

Antineoplásicos antimetabolitos

El concepto farmacológico de antimetabolito consiste en administrar sustancias muy parecidas a las que fisiológicamente participan en procesos celulares esenciales, pero con propiedades químicas lo suficientemente diferentes como para que sean detectables por los mecanismos celulares y, de esta manera, provocar el bloqueo de dichos procesos hasta un grado en que el deterioro de la maquinaria celular conduzca por sí mismo a la apoptosis de la célula.

Una de las dianas más evidentes para estos productos son los procesos de síntesis de los componentes, reparación y duplicación del ADN. Este tipo de antineoplásicos se emplean preferentemente en cuadros neoplásicos caracterizados por una alta tasa de proliferación celular, particularmente de aquellos tipos celulares que duplican su material genético por vía de la síntesis *de novo* de los nucleótidos. El efecto antiproliferativo inespecífico de estos fármacos se traduce en **efectos adversos** sobre tejidos y órganos que fisiológicamente presentan altas tasas de reposición celular. Así, su perfil de seguridad se caracteriza por una importante toxicidad hematológica, principalmente mielotoxicidad, anemia y trombocitopenia.

ANÁLOGOS DE BASES NUCLEICAS

– **Análogos de bases purínicas:** entre los análogos de bases purínicas encontramos los no nucleosídicos y los nucleosídicos que incluyen

un resto glucídico. Las **estructuras no nucleosídicas** constituyen la forma más sencilla de los antimetabolitos de las bases purínicas y actualmente sólo permanece en uso la **mercaptapurina**. Dentro de los **antimetabolitos purínicos nucleosídicos** es donde se han conseguido los avances más interesantes del grupo. Los representantes actuales de este grupo son: **cladribina, clofarabina, fludarabina y nelarabina**.

– **Análogos de bases pirimidínicas:** tanto la uridina como la citidina han sido utilizadas como modelos moleculares para el desarrollo de derivados con propiedades antineoplásicas. Entre los **antimetabolitos uridínicos**, el más ampliamente empleado en clínica es el **fluorouracilo**, y a él se unen **tegafur** y **trifluridina**. Dentro de los **antimetabolitos citidínicos** se encuentran: **citarabina, azacitidina, decitabina, capecitabina y gemcitabina**.

– **Mecanismos de acción y de resistencia a antimetabolitos de bases pirimidínicas.**

• El **fluorouracilo** es un pro-fármaco. En el interior celular, es transformado en **5-FdUMP** que es su forma activa. Éste actúa como un falso sustrato de la timidilato sintasa impidiendo la síntesis de ADN. Su actividad citotóxica puede ser incrementada con la administración de algunos cofactores, como el ácido folínico, que prolonga la inhibición del enzima. El principal **mecanismo de resistencia** al fluorouracilo

consiste en el aumento de actividad de la timidilato sintasa.

- **Tegafur** se transforma en fluorouracilo por acción de la enzima timidina fosforilasa, que se encuentra en concentraciones más altas en los tejidos tumorales que en los sanos.
- **Trifluridina** es un antimetabolito de la base desoxitimidina que, al incorporarse en lugar de ésta a la cadena de ADN celular, provoca la formación de cadenas anómalas de ADN. La trifluridina es rápidamente inactivada por la timidina fosforilasa. Para mantener niveles adecuados del antineoplásico se ha formulado en un medicamento con un inhibidor de esta enzima, el **tipiracilo**. Posee, además, actividad antiviral sobre el *Herpes simplex*, tipos 1 y 2.
- **Citarabina** es convertida en el citoplasma en la forma trifosfatada (**Ara-CTP**), que interfiere con la síntesis de ADN, al bloquear la ADN polimerasa como consecuencia del proceso competitivo con 2'-desoxicitidina-trifosfato que es el sustrato natural. Además, puede incorporarse al ADN y al ARN originando un marcado enlentecimiento en la elongación de la cadena y un defecto en la incorporación de nuevos fragmentos de ADN sintetizados. Entre sus **mecanismos de resistencia** destacan el déficit de desoxicitidina cinasa y el incremento de actividad de la histidina trifosfosintasa.
- **Azacitidina** tiene un mecanismo de acción múltiple, inhibiendo el proceso de metilación del ADN y otros efectos inhibitorios sobre ADN y

ARN, así como sobre la síntesis de proteínas. La forma trifosforilada es la forma activa. Azacitidina inhibe competitivamente la uridina cinasa, responsable de la fosforilación de las bases uridina y citidina, y la orotidilato descarboxilasa, clave en la síntesis *de novo* de bases pirimidínicas. Los **mecanismos de resistencia** celular a azacitidina consisten en la reducción de la eficacia de los mecanismos de transporte de azacitidina a través de la membrana celular y en alteraciones en la estructura de la uridina cinasa.

- **Decitabina** es fosforilada en el citoplasma por la desoxicitidina cinasa hasta producir el derivado trifosfatado, que compete, desplazándola, con la citosina en la pareja citosina-guanosina dinucleótido del ADN. Una vez intercalada en la cadena de ADN, se une de forma estable a la enzima ADN metiltransferasa que queda bloqueada y no puede catalizar las reacciones de metilación a las bases nucleicas características de las células indiferenciadas de la leucemia mieloide aguda. Al disminuir la capacidad metiladora, algunos de los genes silenciados por las mutaciones propias de la leucemia mieloide vuelven a expresarse y puede inducir su diferenciación normal. Asimismo, la decitabina puede facilitar la recuperación de la expresión de genes implicados en la inmunogenicidad y en el reconocimiento inmune de las células tumorales y puede dar lugar a la formación de complejos de ADN metiltransferasa y ADN

poniendo en marcha los mecanismos de apoptosis.

