



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

Uso de cisplatino y derivados de platino en quimioterapia

Autor: Rodríguez-Gómez M.

Tutor: García-Fontecha A.

Convocatoria: Febrero

ÍNDICE

Resumen	3
Introducción	4
Descripción	5
Mecanismo de acción	5
Objetivos	8
Metodología	8
Resultados y discusión	9
Nefrotoxicidad	9
Resistencia al cisplatino	11
Derivados de platino	13
Conclusión	17
Bibliografía	18

RESUMEN

La molécula inorgánica (*cis*-diamminodichloruroplatino (II), *cis*-[PtCl₂(NH)₃]), conocida por el nombre de cisplatino, tiene gran importancia en clínica por su uso como agente antitumoral.

Se sintetizó en 1845, pero no fue hasta alrededor de los 70 cuando fue aprobado, para su uso en el tratamiento de diferentes neoplasias así como tumores sólidos.

El cisplatino se emplea en diferentes tipos de cáncer como es el cáncer de ovario, cáncer de pulmón microcítico y no microcítico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga entre otros.

A pesar de todas sus aplicaciones, el cisplatino presenta dos grandes desventajas:

Por un lado, la acción tóxica ejercida sobre el riñón, responsable de la nefrotoxicidad dependiente de dosis en los pacientes tratados con cisplatino en los primeros ciclos.

Y en segundo lugar, la aparición de resistencias al tratamiento.

Por ello, se empezaron a desarrollar nuevos fármacos derivados de platino, dos se encuentran comercializados mundialmente, mientras que la mayoría se encuentra aún en estudios clínicos, cuyo objetivo recae en disminuir o anular la acción tóxica sobre el riñón y evitar la aparición de resistencias al tratamiento.

Palabras clave: Cisplatino, mecanismo de acción, efectos secundarios, nefrotoxicidad, resistencia, derivados de platino.

ABSTRACT

The inorganic molecule (*cis*-diamminedichlorureplatinum (II), *cis*-[PtCl₂(NH)₃]), also known as cisplatin has a great clinic relevance because of his use as an antitumor. It was synthesized in 1845 but or wasn't until 70s that was authorized for its use on the treatments of neoplasms and solid tumors.

Cisplatin is used as a cytotoxic for many different kinds of cancer such as lung cancer or bladder cancer among others.

Despite of its many uses, cisplatin has two main disadvantages:

The First one it's the toxic action that cisplatin cause to the kidney.

And the second one is that the patients became resistance after time.

For that reason, the research for some derivate of the platinum started. Currently there are two of them that are used worldwide but the rest are mostly under investigation.

The main goal of the research is to find one free of the toxic and resistance action that cisplatin causes.

Key words: Cisplatin, nephrotoxicity, mechanisms of action, secondary effects, resistance, derived of platinum.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El cisplatino (según el libro rojo de la IUPAC 2005, *cis*-diamminodicloruroplatino (II), *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂]) desde el punto de vista de la química inorgánica, concretamente desde la química de la coordinación, es un complejo de coordinación, en el que el átomo metálico central es el platino (II) rodeado de dos ligandos aniónicos (Cl⁻, cloruro) y dos ligandos neutros (NH₃, amoníaco). El índice de coordinación de este complejo es 4 y la geometría que adopta es planocuadrada. Es importante la disposición espacial en la que se encuentran dichos ligandos, dado que según la conformación se modifican sus propiedades (la conformación *trans* carece de actividad).

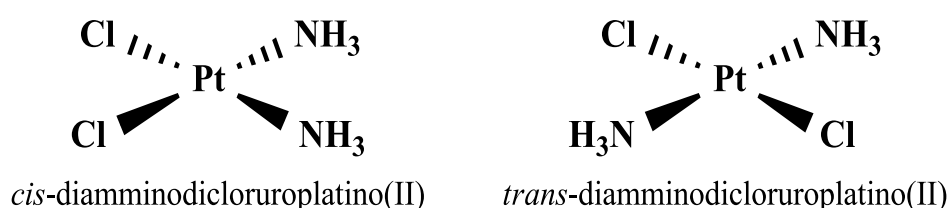


Figura 1: Estructura de los isómeros geométricos *cis* y *trans*-diamminodicloruroplatino(II).¹

El cisplatino se sintetizó por primera vez en 1845 por Peryone, más adelante, Alfred Werner elucidó por primera vez su estructura química en 1893. Las investigaciones fueron sucesivas hasta 1960, cuando Rosenberg junto con la universidad de Michigan descubrieron una de las principales propiedades del cisplatino: la inhibición de la división celular en bacterias de *Escherichia coli*.^{1,2} El experimento se basaba en la aplicación de radiaciones electromagnéticas a bacterias y células eucariotas para investigar así el efecto del campo eléctrico y magnético bipolar en la división celular. Al aplicar la corriente eléctrica se observó que se producía una inhibición de la división celular en la bacteria, y que ese proceso no se debía a la aplicación del campo eléctrico sino a los electrodos utilizados, que eran electrodos de platino, este hecho hizo pensar en el uso del cisplatino como un agente antitumoral.³

Debido a esto el cisplatino comenzó a utilizarse en clínica a finales de los 70, en el tratamiento de ciertos tumores sólidos. Los tumores, se caracterizan principalmente por un aumento incontrolado de la proliferación celular, por lo que el ácido desoxirribonucleico (ADN) suele ser la diana de este tipo de fármacos. Además, suelen encontrarse en zonas en las cuales existe una baja concentración de oxígeno (hipóxico) respecto a la concentración de oxígeno en tejidos normales, por tanto, los tumores se caracterizan por presentar un medio reductor, lo que complica el tratamiento con quimioterapia y radioterapia.

