



USO DE CISPLATINO Y DERIVADOS DE PLATINO EN QUIMIOTERAPIA



Alumna: Marta Rodríguez Gómez

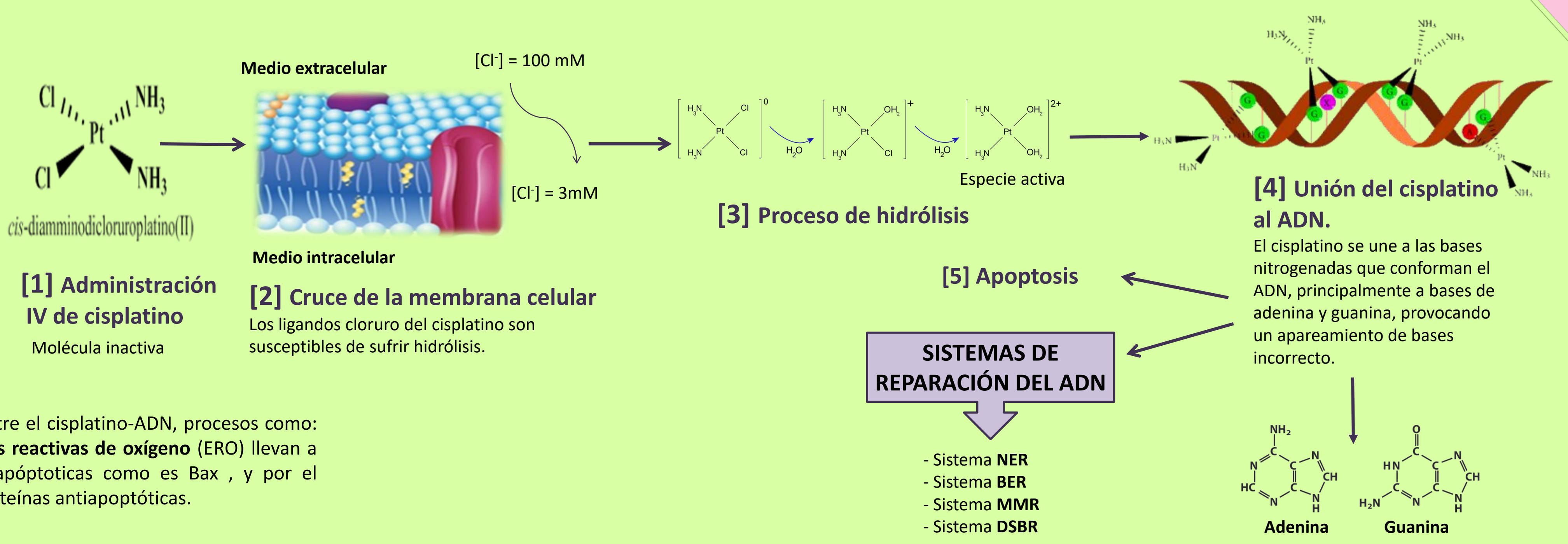
INTRODUCCIÓN

El cisplatino es un importante agente antitumoral. Fue descubierto en 1845, pero su uso en clínica no se produjo hasta finales de 1970.

Se emplea en diferentes tipos de neoplasias, así como de tumores sólidos: cáncer de vejiga, cuello, cabeza, ovario, cervical y pulmón entre otros.

El mecanismo de acción del cisplatino por el cual induce la apoptosis, se muestra en el siguiente esquema:

Además de la formación de **aductos** entre el cisplatino-ADN, procesos como: la **inflamación** o generación de **especies reactivas de oxígeno** (ERO) llevan a la activación de ciertas proteínas proapoptóticas como es Bax, y por el contrario se produce la inhibición de proteínas antiapoptóticas.



OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo, es conocer los mecanismos por el cual el cisplatino induce daño renal, así como la aparición de resistencias al tratamiento. Y por último, mostrar alternativas farmacéuticas al uso de cisplatino.

