



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
DIRECCIÓN GENERAL DE INVESTIGACIÓN –DIGI-



Programa Universitario de Investigación Interdisciplinaria en Salud –PUIIS-

“Diseño de un suplemento alimenticio enriquecido con regeneradores de células madre para pacientes con cáncer y enfermedades degenerativas”

Guatemala, 28 Febrero 2014

Integrantes del Equipo de Investigación

Nombre completo	Categoría
MSc. Abraham Alejandro Vásquez Mencos	Coordinador de Proyecto
Surama Carolina Méndez González	Auxiliar de Investigación II
María de Lourdes NikolasaSubuyuj Hernández	Auxiliar de Investigación I

ÍNDICE GENERAL

Tema	No. de Página
1. Resumen	9
2. Introducción	13
3. Antecedentes	14
3.1 Uso histórico de la Placenta	14
3.2 Origen de la Terapia con Placenta: Filatov	15
3.3 El Cáncer	16
3.4 Etiología del Cáncer	17
3.5 Epidemiología del Cáncer	17
3.6 Modalidades del Tratamiento del Cáncer	18
3.7 Papel de la Quimioterapia	19
3.8 Tipos de Quimioterapia	19
3.9 Evaluación de la Respuesta a la Quimioterapia	20
3.10 Escala para medir el estado funcional o de Salud	20
3.11 Protocolos para los diferentes tipos de cáncer	23
3.12 Ciclo celular	25
3.13 Agentes citostáticos	26
3.13.1 Agentes alquilantes	27
3.13.2 Inhibidores del Huso	33
3.13.3 Antimetabolitos	36
3.13.4 Antraciclinas o Agentes intercalantes	40
3.13.5 Anticuerpos Monoclonales	44
3.13.6 Antibióticos Glucopéptidos	47
3.13.7 Derivados de la Podofilotoxina	49
3.13.8 Asparaginasa	50
3.13.9 Otros medicamentos utilizados como apoyo en el tratamiento del cáncer	52

3.13.9.1	Antagonista de los receptores 5-HT ₃ de la serotonina: Antiemético	52
3.13.9.2	Estimulantes hematopoyéticos	53
3.13.9.3	Corticosteroides	55
3.14	Complicaciones frecuentes en Pacientes Oncológicos	58
3.14.1	Síndrome de Lisis Tumoral (SLT)	58
3.14.2	Extravasación de citostáticos	59
3.15	Placenta	60
3.16	Tipos de células madre	60
3.17	Otras fuentes de tejidos gestacionales de MSC derivados de toda placenta a término de origen materno	61
3.18	Estudios preclínicos y clínicos que utilizan HSC (células madre humanas) en sangre	62
3.19	MSC placenta derivada en la clínica: Aplicación de los ensayos clínicos	62
3.20	Extracto de placenta	64
3.20.1	Naturaleza del Extracto de Placenta	64
3.20.2	Preparaciones a base de extracto de placenta humana (HPE)	65
3.20.3	Componentes del Extracto de placenta Humana (HPE)	66
3.21	Factores de Crecimiento	67
3.21.1	Características de los Factores de Crecimiento	67
3.21.2	Tipos de Factores de Crecimiento	68
3.21.2.1	Factor de crecimiento de Hepatocitos (HGF)	68
3.21.2.2	Factor de crecimiento Nervioso (NFG o NGF)	68
3.21.2.3	Factor de crecimiento Epidérmico (EGF)	68
3.21.2.4	Factor de crecimiento de Fibroblastos (FGF)	69
3.21.2.5	Factor estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CFS)	69
3.21.2.6	Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1)	69
3.21.2.7	Factor de crecimiento Transformante Beta (TGF- β)	70

3.22	Papel del extracto de placenta en la cicatrización de heridas	70
3.23	Compilación de artículos científicos de estudios sobre los efectos de la placenta	72
3.23.1	Artículo 1: Efectos del extracto de placenta humana en el estado de salud de los ancianos koreanos	72
3.23.2	Artículo 2: Reducción de la tumorigenicidad por extractos de placenta.	73
3.23.3	Artículo 3: La evaluación clínica del extracto de placenta humana (Placentrex) en la mucositis oral inducida por radiación.	74
3.23.4	Artículo 4: Ensayo para determinar el papel de extracto de placenta en el tratamiento de heridas crónicas que no cicatrizan.	75
3.23.5	Artículo 5: El efecto de extracto de placenta humana en un modelo de cicatrización de la herida.	75
3.23.6	Artículo 6: Los efectos del extracto de placenta sobre la proliferación de fibroblastos.	76
3.23.7	Artículo 7: Los efectos anti-inflamatorios y analgésicos de extracto de placenta humana.	77
4.	Justificación	78
5.	Objetivos	79
5.1	Objetivo General	79
5.2	Objetivos Específicos	79
6.	Metodología	80
6.1	Elaboración del Suplemento Alimenticio: Presentación Oral	80
6.2	Elección de Pacientes y Entrega del Suplemento Alimenticio	81
6.3	Elaboración del Extracto Concentrado de Placenta de Oveja, para uso inyectable	83
6.4	Pruebas de Rayos X al Extracto Concentrado de Placenta de Oveja	84
7.	Presentación de Resultados	85
8.	Discusión de Resultados	108
9.	Conclusiones	111

10. Recomendaciones	112
11. Bibliografía	113
12. Anexos	116

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Tema	No. de Página
Cuadro No.1 Clasificación de los tumores en función de su respuesta	20
Cuadro No.2 Escala de Karnofsky	21
Cuadro No.3 Parámetros para evaluar la eficacia global de una antineoplásico o de un esquema quimioterapéutico	22
Cuadro No.4 Esquemas oncológicos utilizados para tratar los tipos de cáncer más comunes en Guatemala	23
Agentes Citostáticos	
Cuadro No.5 Carboplatino	28
Cuadro No.6 Ciclofosfamida	29
Cuadro No.7 Cisplatino	30
Cuadro No.8 Dacarbazina	31
Cuadro No.9 Ifosfamida	32
Cuadro No.10 Paclitaxel	34
Cuadro No.11 Vincristina	35
Cuadro No.12 Metotrexato	37
Cuadro No.13 5-Fluorouracilo	38
Cuadro No.14 Citarabina	39
Cuadro No.15 Doxorrubicina	41
Cuadro No.16 Danorrubicina	42

Cuadro No.17 Dactinomicina	43
Cuadro No.18 Alemtuzumab	45
Cuadro No.19 Trastuzumab	46
Cuadro No.20 Bleomicina	48
Cuadro No.21 Etopósido	49
Cuadro No.22 Asparaginasa	51
Otros medicamentos utilizados como apoyo en el tratamiento del cáncer	
Cuadro No.23 Palonosetrón	52
Cuadro No.24 Filgrastim	53
Cuadro No.25 Eritropoyetina	54
Cuadro No.26 Prednisona	55
Cuadro No.27 Hidrocortisona	56
Cuadro No.28 Leucovorina	57
Tabla No.1 Evaluación de la Concentración máxima tolerada y estable del suplemento alimenticio	85
Tabla No.2 Número de Pacientes Enfermos relacionados con la Investigación	86
Tabla No.3 Número de pacientes enfermos y pacientes control tratados	87
Tabla No.4 Pacientes enfermos que recibieron el suplemento	88
Tabla No.5 Pacientes enfermos que no recibieron el suplemento	89
Tabla No.6 Evaluación de la evolución de los Efectos Adversos producidos por la QT	90
Tabla No.7 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre el Dolor de Cabeza	92
Tabla No.8 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre las Náuseas	93
Tabla No.9 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre el Vómito	94
Tabla No.10 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre la Fatiga	95
Tabla No.11 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre el Desgano	96
Tabla No.12 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre el Dolor de Cuerpo	97
Tabla No.13 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre la Alopecia	98
Tabla No.14 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre Uñas Débiles	99
Tabla No.15 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre la Falta de Apetito	100
Tabla No.16 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre la Pérdida de Peso	101

Tabla No.17 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre la Hb baja	102
Tabla No.18 Efecto del Suplemento Alimenticio en el Conteo de GB alto	103
Tabla No.19 Efecto del Suplemento Alimenticio en el Conteo de Plq alto	104
Tabla No.20 Efecto del Suplemento Alimenticio en el Conteo de HC bajo	105
Tabla No.21 Evaluación del estado de salud de los pacientes sanos que consumieron el Suplemento Alimenticio, según la Escala Karnofsky	106
Tabla No.22 Estudio de Estabilidad Acelerada del SA según Absorbancia	107
Gráfica No.1 Evaluación del Sabor	85
Gráfica No.2 Evaluación del Olor	86
Gráfica No.3 Pacientes enfermos relacionados con la investigación	86
Gráfica No.4 Comparación del No. de pacientes sanos y enfermos sometidos a tratamiento	87
Gráfica No.5 Evolución del Estado aparente de Salud de los Pacientes Enfermos que sí recibieron el Suplemento vrs. Tiempo	88
Gráfica No.6 Evolución de Pacientes Enfermos que No recibieron el Suplemento vrs. Tiempo	89
Gráfica No.7 Evolución de los Efectos Adversos producidos por la QT durante el estudio	91
Gráfica No.8 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre el dolor de cabeza	92
Gráfica No.9 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre las Náuseas.	93
Gráfica No.10 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre el Vómito	94
Gráfica No.11 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre la Fatiga	95
Gráfica No.12 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre el Desgano	96
Gráfica No.13 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre el Dolor de Cuerpo	97
Gráfica No.14 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre la Alopecia	98
Gráfica No.15 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre Uñas Débiles	99
Gráfica No.16 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre la Falta de Apetito	100
Gráfica No.17 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre la Pérdida de Peso	101
Gráfica No.18 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre la Hb baja	102
Gráfica No.19 Efecto del Suplemento Alimenticio en el Conteo de GB alto	103
Gráfica No.20 Efecto del Suplemento Alimenticio en el Conteo de Plq alto	104

Gráfica No.21 Efecto del Suplemento Alimenticio en el Conteo de HC bajo	105
Gráfica No.22 Estado de Salud de Pacientes Sanos que Recibieron el Suplemento vrs. Tiempo	106
Gráfica No.23 Ensayo de Estabilidad Acelerada del Suplemento Alimenticio	107
Anexos: Formatos utilizados en el estudio	116

1. RESUMEN

Para realizar la presente investigación fue necesario consultar literatura muy variada, desde artículos científicos recientes hasta libros antiguos en los que se menciona el uso del extracto de placenta en humanos; también se consultó bibliografía sobre buenas prácticas de manufactura, buenas prácticas de laboratorio, lineamientos para realizar ensayos clínicos, sobre el consentimiento informado, derechos humanos y otras legislaciones para trabajar con personas. Durante el estudio se fue ampliando la información relacionada con la definición de cáncer, los tipos de cáncer que se conocen, los tipos de terapias y protocolos que se utilizan actualmente para tratar el cáncer y los efectos adversos que producen.