Por ello es importante el descubrimiento en concreto del cisplatino, empleado como agente antineoplásico. El cisplatino se caracteriza por ser un complejo neutro, es decir no tiene la capacidad de reaccionar, por lo que se dirige a la zona donde se localiza el tumor sin sufrir

una previa reducción. Una vez que el cisplatino se encuentra en la zona tumoral se metaboliza en el interior celular, resultando un compuesto citotóxico.³

El cisplatino, se emplea en los siguientes tipos de tumores:

Cáncer epitelial de vejiga, cáncer de ovario epitelial u germinal, cáncer de testículo, cáncer de cabeza, cuello, cáncer de pulmón microcítico y no microcítico, melanoma maligno, así como en cáncer cervical.⁴

- Mecanismo de acción del Cisplatino

Su mecanismo de acción aunque no se encuentra elucidado por completo, se cree que está basado principalmente en su estructura, formando enlaces covalentes coordinativos con el ADN, en concreto con las bases nitrogenadas que lo constituyen. (Figura 2, paso [4])

El ADN es un ácido nucleico, formado por polinucleótidos, donde cada nucleótido está formado por una base nitrogenada, un azúcar y un grupo fosfato, adoptando una estructura de doble hélice enrollada sobre sí misma, donde se establecen enlaces de hidrógeno entre las bases nitrogenadas de cadenas opuestas. Siempre se establece una interacción entre una purina (adenina (A) o guanina (G)) y una pirimidina (citosina (C) y timina (T)).⁵ Los enlaces covalentes formados entre el cisplatino- base nitrogenada suelen ser normalmente intracatenarios, dentro de la misma cadena, aunque también se producen entre distintas hebras de ADN, a este tipo de enlace se le denomina intercatenarios.

Una vez administrado el cisplatino, parte de su concentración accede al interior celular a través de distintos transportadores, accediendo al núcleo, donde ejercerá su acción citotóxica.

En esta zona la concentración de cloro desciende, aproximadamente hasta los 4-10 mM, con respecto a los 100 mM que existe en el fluido extracelular.⁶ Este hecho provoca que los dos átomos de cloro del cisplatino, sean susceptibles de sufrir hidrólisis y ser intercambiados por grupos hidroxilo (-OH) que provienen de las moléculas de agua existentes en los compartimentos celulares. (Figura 2, paso [2])

El primer ataque de la molécula de agua al cisplatino libera el ligando cloruro (Cl⁻), y el intermedio formado recibe el nombre de monoacu, (figura 2, paso [3.2]) como el cisplatino presenta dos ligandos cloruro, se produce un segundo ataque al otro ligando, generando el intermedio diacu.⁷ (Figura 2, paso [3.3])

Una vez formada la especie activa, la cual presenta dos cargas positivas, el catión [Pt(NH₃)₂(OH)₂]⁺² debido al proceso de hidrólisis, es atraída por los grupos fosfato, que forman parte de las cadenas de ADN, provocando una aproximación en el espacio de la especie activa y las bases nitrogenadas que componen el ADN, esta aproximación facilita la interacción entre el cisplatino y la base nitrogenada correspondiente.

El ataque más común, se lleva a cabo por el nitrógeno 7 de la guanina, actúa como nucleófilo interaccionando con el grupo OH⁺ y por el cual se elimina una molécula de agua por cada ataque.

Este tipo de reacciones originan la formación de enlaces covalentes con las bases nitrogenadas del ADN, las reacciones más comunes que tienen lugar, son con bases de guanina y adensi-

na. El proceso tiene como fin, la inhibición de la replicación y transcripción ocasionando roturas en ciertas zonas de la cadena de ADN, que llevan a equivocaciones en la codificación, y por tanto, a la apoptosis. (Figura 2, paso [5]).

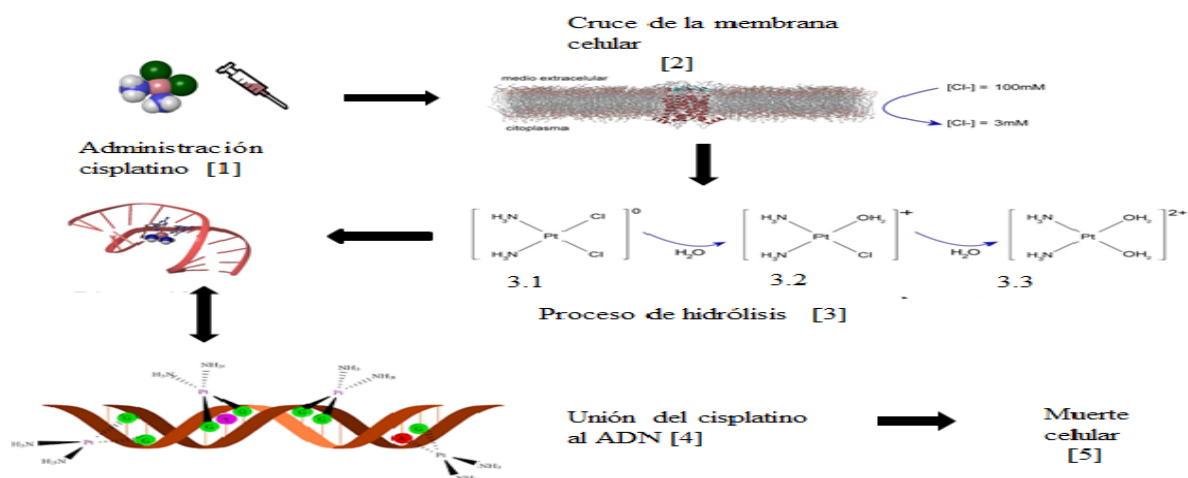


Figura 2: Mecanismo de acción del cisplatino a través del cual induce la apoptosis.

Es importante destacar, que el propio ADN tiene varios sistemas de reparación de lesiones, que se encargan principalmente de realizar un corte en la hebra de ADN que se encuentra defectuosa, seguido de un empalme con la inserción de las bases correspondientes y por último la unión con la otra cadena. Los sistemas de reparación del ADN son:

- Del inglés Nucleotide Excision Repair a partir de ahora NER: Repara daños originados en el ADN debido a mutaciones, quimioterapia, radiaciones ultravioleta (UV).⁸
- Del inglés Mismatch Repair a partir de ahora MMR : Corrige las bases desapareadas por causas como daño espontáneo, desaminación de bases, oxidación, metilación, así como los daños originados durante el proceso de replicación.⁸
- Del inglés Base Excision Repair a partir de ahora BER: Corrige daños oxidativos, derivados de la alquilación celular y despurinizaciones espontáneas. Tiene función protectora, utilizada por las células contra daños y pérdidas de bases, que generan sitios apurínicos o apirimidínicos, pudiendo tener un efecto citotóxico sino se reparan adecuadamente, ya que se produce una inhibición de la replicación o transcripción celular.⁸
- Del inglés Double-Strand Breaks a partir de ahora DSBR: Este sistema es bastante importante, debido a que cualquier daño producido en la doble cadena ADN tiene gran repercusión provocando una inestabilidad genómica así como pérdida de material genético. Por ejemplo, si se produce la inactivación de un gen esencial, puede inducir la muerte celular por apoptosis.

