | Depresión medular. |
| | Demecalcin | Oral | 5-8 mg/día | nausea y vómitos | Alopecia, depresión medular. |

# ESPECTRO ANTITUMORAL DE LOS QUIMIOTERAPICOS

Se conoce con el nombre de espectro antitumoral de mioterápicos, a la mayor o menor acción que estos - para actuar como inhibidores tumorales, así como a ctibilidad que algunos de ellos ofrecen para deter-- tipo de neoplasia, es decir que para cada tipo de tu eoplasia de cualquier índole, que se vaya a tratar - erápicamente, debemos de seleccionar previamente quimioterápicos que mayor acción inhibidora ejer- re esa determinada clase de tumor.

sto como se comprende fácilmente, revista la ma- rtancia, ya que de la selección adecuada de la dro de depender el éxito o el fracaso del tratamiento.

s hormonas sexuales, son usadas preferentemente amiento del cáncer de mama y próstata, para el - on específicos los preparados androgénicos, aun- ién se usan los estrogénicos, sobre todo en pacien an pasado la menopausia.

specto al modo como actúan los preparados hormo- sabe poco; se ha observado que en los tumores - blandas, se produce una proliferación conjuntiva meses después de iniciada la terapeútica, se - rado nidos de células cancerosas, rodeadas de ejidos conjuntivos que presentan una barrera im- diseminación del tumor. Además el tratamien- l está en condiciones de reducir el metabolismo en las metástasis óseas osteolitivas; también , la elevación del nivel hormonal del organismo

mediante la administración artificial de hormonas, inhibe - la producción de la hormona del crecimiento, que alguna in fluencia podría ejercer en el crecimiento celular neoplási— co.

En el carcinoma de la mama específicamente es reco mendable el uso de hormonas, pero siempre asociadas a la cirugía o radiación y después de éstos.

La hormonoterapia con andrógenos es el método más usado y se puede fácilmente seguir la siguiente conducta : en mujeres durante la madurez sexual es recomendable - siempre la castración a continuación de la operación, ex-- ceptuando casos precoces. A partir del II grado está indi- cado además un tratamiento profiláctico con testosterona a causa del elevado peligro de recidivas.

En casos incurables durante la madurez sexual, cas- tración y terapeútica con testosterona a dosis elevadas.

Pasados algunos años de la menopausia, los casos - incurables deben ser tratados con estrógenos. Al fracasar estas medidas, cualquiera que sea la edad del paciente, - entran en consideración la terapeútica con glucocorticoides o la hipofisectomía.

Carcinoma uterino: los carcinomas cervicales no son influídos por las hormonas, sin embargo con el tratamiento testosterónico se ha podido observar en ocasiones una inhi bición pasajera del ritmo del crecimiento tumoral. Se con sideran como efectos principales la influencia sobre el me tabolismo (efecto anabólico) y un estímulo del psiquismo.

Los éxitos de la androgenoterapia pueden resumirse



í:

Transformación psíquica hacia la mejoría con esta-- eufóricos pasajeros.

Tratamiento activo de la caquexia con aumento del a ito y peso.

Paliación o supresión de los dolores.

En casos muy favorables inhibición pasajera del cre iento tumoral.

Carcinoma Ovárico: las dósis elevadas de hormonas ales producen atrofia gonadal por inhibición de la pro- ón de gonadotropinas en el lóbulo anterior de la hipó- cuando el tratamiento dura suficiente tiempo. Hasta punto es inhibida la progresión de un carcinoma ovári— diante la hormonoterapia, es algo que aún no ha lle— a determinarse perfectamente bien.

Está indicada la hormonoterapia en todas aquellas - es con carcinoma ovárico progresivo, sin relegar nun segundo lugar la intervención quirúrgica o la irradia-- Es de hacer notar, que la combinación de irradia- - y hormonoterapia androgénica es sorprendentemente - olerada. Al igual que ocurre en el carcinoma de la - existe aquí el peligro de exacerbación cuando se in pe el tratamiento una vez iniciada la mejoría.

Los estrógenos y gestágenos encuentran su mejor a- ión en el carcinoma de la próstata, tratamiento al - 0% de los casos responden y hacen sentir una gran-

mejoría.