Primeramente se elaboró un protocolo el cual fue la guía para llevar a cabo la investigación y cumplir con los objetivos primordiales establecidos, ya que el tema del cáncer es muy amplio y se ve influido por un sin número de variables lo cual podría en algún momento dado desviar el enfoque de la investigación.

Se elaboró luego el diseño del suplemento alimenticio, este debía estar basado en un extracto liofilizado de placenta de oveja que no solamente debía cumplir con las pruebas microbiológicas y fisicoquímicas, sino también debía ser apto para consumo humano, es decir, no presentar metales pesados u otros elementos tóxicos en su composición. Para ello se buscó el extracto liofilizado en diversas empresas de todo el mundo, sin embargo solamente una empresa China cumplió los requisitos indispensables para adquirir de ella la materia prima. El proceso de búsqueda, compra e importación de la placenta de oveja requirió varios meses, este contratiempo repercutió en un atraso en la elaboración del suplemento alimenticio, en la entrega y administración a los pacientes, y por consiguiente en la obtención de los resultados. Durante el tiempo de espera del extracto de placenta de oveja se procedió a elaborar el consentimiento informado, las fichas de recolección de información sobre los efectos adversos que pudieran presentarse con el consumo del suplemento así como información propia del producto como características organolépticas. Se elaboró también un modelo de etiqueta, el cual fue editado y mejorado meses más tarde, al hacer entrega del suplemento a los pacientes; se logró hacer un concatenado de artículos científicos sobre estudios alrededor del mundo que demostraban ya sea los beneficios de la placenta en animales y en humanos, o bien su nula toxicidad, esto con el objeto de evidenciar que la investigación está basada en otras investigaciones ya antes realizadas.

Se llevaron a cabo varias reuniones con el equipo de trabajo para definir y dejar establecidos los factores de inclusión y exclusión para permitirle a una persona participar en la investigación, y así se dio inicio a contactar a personas sanas las cuales a lo largo del estudio serán denominadas pacientes control o pacientes sanos, y a personas con cáncer que serán denominadas pacientes experimentales o pacientes enfermos, para instarles a ser partícipes en el estudio. Paralelamente se diseñó una fórmula cualitativa para elaborar el suplemento alimenticio vía oral así como otras dos fórmulas, una para el suplemento alimenticio vía intravenosa y otra para elaborar una crema que permitiría mejorar la salud de la piel de los pacientes.

Se definieron las características que debía poseer el área en el cual se elaboraría el suplemento alimenticio, estableciendo que el Laboratorio de Alimentos de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala era el más adecuado para dicha tarea por lo que se procedió a obtener las autorizaciones respectivas para hacer uso del laboratorio mencionado en el momento de acceder al extracto liofilizado de placenta de oveja, ya que el resto de las materias primas a utilizar en la elaboración del suplemento alimenticio se encontraban ya disponibles para trabajar.

Al momento de ser entregado el extracto de placenta de oveja a los investigadores se dio paso a realizar las pruebas organolépticas, microbiológicas, fisicoquímicas y analíticas a la materia adquirida para verificar que los resultados emitidos por el proveedor en el certificado de calidad eran coherentes y verdaderos.

Teniendo ya la seguridad de que el extracto de placenta de oveja contaba con los requerimientos para ser utilizado en el consumo humano, se dio inicio a la elaboración del suplemento alimenticio por vía oral, para lo cual fue necesario realizar pruebas de solubilidad, así como de tolerancia y aceptabilidad por parte de las personas; en dichas pruebas participaron voluntariamente diez personas sanas que dieron su opinión respecto a nueve combinaciones diferentes (nueve concentraciones distintas), permitiendo de esta manera determinar la proporción más adecuada para administrar a los pacientes sanos pero principalmente a los pacientes enfermos los cuales debido a los efectos de la quimioterapia van perdiendo el apetito y el sentido del gusto, volviéndose más intolerantes a los sabores.

Ya determinada la concentración a utilizar en la elaboración propiamente del suplemento alimenticio (25%), se prepararon inicialmente 30 frascos con capacidad de 100g cada uno, llenados, cerrados y etiquetados adecuadamente, los cuales fueron entregados a los primeros pacientes (sanos y enfermos), entregando la cantidad de frascos según la posibilidad de dichos pacientes de viajar constantemente o no a la ciudad capital para recibir su tratamiento, el cual se dispensó gratuitamente tras leer, analizar y firmar el consentimiento informado que se les proporcionó. Se les indicó a todos los pacientes que constantemente se les llamaría para conocer su estado de salud durante el tratamiento, además, como indicaba claramente el consentimiento informado, su participación era voluntaria por lo que en el momento que deseara abandonar el estudio lo podía hacer tranquilamente, el único compromiso era que debía de indicarlo y entregar las fichas de recolección de información y el suplemento que no hubiese consumido. Al terminarse los 30 frascos, éstos se siguieron elaborando en base a la demanda, es decir, se contactaba al paciente, se le informaba y si aceptaba participar se preparaban los frascos necesarios de suplemento alimenticio, esto con el fin de evitar en lo más posible el desaprovechamiento de la materia prima.

Durante el tiempo en que los pacientes estaban en tratamiento se dio inicio a la preparación del extracto concentrado de placenta de oveja para administrar por vía intravenosa. El extracto liofilizado se maceró con etanol/agua al 75-80%, y se rotaevaporó hasta obtener un material café acaramelado, de consistencia gelatinosa, y sin olor a placenta; se concentró aún más observándose algunos cristales similares al azúcar entre la pasta acaramelada. Se tomó una muestra de este concentrado y se diluyó con etanol/agua hasta un aforo de 25mL, y luego se analizó por Rayos X, concluyéndose que la muestra contiene potasio, fósforo, zinc.

Finalmente, se recogieron todas las fichas con la información proporcionada por los pacientes, se analizaron los exámenes de laboratorio comparándolos con los iniciales, se recogieron los frascos vacíos y los que aún contenían suplemento alimenticio, se hicieron cálculos, se tabularon los resultados y se interpretaron, concluyendo en que el Suplemento Alimenticio con Extracto de Placenta de Oveja no presenta toxicidad alguna para los seres humanos, ni para las personas sanas ni para los pacientes enfermos, sino más bien en la mayoría de los casos presentó una mejoría en las condiciones de salud de las personas y una mejor calidad de vida.

Se logró observar que los pacientes con cáncer desconocían lo que estaba sucediendo con su organismo, el tratamiento quimioterapéutico que se les estaba administrando, más aún desconocían que la mayoría de sus malestares se debían a los efectos tóxicos de los medicamentos, incluso algunos desconocían el nombre específico de su enfermedad, solamente tenían conocimiento de que era cáncer, debido a esto se presentaron dos situaciones: 1) perdían el interés por sus vidas, por mejorar sus estados de salud creyendo que no tenían cura y entonces no tenía sentido luchar, y 2) no eran conscientes de su situación y no le daban la importancia que su enfermedad merecía; todo esto dio como resultado una visible falta de adherencia al tratamiento.

2. INTRODUCCIÓN

Los pacientes con cáncer debido a los tratamientos agresivos con vincristina sufren de severos trastornos secundarios como lo son úlceras gástricas, caída del cabello, síntomas de debilidad, anemia, náuseas vómitos, calambres, diarrea, estreñimiento, adormecimiento y calambres en piernas, retortijones severos en el abdomen o músculos, dificultad para caminar, problemas de visión, incontinencia urinaria, entre otros. Además de tener fuertes efectos secundarios, no existe ningún medicamento totalmente eficaz para tratar el cáncer. Yamanaka, observo que células cancerosas de ratón aisladas e insertadas en embriones de ratón sanos daban lugar a ratones completamente sanos (Takahashi, K., Yamanaka, S. 2006). Lo que abrió un nuevo campo de investigación, la implantación de células madre para tratamiento de cáncer y enfermedades degenerativas. Desafortunadamente la implantación de células madre dio lugar a nuevos problemas de histocompatibilidad y rechazo inmunológico pero principalmente las células madre en lugar de reprogramar a las células cancerosas, éstas se convertían en cancerosas. En la presente propuesta de investigación se plantea enriquecer los alimentos suministrados a pacientes con cáncer con extractos de placenta de oveja o de cerdo, los cuales son ricos en células madre pluripotenciales para inducir la regeneración y reprogramación celular. Se espera que esto ayude al paciente a sobreponerse mejor a los efectos secundarios de la quimioterapia.