Algunos de estos sistemas van a tener implicación en la aparición de resistencias al tratamiento con cisplatino, y por el contrario a la sensibilidad de la acción citotóxica llevada a cabo por el antineoplásico. Por este motivo, el cisplatino ejercerá su acción citotóxica, induciendo a la apoptosis celular, en aquellas células tumorales donde la actividad de estos mecanismos se encuentre comprometida.⁹

Otro aspecto que tiene cierto interés del mecanismo de acción del cisplatino, por el cual induce uno de los principales efectos secundarios, es la presencia de especies reactivas de oxígeno (ERO), generadas por procesos como es el estrés oxidativo. Estas especies están formadas por radicales como: radical hidroxilo ($\text{OH}\cdot$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), anión superóxido ($\text{O}_2\cdot^-$), peróxidos lipídicos (ROOH) o el peroxinitrito ($\text{O}=\text{NOO}^-$). Los radicales terminan acumulándose en los orgánulos celulares e inducen la apoptosis.

Estas especies son productos del metabolismo normal celular, el problema recae cuando existen concentraciones elevadas de ERO, además que la propia existencia de Pt(II) permite unirse a diferentes moléculas a través de grupos químicos como el tiol (-SH), siendo el caso del oligopéptido glutatión (GSH), quién se encarga de mantener el estado redox en el interior celular, es el principal mecanismo para combatir el estrés oxidativo, produciéndose una alteración del potencial de membrana mitocondrial de los orgánulos celulares, que lleva a una reducción incompleta del O_2 en la cadena respiratoria. En condiciones normales la reducción de oxígeno en la cadena respiratoria generaría peróxido de hidrógeno, el cual es poco reactivo, pero en esta situación tiene lugar la formación de anión superóxido ($\text{O}_2\cdot^-$), aunque no es muy reactivo puede transformarse en otras especies mucho más reactivas, que tienen como fin la alteración de la cadena respiratoria y la apoptosis.^{10,11}

La formación tanto de aductos (enlaces covalentes entre cisplatino-base nitrogenada) con el ADN, como la generación de especies reactivas de oxígeno a través del estrés oxidativo, o procesos como la inflamación, llevan a la activación de diferentes proteínas relacionadas con la muerte celular, una de las proteínas implicadas recibe el nombre de p53, conocida como agente supresor de tumores, también tiene lugar la activación de proteínas que activan los procesos de apoptosis, recibiendo el nombre de proteínas proapoptóticas, como es Bax y disminuye la concentración de las proteínas que se encargan de inhibir el proceso de muerte celular, conocidas por el nombre de proteínas antiapoptóticas. A demás tiene lugar la activación de diferentes rutas celulares, al producirse un incremento de diversos mediadores como es el caso de las caspasas 3,6,9 o la proteína p38 de la vía del inglés Mitogen- Activated Protein Kinases a partir de ahora MAPKinasa.^{12,13}

Todas estas vías tienen como fin inducir la apoptosis en las células tumorales.

OBJETIVOS

El cáncer se encuentra dentro de las primeras causas de muerte a nivel mundial, dentro de todos los tipos de cánceres que hay, los que presentan una mayor mortalidad son: mama, pulmón, colon, hígado, estómago y esófago.

Los principales tratamientos para el cáncer se basan principalmente en radioterapia, quimioterapia o cirugía. Por ello es importante un diagnóstico precoz de la enfermedad, aumentando las probabilidades de supervivencia.¹⁴

En el ámbito de la quimioterapia, uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento de tumores, es el cisplatino, teniendo un elevado porcentaje de éxito en ciertos tumores sólidos. Sin embargo presenta ciertos inconvenientes que limitan su uso en la terapia contra el cáncer.

Por ello, el objetivo de este trabajo recae en la realización de una revisión bibliográfica acerca del cisplatino, como agente antineoplásico, y sobre todo, de la presencia de dos efectos originados por el uso del cisplatino, como es el daño ejercido a nivel renal, así como los mecanismos por los cuales aparecen resistencias a lo largo de un tratamiento con cisplatino.

Debido a esto, se han desarrollado alternativas terapéuticas, diferentes fármacos derivados de platino, a los que se le realizaron distintas modificaciones estructurales con el fin de disminuir o anular el daño renal y la aparición de resistencias.

METODOLOGÍA

Para la realización de la revisión bibliográfica, del uso del cisplatino en el tratamiento del cáncer, se han consultado diferentes bases de datos on-line de libre acceso, tales como: Pubmed y MedLine, con la finalidad de encontrar artículos que estén relacionados con el uso del cisplatino y derivados de platino como agentes quimioterápicos.

Para ello se han utilizado palabras clave en el buscador como: cisplatino, nefrotoxicidad, administración, alternativa, efectos adversos, resistencia, asociaciones, etc.

También se han buscado artículos a través de google académico, Web of Science, fichas técnicas en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), búsqueda de información en tesis doctorales (base de datos TESEO). De todos los artículos encontrados se hizo una selección de los considerados más recientes, utilizando revisiones a partir del año 2000 en adelante.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El cisplatino se administra mediante infusión venosa, puesto que no presenta biodisponibilidad oral (Figura 2, paso [1]). El intervalo de dosis administrado suele oscilar entre 40-100mg/m², dichas concentraciones se encuentran determinadas por el área superficial corporal de cada paciente, la concentración del cisplatino en el ciclo no debe ser superior de 120mg/m², si desea sobrepasar esta dosis, debe ser cumplimentado un informe detallado sobre este hecho.