Para el carcinoma de la próstata podemos aplicar lo ya señalado para el carcinoma mamario, es decir que no debemos dejar toda nuestra confianza en la hormonoterapia y dejar a un lado los métodos quirúrgicos y la irradiación sino que debemos emplearlos asociados.

En general se debe seguir más o menos la siguiente pauta.

a) Tratamiento quirúrgico si el estado general del enfermo, la edad y la invasibilidad de la neoplasia lo permiten.

b) Castración por medio de orquidectomía quirúrgica y/o castración fisiológica por medio de administración de dósis elevadas de preparados estrogénicos.

c) Si la edad, la progresión de la neoplasia y el estado general del paciente lo impiden, se debe seguir el tratamiento sólo a base de hormonas femeninas.

Este tipo de tratamiento produce pronto efectos favorables y remisiones que aunque desgraciadamente son pasajeras, ayudan bastante a la prolongación de la vida del paciente, mejoran el apetito, el estado general y alivian el dolor por actuar sobre las metástasis ósea dolorosas.

## CORTICOSTEROIDES:

Mucho hay que decir sobre estas hormonas ya que



den ser usados con mayores o menores resultados en cado tipo de neoplasias, siendo especilmente beneficio- en las enfermedades neoplásicas de la sangre, médula , sistema retículo endotelial, sistema linfoideo, etc.

Estos compuestos no sólo actúan produciendo remi- s del proceso neoplásico en sí, sino que ejercen mar influencia sobre la mejoría del estado general, aumen l apetito, aumento de peso, etc.

Sus principales indicaciones las constituyen los si- tes procesos:

Leucemias agudas del niño y del adulto, de cual- tipo, linfoides, mieloides y normocíticas, en las que cen marcada mejoría, disminuyen el tamaño del bazo, en los ganglios linfáticos, aumentan la leucoidocitó- disminuyen la permeabilidad capilar.

La conducta a seguir en estos casos de leucemias a es principiar el tratamiento con corticosteroides por o 10 mgr. de Prednizona o sus equivalentes cuatro- al día (40 mgr) o aún hasta 60 mgr. que se conside si no responden a esta dósis, es difícil que respon- otras más elevadas. Se mantiene por 4-8 semanas, an paulatinamente y luego se dan otros quimioterápi- tostáticos.

De las leucemias crónicas responde a los corticoi- mejor forma la Leucemia Lonfoide crónica; en la de crónica no se usan ya que el mejor tratamiento si ndo la radiación esplénica.

Las dósis usuales son poco más bajas que para las-

formas agudas, pudiendo elevarse según la respuesta terapeu tica y el criterio del médico.

En la enfermedad de Hodgkin, el Linfosarcoma, el Mi loma múltiple, son también indicados, especialmente en el último. Estos compuestos hormonales producen alivio sinto mático en cerca de 50% de casos y una mejoría objetiva e el 15%.

Su indicación en el tratamiento del carcinoma mamario ya se ha mencionado y asímismo se usan en grupos miscelá neos de Carcinomas y Sarcomas en los que raras veces prov can remisiones, pero en todo caso ayudan a mantener el est do general, mejoran el apetito y producen sensación psíquic de bienestar.

AGENTES ALKILANTES:

La mostaza nitrogenada encuentra aplicación terapeú tica en los procesos siguientes: Leucemia linfoide crónica, dósis: 0.1 a 0.2 mgr. por kilo de una sola vez o repartido en varias dósis. No debe repetirse el tratamiento hasta qu no hayan pasado 6 semanas del anterior.

Otras neoplasias que afecta son: Leucemia milocítica crónica, enfermedad de Hodgkin, Lifosarcoma, policitemia vera, Ca. pulmonar, Ca. Ovárico, Ca. mamario, tumor de Wilms, Coriocarcinoma y varios sarcomas y carcinomas e otras localizaciones. En perfusión selectiva con circula- ción extracorporea en tumores de las extremidades; en inst lación local en derrames pleurales, pericárdicos y abdomi nales, provocados por neoplasias.



En el caso de las leucemias mantiene a los pacien— s en mejores condiciones durante mayor lapso de tiempo, ocasionalmente prolonga la vida. En Hodgkin a veces se tiene respuesta favorable así como en el linfosarcoma, en Ca. del ovario 30-50% de las pacientes mejoran por — s a cuatro meses. En el Wilms se produce regresión — sta del 30% de metástasis pulmonares. Los coriocarci— mas responden el 80% y en un 30% de éstos la regresión por largo tiempo.