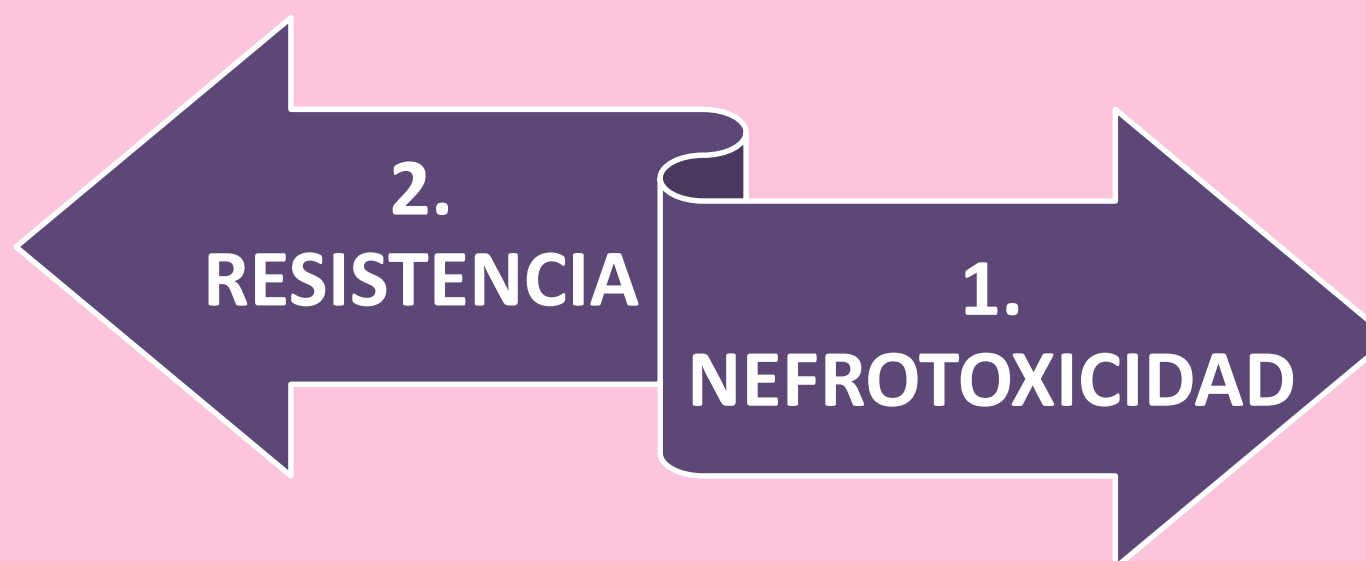
METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de información, basada en artículos científicos publicados en los últimos 10 años, obtenidos de: Pubmed, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Así como Tesis Doctorales en la base de datos TESEO.