Como cualquier fármaco presenta diferentes efectos adversos que pueden desarrollarse en los pacientes tratados. Algunos de los efectos adversos más comunes son los siguientes¹⁵:

- Náuseas y vómitos. Esto es característico de cualquier antineoplásico.
- Mielosupresión (disminución de la actividad de la médula ósea).
- Fiebre y aparición de flebitis, inflamación de las venas, en el lugar d inyección.
- Alteración del gusto y olfato.
- Neurotoxicidad: neuropatía periférica. Afectación de los nervios periféricos que componen el sistema nervioso, provocando por tanto, un defecto en la transmisión de la información entre el sistema nervioso y el resto del cuerpo, dependiendo del nervio afectado los síntomas varían.
- Ototoxicidad. La ototoxicidad es un efecto tóxico localizado en el oído. Consiste en perturbaciones transitorias o definitivas del función auditiva o vestibular. Las principales estructuras dañadas son cóclea y células vestibulares y el nervio acústico. Los síntomas suelen ser tinnitus o acúfenos (sensación de zumbido en el oído), vértigo, hipocausia y sordera.¹⁶

-Nefrotoxicidad del cisplatino

En este trabajo nos centraremos en el efecto tóxico ejercido en el riñón por el tratamiento con cisplatino. La nefrotoxicidad es un 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 en el riñón, se puede originar desde las diferentes vías de administración. Como consecuencia, pueden producir una insuficiencia renal, pérdida funcional de la capacidad de filtración renal, o necrosis renal.

Esto se debe a que la mayoría de los citostáticos alcanzan concentraciones elevadas en este órgano. En el caso del cisplatino, accede al túbulo renal proximal mediante el uso de un transportador específico, al ser sustrato del transportador de cationes orgánico (TCO), este transportador presenta tres subtipos, siendo el subtipo 1 la que se localiza en el hígado mientras que el subtipo 2 se encuentra en la membrana basolateral de los túbulos proximales renales. También es importante el papel que adquiere del inglés Cooper transporter a partir de ahora Ctr1 localizado en el riñón de los adultos, concretamente se expresa en las células de la membrana basolateral del túbulo proximal, encargado del mantenimiento de la homeostasis.

Varios estudios demostraron la acción que tenía el transportador de cobre. Observando la reducción de la nefrotoxicidad en aquellos pacientes que presentaban baja expresión de este transportador, relacionando por tanto el papel del transportador con la acumulación del antineoplásico en el riñón.¹⁷

El 60% de cisplatino administrado, es recuperado por los lisosomas de la membrana apical, contribuyendo al aumento de la concentración de cisplatino en las vesículas de las células epiteliales del túbulo renal proximal.¹⁸

Otro de los principales motivos por los que se produce nefrotoxicidad, se debe al estrés oxidativo, el cual genera especies reactivas de oxígeno que tienen una acción sobre lípidos, proteínas y material genético en la célula, esto sumado a la presencia del antineoplásico en la célula renal, el cual induce la actividad de las enzimas glucosa 6 -fosfato deshidrogenasa y de hexoquinasa, que tienen como acción incrementar la concentración de radicales libres.

Por el contrario el cisplatino inhibe la acción de las enzimas, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa, todas ellas son enzimas antioxidantes, encargadas de reducir los niveles de ERO y evitar así el daño celular.

Por otro lado, diferentes estudios han demostrado la acción directa del cisplatino sobre la activación de la familia de proteínas, del inglés B-cell leukemia/ lymphoma 2 a partir de ahora Bcl 2, tales proteínas son proapoptóticas, tratándose de proteínas como Bax y Bak en estudios en vivo de células tubulares.

La activación de esta ruta apoptótica conlleva a una alteración en la permeabilidad de la mitocondria, provocando una liberación de citocromo c, así como la activación de las caspasas 3 y 9 siendo las enzimas responsables de la apoptosis en las células.¹³

También, otros estudios realizados en ratas y ratones verifican que, la nefrotoxicidad inducida por la administración de cisplatino se debe a la formación de conjugados de éste con el glutatión catalizado por la enzima glutatión S transferasa. El conjugado accede al riñón y se escinde en dos residuos, uno de ácido glutámico y otro de cisteinil glicina, esta reacción es catalizada por la enzima gamma-glutamyl-transpeptidasa, localizada en la superficie de las células tubulares proximales. El residuo de cisteinil-glicina es metabolizado por aminopeptidasas, generando elevados residuos de cisteína que son nocivos para el riñón.¹⁵

Debido a este efecto tóxico ejercido en el riñón cuando se requiere empezar un tratamiento con cisplatino, se lleva a cabo:

1) Determinación de la función renal, puesto que es la vía por donde se elimina el antineoplásico. Se lleva a cabo la determinación de diferentes parámetros: tasa de filtración glomerular, niveles de urea y creatinina en sangre, niveles de electrolitos. No es recomendable la administración de cisplatino cuando los niveles de aclaramiento de creatinina sean < 55ml/min.

2) Tratamiento de hidratación antes y después del inicio del ciclo: consiste en la administración de 2-3 litros de una solución intravenosa apropiada, consiguiendo una excreción urinaria de 100ml /hora (se recomienda un volumen de 2.500ml/m²/24 horas). Si no se consigue mantener dicha diuresis, se aconseja la administración de un diurético osmótico tipo manitol.¹⁹

3) Terapia combinatoria: puede ser una alternativa a la hora de comenzar un tratamiento con cisplatino.

Consiste en la asociación de uno o dos fármacos con el cisplatino como tratamiento.

Este tipo de terapias tiene como fin, disminuir efectos adversos, como es este caso la nefrotoxicidad, también al administrar fármacos con diferente mecanismo de acción puede tener mayor eficacia a la hora de destruir a las células malignas y por tanto, disminuir la aparición de resistencias.²⁰

El cisplatino puede encontrarse asociado a los siguientes tipos de quimioterápicos para el tratamiento de diferentes cánceres:

- Inhibidores de la topoisomerasa II: Doxorubicina y etopósido entre otros.
- Mostazas nitrogenadas: Melfalán, ciclofosfamida.
- Antimetabolitos: 5-fluorouracilo, metotrexato.
- Derivados de la vinca: vinblastina, vinorelbina.
- Taxoles : paclitaxel

4) Terapia alternativa: La amifostina (ácido 2-(3- aminopropilamino)etilsulfanil fosfónico), es una molécula que su uso se encuentra aprobado en diferentes países, debido a su efecto protector. Es considerada como una alternativa para disminuir el efecto tóxico en el tratamiento de cisplatino.

La amifostina es un profármaco, una vez administrada es captada por las células, donde se hidroliza mediante unas enzimas denominadas, fosfatasa alcalinas, y tiene lugar la formación del metabolito activo citoprotector en forma de grupo tiol, que lo adquieren las células sanas, siendo capaz de discernir entre las células malignas.¹²

Ésta selectividad en el proceso de protección se debe a que las células sanas producen más fosfatasa alcalinas que las células tumorales. Además en las zonas tumorales, el pH del medio se encuentra reducido, siendo un inconveniente para la actividad de éstas enzimas.