El clorambusil se usa en leucemias linfoides crónicas .1-0.2 mgr./kilo), ayuda a mantener las condiciones - enfermo, a veces prolonga la vida. Se usa también en Hodgkin, linfosarcoma y carcinoma del testículo. En es último es mejor darlo asociado a Amethopterin o Actino— in D. En Linfosarcoma y Linfoma folícularmaligno es la ga de elección cuando la enfermedad está generalizada.

La Ciclofosfamida para su empleo requiere un diag— tico exacto a través de la historia del enfermo, especial te en lo referente a terapeútica previa con radioterapia u s agentes anticacerosos, y de examen hematológico com o. Teniendo en cuenta que algunas neoplasias son más sibles a este preparado que otras, necesitando por lo - o de dósis menores, es aconsejable distinguir para su dos grupos de proceso malignos: Neoplasias relativa— e susceptibles entre las que comprende la enfermedad - odgkins, los linfomas y leucemias crónicos y en suma lasias de los sistemas linfático, retículo-endotelial y he poyético y un segundo grupo de neoplasias relativamen sistentes, como epiteliomas y sarcomas en diferentes - nos y la mayoría de casos de tumores generalizados e i rables.

Las neoplasias del primer grupo responden con frecuencia a inyecciones intravenosas de 200 mgr. diarios durante un período de 4-6 semanas. Es aconsejable mantener la leucopenia entre 3000 y 4000 glóbulos blancos. Las leucemias crónicas, también responden en ocasiones a la terapéutica con Ciclofosfamida, aunque puede ser necesario prolongar el tratamiento hasta varios meses (4-5).

Parece existir solamente ligeros efectos sobre la adenopatía y esplenomegalia concomitantes.

Las neoplasias del segundo grupo que comprenden carcinomas y tumores de órganos diversos, requieren dósis más elevadas con inyecciones de 4-8 mgr. por kilo durante 6-7 días y tan pronto como la cifra leucositaria haya vuelto a ser de 4000 células por $mm^3$, debe administrarse el medicamento para mantener las células blancas alrededor de 2500. Esta segunda fase del tratamiento debe ser continuada a menos que existan contraindicaciones, durante 4 a 6 semanas; esto puede ser realizado con 2-3 inyecciones semanales o por administración oral diaria.

Las neoplasias diversas en las que puede emplearse Ciclofosfamida incluyen: Neoplasias ginecológicas especialmente carcinoma del útero y ovario; neoplasias del tracto gastrointestinal, en las que lo que más se ha llegado a lograr que produzca, es mejoría del dolor y el aumento de la capacidad funcional; neoplasias malignas de la mama causa mejoría en aproximadamente 25% de los casos; Melanoma maligno que como se sabe es un proceso de crecimiento rápido, se reporta mejoría en un 30% de los casos; en procesos malignos del tracto genitourinario, también ha sido usado así como en adenocarcinomas.



El trietileno melamina (TEM), se usa en leucemia foide crónica, enfermedad de Hodgkins, especialmente ndo están tomadas más de una zona ganglionar con síns generales, Linfosarcoma, Carcinoma del pulmón, cinoma ovárico, Carcinoma de la mama y en varios os carcinomas y sarcomas, en los cuales su efecto es nos marcado y aún dudoso; en algunos casos produce re ión del tumor y en otros solamente alivio de los síntos. El TEM es un producto bastante tóxico y en su uso e llevarse con cuidado. Combinando su uso con la rarapia, se ha reportado buen resultado en el retinoblas a.

El trietilenetriofosforamida (Thio-TEPA) es una dro onsiderada al presente más que todo como paliativa; e usarse en leucemias crónicas, varios linfomas y reosis, así como para tumores sólidos metastásicos coón: el carcinoma primario y metastásico de ovarios y . Puede ser usado en perfusión intra-arterial. Cuan y derrames concomitantes con tumores de ovario o ma ueden ser controlados con instilaciones de TSPA.