3. ANTECEDENTES

3.1 Uso histórico de la Placenta

La placenta ha sido utilizada en muchos lugares del mundo como un medicamento muy potente desde hace siglos. En China, era utilizada, la placenta humana como una terapia para tratar enfermedades crónicas y el envejecimiento; tanto en China como en Italia la propia madre consumía su placenta si se observaba que no producía la cantidad de leche suficiente para alimentar al bebé. En la antigüedad, en la India tenían preparados inyectables de placenta humana los cuales utilizaban para combatir la diabetes y curar las heridas en personas diabéticas. En Hungría, las mujeres mordían trozos de placenta humana para obtener energía y realizar su trabajo más rápido. Debido al contenido de oxitocina en la placenta, en Estados Unidos cuando se producía una hemorragia luego del parto, las parteras daban a la madre a comer parte de su propia placenta. Se ha observado que el hecho de que la madre que ha dado a luz se coma su propia placenta no es algo nuevo ni tampoco algo propio de los humanos, ya que incluso animales de especies herbívoras cambian su preferencia de alimentos durante el parto, convirtiéndose en animales carnívoros que devoran su placenta para obtener de ella sustancias ricas en energía y en otros elementos como factores de crecimiento, regeneradores celulares, hormonas, entre otros, los cuales se mencionarán más adelante. La placenta posee propiedades importantes para el mejoramiento de la vida del ser humano, lo cual permite que se sigan investigando sus beneficios. En el año 2003, los coreanos importaron extracto de placenta humana (HPE) desde Japón (productor de un hidrolizado de placenta humana el cual distribuye como HPE refinada), luego de realizados sus estudios el HPE fue aprobado para mejorar la función hepática y los síntomas de la menopausia; más adelante fue aprobado para ser utilizado como tratamiento para mejorar la fatiga, el blanqueamiento de la piel y la yantiangina. El HPE es ampliamente utilizado, sin embargo no ha sido suficientemente investigada su eficacia. Existen estudios en modelos animales los cuales han aportado algunas pruebas científicas de la eficacia del HPE para mejorar la función hepática debido a su propiedad para regenerar los hepatocitos, y para blanquear la piel al estimular la actividad antimelanocítica.

Las mejoras de los síntomas de la menopausia y la fatiga han sido señaladas en varios estudios, entre ellos uno del grupo (Kong, M., Lee, E., S. Y. Lee and colleagues. 2008 y Lee, Y., Chung, H., and Kang, S. 2009).

3.2 Origen de la Terapia con Placenta: FILATOV

Aunque la placenta humana era muy utilizada por diversas culturas en las cuales algunos la comían sola o mezclada con algo, no fue sino hasta cuando el oftalmólogo ruso VP Filatov describe la preparación de un extracto de placenta humana que se impulsó propiamente la investigación científica sobre los beneficios de los elementos de la placenta, ya que anteriormente no existían documentos que confirmaran su eficacia terapéutica. Filatov inició su investigación sobre el injerto de córneas humanas basado en el principio del trasplante de material reservado observando que los tejidos al estar aislados del organismo y sometidos a las acciones de factores ambientales inhiben sus procesos vitales por un reajuste bioquímico desarrollando sustancias estimulantes de los procesos vitales (estimuladores biogénicos) (Filatov, 1951). Filatov luego de muchos experimentos clínicos de que cualquier tejido podría ser utilizado para obtener el efecto curativo aunque ese tejido no corresponda al tejido histológicamente afectado por el proceso patológico. Filatov confirmó que el proceso era válido para otros tejidos humanos, naciendo así el principio de tejido terapéutico (Filatov, 1955). Durante un largo período de tiempo solamente ha sido demostrado en diversos estudios que el extracto acuoso de placenta tiene una potencial actividad terapéutica eficaz. La eficacia clínica de una solución acuosa del extracto de placenta en la cicatrización de la herida ha sido establecida. (Hong et al, 2010; Wu et al., 2003). En otro estudio, el extracto de placenta ha demostrado ser clínicamente eficaz en la curación normal de heridas, así como en las heridas infectadas. (Shukla et al., 2004, Chakraborty et al., 2009).

3.3 El Cáncer

Debido a que el suplemento alimenticio está enfocado a tratar pacientes con cáncer es importante conocer las bases fisiológicas del mismo. Una neoplasia se define como una masa anormal de tejido que crece de forma anormal comparada con el resto de los tejidos del organismo, dicha masa persiste en su crecimiento aun si el estímulo que originó esta anormalidad ha cesado. Existen neoplasias benignas y neoplasias malignas, se diferencian basándose en criterios histológicos y biológicos, sin embargo estos criterios no presentan un 100% de certeza, por lo que se toman como últimos criterios de diferenciación, la capacidad de invasión de los tejidos circundantes al tumor y la posibilidad de producción de metástasis las que mejor las diferencian.

Las células cancerosas presentan una serie de características que las distinguen del resto de células, de las cuales se mencionan cuatro características que son esenciales:

- Clonalidad: Se refiere a que existe una célula que prolifera y da lugar a un clon de células malignas, así cada célula duplicada vuelve a replicarse, y así sucesivamente se van clonando hasta formar una masa observable macroscópicamente y palpable.
- Autonomía: Hace referencia al crecimiento y desarrollo independiente de la célula cancerosa, no regulados por los moduladores hormonales y bioquímicos normales.
- Anaplasia: Se refiere a la pérdida de la diferenciación celular de las células tumorales, mientras más alto sea el grado de anaplasia más intensa será su diseminación así como mayor será su potencial metastásico.
- Metástasis: Es la capacidad de la células cancerosas de difundirse hacia otros tejidos, no solamente a los que se encuentren vecinos sino también invadiendo otros tejidos que se encuentren a distancia del lugar de origen.(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

3.4 Etiología del Cáncer

La etiología del cáncer no está definida totalmente, se tiene una noción muy superficial sobre los factores estimulantes de dicha patología, los cuales han sido clasificados en exógenos y endógenos. Entre algunos de los factores exógenos se pueden mencionar el tabaco, el alcohol, la dieta, las radiaciones, factores ocupacionales asociados a sustancias como asbesto, arsénico, cuero y níquel, algunos fármacos y virus. Los principales factores endógenos son de índole genético, entre los que se mencionan como principales implicados los oncogenes dominantes y los genes supresores de tumores o antioncogenes, los cuales producen alteraciones genéticas.

Según el tejido en el que se origina el tumor se le denomina de una manera específica, sarcoma si el tumor nace en el tejido mesenquimatoso, y carcinomas si nacen en los epitelios, de estos últimos se derivan los adenocarcinomas que presentan un patrón de crecimiento glandular.

Según la literatura, los tumores benignos son curables generalmente, mientras que los tumores malignos son muy difícilmente curables, dicha curación depende de su extensión, del estadio en que se encuentre el tumor en el momento del diagnóstico, si se ha producido o no metástasis.

La metástasis se produce por tres vías principales, por difusión directa a los tejidos vecinos o adyacentes, por vía linfática a través de los ganglios, y por vía hematógena (a través del torrente sanguíneo) hasta llegar a órganos que se encuentran alejados del lugar de origen. (Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

3.5 Epidemiología del Cáncer

Debido a la alta incidencia de casos de pacientes con cáncer, actualmente se ha convertido en un problema sanitario de primer orden en los países desarrollados, ya que luego de las enfermedades cardiovasculares ocupa el segundo lugar en las causas de mortalidad, presentando aproximadamente 300 casos nuevos por cada 100,000 habitantes.

En 1990, en España que es un país que presenta una incidencia y mortalidad por debajo de las cifras medias de los estados miembros de la Unión Europea, se diagnosticaron 113000 casos de cáncer y más de 76000 personas murieron a causa de una neoplasia (cáncer), siendo en los hombres el cáncer de pulmón (21%), intestino grueso (12%), vejiga (10%), próstata (8%) y ORL (7%) los más comunes; y en las mujeres los más frecuentes fueron mama (26%), intestino grueso (14%), estómago (6%) y ginecológicos (útero 7%, cuello de útero 5% y ovario 4%) un 16%.

Los casos de cáncer van en aumento, por lo que para el año en curso, 2014, la incidencia es más alta; en Guatemala la incidencia de pacientes con cáncer es muy alta, por ejemplo, al Hospital Roosevelt llega una gran cantidad de pacientes diagnosticados con cáncer, el número es alto, y sin embargo no se toma en cuenta a los pacientes que viven en extrema pobreza y que no les alcanza para pagar el viaje desde el interior del país a un Hospital en donde puedan ser atendidos.(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

3.6 Modalidades del Tratamiento del Cáncer

El tratamiento actual a seguir depende del fin que se persigue, por lo que la terapia a seguir puede ser:

- Curación (terapia curativa): Se pretende curar al paciente, hacerlo libre clínica y patológicamente, es por ello es el principal objetivo.
- Paliación de Síntomas (terapia paliativa): Esta pretende disminuir en lo más posible los síntomas producidos por el cáncer, con el fin de mejorar las condiciones de vida del paciente y procurando mantener su estado funcional.
- Uso experimental en ensayos clínico en fase I, buscando una nueva terapia curativa o paliativa para los pacientes con cáncer, así mismo determinando la dosis segura y eficacia de dicho fármaco.

Para tomar la decisión de cómo tratar al paciente, actualmente se toma en cuenta entonces el tipo de tumor, la extensión del tumor, las condiciones del paciente, su estado funcional, la edad, el riesgo vrs. beneficio, capacidad de soportar el tratamiento.

Las principales formas de tratamiento actuales las constituyen la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y la terapia inmunológica. La cirugía y la radioterapia son más utilizadas para tratar tumores sólidos localizados en un punto determinado mientras que al parecer son menos efectivas en tumores diseminados o metastásicos, para lo cual se prefiere utilizar la quimioterapia.

Generalmente los pacientes acuden con el médico cuando ya poseen síntomas, cuando en el diagnóstico ya se logra apreciar metástasis o el tumor es demasiado grande, cuando ya no es viable realizar una cirugía o la radioterapia, por lo que el tratamiento más utilizado es la quimioterapia.(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

3.7 Papel de la Quimioterapia

Entre los casos en que se utiliza mucho la quimioterapia están;

-cánceres que tienen alta probabilidad de diseminarse, en las que se incluye la mayor parte de las neoplasias hematológicas como las leucemias y los linfomas (Hodgking/No Hodgking).

-cánceres con evidente actividad metastásica.

-cánceres localizados con probabilidad mínima de producir micrometástasis luego de realizar una radioterapia o una cirugía.

La quimioterapia rara vez cura a un paciente con tumores sólidos metastásicos por lo que el objetivo de utilizarla no es como terapia curativa, sino que el objetivo de aplicarla es como terapia paliativa, para disminuir los síntomas de estos pacientes. (Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

3.8 Tipos de Quimioterapia

Quimioterapia de Inducción: Es el primer tratamiento que se les da a los pacientes que poseen un cáncer avanzado, en los cuales no es posible utilizar otras alternativas (radioterapia o cirugía).