-Resistencia al Cisplatino

Además de la nefrotoxicidad, otro inconveniente que presenta el cisplatino, es la aparición de resistencias durante el tratamiento.

Las resistencias en los tratamientos antitumorales pueden ser intrínsecas, es decir, que lo presenta el propio tumor antes de iniciar un tratamiento o tratarse de una resistencia adquirida, al inicio el tratamiento es eficaz, pero a lo largo del tiempo carece de eficacia terapéutica.

Estudios in vitro ponen de manifiesto distintos mecanismos por los que tiene lugar la presencia de resistencias al tratamiento con cisplatino. Los procesos por los cuales se generan resistencias son los siguientes: desintoxicación por glutatión o metalotioeínas, defectos en el gen p53, incremento del sistema de reparación del ADN, alteraciones en las vías de modulación de apoptosis y señales anti-apoptóticas.²¹

Estos procesos se clasifican en función de si ha tenido o no lugar la interacción entre el cisplatino y ADN.

1. Mecanismos de resistencia previa interacción cisplatino - ADN.

Como se ha comentado anteriormente, y haciendo referencia al a figura 2, una vez administrado el cisplatino este circula por el torrente sanguíneo hasta penetrar en el interior celular, para llevar a cabo su efecto citotóxico. Las resistencias pueden aparecer durante este proceso, debiéndose a los siguientes mecanismos:

• Disminución de la concentración del cisplatino

Para que el cisplatino pueda ejercer su acción en el núcleo del ADN, es necesario que exista en el interior celular una elevada concentración del antineoplásico.

La entrada del cisplatino al interior celular se realiza mediante diferentes transportadores de membrana, como el TCO y Ctr 1, mencionados anteriormente, en algunas células puede existir una sobreexpresión de otros transportadores, que tienen el efecto contrario, es decir se encargan de expulsar al cisplatino al medio extracelular.

Por tanto, una disminución en la expresión de los transportadores de membrana y un incremento en la expresión de los transportadores que expulsan el fármaco, son los responsables de la aparición de resistencias al cisplatino en los primeros ciclos del tratamiento.

• Interacción del cisplatino con grupos tioles de glutatión y metalotioeínas

Como se ha comentado el cisplatino tiene la capacidad de unirse a través de los grupos tioles a diferentes moléculas como es el glutatión o metalotioeínas, que se localizan en la pared de la membrana celular. Esto origina resistencia al tratamiento debido al desarrollo de mecanismos de detoxificación por la reacción con las metalotioeínas o con el glutatión, impidiendo la entrada al interior celular del cisplatino.²²

2. Mecanismo de resistencia tras la interacción cisplatino- ADN:

Una vez que el cisplatino se localiza en el interior celular y según su mecanismo de acción ha interactuado con el ADN, puede tener lugar la aparición de resistencias al tratamiento debido a los siguientes procesos:

• Sistemas de reparación del ADN

El ADN presenta mecanismos que se encargan de reparar ciertos daños producidos en su sistema, tal y como se muestra la unión del cisplatino-ADN en la figura 2, paso [4].

Dentro de los cuatro mecanismos de reparación que presenta, cabe destacar uno de los más importantes, el sistema NER, cuya acción recae en la eliminación de los enlaces covalentes formados entre el cisplatino y las bases nitrogenadas del ADN, en concreto, elimina los enlaces formados entre dos guaninas o guanina-adenina de la misma hebra de ADN. Este hecho impide la separación de la doble hélice y por tanto la síntesis, replicación y transcripción del mismo.

Cabe destacar, que en diferentes estudios de líneas celulares se ha observado, que la proteína del inglés excision repair cross complementation group 1 a partir de ahora ERCC1, la cual

forma parte del complejo NER, forma un heterodímero con una proteína, del inglés xeroderma pigmentosum group F a partir de ahora XPF, este complejo actúa cortando una hebra del ADN en el extremo 5', zona donde se une el cisplatino con el ADN. Por tanto, una sobreexpresión del sistema de reparación como de la proteína XPF, induce una resistencia al tratamiento con cisplatino.²³

El incremento de tolerancia al tratamiento con cisplatino puede deberse a una pérdida de funcionalidad de las proteínas que forman parte del mecanismo de reparación MMR. Estas proteínas se encargan de mandar señales que inducen la apoptosis cuando se produce un daño en el ADN, este hecho provocaría una disminución de la muerte celular, provocando una resistencia al tratamiento con cisplatino.³

● **Desregulación de la muerte celular inducida por el cisplatino**

La resistencia al cisplatino puede deberse también a una disminución de la expresión o pérdida de proteínas que se encuentran involucradas en los procesos de apoptosis, como se trata de la inducción de muerte celular por vía intrínseca o por la vía mitocondrial, mediante la activación de la proteína supresora de tumores (p53) que activa una cascada de señales, desembocando en la activación de la familia de proteínas Bcl2 asociada a proteína X (Bax), proteínas antiapoptóticas.

En muchos tipos de tumores la proteína p53 presenta ciertas mutaciones, alterando su función tanto biológica como bioquímica, debido a este proceso, determinadas proteínas que constituyen el ácido ribonucleico (ARN) se encargan de inhibir la expresión de esta proteína.²⁴

También tienen un papel relevante la familia de caspasas que en condiciones normales inducen la apoptosis, en cambio, si existe una disminución en su expresión o se encuentran inactivadas, no tiene lugar el proceso de muerte celular, y por tanto originan mecanismos de resistencia a la acción del cisplatino.³

-Alternativas farmacéuticas al uso del cisplatino

Debido al efecto tóxico ejercido sobre el riñón a través de su mecanismo de acción por el cisplatino, así como es la aparición de resistencias, se puso en marcha el estudio de diferentes fármacos, llevando a cabo el diseño de alternativas farmacéuticas como son los derivados de platino.

Se han desarrollado alrededor de 3000 compuestos derivados de platino con características físico-químicas mejoradas en relación con el cisplatino, aunque solo 23 han sido sometidos a ensayos clínicos.