En el tratamiento de otros varios tumores sólidos A puede ser efectivo, sólo o combinado con otro tipo apia, así es como ha sido empleado en tumores epite , de tejido óseo, bronquios, pulmones, mediastino, es , pancreas, hígado y vías biliares, riñones, vejiga, genital masculino y femenino y sistema nervioso. puede también producir remisión en ciertas leuce- Hodgkins, varios linfomas, sarcoma de células reticu

El Busulfan o Mylerán se usa en la leucemia mieloi-

de crónica donde se da a la dósis de 4-6 hasta 8 mgr. diarios y se mantiene hasta bajar a 1000 los glóbulos blancos; también es de elección en el tratamiento de la policitemia vera, y se ha usado en neoplasias de tipos diversos, con resultados diversos, en general se llega a lograr un efecto paliativo.

El Trenimón es usado en las leucemias crónicas mieloide y linfoide, las que responden casi en igual forma al tratamiento oral que al I.V. Como sucede con todos los citostáticos, y también con el Trenimón, los éxitos clínicos son inferiores en los tumores sólidos malignos. Sin embargo, se logra en bastantes casos, la remisión de los dolores y un alivio subjetivo que a veces es considerable, alargando la vida del paciente en condiciones soportables.

Como se dijo en otra parte, al Trenimón se le ha dado importancia en el tratamiento profiláctico de las metástasis, inyectándolo previo y posterior a la intervención quirúrgica, con la idea de eliminar en la medida de lo posible las células malignas de la circulación sistémica; con este fin algunos han reportado buenos resultados usando además durante la operación compresas empapadas con Trenimón.

Indicaciones: Administración intratumoral, intrapleural en derrames pleurales y peritoneales carcinomatosos, profilaxis de metástasis en operaciones sobre cánceres, policitemia vera, leucemia linfoide y mieloide crónica, leucemia mieloide crónica, linfogranulomatosis, reticulo-sarcomatosis, linfosarcomas, plasnocitoma (mieloma múltiple), linfoblastoma macrofolicular (Enf. de Brill Symmers); en todos los carcinomas y sarcomas inoperables y radioresistentes,



bre todo en los carcinomas ovárico y mamario, aunque en dos estos casos su efecto es solamente paliativo.

El Honvan, es como ya se dijo específico para el carcinoma de la próstata, se mejoran las molestias de la micción en 1-2 semanas; los dolores metastásicos desaparecen; el estado general mejora, el tumor primitivo puede hacerse más pequeño y blando y descenso de las fosfatazas ácida y alcalina.

S ANTIMETABOLITOS:

El Metotrexate es efectivo no solamente en el tratamiento de leucemias agudas, sino también en el coriocarcinoma y ciertas neoplasias epidermoides. Metotrexate es usado en el tratamiento de leucemias agudas. Experiencias clínicas han demostrado aún mayor actividad contra la enfermedad en los niños que en adultos, ocasionando sobrevivencias que varían de semanas a años. Durante las remisiones, la sangre periférica y médula ósea parecen indistinguibles de la normal. La combinación de Metotrexate-Aminopterín con corticosteroides combinados, ha dado los mejores resultados en el tratamiento de las leucemias agudas.

La administración intratecal de Metrotexate a niños con complicaciones del sistema nervioso central de leucemia aguda, ha sido reportado que induce la remisión. El metrexate intraarterial ha dado buenos resultados en pacientes con neoplasmas epidermoides de cabeza, cuello, y tumores primarios y secundarios cerebrales. La es administrada en contínuo goteo en solución salina fisiológica o glucosa a través de una arteria principal del

territorio tumoral, lo que produce una alta concentración de la droga en la sangre que irriga la neoplasia. Los efectos tóxicos pueden ser reducidos si se administra al mismo tiempo factor citrovorum (Leucovorin Lederle) por vía I.M.

Aminopterina. Es indicada en el tratamiento de las leucemias agudas de los niños y tiene poco valor en las de los adultos, produciendo remisiones que varían desde pocas semanas a varios años. Recientemente se le ha reportado asociado a los corticosteroides como un buen tratamiento para las reticuloendoteliosis.