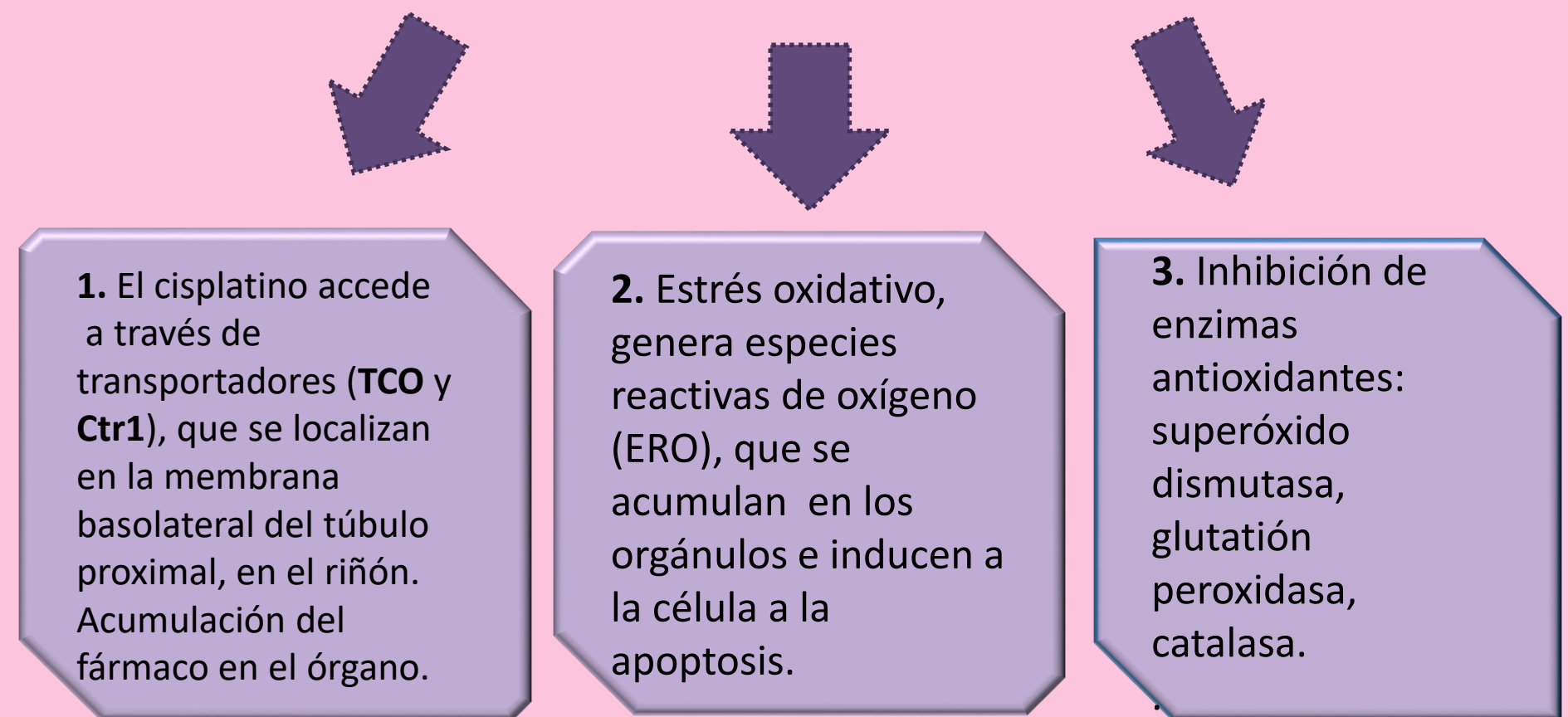
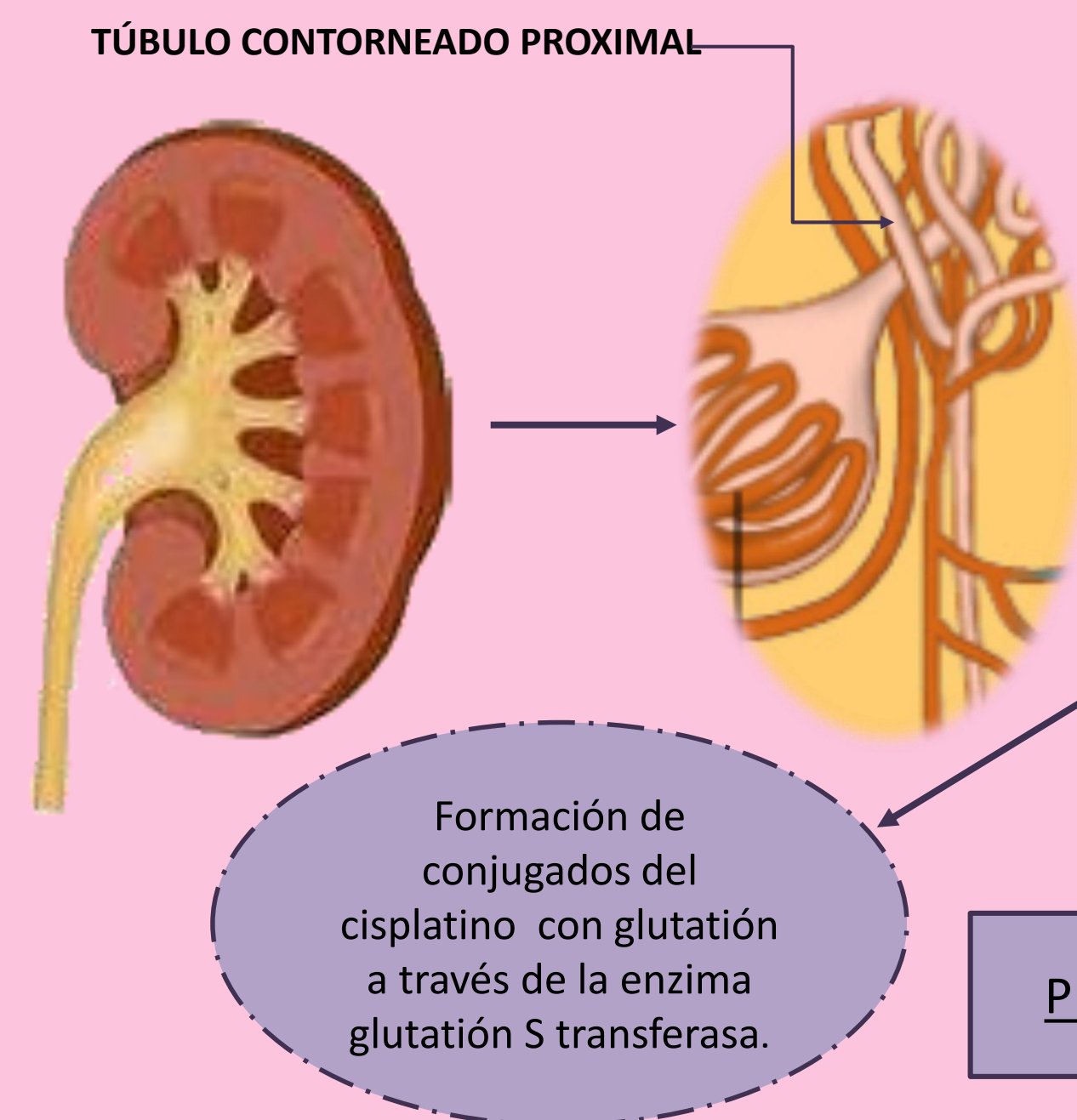
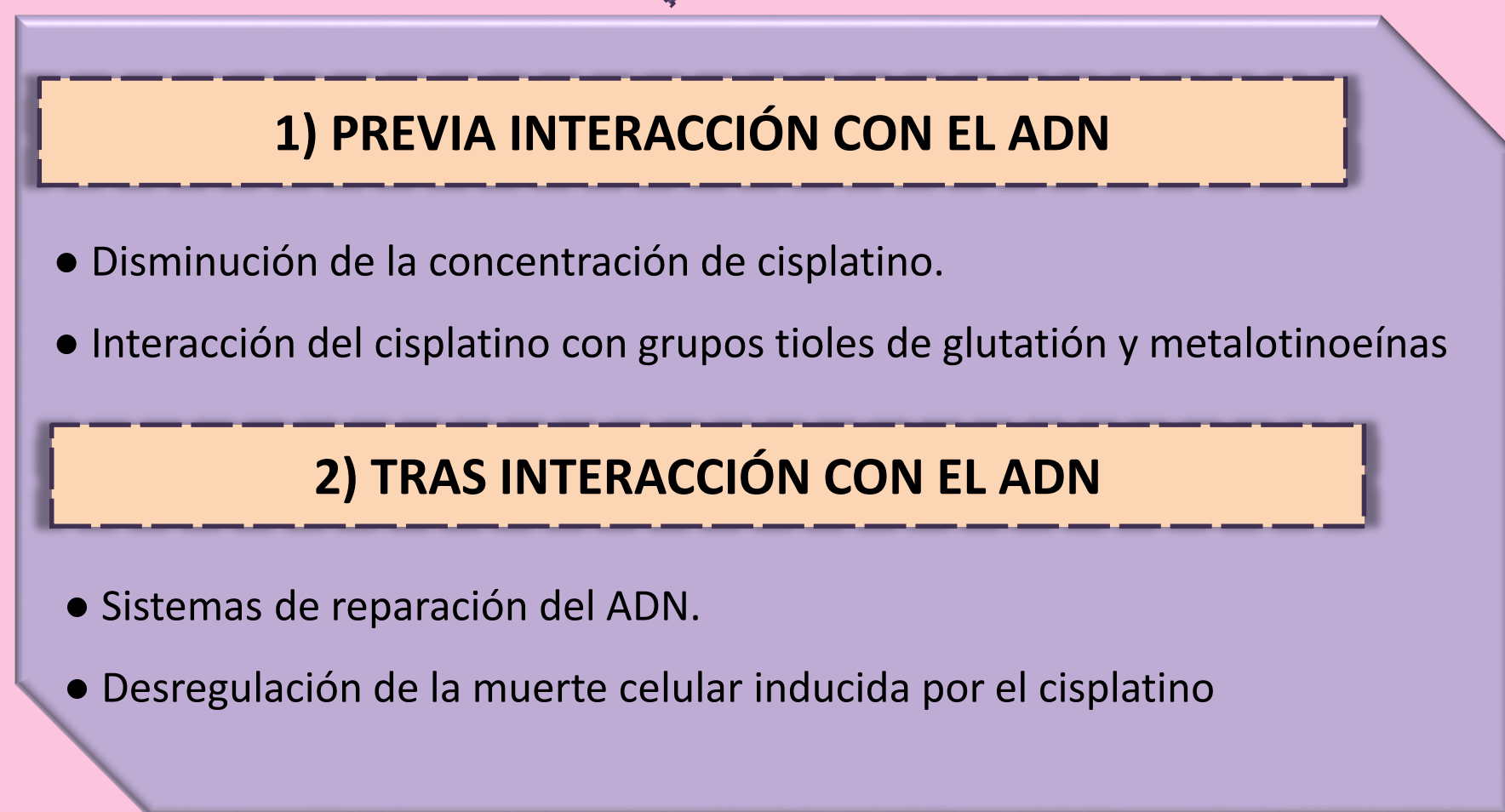
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A pesar de que el cisplatino tiene un amplio uso como agente antitumoral en diferentes cánceres, presenta dos grandes desventajas: nefrotoxicidad y resistencia al tratamiento, que en determinadas ocasiones, supone un cese de su uso.