Quimioterapia adyuvante: Es la utilizada para asegurar que no se va a producir metástasis luego de haber realizado un tratamiento localizado como la radioterapia o la cirugía. También es utilizada luego de la quimioterapia de inducción, ya que esta última es muy agresiva y existe la posibilidad de que el paciente muera si es tratado todo el tiempo con fármacos tan agresivos, por lo que al cambiar a esta quimioterapia adyuvante con fármacos menos dañinos se disminuye ese riesgo. La terapia de consolidación y mantenimiento son un ejemplo de ésta.

Quimioterapia neoadyuvante: Se aplica cuando el tumor es muy grande y con ese tamaño no es posible realizar una cirugía o radioterapia, por lo que pretende disminuir el tamaño del tumor sólido para ser tratado con la terapia más adecuada. Así también se utiliza como tratamiento inicial en pacientes con tumores sólidos localizados, es decir, se utiliza conjuntamente con otra alternativa de tratamiento que no es completamente efectiva. (Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

3.9 Evaluación de la Respuesta a la Quimioterapia (QT)

Al ir aplicando a los pacientes la quimioterapia, debe evaluarse el progreso de dicho tratamiento, se muestra a continuación una de las clasificaciones de los tumores basados en la evaluación de la respuesta a la quimioterapia.

Possible curación inducida por QT*	Tumores en los que hay respuesta a la QT * en estadios avanzados pero no curación	Possible curación inducida por QT* adyuvante o neoadyuvante	Tumores que presentan pobre respuesta a la QT* en estadios avanzados
Leucemias agudas Linfoma de Hodgkin Cáncer de testículo Cáncer microcítico de pulmón Neuroblastoma Tumor de Wilms Sarcoma de Ewing Coriocarcinoma Linfomas de grado intermedio Linfoma linfoblástico Linfoma de Burkitt	Leucemias crónicas Cáncer de vejiga Cáncer de mama Cáncer de endometrio y cervical Mieloma Múltiple Linfomas de bajo grado Cáncer de cabeza y cuello Glioblastoma multiforme Sarcoma de partes blandas Cáncer gástrico Cáncer colorrectal	Cáncer de mama Cáncer colorrectal Sarcoma osteogénico Sarcoma de partes blandas Cáncer de cabeza y cuello	Sarcoma osteogénico Cáncer de páncreas Cáncer de células renales Cáncer de tiroides Cáncer no microcítico de pulmón Melanoma
*QT: Quimioterapia Fuente: Balmer Et al.			

3.10 Escalas para Medir el Estado Funcional o de Salud:

Las escalas de clasificación del estado funcional se aplican para cuantificar objetivamente el estado funcional del paciente. Las escalas que se enumeran a continuación son ampliamente utilizadas:

- Escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).
- Escala de Karnofsky.

La escala de Karnofsky es una escala de 100 puntos y 11 medidas para describir las habilidades del paciente para llevar a cabo sus actividades de la vida diaria. La escala del ECOG utiliza una escala de 5 puntos y se ha demostrado en un estudio comparativo que es un mejor predictor del pronóstico. (Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

Cuadro No.2 **Escala de Karnofsky**

ECOG/OMS	Karnofsky	Descripción
0	90-100	Asintomático y actividad normal (OMS: actividad normal sin restricciones)
1	70-80	Sintomático, pero ambulatorio (OMS: restricción para la actividad física intensa)
2	50-60	Sintomático, levantado durante más del 50% de las horas de vigilia (OMS: capaz de cuidar de sí mismo, pero no de trabajar)
3	30-40	Sintomático, sentado o en cama más del 50% del día (OMS: capaz de cuidar de sí mismo con limitaciones)
4	10-20	Encamado o confinado a una silla (OMS: totalmente dependiente e incapaz de cuidar de sí mismo)
5	0	Muerte

Los criterios de la OMS internacionalmente aceptados de valoración de la respuesta del cáncer sobre las masas tumorales, calculando la suma de todas las masas medibles son:

-Remisión completa (RC): desaparición de toda evidencia clínica del tumor, verificada en dos observaciones separadas durante al menos cuatro semanas.

-Remisión parcial (RP): Se observa que al menos el 50% de todas las masa se ha reducido, sin que haya progresión en ninguna de ellas o hayan aparecido otras nuevas, durante al menos cuatro semanas.

-Enfermedad estable (EE) o No cambio (NC): Se presenta una reducción menor al 50% o un crecimiento lento, menor al 25% de las masas medibles.

-Progresión de la enfermedad (PE): Se observa que la enfermedad sigue avanzando, presentando un crecimiento del 25% o más de las masas medibles o existe aparición de nuevas lesiones.

Como se mencionó con anterioridad, existen varias clasificaciones para describir y/o evaluar el progreso del cáncer en un paciente, incluso, para determinados tumores existen otras clasificaciones que valoran la respuesta de acuerdo a sus características de crecimiento.(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

Existen también otros parámetros que permiten evaluar la eficacia global de un antineoplásico o de un esquema quimioterapéutico en un grupo de pacientes, estos se presentan en el siguiente cuadro:

Cuadro No.3 Parámetros para evaluar la eficacia global de una antineoplásico o de un esquema quimioterapéutico	
Supervivencia	Duración de la Respuesta
<p>-Supervivencia global: periodo de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta superado el tiempo de vida esperado para la enfermedad avanzada.</p> <p>-Supervivencia libre de enfermedad (SLE): periodo de tiempo -desde el inicio del tratamiento- en el que no se observe recaída.</p> <p>-Supervivencia libre de progresión (SLP): Periodo de tiempo en el que no se observa crecimiento del tumor, metástasis, o aparición de nuevas masas, desde el inicio del tratamiento.</p>	<p>Periodo de tiempo desde la primera respuesta documentada hasta el momento en el que se registra una recaída o se observa progresión de la enfermedad.</p>
Toxicidad asociada al Tratamiento	Impacto sobre la calidad de vida
<p>En todo protocolo oncológico es indispensable tomar en cuenta la toxicidad prospectiva del medicamento mediante escalas de valoración homogénea. Las escalas más utilizadas son las de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Common Toxicity Criteria (CTC) del National Cancer Institute (NCI) americano, y para la evaluación específica de la neurotoxicidad la escala del M.D.Anderson, clasificando todas ellas la toxicidad en 5 grados (0, 1, 2, 3, 4, 5) de menor a mayor.</p>	<p>La evaluación de la calidad de vida del paciente es una forma de valoración de la respuesta adicional, especialmente en el estado terminal del cáncer, en el cual el tratamiento es poco eficaz, siendo los objetivos de la terapia la prolongación de la supervivencia y la paliación de los síntomas. Existen escalas como la EORTC-QLQ (Quality of Life Questionnaire) o el FLIC (Functional Living Index Cancer), que miden parámetros como la capacidad funcional, bienestar psicológico, dolor, satisfacción y otros generales del estado de salud. También se puede mencionar la PPS (Parameters Paliatives Scale), que consiste en una escala que mide el porcentaje de funcionalidad de los pacientes, comparando su estado de salud antes y después del tratamiento.</p>
Fuente: (Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)	

3.11 Protocolos utilizados en el Tratamiento del Cáncer

Dependiendo del tipo de cáncer se debe determinar cuál es el esquema quimioterapéutico más apropiado para tratar al paciente, actualmente se cuentan con protocolos oncológicos estudiados y aprobados internacionalmente para tratar las distintas neoplasias, a continuación se presenta un cuadro con los esquemas oncológicos de los tipos de cáncer más comunes en Guatemala:

Cuadro No.4 Esquemas oncológicos utilizados para tratar los tipos de cáncer más comunes en Guatemala	
<p>Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)</p> <p><u>HOP</u> Vincristina Doxorrubicina Prednisona</p> <p><u>COAP</u> Ciclofosfamida Vincristina Citarabina Prednisona</p>	<p>Leucemia Mieloide Aguda (LMA)</p> <p><u>7+2</u> Idarrubicina Citarabina</p>
<p>Cáncer de Ovario</p> <p>Carboplatino Paclitaxel</p>	<p>Cáncer de Testículo</p> <p><u>BEP</u> Bleomicina Etopósido Cisplatino</p>
<p>Linfoma Hodgkin</p> <p><u>ABVD</u> Bleomicina Vinblastina o Vincristina Doxorrubicina Dacarbazina</p>	<p>Linfoma No Hodgkin</p> <p><u>CHOP</u> Vincristina Doxorrubicina Ciclofosfamida Prednisona</p> <p><u>ICE D₂</u> Etopósido Carboplatino Ifosfamida MESNA</p>

<p>Cáncer de Colon</p> <p><u>FOLFOX-4</u> 5-Fluorouracilo (5-FU) Leucovorina Oxaliplatino 5-FU infusión 22 horas</p>	<p>Cáncer Gástrico (GISH)</p> <p>5-FU Cisplatino Paclitaxel</p>
<p>Seminoma</p> <p><u>EP</u> Cisplatino Etopósido</p>	<p>Cáncer de Páncreas</p> <p>Gemcitabina Cisplatino</p>
<p>Sarcoma</p> <p>Doxorrubicina Cisplatino Ifosfamida MESNA</p>	<p>Cáncer de mama</p> <p><u>FAC</u> 5-FU Doxorrubicina Ciclofosfamida</p> <p><u>CMF</u> 5-FU Leucovorina Metotrexato Ciclofosfamida</p>
<p>Otros protocolos</p> <p>5-FU Leucovorin CisplatinoFluorouracilo Cisplatino 5-FU MetotrexatoLeucovorin Fluorouracilo TalidomidaPaclitaxel</p> <p><u>AC</u> Doxorrubicina Ciclofosfamida</p> <p><u>COP</u> Ciclofosfamida Vincristina Prednisona</p>	
<p>Fuente: Protocolos aprobados y utilizados para el tratamiento del cáncer en el área de Hemato-oncología del Hospital Roosevelt de Guatemala.</p>	

3.12 El Ciclo Celular

El ciclo celular es el proceso mediante el cual una célula duplica su material genético y da lugar a dos células hijas. Esto lleva implícito el concepto de que todas las células se originan siempre de otra ya existente. El ciclo celular inicia en el instante en que aparece una célula nueva proveniente de otra célula que se dividió, y termina cuando la célula nueva origina nuevamente dos células hijas.