La 6-Mercaptopurina tiene su principal indicación en las leucemias agudas de la infancia, en un 70% produce detención de la formación de leucocitos en la médula ósea y el 50% de los pacientes logran una supervivencia de un año o más; en la policetemia ver rubra para la cual el fósforo radioactivo había sido el medicamento de elección, recientes investigaciones (Schullenberg Tumor Institute of Texas), han logrado con este nuevo medicamento remisiones hasta de 6 años, aplicando nuevos tratamientos en períodos variables de tiempo y basándose para hacerlo en los exámenes hematológicos frecuentes. También es útil en las leucemias agudas del adulto, aunque no tanto como en la infancia.

El 5-fluoracilo, según se sabe hasta hoy, ejerce efectos sobre tumores sólidos más que sobre neoplasias sistémicas; es así como se le ha reportado sin efecto sobre las leucemias agudas y también en el carcinoma de la próstata. Se considera de más efectividad para: Ca. del colon o recto, Ca. de la mama, Ca. de la vejiga, Ca. del ova-



y cánceres con metástasis sin localización primaria determinada. Puede ejercer efecto paliativo en adenocarcinoma del estómago, Ca. del cérvix, Ca. del útero, Hepato, Ca. de la laringe. Tiene además, efecto beneficioso Ca. del pulmón, Ca. del pancreas y melanoma maligno.

Entre los agentes misceláneos, el uretano o etil-carbato, se considera de elección en la forma diseminada mieloma múltiple, donde produce una mejoría objetiva 70% de los casos y subjetiva en 50%. Se da a la dóde 2-4 grs. por día, repartido en 3-4 dósis; no se debe por más de 6 semanas; también se le ha reportado productor de resultados satisfactorios en la leucemia ide crónica.

Demecalcín o Calcemide. Este derivado de la colna y 30 veces menos tóxico al mismo tiempo que aque es considerado quizá de elección en la leucemia mieclónica, administrado por vía oral o I.V. a dósis de 0 mgr. diarios. Al obtener remisión de la enfermeel contínúa con dósis de mantenimiento más pequeñas,

El Actinomicín D. Se ha reportado beneficioso en amiento del tumor de Wilms y en el carcinoma embrio del testículo o trofocarcinoma, sobre todo el de tipodo con metástasis pulmonares y viscerales. Se ha do supervivencias hasta de tres años con el tratarecomendado por el Dr. Milton Friedman y que con: Clorambusil 10 mgr. (alquilante) y Metotrexate 5 ntimetabolito) por vía oral durante 25 días, al mispo durante el 3°, 12° y 25° días se administra endovenosa Actionomicin D, a la dosis de 0.05 nteniendo después una terapia combinada con las gas hasta que desaparezca la evidencia clínica de

la enfermedad.

El O,P'DDD se ha empleado en carcinoma de las suprarrenales y se ha conseguido regresión del tumor y descenso de él en el hiperadrenocorticismo en algunos casos seleccionados.

La solución de Fowler se usaba en la leucemia mieloide crónica, pero ha caído en desuso debido a su toxicidad y a la aparición de drogas mejores y menos tóxicas.

La Vinkaleucoblastina se usa en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkins generalizada. Ya se cuenta con reportes que parecen sindicar a este medicamento como el indicado para ser usado cuando ya se hayan probado y fracasado otras terapeúticas; también en el coriocarcinoma resistente a otros tratamientos disponibles. J.G. Armstrong, R.W. Dyke, Fouts y Gahimer de los Laboratorios Lilly, reportan que el sulfato de Vinblastina no causó significante reducción de la hemoglobina o las plaquetas, pero si rápidamente de los glóbulos blancos; iniciaron el tratamiento con 0.10 mgr. kilo semanales y al tener leucopenia de 3000 a 4000, redujeron la dósis a 0.05 mgr. por kilo, observando que los pacientes afectos de Hodgkin respondían solamente después de 1-2 semanas y pacientes con tumores sólidos respondieron solamente después de 8-12 semanas, tales como carcinomas de la mama, carcinoma bronquial, Ca. del cérvix, Ca. del pancreas, leucolinfosarcoma, linfosarcoma y astrocitoma, astrocitoma y leucemia monocítica.

Resumiendo diremos que, en la leucemia linfosítica



ica, el Clorambusil ha sido reportado como de elección. la Leucemia Mielocítica Cr. es de elección el Mylerán. l Hodgkins generalizado: Mostaza y la vinkaleucoblas- En la Policetenia, la 6-MP. En el Mieloma múlti- l Uretano especialmente combinado a esteroides, mos nitrogenada o ciclofosfamida.