Las principales características que deben presentar los nuevos fármacos derivados del platino son los siguientes:

- Los fármacos de nueva generación deben presentar menor toxicidad que el cisplatino.
- Deben ser efectivos frente a tumores resistentes al tratamiento con cisplatino.
- Mayor espectro de actividad frente a diferentes tipos de tumores.
- Búsqueda de fármacos cuya administración pueda ser oral.

Por ello, durante mucho tiempo la síntesis de nuevos fármacos derivados de platino se realizaba según las normas de Cleare y Hoeschele. Estas normas se resumen básicamente en⁷:

- Los nuevos fármacos pueden estar formados por complejos de Pt(II) o Pt (IV).
- Los complejos deben presentar dos ligandos fijos de tipo amina (-NH₂) en posición *cis*. Es importante que las aminas sean primarias (un único sustituyente) o secundarias (dos sustituyentes) puesto que la presencia de una amina 3^a inactivaría al complejo. La sustitución de los grupos amoníaco(-NH₃) por otros ligandos más impedidos estéricamente, reduce su reactividad pero disminuye las reacciones secundarias que podrían darse antes de la unión al ADN.
- Deben presentar también ligandos aniónicos que sean buenos grupos salientes con fuerza media, esto se debe a que los ligandos que son muy lábiles, la reacción tiene lugar demasiado deprisa, originando compuesto bastante tóxicos, y por el contrario ligandos con una gran fuerza, provocan la inactivación del complejo.
- El complejo debe ser neutro, para poder atravesar fácilmente la membrana plasmática.

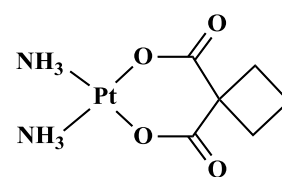
Estas normas permitieron el desarrollo de derivados de platino de segunda y tercera generación, pero se observó que aunque no se siguieran estas normas y se sintetizaran nuevos fármacos sin cumplir todas, éstos no perdían la capacidad antitumoral.

Por tanto, los derivados de platino pueden clasificarse en dos grandes grupos atendiendo al número de coordinación

1) Complejos de platino (II)

Se caracterizan por ser complejos neutros de metal con un índice de coordinación IV, presentan una estructura planocuadrada. Son más reactivos que los complejos de platino (IV) debido a la facilidad de producir reacciones de sustitución para generar la especie activa del complejo. Los derivados de platino (II) más característicos son los siguientes:

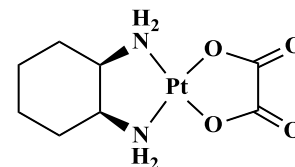
- **Carboplatino** (*cis*-diamino(1,1-ciclobutanodicarboxilato) platino(II)): Fármaco de segunda generación análogo de platino, en él como se muestra en la imagen, se sustituyen los ligandos aniónicos de



cloruro por los átomos de oxígeno de la molécula 1,1-dicarboxilato-ciclobutano, este ligando es más estable que los iones cloruro al proceso de hidrólisis, por lo que se pensaba que se formaría un complejo menos tóxico y así es presenta una nefrotoxicidad menor que el cisplatino debido a que no utiliza el sistema de transporte de cationes orgánico, pero su principal inconveniente es la aparición de mielosupresión, concretamente trombocitopenia, como efecto adverso. La mielosupresión se trata de una afectación de la médula ósea, en la que disminuyen los niveles de glóbulos blancos, rojos y las plaquetas.

El mecanismo de acción es similar al del cisplatino, pero presenta una menor reactividad a la hora de la formación de aductos entre el carboplatino-base nitrogenada, por ello su concentración en la administración intravenosa puede ser superior a la del cisplatino.

- **Oxaliplatino** (*trans*-L-1,2-diaminociclohexanoxalatoplatino (II)): Fármaco de tercera generación, aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 1999 y por, del inglés Food and Drug Administration a partir de ahora FDA en 2002.



Su estructura como se muestra en la imagen, está constituida por un ligando de 1,2-diaminociclohexano, que es más resistente al proceso de hidrólisis disminuyendo las reacciones secundarias que pueden darse antes de la unión al ADN.

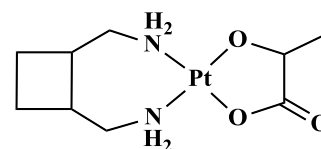
Según varios estudios el oxaliplatino presenta varias ventajas frente al cisplatino y carboplatino, debido a la asociación de una mayor citotoxicidad e inhibición de la síntesis de ADN.

Además, presenta un amplio rango de actividad y lo más importante, es activo contra líneas celulares sensibles a cisplatino como contra las líneas celulares que presentan resistencia.²⁵

Es menos nefrotóxico que el cisplatino así como el carboplatino, pero puede provocar neuropatías en tratamientos prolongados.

El oxaliplatino es bastante efectivo en terapia combinada con 5-fluorouracilo para el tratamiento del cáncer colorrectal.²⁶

- **Lobaplatino** (*cis*-1,2-diaminociclobutanoglicolatoplatino (II)): Fármaco de tercera generación. Aprobado su uso en China.

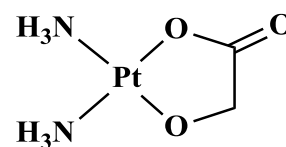


Al igual que ocurre con el resto de derivados, la sustitución de los ligandos cloruros como los amino, tal y como se puede observar en la imagen, disminuye su reactividad y toxicidad, al ser más resistente al proceso de hidrólisis,

Se ha demostrado la eficacia del lobaplatino en diferentes tipos de cáncer sin hepatotoxicidad evidente. Su principal desventaja es la aparición de trombocitopenia.

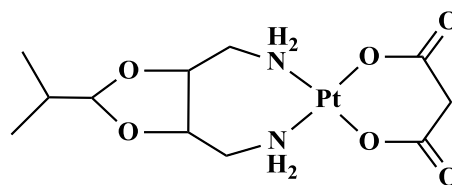
Está aprobado su uso en clínica para el tratamiento de leucemia mieloide crónica y cáncer de pulmón no microcítico.²⁷

- **Nedaplatino** (*cis*-diaminoglicolatoplatino (II)): Aprobado su uso en Japón.