La célula puede encontrarse en dos estados claramente diferenciados: Interfase y Fase M.

Interfase: Es el periodo que transcurre entre dos mitosis, es decir, entre divisiones celulares siendo la fase más larga del ciclo celular, ocupando el 90% del ciclo aproximadamente. Es el estado de no división en el que la célula realiza sus funciones específicas, y en el que duplica su ADN, el cual será compartido con la célula hija. Comprende las siguientes etapas:

-Fase G₁ (Growth o Gap 1): Es la primera fase del ciclo celular en la que existe síntesis de proteínas y de ARN, permitiendo que la célula duplique su tamaño y masa debido a la continua síntesis de sus componentes. Transcurre entre el fin de una mitosis y el inicio de la síntesis de ADN.

-Fase S (Synthesis): Es la segunda fase del ciclo en la que se produce la replicación o síntesis de ADN, dando como resultado que cada cromosoma se duplique, así se forman dos cromátides idénticas. El núcleo contiene doble cantidad de proteínas nucleares y de ADN.

-Fase G₂ (Growth o Gap2): Es la tercera fase del ciclo celular, continúa la síntesis de proteínas y ARN. Se dan cambios en la estructura celular para dar lugar al inicio de la división celular, y termina cuando la cromatina inicia a condensarse.

Fase M (Mitosis): Es el estado de división de la célula para dar origen a una nueva célula hija, es decir, una célula progenitora se divide en dos células hijas idénticas. Comprende las siguientes etapas:

-Interfase: En esta fase los cromosomas no se disciernen claramente en el núcleo, solamente se observa el nucléolo como una mancha oscura.

-Profase: En el núcleo la cromatina inicia a condensarse y es visible al microscopio óptico en forma de cromosomas. Los centriolos comienzan a moverse a polos opuestos de la célula, se extienden fibras desde los centrómeros. Se forma el huso mitótico.

-Prometafase: La membrana nuclear desaparece, marcando el comienzo de la prometafase. Las proteínas se adhieren a los centrómeros creando los cinetocoros. (Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

-Metafase: Las fibras del huso alinean los cromosomas a lo largo del medio del núcleo celular, esto garantiza que cuando los cromosomas se separen, cada nuevo núcleo recibirá una copia de cada cromosoma.

-Anafase: Los pares de cromosomas se separan en los cinetocoros y se mueven a los lados opuestos de la célula.

-Telofase: Los cromosomas llegan a los polos opuestos de la célula, y nuevas membranas se forman alrededor de los núcleos hijos. Los cromosomas se dispersan y ya no son visibles bajo el microscopio óptico. Las fibras del huso se dispersan. Inicia la división de la célula.

-Citocinesis: En células animales ocurre cuando un anillo fibroso compuesto de una proteína llamada actina, alrededor del centro de la célula se contrae dividiendo la célula en dos células hijas, cada una con su núcleo y demás componentes.(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

3.13 Agentes Citostáticos

La quimioterapia tumoral antiproliferativa tiene actividad sobre las células en fase de ciclo celular, y esta actividad tiene un alto valor terapéutico, ya que es posible atacar a las células cancerosas en una fase crítica antes de que se sigan proliferando. Estos medicamentos buscan ser selectivos para los tumores, es decir, que luego de la administración de los citostáticos las células normales son capaces de recuperar su número y función mientras que las células tumorales se recuperan con más dificultad por lo que se reduce su número. Una mayoría de citostáticos ejercen su acción interfiriendo con la síntesis o función de los ácidos nucleicos, ADN, ARN, o impidiendo la formación de determinadas proteínas. De acuerdo con su actividad en el ciclo celular se clasifican en:

-Ciclo independientes: Citostáticos que actúan independientemente del momento biológico en el que se encuentra la célula.

-Ciclo Dependientes No específicos de fase: Actúan en células que se encuentran en diferentes fases del ciclo celular.

-Ciclo Dependientes específicos de fase: Incluyen medicamentos que actúan exclusivamente sobre células en una fase del ciclo celular.(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

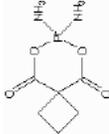
3.13.1 Agentes Alquilantes:

Los principales compuestos alquilantes de utilidad clínica poseen estructura que contiene una fracción bis(cloroetil)amina, etilamina o nitrosourea.

Mecanismo de acción: El grupo de los fármacos alquilantes ejerce sus efectos citotóxicos mediante la transferencia de sus grupos alquilo a diversos componentes celulares. La alquilación del DNA nuclear probablemente representa la principal interacción que da lugar a la citólisis. Sin embargo, estos fármacos implican el procesamiento cíclico intramolecular para formar un ion de etiliminonio que puede directamente o a través de la formación de un ion de carbonio transferir un grupo alquilo al componente celular. Además de la alquilación, ocurre un mecanismo secundario en las nitrosoureas que implica una carbamoylación de los residuos de lisina de las proteínas a través de la formación de isocianatos.

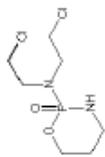
El principal sitio de alquilación en el DNA es la posición N7 de la guanina, sin embargo, otras bases también son alquiladas en menor grado, como N1 y N3 de la adenina, N3 de la citosina y O6 de la guanina, lo mismo que los átomos de fosfato y proteínas asociados al DNA. Estas interacciones pueden presentarse en una o en las dos cadenas de DNA a través de los enlaces cruzados, ya que la mayoría de los principales compuestos alquilantes son bifuncionales, con dos grupos reactivos. Los enlaces cruzados de DNA al parecer tienen primordial importancia para la acción citotóxica de los fármacos alquilantes y las células en fase de replicación son muy susceptibles a estos fármacos. Por consiguiente, aunque los fármacos alquilantes no son específicos del ciclo celular, las células son muy susceptibles a la alquilación en las fases G1 tardía y S del ciclo celular y expresan el bloqueo en G2. (Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

Cuadro No.5 Carboplatino

Medicamento	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos	Interacciones
<p>Carboplatino</p> 	<p>Es un análogo del platino de segunda generación. Elimina las células en todas las etapas del ciclo celular, inhibe la biosíntesis de ADN y se fija a él por la formación de entre- cruzamientos de intercadena. El sitio de fijación primario es el N7 de la guanina, pero también se presenta una interacción covale- nte con adenina y ci- tosina.</p>	<p>Distribución: El platino que procede de la molécula se une irre- versiblemente a protei- nas plasmáticas y es eliminado lentamente por vía renal. Atraviesa la barrera hematoencefálica</p> <p>Metabolismo: Forma- ción de metabolitos ac- tivos.</p> <p>Eliminación: Prácti- camente todo el carbopla- tino se elimina inaltera- do por vía renal.</p>	<p>Carcinoma avanza- do de ovario de origen epitelial, carcinoma epi- dermoide de cabeza y cuello avanzado, trata- miento neoadyuvante del carcinoma de vejiga invasivo y de la enfer- medad avanzada. Otras posibles indicaciones: cáncer de endometrio, cérvix, pulmón, tumores del Sistema nervioso central (SNC), tumores de células germinales, y tumor de Wilms.</p>	<p>Absolutas: Alergia al carboplatino, platino o manitol, Insuficiencia renal grave, mielo-su- presión grave y/o lo- calizaciones tumorales sangrantes.</p> <p>Relativas: Insuficiencia renal leve-moderada, mielosupresión leve- moderada, ascitis, de- rrame pleural y emba- razo.</p>	<p>Hematológicos: La mielosupresión es el factor limitante de la do- sificación. Gastrointes- tinales: Son frecuentes las náuseas y los vómi- tos. La hepatotoxicidad es ligera y reversible, con aumento de la fos- fatasa alcalina y la As- partato aminotransfera- sa (AST).</p> <p>Ototoxicidad: Se ma- nifiesta como tinnitus y pérdida de audición en el intervalo alto de fre- cuencia.</p> <p>Otros: Nefrotoxicidad, neurotoxicidad y alope- cia.</p>	<p>Aminoglucósidos puede aumentar la toxici- dad renal y ótica.</p> <p>Fármacos nefrotóxi- cos: puede aumentar la toxicidad renal</p> <p>Fenitoína: Disminuye el efecto de la fenitoína por disminución de la absorción.</p>

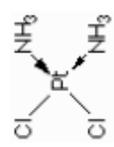
Fuente:(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

Cuadro No.6 Ciclofosfamida

Medicamento	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos	Interacciones
<p>Ciclofosfamida</p> 	<p>Antineoplásico relacionado químicamente con las mostazas nitrogenadas.</p> <p>Es un profármaco que se activa en el hígado por el citocromo P-450. Actúa como agente alquilante</p> <p>inhibiendo la síntesis de ADN, ARN y proteínas.</p> <p>Presenta propiedades inmunosupresoras actuando principalmente sobre los linfocitos B.</p> <p>Es un agente electrofílico que actúa específicamente en la fase S del ciclo celular.</p>	<p>Absorción: Administrada por vía oral se absorbe bien en el tracto gastrointestinal alcanzando concentraciones máximas después de una hora de la administración.</p> <p>Distribución: La ciclofosfamida y sus metabolitos se distribuyen ampliamente en el organismo.</p> <p>La unión a proteínas es del 56%.</p> <p>Eliminación: La ciclofosfamida y sus metabolitos activos son transformados en el hígado y son excretados principalmente por la orina, 2/3 como metabolitos y 1/3 de forma inalterada.</p>	<p>Cáncer de mama, Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, Sarcomas óseos y de partes blandas, Mieloma múltiple, Leucemia linfocíticas crónicas y agudas, Neuroblastoma, tumor de Wilms y Retinoblastoma.</p> <p>Carcinoma de ovario, Cáncer de pulmón metastático. Rabdomioma, sarcoma de Ewing.</p>	<p>Absolutas: Porfiria</p> <p>Relativas: Contraindicado en pacientes con cistitis hemorrágica. Depresión medular.</p>	<p>Hematológicos: Dosis-limitante. Mielosupresión reversible. Frecuentemente puede aparecer leucopenia, ocasionalmente anemia y trombocitopenia.</p> <p>Digestivos: Náuseas y vómitos.</p> <p>También puede aparecer diarrea, estomatitis y dolor abdominal.</p> <p>Respiratorios: Ocasionalmente puede dar fibrosis pulmonar.</p> <p>Genitourinarios: Cistitis, hemorrágica o no, generalmente reversible al suspender el tratamiento.</p> <p>Dermatológicos: Alopecia frecuente, aun que reversible. Pigmentación de piel y uñas raramente.</p> <p>Otros: Inmunosupresión, amenorrea y azoospermia son frecuentes.</p>	<p>Clorfenicol, Prednisona y Alopurinol: Disminuyen los metabolitos activos.</p> <p>Barbitúricos y Benzodiacepinas: Aumento de la acción y/o toxicidad.</p> <p>Quinolonas: Disminución de la absorción de las quinolonas, con disminución de su actividad terapéutica.</p> <p>Tamoxifeno: Aumento del riesgo de tromboembolismo.</p> <p>Warfarina: Potenciación del efecto anticoagulante.</p> <p>Digoxina: Disminución de los niveles sanguíneos de ésta.</p> <p>Actinomicina, Metroxato y Fluorouracilo: Incrementan la Citotoxicidad de la ciclofosfamida.</p>