El método de perfusión segmentario o regional se efec introduciendo la droga directamente en la arteria que irri tumor y aislando los límites de la masa tumoral, ha- o uso de la máquina artificial corazón pulmón o sea la lación extracorporea segmentaria, con agentes quimio- icos, lo que significa la circulación continua del agen otóxico a través del segmento del organismo que con- l tumor maligno entrando vía arterial y saliendo vía - a.

La circulación extracorporea no puede mantenerse por dos muy prolongados de tiempo, por lo que deben usar- ogas de acción drástica y rápida, por lo que la mostaza enada y la mostaza fenil-alanima (PAM), continúan - drogas de elección; también son bastante efectivos- M y la Actinomicina D., pero en general puede decir- cualquier quimioterápico antineoplásico puede ser in ido en circulación extracorporea segmentaria a una zo noral.

Hasta el presente, según se ha reportado, los tumo- e mejor han reaccionado a la quimioterapia, son los - omas malignos, localizados en los miembros; los sar de los miembros de diferentes tipos, responden bien terapia de circulación extracorporea segmentaria tra- con PAM y Actinomicida D combinadas. En un traba Rochlin de la Universidad de California, reporta mejo-

ría definitiva en 50% de casos tratados por este método. El Sarcoma osteogénico fue el más resistente y el Rabdomiosarcoma el que mejor respondió. Procedimiento más moder no es la quimioterapia intra-arterial intermitente con máquinas de presión para las regiones no accesibles a la circulación extracorporea. Así, Newton y Colab. del Westmister Hospital de Londres, reportan casos de Glioblastoma multiforme y Astrocitomas, donde se ha usado TSPA intracarotidea con inyección intermitente de 45-9 mgrs. De los 6 casos tratados, cuatro obtuvieron mejoría sintomática. Los mismos autores trataron cánceres pélvicos por este método con inyección intraaórtica de Mostaza nitrogenada.

Con todas estas técnicas y que los tumores así tratados tienen una magnífica regresión inmediata, con mejoría de los síntomas, pero al cabo de algún tiempo vuelven a crecer.

El Metotrexate es específico para el tratamiento de los tumores de origen trofoblástico, como el Corioepitelioma y el Corioadenoma Destruens. Es este en resumen, el espectro antitumoral de los diferentes quimioterápicos y se espera en el futuro poder contar con una droga específica para combatir eficaz y definitivamente cada tipo de tumor, sin que al mismo tiempo se provoquen efectos tóxicos desagradables.

## CASOS ELEGIBLES PARA LA QUIMIOTERAPIA

Es de la mayor importancia para el Médico conocer y imar cuáles son los casos y tipos de enfermos elegibles ser tratados a base de quimioterápicos, ya que de la na elección de los casos dependerá en parte el mayor o or éxito del tratamiento.

En general podemos decir que los diferentes compues químicos enumerados para el tratamiento médico del er se administran a pacientes con enfermedades neoplá s malignas en los que la enfermedad está en fase muy zada, o en los que el proceso se encuentra muy disemi y cuyo estado general es aún lo suficientemente bue ra tolerar el tratamiento. Muchos de estos enfermos son ambulatorios, pero el examen clínico, los tests de atorio y/o los rayos X revelan enfermedad en fase ge izada, con metástasis viscerales, esqueléticas o cutá Otras ya no son ambulantes y se encuentran imposi dos debido a su enfermedad, y un curso adecuado de oterapia podría rehabilitarlos temporalmente o aliviar dolor y otros síntomas.

Por lo general los casos elegibles para quimioterapia uellos que ya han recibido previamente el tratamien cado inicial y que éste o bien no haya dado resultado dió, la enfermedad ha reaparecido nuevamente, este iento inicial bien pudo haber sido la cirugía o la ra pia en cualesquiera de sus formas, pero a pesar de enfermedad no pudo ser controlada y hay recurrencia a distancia (metástasis) que están fuera del alcan úrgico o radioterápico.