Mantiene los ligandos de amoníaco (-NH₃), tal y como se observa su estructura en la imagen, se emplea en el tratamiento de cánceres como ovario, cabeza, cuello, vejiga, esofágico en Japón. Al igual que el carboplatino, no utiliza los sistemas de transporte de cationes orgánico, siendo menos nefrotóxico pero si mielosupresivo, por lo que su dosis se encuentra limitada a una concentración de 90mg/m². Su actividad es mucho mayor de la que presenta el carboplatino y equivalente a la del cisplatino.⁷

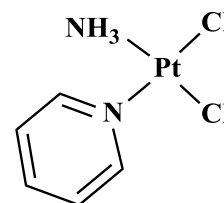
- **Heptaplatino** (*cis*-malonato-4,5-bis(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano]platino (II). Fármaco de tercera generación, aprobado su uso en Corea del sur.



Presenta como ligando saliente al grupo malonato, como se muestra en la imagen, siendo más resistente a procesos de hidrólisis, al igual que la sustitución de los grupos amino, por grupos voluminosos, como se ha comentado anteriormente.

Se utiliza para el tratamiento de cáncer gástrico. Su efectividad, ha demostrado ser válido frente a líneas celulares con resistencia al cisplatino y con elevados niveles de metalotioneínas. Como efectos secundarios presenta hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y mielosupresión.

-Picoplatino (*cis*-aminodichloruro(2-metilpiridina) platino(II)): Fármaco que se encuentra en ensayos clínicos de fase III. Los ensayos de diferentes fases son necesarios realizarlos, para que un fármaco salga al mercado, este ensayo se caracteriza porque en él se valora la eficacia y seguridad del fármaco bajo unas condiciones similares a aquellas que se pueden esperar de éste cuando salga al mercado.²⁸



Análogo de platino de administración intravenosa, diseñado para los tratamientos resistentes al cisplatino. Diferentes estudios han demostrado que el picoplatino presenta una nefrotoxicidad menor que el cisplatino.

2) Complejos de platino (IV)

Estos complejos se caracterizan, en primer lugar por tener una geometría octaédrica en vez de plano cuadrada como ocurre con los complejos de platino II. Como inconveniente cabría destacar que la actividad que presentan es menor frente a la actividad de los derivados de platino con índice de coordinación 2, pero sin embargo su estabilidad es mayor, lo que hizo pensar en la búsqueda de agentes antitumorales con un índice de coordinación de platino (VI).

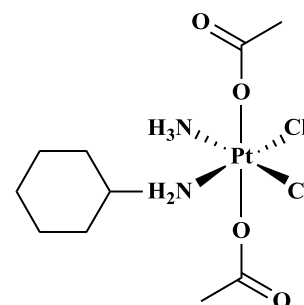
Su escasa reactividad frente a las reacciones de sustitución que tienen lugar con los complejos de platino (II), les hace ser moléculas menos tóxicas y por tanto pueden presentar en sus estructuras ligandos de diferente carácter, lipófilo e hidrófilo, en posición axial, que tiene como consecuencia la modulación de la solubilidad del fármaco, con el fin de obtener una buena absorción oral. Esto supone una gran ventaja para el paciente debido a que el tratamiento podría realizarse en el mismo lugar dónde reside, sin necesidad de tener que trasladarse al hospital en cada ciclo.

Estos complejos de platino, son un buen ejemplo de lo que es realmente un profármaco, debido a que a su elevada estabilidad, son distribuidos una vez administrados por los diferentes compartimentos celulares, donde por una reacción de reducción llevada a cabo por la enzima glutatión se convierten en la especie activa.²⁹

Dentro de los derivados de platino (IV) no hay ninguno que se encuentre comercializado y de los tres que se encontraban en clínica, sólo el satraplatino sigue, mientras que el ormaplatino e iproplatino han sido descartados de estudios de fase I y II respectivamente, debido a una baja eficacia, alta toxicidad, y una baja solubilidad acuosa.

- Satraplatino: (*trans,cis,cis*-amino(ciclohexilamina)dichloroacetatoplatino (IV)): Fármaco de cuarta generación. Se encuentra en estudios de fase III, con uso frente al cáncer de próstata refractario.

Su mecanismo de acción se debe al propio mecanismo de acción de un profármaco, sus sustituyentes de acetato, tal y como se observa su estruc-



tura en la imagen, se van liberando mediante una reacción de reducción en el torrente sanguíneo.³⁰

Debido a su modificación estructural, presenta estabilidad y lipofilia lo que permite su administración por vía oral. Se ha demostrado que la actividad que presenta el satraplatino es similar a la de cisplatino y carboplatino en estudios realizados en vivo/vitro, así como la actividad frente a tumores resistentes a tratamiento con cisplatino.³¹

CONCLUSIÓN

En el ámbito de la quimioterapia como se ha visto, existen numerosos fármacos para el tratamiento de los diferentes tipos de cáncer.

Es importante destacar, que los tratamientos con quimioterapia son individualizados, es decir, son únicos para cada tipo de paciente, puesto que no todos los organismos son iguales a los efectos tóxicos de los fármacos, o a la respuesta que puede verse influida por determinados factores, entre otros problemas.

Este trabajo se ha centrado en el uso tanto de cisplatino como de derivados de éste en la quimioterapia, y como se ha podido observar a lo largo del trabajo, el cisplatino tiene dos grandes inconvenientes por los que su uso se encuentra limitado en aquellas personas que la función renal no funciona correctamente, así como cuando en algún tipo de paciente aparecen resistencias. No obstante, aunque el cisplatino presenta estos inconvenientes sigue teniendo un uso amplio en quimioterapia, debido al elevado éxito terapéutico.

En cuanto a los nuevos fármacos derivados de platino, aunque se le realizan modificaciones estructurales para mejorar así la respuesta al tratamiento y sobre todo disminuir la nefrotoxicidad, sí que es verdad que en la mayoría de los fármacos se consigue reducir este efecto secundario, pero como también es normal, presentan otros efectos que son también nocivos para el paciente.