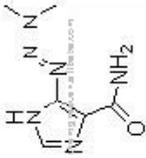
Fuente:(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

Cuadro No.7 Cisplatino

Medicamento	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos	Interacciones
<p>Cisplatino</p> 	<p>Se comporta como un agente alquilante, formando puentes inter e intracatenarios con el DNA.</p> <p>Es un citostático independiente del ciclo celular.</p>	<p>Distribución: Se distribuye ampliamente por el organismo, localizándose en elevada concentración en riñón, hígado, pulmón, útero, ovario y próstata.</p> <p>Eliminación: Sufre biotransformación enzimática.</p> <p>El cisplatino puede sufrir circulación entero-hepática.</p> <p>Se elimina principalmente por vía renal (un 90%), mediante filtración glomerular. Aproximadamente un 15-20% de la dosis se excreta inalterado por orina en 24-48 h, cuando se administra por vía IV rápida. Un 10% se elimina por vía biliar.</p>	<p>Carcinomas de testículo, ovario, vejiga, retinoblastoma, cáncer de cabeza, cuello y de pulmón.</p> <p>Otras indicaciones: Tumores de células germinales, neuroblastoma, osteosarcoma, colorrectal, esofágico, gástrico, mama, endometrio, cérvix, tumores del Sistema nervioso central, etc.</p>	<p>Absolutas: Alergia al cisplatino y a otros compuestos que contengan platino o maitol. Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 mL/min).</p> <p>Mielosupresión grave (leucocitos <10.000/mm3, plaquetas <4.000/mm3).</p> <p>Neurotoxicidad grave.</p> <p>Relativas: Mielosupresión.</p> <p>Disminución de la capacidad auditiva.</p> <p>Insuficiencia renal moderada. Embarazo.</p>	<p>Renales: Nefrotoxicidad (necrosis tubular) dosis-dependiente.</p> <p>Digestivos: Náuseas y vómitos severos.</p> <p>Otícos: Ototoxicidad dosis-dependiente.</p> <p>Nerviosos: Neuropatía periférica.</p> <p>Hematológicos: Depresión medular moderada y reversible.</p> <p>Hipersensibilidad: Reacciones anafilactoides, eritema.</p> <p>Cardiovasculares: Bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión</p> <p>Postural.</p> <p>Otros: Hiperuricemia, alopecia, mialgias, secreción inadecuada de hormona antidiurética.</p>	<p>Aminoglucosidos, Diuréticos, Ifosfamida: Aumenta la toxicidad renal y ótica.</p> <p>Bleomicina, Metotrexato: Aumenta la toxicidad de éstos.</p> <p>Doxorrubicina: Riesgo para desarrollar leucemia.</p> <p>Paclitaxel: Disminuye el aclaramiento Rituximab, Tacrolimus: Aumenta la toxicidad renal.</p> <p>Fenitoína, Carbamacepina: Disminución del efecto por disminución de la absorción.</p> <p>Probenecid: Disminución del aclaramiento del cisplatino.</p> <p>Litio: Alteración de la farmacocinética del litio.</p> <p>Antihistamínicos: Pueden enmascarar ototoxicidad.</p> <p>Etopósido: Disminuye el aclaramiento del etopósido.</p>

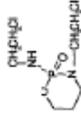
Fuente:(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

Cuadro No.8 Dacarbazina

Medicamento	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos adversos	Interacciones
<p>Dacarbazina</p> 	<p>Actúa específicamente durante la fase S del ciclo celular. Reacciona con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas formando puentes inter e intracatenarios en la doble hélice de ADN provocando interferencias importantes en los procesos de transcripción y replicación.</p>	<p>Distribución: Afinidad hepática, atraviesa la barrera hematoencefálica, no se une prácticamente a proteínas plasmáticas. Metabolismo: Hepático, algunos metabolitos activos. Eliminación: Principalmente por vía renal.</p>	<p>Melanoma. Enfermedad de Hodgkin. Neuroblastoma. Sarcoma de partes blandas.</p>	<p>Hipersensibilidad a Dacarbazina. Embarazo (carcinogénico y teratogénico en animales) y lactancia. Precaución: Antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica es necesario realizar un recuento sanguíneo de hemoglobina, hematocrito, transaminasas y ácido úrico. Cuando el recuento de leucocitos es inferior a 3.000/mm³ y/o las plaquetas, inferior a 100.000/mm³ suspender el tratamiento terapéuticamente.</p>	<p>Digestivos: Náuseas y vómitos frecuentes y severos, diarrea, estomatitis. Hematológicos: Leucopenia o trombocitopenia a las dos semanas de la última dosis. Dermatológicos: Eritema, urticaria, erupciones maculopapulares, fotosensibilidad, alopecia. Generales: Síntomas gripales. Hepatobiliares: Incremento de los valores de las enzimas hepáticas. Locales: Dolor y flebitis. Neurológicos: Parestesia, convulsiones, cefalea. Oculares: Visión borrosa. SNC: Confusión y sedación.</p>	<p>Fenitoína y Fenobarbital: Son inductores enzimáticos que pueden aumentar el metabolismo de la Dacarbazina, produciendo una disminución de la misma en sangre. Levodopa: Disminuye el efecto de la levodopa.</p>

Fuente: (Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

Cuadro No.9 Ifosfamida

Medicamento	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos	Interacciones
<p>Ifosfamida</p> 	<p>Debe ser transformada por el sistema microsomal hepático para ser activada. Los metabolitos activos se unen covalentemente a proteínas y ADN.</p>	<p>Distribución: El Volumen de distribución es de 0,5-0,8 l/Kg. Metabolismo: es activado por metabolización hepática. Eliminación: mayoritariamente por vía renal. El t1/2: 13,8-15,2 h.</p>	<p>Sarcoma de partes blandas y huesos. Carcinoma de células germinales de testículo. Cáncer de pulmón microcítico. Carcinoma de ovario. Cáncer de vejiga. Carcinoma de cérvix uterino. Linfomas No Hodgkin. Cáncer de mama (no autorizado en España).</p>	<p>Absolutas: Hipersensibilidad, embarazo, depresión medular, cistitis hemorrágica y porfiria. Relativas: Tratamiento previo con radioterapia o quimioterapia. Precaución en insuficiencia renal y hepática.</p>	<p>Hematológicos: Depresión medular. Digestivos: Náuseas y vómitos frecuentes. Urológicos: Cistitis hemorrágica y no hemorrágica. Dermatológicos: Alopecia frecuente, pero reversible. Otros: A dosis elevadas puede producir neurotoxicidad (letargia y confusión). Antes de cada ciclo sería necesario hacer un hemograma completo, función hepática y análisis de orina.</p>	<p>Cisplatino: Aumento de la toxicidad de ifosfamida. Centofenoxina: Aumento de efectos terapéuticos y toxicidad. Clorpromazina: Aumento de efectos terapéuticos y toxicidad. Prednisona: Aumento de efectos terapéuticos y toxicidad. Sulfonilureas: Aumento de la hipoglucemia. Triyodotironina: Aumento de efectos terapéuticos y toxicidad. Anticoagulantes cumarínicos: Potenciación del efecto anticoagulante. Fenobarbital: Riesgo de encefalopatía.</p>

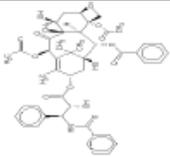
Fuente:(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

3.13.2 Inhibidores del Huso mitótico

Funcionan como sustancias tóxicas para el huso mitótico a través de su fijación de gran afinidad a los microtúbulos con la intensificación de la polimerización de la tubulina. La estimulación del ensamble de los túbulos por estos fármacos ocurre cuando no hay proteínas y trifosfato de guanosina asociados al microtúbulo y produce la inhibición de la mitosis y la división celular.