Son asímismo casos elegibles aquellos de enfermeda

des neoplásicas de origen sistémico como las leucemias, - enfermedad de Hodgkins, reticulosis, etc., que no son localizadas y por lo tanto la cirugía y radioterapia son impotentes para evitar su progresividad.

La droga que se administrará al enfermo depende -según ya se dijo en el capítulo anterior-, del tipo histológico del tumor y de la sensibilidad del mismo a una droga conocida y probada anteriormente.

Es de hacer notar que estos tratamientos quimioterápicos, aún en pacientes ambulatorios, deben hacerse siempre con el paciente hospitalizado, bajo vigilancia médica y disponiendo de todo tipo de medidas necesarias para contrarrestar los efectos colaterales indeseables de estas drogas que en su mayoría son bastante tóxicas y provocan en el enfermo estados severos de intolerancia.

Hay que hacer énfasis en que nunca deberá administrarse quimioterapia inicial a un caso de cancer incipiente o moderadamente extenso, cuando sus posibilidades de curación con radioterapia o cirugía sean más posibles, por ejemplo, un caso de cáncer del cuello uterino o de mama o de recto, que son susceptibles de curación con los procedimientos quirúrgicos o radioterápicos, ya que la quimioterapia debilitaría al enfermo y su efecto no es curtaivo para casos localizados. La quimioterapia es sólo un arma paliativa poderosa en casos seleccionados y con administración y vigilancia adecuada y cuidadosa. Puede, sin embargo, usarse quimioterapia asociada a la cirugía o al tratamiento de radiación en ciertos casos, ya que a algunos tumores los pueden aumentar su sensibilidad a la radiación.



En otros casos como procedimiento profiláctico - diseminación por vía sanguínea, directamente intramoral o aplicado en los tejidos circundantes a la neoplasia, como profilaxis de la diseminación de células cerosas durante el acto quirúrgico.

También puede usarse directamente intracavitas en pleura, peritoneo o pericardio, para eliminar demes ocasionados por la misma enfermedad neoplásica. to durante actos quirúrgicos de resección, como en tientes no quirúrgicos que padezcan este tipo de demes y que no sean susceptibles de otro tratamiento.

Esto es muy especialmente indicado en pacientes neoplasias muy diseminadas, inoperables o inirradia, que les hayan ocasionado derrames intracavita, para evitar la recidiva de estos derrames des- de su evacuación por paracéntesis u otros méto-

La perfusión segmentaria con circulación extrarea está indicada en todos aquellos casos de tus más o menos localizados que han recidivado des- de cirugía, de radioterapia o que no hayan respondi ésta.

Además en los casos aquellos en los que es necesaia operación mutilante (amputación de miembros, - y a la cual el paciente se nigue a someterse, puesayarse el tratamiento paliativo de circulación - orporea selectiva, con perfusión segmentaria de -

quimioterápicos a dósis elevadas.

# CONCLUSIONES

La Quimioterapia es un arma relativamente nueva y poco conocida, pero digna de tomarse en cuenta para el tratamiento del cáncer.

Para tal fin se cuenta en la actualidad con varios tipos de drogas que en mayor o menor grado inhiben las mitósis celulares.

Ninguna de estas drogas ha demostrado ser totalmente curativa para ningún tipo de cáncer en humanos, pero sus efectos paliativos logran mejorías a veces sorprendentes.

Todas estas drogas son tóxicas para los seres humanos en mayor o menor grado y su aplicación debe ser cuidadosa y vigilada estrechamente.

Nunca deben darse estos tratamientos a pacientes que no estén hospitalizados.

El Médico que se decida a emplear estas drogas debe conocerlas bien, saber sus usos, sus indicaciones y contraindicaciones, así como sus efectos colaterales para tener a mano los medios de combatir éstos.

Aunque estas drogas no sean específicas 100% para cada tipo de neoplasia, las hay de elección para seleccionar el producto que va a usar.

Es de vital importancia saber seleccionar los casos

elegibles para quimioterapia, ya que un tratamiento mal aplicado en un caso mal seleccionado puede hacerle más daño que bien al enfermo y ensombrecer más aún el pronóstico.

9.- Consideramos que aunque ninguna de estas drogas sea curativa, si constituyen un excelente método coadyuvante en el tratamiento de neoplasias malignas, ya que proporcionan a veces la última arma a que se puede recurrir para prolongar una vida o aliviar un síntoma molesto.