- **Capecitabina** es un precursor del fluorouracilo, en cuya conversión participa la timidina fosforilasa, que se encuentra en niveles más altos en tejidos tumorales.
- **Gemcitabina** es un antimetabolito difluorado de la citosina, que tiene la capacidad de incorporarse a una cadena de ADN en replicación, inhibiendo así su síntesis. Además, potencia a varias enzimas inhibitoras de la replicación del ADN (ribonucleótido reductasa o deoxicitidina cinasa). La forma trifosfato es el metabolito activo.

ANÁLOGOS DE ÁCIDO FÓLICO

El ácido fólico es indispensable para la síntesis de ADN, pues un déficit de su actividad compromete críticamente la síntesis o el reciclado natural de las bases nucleicas. La forma biológicamente activa del ácido fólico o folato es el tetrahidrofolato. Los análogos del ácido fólico utilizados en terapéutica son: **metotrexato**, **raltitrexed** y **pemetrexed**.

- **Metotrexato**: es un análogo de ácido fólico que inhibe selectivamente la dihidrofolato reductasa al competir con el dihidrofolato, con más afinidad por la enzima que el propio sustrato natural. Otros mecanismos potencialmente implicados en la citotoxicidad del metotrexato son: la

poliglutamización del metotrexato que le proporciona mayor afinidad sobre la dihidrofolato reductasa y la posibilidad de inhibir otras enzimas dependientes de folatos como la timidilato sintasa. El desarrollo de resistencia tumoral puede deberse a la amplificación del gen de la dihidrofolato reductasa, a un aumento de la expresión de ésta, a alteraciones en el transporte intracelular del metotrexato y a la disminución de la poliglutamización.

- **Pemetrexed**: es un antineoplásico análogo del metotrexato que actúa como un antimetabolito del ácido fólico, bloqueando todas las enzimas para las que el ácido fólico es un cofactor necesario como son: timidilato sintasa, dihidrofolato reductasa y glicinamida ribonucleótido formiltransferasa, todas ellas esenciales en los procesos de síntesis *de novo* de la timidina y de los nucleótidos de tipo purínico. En el interior de las células se le incorporan varios restos de glutamato por la acción de la folilpoliglutamato sintasa. Este proceso parece transcurrir más rápidamente en las células neoplásicas que en las normales. En esta forma puede ser retenido durante largos periodos dentro de la célula y de inhibir de forma más eficaz las enzimas que el propio pemetrexed libre.
- **Raltitrexed**: es un análogo de metotrexato con características farmacológicas muy similares.

INFORMACIÓN DE INTERÉS

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES (CENTRO DE ATENCIÓN COLEGIAL)		
cac@redfarma.org	902 460 902 / 91 431 26 89	L-J: 9:00-14:00 / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h
LÍNEA DIRECTA DEL PNFC ⁽¹⁾		
pnfc@redfarma.org / tutoriafc@redfarma.org	91 432 81 02	L-V: 9:00-14:30 h
SECRETARÍA TÉCNICA ADMINISTRATIVA ⁽²⁾		
secretariatecnicacgcof@redfarma.org	91 432 41 00 / Fax 91 432 81 00	L-J: 9:00-14:00 / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h

⁽¹⁾ Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

⁽²⁾ Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

DIRECCIONES DE INTERÉS

CUESTIONARIOS / SUGERENCIAS	CGCOF / PNFC: C/ Villanueva, 11, 7.º - 28001 Madrid
SECCIÓN DE FORMACIÓN EN PORTALFARMA	http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada
PLATAFORMA DE FORMACIÓN ON LINE	https://formacion.nodofarma.es

CURSOS

CALENDARIO PREVISTO DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS			
Curso	Plazos de Inscripción	Inicio	Cierre
<i>Uso racional de antibióticos y gestión de residuos</i>	Hasta 9/1/18	1/2018	3/2018
<i>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos</i>	Hasta 12/3/18	19/3/18	21/9/18
<i>Trastornos oncológicos</i>	Cerrado	12/6/17	18/3/18
<i>Trastornos oncológicos (2ª ed.)</i>	Cerrado	18/9/17	18/3/18
<i>Buenas prácticas de distribución de medicamentos y principios activos (4ª ed.)</i>	Cerrado	16/10/17	18/12/17
<i>Farmacia asistencial y salud ocular (2ª ed.)</i>	Cerrado	16/10/17	18/12/17

ACREDITACIÓN DE LOS CURSOS DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA	Créditos asignados (*)
<i>Trastornos infecciosos y parasitarios</i>	12,5
<i>Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos y Principios Activos</i>	8
<i>Trastornos oncológicos</i>	Pendiente
<i>Farmacia Asistencial y Salud Ocular</i>	Pendiente
<i>Uso racional de antibióticos y gestión de residuos</i>	Pendiente

(*) Acreditados por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.