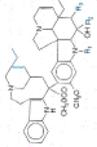
El paclitaxel tiene una actividad importante en una amplia gama de tumores sólidos, como de ovario, mama, pulmonar no microcítico y microcítico, cáncer de cabeza y cuello esofágico, entre otros. Es metabolizado ampliamente por el sistema P450 del hígado y casi 80% del fármaco es excretado en las heces a través de la vía hepatobiliar, por ello, es necesario reducir la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática. (Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

Cuadro No.10 Paclitaxel

Medicamento	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos	Interacciones
<p>Paclitaxel</p> 	<p>Promueve la formación de microtúbulos celulares anómalos y estabiliza la estructura de éstos. Así, es capaz de inhibir la formación del huso mitótico durante la división celular, bloqueando el proceso de mitosis.</p>	<p>Absorción: No procede.</p> <p>Distribución: Importante unión a proteínas plasmáticas (89-97%). Se distribuye ampliamente</p> <p>Excepto en el líquido cefalorraquídeo. Vd: 42-162 L/m².</p> <p>Metabolismo: Hepático (90%).</p> <p>Eliminación: Biliar. t1/2: 3-52h.</p>	<p>Cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario.</p> <p>Otras indicaciones: Adenocarcinoma de endometrio, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer nasofaríngeo, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de vejiga, carcinoma hepático.</p>	<p>Absolutas: Hipersensibilidad al Paclitaxel</p> <p>Relativas: No administrar en pacientes con hepatopatía, epilepsia, alcoholismo o daños o lesiones cerebrales. Pacientes con un recuento de neutrófilos \leq 1500/mm³ y el de plaquetas \leq 100.000/mm³. Embarazo y lactancia.</p>	<p>Reacciones de Hipersensibilidad: Anafilaxis, reacciones alérgicas.</p> <p>Gastrointestinales: Náuseas y vómitos, diarrea, mucositis y pancreatitis.</p> <p>Cardiovasculares: Bradicardia, hipotensión, alteraciones del Electrocardiograma.</p> <p>Hematológicos: Mielosupresión, neutropenia universal dosis-limitante, trombopenia y anemia menos frecuentemente.</p> <p>Musculares: Mialgias y artralgias.</p> <p>Neurológicos: Neuropatía periférica.</p> <p>Dermatológicos: Alopecia</p>	<p>Cisplatino: Disminuye el aclaramiento del paclitaxel.</p> <p>Antraciclinas: El paclitaxel disminuye el aclaramiento de las antraciclinas.</p> <p>Inductores enzimáticos: Disminución del efecto terapéutico de paclitaxel.</p> <p>Inhibidores enzimáticos: Aumenta la toxicidad del paclitaxel.</p> <p>Ketoconazol: Bloqueo del metabolismo hepático y aumento de la toxicidad.</p>

Fuente:(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

Cuadro No.11 Vincristina

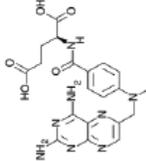
Medicamento	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos	Interacciones
<p>Vincristina</p> 	<p>Inhibición de la formación de microtúbulos en el huso mitótico, lo que da como resultado la interrupción de la división celular. Es específico en la etapa de la metafase. A altas dosis, el fármaco puede inhibir también la síntesis proteica y de ácidos nucleídos.</p>	<p>Distribución: Presenta un Volumen de distribución elevado, una extensa fijación tisular y una gran captación por las células sanguíneas.</p> <p>Metabolismo: Es principalmente hepático con producción de metabolitos inactivos.</p> <p>Eliminación: Se excreta principalmente vía biliar, recuperándose un 70% en las heces. La eliminación por orina es escasa.</p>	<p>Leucemia aguda linfoblástica, crisis blástica de la leucemia mieloide crónica, enfermedad de hodgkin, linfoma múltiple, neuroblastoma, rabdiomiosarcoma, tumor de wilms, sarcoma de Ewing, carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma de mama, melanoma maligno, tumores ginecológicos de la infancia.</p>	<p>Absolutas: Hipersensibilidad a la vincristina, pacientes con la forma desmielinizante del síndrome de Charcot-Marie-Tooth, pacientes que estén recibiendo radioterapia en zona hepática.</p> <p>Relativas: Enfermedad neuromuscular</p>	<p>Gastrointestinales: Estreñimiento, calambres abdominales, diarrea, ileo paralítico, necrosis y/o perforación intestinal, anorexia, náuseas y vómitos.</p> <p>Dermatológicos: Alopecia, celulitis y necrosis en la extravasación.</p> <p>Neurológicos: Neuropatía periférica dosis-limitante.</p> <p>Cardiovasculares: Hipertensión, hipotensión, infarto de miocardio.</p> <p>Otros: Hiperuricemia y en algunas ocasiones secreción inadecuada de hormona antidiurética.</p>	<p>Mitomicina: Disnea y broncoespasmo.</p> <p>Fármacos inhibidores del citocromo P450 isoenzima CYP3A: Incremento de los efectos adversos neurológicos.</p> <p>Asparaginasa: Puede disminuir el aclaramiento de vincristina.</p> <p>Antiepilépticos (Fenitoína, Carbamazepina): En la administración conjunta, concentraciones menores en suero.</p> <p>Digoxina: Posible disminución de la actividad del digitalico, por reducción de su absorción.</p> <p>Zidovudina: Depresión medular.</p>

Fuente:(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

3.13.3 Antimetabolitos

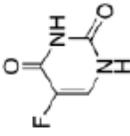
El desarrollo de fármacos con acciones sobre el metabolismo intermedio de las células en fase de proliferación ha sido importante tanto desde los puntos de vista conceptual y clínico. Aunque aún no se han descubierto las propiedades bioquímicas singulares para todas las células neoplásicas, existe una serie de diferencias cuantitativas en el metabolismo entre las células cancerosas y las normales que hacen que las primeras sean más sensibles a los antimetabolitos. Muchos de estos fármacos se han concebido y sintetizado lógicamente basándose en el conocimiento de los procesos celulares críticos que intervienen en la biosíntesis de DNA.

Cuadro No.12 Metotrexato

Medicamento	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos	Interacciones
<p>Metotrexato</p> 	<p>Es un antimetabolito del ácido fólico. Actúa como falso sustrato en el proceso de síntesis (fase S del ciclo celular) de los constituyentes esenciales de los ácidos nucleicos, provocando la síntesis de un ADN anómalo o incluso la detención del proceso de síntesis de estos ácidos. Inhibe de forma competitiva la enzima dihidrofolatoreductasa por lo que se debe utilizar el ácido fólico como rescate de toxicidad.</p>	<p>Absorción: Absorción oral saturable, biodisponibilidad entre 17% (dosis altas) y 90% (dosis bajas).</p> <p>Distribución: Se distribuye ampliamente en todos los tejidos alcanzando concentraciones elevadas en riñón, vesícula biliar, bazo, hígado y piel. Atraviesa la placenta pero no la barrera hematoencefálica.</p> <p>Eliminación: Parte de la dosis es metabolizada intracelularmente y en el hígado y la mayor parte es eliminada por el riñón en forma inalterada.</p>	<p>Leucemia linfocítica y no linfocítica aguda, linfoma, linfoma de Burkitt, carcinoma de mama, carcinoma trofoblástico gestacional, carcinoma de mama, cabeza, cuello, gastrointestinal o de pulmón. Coriocarcinoma, osteosarcoma, tumores epidermoides de cabeza y cuello, carcinoma pulmonar de células pequeñas.</p>	<p>Absolutas: Hipersensibilidad al medicamento</p> <p>Relativas: Insuficiencia renal avanzada y/o insuficiencia hepática, discrasias sanguíneas graves.</p>	<p>Hematológicos: Depresión medular dosis-limitante</p> <p>Gastrointestinales: Es frecuente la estomatitis. Altas dosis pueden provocar úlceras anastomóticas y diarreas sanginolientas. Renales: Nefrotoxicidad por precipitación de cristales en el túbulo renal.</p> <p>Dermatológicas: Eritema, prurito, urticaria, fotosensibilidad, alopecia.</p>	<p>Salicilatos, sulfonamidas, fenitoína, tetraciclinas, cloranfenicol, PABA: Aumento de toxicidad del metotrexato.</p> <p>Penicilinas, probenecid, salicilatos: Aumento de toxicidad de metotrexato.</p> <p>Amiodarona, cisplatino, fenilbutazona, AINES, pirimetamina, fenitoína: Puede aumentar los efectos citotóxicos del metotrexato.</p> <p>Warfarina: Aumento del efecto anticoagulante por inhibición de su metabolismo.</p>

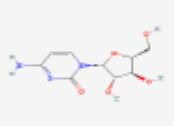
Fuente:(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

Cuadro No.12 5-Fluorouracilo

Medicamento	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos	Interacciones
<p>Fluorouracilo (5-FU)</p> 	<p>Es un antimetabolito de la uridina (base pirimidínica) y actúa por antagonismo competitivo en el proceso de síntesis (fase S del ciclo celular) de ADN y ARN, provocando la síntesis de cadenas anómalas y deteniendo el proceso de síntesis.</p>	<p>Absorción: Se absorbe de forma irregular en el tubo digestivo (50-80%).</p> <p>Distribución: Se distribuye rápidamente al espacio extracelular especialmente a la mucosa intestinal, médula ósea, hígado, cerebro, Líquido cefalorraquídeo, y especialmente a los tejidos neoplásicos.</p> <p>Eliminación: Se elimina por metabolismo hepático y eliminación renal (10-20%). También se elimina por transformación en las células tumorales y por el pulmón como CO₂.</p>	<p>Cáncer de mama, esófago, estómago, hígado, colon y recto. Tratamiento paliativo del cáncer de cabeza y cuello, vejiga, riñón, próstata, cérvix, endometrio, ovario y páncreas. Por vía tópica: Epitelioma basocelular.</p> <p>Otras indicaciones: Keratosis actínica, cáncer anal, cáncer de vías biliares, tumor carcinoide, cáncer de laringe, cáncer de pulmón.</p>	<p>Absolutas: Hipersensibilidad al medicamento.</p> <p>Relativas: Malnutrición, depresión medular, episodios graves de estomatitis, diarrea, hemorragia, aparición de neurotoxicidad grave o toxicidad cardíaca.</p> <p>Precaución: Pacientes desnutridos, pacientes con edemas, ascitis o retención de líquidos, pacientes con enfermedad cardíaca, con insuficiencia hepática o renal. Evitar la administración de vacunas durante el tratamiento.</p>	<p>Dermatológicos: Alopecia e hiperpigmentación de la cara y las manos. La aparición de eritema se considera toxicidad limitante de la dosis en la aplicación tópica.</p> <p>Diuréticos tiazídicos: Aumentan los efectos tóxicos hematológicos.</p> <p>Metronidazol: Disminuye la eliminación de 5-FU aumentando la toxicidad.</p> <p>Cardiovasculares: Angina de pecho, tromboflebitis, cardiomiopatía, cambios electrocardiográficos</p> <p>Vacunas de virus vivos: Posibilidad de infección grave.</p> <p>Tamoxifeno: Aumento de riesgo de enfermedad tromboembólica.</p> <p>Warfarina: Aumento del riesgo de hemorragia por disminución de la eliminación de warfarina.</p> <p>Digestivos: Náuseas y vómitos. También pueden aparecer diarreas, estomatitis, esofagofaringitis y anorexia.</p> <p>Hematológicos: Es frecuente la depresión medular que suele ser el factor limitante de la dosis.</p> <p>Otros: Dolor de cabeza, ataxia, trastornos visuales, colecistitis y alteraciones oculares.</p>	