Mecanismo a través del cual, el tratamiento con cualquier fármaco es ineficaz. Las resistencias pueden ser:
- **Adquirida**: al inicio del tratamiento es eficaz, pero a lo largo del tiempo se pierde.
- **Intrínseca**: lo presenta el tumor antes de iniciar cualquier tratamiento.
Los mecanismos de resistencia inducidos por el cisplatino pueden ser:



Proceso por el que tiene lugar la afectación del riñón, por **tóxicos** de origen **químico** o **natural**, actuando de forma directa o a través de metabolitos. Se puede originar desde las diferentes vías de administración. Como consecuencia, pueden producir una insuficiencia renal, pérdida funcional de la capacidad de filtración renal.



3. ALTERNATIVAS FARMACEÚTICAS AL USO DE CISPLATINO

DERIVADOS DE PLATINO (II)

- Geometría plano-cuadrada
- Índice de coordinación IV
- Más reactivos

CARBOPLATINO	- Más resistente a la hidrólisis - Menor nefrotoxicidad - Efecto secundario: mielosupresión	
OXALIPLATINO	- Mayor citotoxicidad e inhibición de síntesis de ADN - Activo contra líneas resistentes al cisplatino - Efecto secundario: Neuropatía en tratamientos prolongados	
LOBAPLATINO	- Aprobado su uso en China - Menor reactividad y toxicidad - Efecto secundario: trombocitopenia - Tratamiento de leucemia mieloide crónica y cáncer de pulmón	
NEDAPLATINO	- Aprobado su uso en Japón - Menor nefrotoxicidad - Efecto secundario: mielosupresión - Tratamiento de cáncer: de vejiga, ovario, cabeza y cuello	
HEPTAPLATINO	- Aprobado su uso en Corea del Sur - Mayor resistencia a los procesos de hidrólisis - Activo contra líneas resistentes al cisplatino - Efecto secundario: mielosupresión, hepatotoxicidad - Tratamiento del cáncer gástrico	
PICOPLATINO	- Estudio de fase III - Futuro uso para cánceres resistentes a cisplatino	

DERIVADO DE PLATINO (IV)

- Geometría octaédrica
- Índice de coordinación VI
- Menor actividad

SATRAPLATINO	- Estudio fase III - Mayor lipofilia y estabilidad / Administración oral - Activo frente a tratamientos resistentes a cisplatino - Tratamiento de cáncer de próstata refractario	
---------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

PROCESOS LLEVADOS A CABO ANTE UN TRATAMIENTO CON CISPLATINO

- 1. DETERMINACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL**
 - Tasa de **filtración glomerular**
 - Niveles de **urea**
 - Niveles de **creatinina**
 - Niveles de **electrolitos**
- 2. TRATAMIENTO DE HIDRATACIÓN** → 2-3 litros de solución glucosalina
- 3. TERAPIA COMBINADA**
 - **Inhibidores de Topoisomerasa II**: doxorubicina
 - **Mostazas nitrogenadas**: melfalán, ciclofosfamida
 - **Antimetabolitos**: 5- fluorocilo, metotrexato
 - **Alcaloides de la vinca**: vinblastina, vinorelbina
 - **Taxoles**: paclitaxel
- 4. TERAPIA ALTERNATIVA** → Amifostina (profármaco)

CONCLUSIÓN

Los tratamientos quimioterápicos, son tratamientos individualizados, característico de cada paciente, puesto que no todos los organismos responden igual a un determinado fármaco.

En este trabajo se puede observar que no existe la presencia de un fármaco "estrella" puesto que ninguno es libre de efectos secundarios, de presentar una eficacia del 100%, así como de la aparición de resistencias.

Por ello al comenzar un tratamiento es necesario conocer determinados factores del individuo, para así determinar que fármaco sería de elección para cada situación.

BIBLIOGRAFÍA

- Moreno-Gordaliza E. *Estrategias Bioanalíticas para Estudios Metalómicos en tratamientos con Cisplatino*. Tesis doctoral. Universidad Complutense; **2012**.
- Dasari S, Tchounwou, P.B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanism of action. *Eur J Pharmacol*. **2014**;0:364-378.
- Rodríguez-García M^a.E. Papel de p-38 MAPK en el proceso de apoptosis inducido por cisplatino en células epiteliales del túbulo renal. Tesis doctoral. Universidad Complutense; **2009**.
- Del solar-Fernández V. Síntesis, Actividad catalítica y evaluación biológica de nuevos compuestos de Pt (II) y Pt(IV). Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. **2012**.
- Hanigan M, Devarajan P. Cisplatin nephrotoxicity molecular mechanism. *Cancer Ther*. **2003**; 1: 47-61.
- Marullo R, Werner E, Degtyareva N, Moore B, Altavilla G, Ramalingam S, Doetsch P. Cisplatin induces a mitochondrial-ROS response that contributes to cytotoxicity depending on mitochondrial redox status and bioenergetic functions. *Ploos One*. **2013**; 8 (11).