Por tanto no se puede decir que exista un fármaco estrella sin ningún tipo de efecto secundario así como que presente una respuesta del 100% en el tratamiento, sino que cuando se presenta un paciente con un determinado cáncer, se considerará una terapia individualizada, probando que fármaco es el apropiado para que comience su tratamiento con el fin de que exista un éxito terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Kannaiyan S.K., Vasudevan J. Gold and iron oxide nanoparticles- based ethylcellulosenanocapsules for cisplatin drug delivery. *Iran J Pharm Res.* **2011**; 10 (3): 415-524. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3813049/>
- 2 Dasari S, Tchounwou, P.B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanism of action. *Eur J Pharmacol.* **2014**; 0; 364-378. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4146684/>
- 3 Muñoz-Almendros C. *Tumores germinales testiculares: mecanismo de adquisición de resistencia al cisplatino y desarrollo de una aproximación terapéutica para el tratamiento de tumores refractarios.* Tesis doctoral. Universidad de Barcelona. **2013**
- 4 Hanigan M, Devarajan P. Cisplatin nephrotoxicity molecular mechanism. *Cancer Ther.* **2003**; 1: 47-61. Disponible en: <http://europepmc.org/articles/PMC2180401>
- 5 Camacho J, Ferrer R, Maldonado A, Navarro M. Metalofármacos vs cáncer (Parte I). *Revista Facultad de Farmacia Universidad Central de Venezuela.* **2005**; 68; 38-55. Disponible en: http://www.ucv.ve/fileadmin/user_upload/facultad_farmacia/Revista_Facultad/Vol_68-1_y_2_2005.pdf#page=38
- 6 Graf N, Lippard S.J. Redox activation of metal-based prodrugs as a strategy for drug delivery. *Advanced Delivery Reviews.* **2012**; 64(11): 993-1004. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3342443/>
- 7 Moreno-Gordaliza E. *Estrategias Bioanalíticas para Estudios Metalómicos en tratamientos con Cisplatino.* Tesis doctoral. Universidad complutense; **2012**
- 8 Tafurt-Cardona Y, Marin-Morales M.A. Principales mecanismos de reparación de daños en la molécula de ADN. *Revista Biosalud.* **2014**; 13(2): 95-110. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/biosa/v13n2/v13n2a08.pdf>
- 9 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). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3834214/>
- 10 Yong-Min C, Han- Kyul K, Wooyoung S, Muhammad A.A., Ji- Woong K, Hyuk-Kwon K, Hyung J. K., Hyobin J, Hwan M.K., Daehee H, Hyung S.K., Sangdun C. Mechanism of cisplatin-induced cytotoxicity is correlated to impaired metabolism due to mitochondrial ROS generation. *Ploos one.* **2015**; 10(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4527592/>

-
- 11 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**.
- 12 Camano S, Lázaro A, Moreno-Gordaliza E, Torres A.M., de Lucas C, Humanes B, Lázaro, J.A., Gómez-Gómez M, Bosca L, Tejedor A. Cilastatin Protects Against Cisplatin- Induced Nephrotoxicity Without Compromising Its Anticancer Efficiency In Rats. *International society of Nephrology*. **2012**; 82: 652-663
- 13 Sanjai K, Touchunwou P. Molecular mechanisms of cisplatin cytotoxicity in acute promyelocytic leukemia cells. *Oncotarget*. **2015**; 6(38): 40734–40746. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4747365/>
- 14 OMS: Organización Mundial de la Salud. Nota de prensa. **2015**. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
- 15 Guía práctica de Preparación y Administración de medicamentos para tratamientos Quimioterápicos. Disponible en: <http://fichastecnicas.seeo.org/pages/fichas/?s=&page=3>
- 16 IEMPS: Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos sanitarios de la región de Murcia. **2012**; 27. Disponible en: https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/253991-Boletin_FV_27.pdf
- 17 Miller R.P., Tadagavadi R.G., Ramesh G, Reeves W.B. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins*. **2010**; 2: 2490-2518. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2072-6651/2/11/2490/htm>
- 18 Camano S, Lázaro A, Moreno-Gordaliza E, Torres A.M., de Lucas C, Humanes B, Lázaro J.A., Gómez-Gómez M, Bosca L, Tejedor A. Cilastatin attenuates cisplatin- induced proximal tubular cell damage. *The Journal Of Pharmacology and Experimental Therapeutic*. **2010**; 334 (2): 419-429.
- 19 AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica del cisplatino. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69515/FT_69515.pdf
- 20 Trudu F. *Estudio de complejos de Cobre (II) y Platino (II) con propiedades antitumorales*. Tesis doctoral. Universidad de Cagliari. **2014**.
- 21 Rodríguez- Lombardero S. *Caracterización funcional de SKY1 y su papel en la resistencia de las levaduras a cisplatino*. Tesis doctoral. Universidad de Ourense; **2001**.
- 22 Gómez-Gómez M^a.M., Moreno-Gordaliza E, Mena-Fernández M^a. L., Palacios-Corvillo M.A., Cañas-Montalvo B. Estrategias Bioanalíticas en estudios Metalómicos de fármacos de platino. *Real Sociedad Española de Química*. **2012**; 108 (1): 21-28.
- 23 Germà-Lluch J.R., Piulats J.M. Bases moleculares de la resistencia a cisplatino en cáncer de testículo. *Revista Española de Urología*. **2013**; 66(5): 524-535. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/241693990>

-
- 24 Florea A.M., Büsselberg D. Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers (Basel)*. **2011**; 3(1): 1351-1371. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3756417/>
- 25 Jing Y, Jing X, Yifan Y, Bangwei C. Oxaliplatin-based doublets versus Cisplatin or Carboplatin-based doublets in the first-line treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. *Medicine*. **2015**; 94(27). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4504603/>
- 26 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**
- 27 Qiong W, Shu-Kui Q, Feng-Meng T, Chang-Jie C, Rui G. Lobaplatin arrests cell cycle progression in human hepatocellular carcinoma cells. *J Hematol Oncol*. **2010**; 3: 43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2988698/>
- 28 SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap24.pdf>
- 29 Rodríguez-Martín de Santos C. *Estrategias organocatalíticas para la síntesis de pirroles y compuestos tricíclicos. Diseño de complejos citotóxicos de Pt y Au con derivados de 8-hidroxiquinolina*. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. **2015**.
- 30 Todd R.C., Lippard S. Inhibition of transcription by platinum antitumor compounds. *Metalloids*. **2009**; 1(4): 280–291. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2752884/>
- 31 Bhargava A, Vaishampayan U.N. Satraplatin: Leading the new generation of oral platinum agents. *Expert Opin Investig Drugs*. **2009**; 18(11): 1787-1797. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/13543780903362437?src=recsys&>