10.- Los efectos terapeúticos de estas drogas son a veces sorprendentes, pero desgraciadamente siempre pasajeros.

11.- Creemos en el efecto profiláctico de algunas drogas para prevenir la diseminación de células malignas durante el acto quirúrgico y consideramos que no está de más emplearlas en esta forma.

12.- La perfusión segmentaria con circulación extracorporea de estos compuestos no es dañina para el segmento excluído y permite hacer llegar a la neoplasia dósis que en otra forma podrían ser letales al paciente.

13.- Creemos que la quimioterapia del cáncer aún se encuentra en fase experimental y que con el tiempo podremos contar con más y mejores drogas para tratar las enfermedades neoplásicas, pudiéndose llegar algún día a lograr con ellas la curación



total de esta casi invariablemente fatal dolencia.

Percy Kepfer Larrave

. Carlos Escobar
Asesor

Dr. Julio de León
Revisor

.B°.

Imprímase:

. Carlos Armando Soto
Secretario

Dr. Carlos M. Monsón M.
Decano

# BIBLIOGRAFIA

CANCER CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS
David A. Karnofsky M.D. Cancer Journal for Clinicians - March-April 1961-

CANCER
R. J. Beham M.D. -1938- 602-640 -798-813

TRATADO DE BIOQUIMICA
Benjamín Harrow -1946.

REVISTA JUVENTUD MEDICA
Que es nuevo en Quimioterapia del Cáncer?
Dr. Carlos Escobar - enero, febrero 1964.

THE YEAR BOOK OF CANCER 1962-63
Randolph Lee Clark y Russell W. Cumley

QUIMICA ELEMENTAL MODERNA (Parte Orgánica)
Santiago A. Celsi y Alberto D. Iacobucci.

EXTRACTS FROM LITERATURE ON ENDOXANASTA - Volumen 2.

VITAMINAS
Revista Abbot, Mayo 1961.

FUNDAMENTALS OF RADIOBIOLOGY
Z. M. Bacq y Peter Alexander -1955.

HORMONOTERAPIA EN GINECOLOGIA, FUNDAMENTOS Y PRACTICA - Dr. Joachim Ufer, 1960.

## BLIOGRAFIA (2)


.- TRATADO DE GINECOLOGIA
Edmund R. Novak y Geogeanna Seegar Jones -1962

.- REVISTA BAYER DE INFORMACION TERAPEUTICA, 1960, Pag. 80-86.
Indicaciones actuales para establecer quimioterapia anticancerosa. Dr. Gerard Domagk.

.- CIRCULACION EXTRACORPOREA SELECTIVA EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES MALIGNOS
Tesis: Dr. Arnoldo J. Mc.Donald Kanter - 1962.

.- REVISTA DEL COLEGIO MEDICO- VolVII, Num,2 junio 1961.
Dr. Julio de León y Arnoldo J. Mc. Donald K.
Circulación extracorporea selectiva y quimioterapia - masiva en el tratamiento del Cáncer.

.- CANCER: DIAGNOSTICO, PRONOSTICO Y TRATAMIENTO
Regato y Ackerman - 1961.

.- CLINICAL DATA SHEET 5-FLUORACIL (RO 2- - 9757)
Department of Clinical Investigation
Hoffman-La Roche Laboratories

- HONVAN (Sr-52-ASTA).
Asta Werke A.G. Laboratories

## BLIOGRAFIA (3)


.- POSIBILIDADES Y ACTUALES RESULTADOS CON EL EMPLEO DE TRENIMON EN LOS TUMORES - MALIGNOS DEL TERRITORIO MAXILO-FACIAL
B. Spiessl. "Symposien Aktueller Therapeutischer-Problemes". Cuaderno 3- pags. 210-221.

- TRENIMON
Folleto Bayer

- VELBE
Folleto publicado para el Cuerpo Médico por Eli Lilly and Co.

- CANCER CONTROL THROUGH CHEMOTHERAPY
Medical Advisory Department. Lederle Laboratories

- VADEMECUM INTERNACIONAL CURDAC -1961.

VADEMECUM CIBA -1963-

MEDICINA INTERNA
Robert P. Mc. Combs -1958.