Fuente: (Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

Cuadro No.14 Citarabina

Medicamento	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos	Interacciones
<p>Citarabina</p> 	<p>Se transforma en la forma activa citarabina trifosfato (Ara-CTP) que interfiere en la síntesis de ADN, inhibiéndola y produciendo defectos en su estructura al introducirse en la cadena. Es un agente específico de ciclo, actuando fundamentalmente en la fase "S" del ciclo celular. Además, es un potente inmunosupresor.</p>	<p>Absorción: Biodisponibilidad oral inferior al 20%.</p> <p>Distribución: Se distribuye ampliamente por todo el organismo. Atraviesa la barrera hematoencefálica y alcanza concentraciones elevadas en lágrimas.</p> <p>Eliminación: Se metaboliza ampliamente en el hígado (86-96%) y su metabolito es eliminado por orina (90%).</p>	<p>Leucemia mieloblástica aguda y crónica. Leucemia linfocítica aguda.</p> <p>Leucemia meningea. Eritroleucemia. Linfoma no Hodgkin en niños.</p> <p>Otras posibles indicaciones: Anemia refractaria, linfoma no Hodgkin, efusiones pleurales malignas,</p> <p>Síndrome mielodisplásico, leucoencefalopatia multifocal progresiva, retinoblastoma.</p>	<p>Absolutas: Hipersensibilidad al medicamento.</p> <p>Relativas: Insuficiencia renal avanzada y/o insuficiencia hepática, discrasias sanguíneas graves.</p> <p>Precaución: Depresión medular, tratamiento previo con radioterapia o fármacos mielodepresores. Vigilar posibles signos de neurotoxicidad (neuropatía periférica, disfunción cerebral) en terapias con dosis altas.</p>	<p>Hematológicos: Muy frecuentemente depresión medular limitante de dosis.</p> <p>Con frecuencia pueden aparecer hemorragias.</p> <p>Digestivos: Náuseas y vómitos son frecuentes sobre todo en inyecciones rápidas.</p> <p>Neurológicos: Con dosis elevadas o en presencia de insuficiencia renal puede aparecer disfunción cerebral (disartria y ataxia) toxicidad limitante de la dosis.</p> <p>Alérgicos/ dermatológicos: Fiebre, erupciones exantemáticas, rash, alopecia.</p> <p>Otros: Hepatotoxicidad, tromboflebitis, edema pulmonar, retención urinaria, síndrome de la citarabina (fiebre, mialgia, dolor óseo, dolor anginoso, dolor torácico, erupciones maculopapulares, conjuntivitis y malestar general).</p>	<p>Carbamazepina, Digoxina, Quinolonas: Disminución de su eficacia por disminución de su absorción.</p> <p>Flucitosina: Disminución de su actividad antiinfecciosa.</p> <p>Gentamicina: Aumento del riesgo de hipomagnesemia.</p> <p>Hidroxiurea, Tenipósido: Aumento de niveles plasmáticos de Citarabina.</p>

Fuente:(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

3.13.4 Antraciclinas o Agentes intercalantes

Los antibióticos derivados de la antraciclina, aislada de *Streptomyces peucetius* variedad *caesius*, figuran entre los fármacos antineoplásicos citotóxicos más utilizados. Las antraciclinas ejercen su acción citotóxica a través de cuatro mecanismos principales:

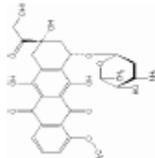
- 1) Inhibición de la topoisomerasa II
- 2) Unión de gran afinidad al DNA a través de la intercalación con el bloqueo consecutivo de la síntesis de DNA y RNA y la escisión de la tira de DNA
- 3) Generación de radicales libres de semiquinonas y radicales libres de oxígeno a través de un proceso reductivo dependiente del hierro y mediado por enzima
- 4) Fijación a las membranas celulares para modificar la fluidez y el transporte de iones.

Sin embargo, aún no se han definido los mecanismos precisos mediante los cuales las antraciclinas ejercen sus efectos citotóxicos (y es posible que dependan del tipo específico de tumor). Hoy en día está bien documentado que en la causa de la cardiotoxicidad asociada a las antraciclinas participa el mecanismo de radicales libres.

En la práctica clínica, las antraciclinas se administran por vía intravenosa. Son metabolizadas considerablemente en el hígado con reducción e hidrólisis de los radicales del anillo, por lo que es necesario reducir la dosis en caso de insuficiencia hepática. El metabolito hidroxilado es un compuesto activo, en tanto que la aglicona es inactiva.

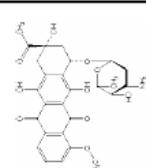
El principal efecto limitante de la dosis de todas las antraciclinas es la mielosupresión, observándose neutropenia con más frecuencia que trombocitopenia. Se observan dos formas de cardiotoxicidad. La forma aguda ocurre en los primeros dos a tres días y se manifiesta por arritmias y alteraciones de la conducción. Suele ser transitoria y asintomática. La forma crónica produce una miocardiopatía dilatada, dependiente de la dosis, que se acompaña de insuficiencia cardíaca. La enfermedad crónica al parecer se debe a una mayor producción de radicales libres dentro del miocardio.

Cuadro No.15 Doxorubicina

Medicamento	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos	Interacciones
<p>Doxorubicina</p> 	<p>Es una antraciclina aislada de <i>Streptomyces peuceiius</i>. El mecanismo de captación tumoral parece relacionarse con el aumento de permeabilidad de la vasculatura tumoral. Una vez libre dentro de la célula, la doxorubicina actúa intercalándose en la cadena de ADN e interactuando con la topoisomerasa II, lo que conduce a la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos.</p>	<p>Distribución: El volumen de distribución es de 2.72 L/m², limitándose fundamentalmente al volumen del fluido vascular. No atraviesa la barrera hematoencefálica.</p> <p>Metabolismo: Es metabolizado en hígado: metabolitos activos (doxorubicinol) e inactivos.</p> <p>Eliminación:</p> <p>El 5% de la dosis se excreta en la orina como doxorubicina, doxorubicinol u otros metabolitos.</p>	<p>Carcinoma mamario, de endometrio, ovario, testículos, tiroides, estómago, vejiga, hígado y pulmón; en sarcomas de tejidos blandos y en varios cánceres de la infancia, incluyendo el neuroblastoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma y rabdomiosarcoma.</p>	<p>Hipersensibilidad al medicamento, pacientes con elevada mielosupresión inducida por quimioterapia o radioterapia. No debe ser utilizado en pacientes con factores de riesgo de cardiomiopatía asociada a doxorubicina. Pacientes que hayan recibido dosis acumulativas máximas de otras antraciclinas.</p>	<p>Hematológicos: Depresión medular dosis dependiente.</p> <p>Gastrointestinales: Náuseas, vómitos y mucositis.</p> <p>Cardiotoxicidad: Se vuelve relevante en dosis altas. Si se encuentra presente, la cardiomiopatía puede llevar a fallo congestivo irreversible del corazón.</p> <p>Dermatológicos: Alopecia, pigmentación y manchas reversibles, eritrodisestesia palmar-plantar dosis limitante.</p> <p>Otros: Hiperuricemia, reacciones anafilácticas, infertilidad, astenia y hepatotoxicidad.</p>	<p>La doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticancerígenas. Se ha reportado exacerbación de la <i>ciclofosfamida</i> con inducción de cistitis hemorrágica y aumento de la hepatotoxicidad de la 6-mercaptopurina y de la radioterapia, incluyendo en este último caso toxicidad miocárdica, de las mucosas, piel e hígado. La doxorubicina no debe ser mezclada con <i>heparina</i> ni con <i>fluorouracilo</i> por cuanto estos fármacos presentan incompatibilidad química y en ciertas preparaciones forman un precipitado.</p>

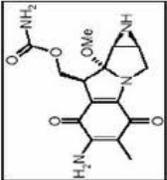
Fuente: (Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

Cuadro No.16 Daunorrubicina

Medicamento	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos	Interacciones
<p>Daunorrubicina</p> 	<p>Es un antibiótico antitumoral producido por <i>Streptomyces coerulescens</i> y <i>Streptomyces peucetius</i>. Inhibe la síntesis de DNA, RNA y proteínas al intercalarse entre los pares de bases del DNA e inhibir la actividad de la topoisomerasa II. Se ha descrito resistencia cruzada con doxorubicina, dactinomicina y alcaloides de la Vinca.</p>	<p>Distribución: Concentraciones altas en corazón, pulmones, hígado, bazo, riñón. Atraviesa la placenta.</p> <p>No atraviesa la barrera hematoencefálica. Unión a proteínas plasmáticas 50-60%.</p> <p>Metabolismo: Es metabolizado en hígado: metabolitos activos (daunorrubicinol) e inactivos.</p> <p>Eliminación: La vida media de daunorrubicina es de 14-20 horas. Eliminación hepatobiliar en heces (40%; 20% en las primeras 21 horas) y eliminación renal (entre 13-25% inalterado en orina, principalmente en las 6 primeras horas tras la administración).</p>	<p>Leucemia aguda linfoblástica y no linfoblástica.</p> <p>Otras: Leucemia mieloides de crónica.</p>	<p>Absolutas: Hipersensibilidad al medicamento. Cardiopatías graves. Mielosupresión. Pacientes que hayan recibido altas dosis de antraciclinas.</p> <p>Relativas: Embarazo (mutagénico y carcinogénico) y lactancia. Administrar con precaución en pacientes con riesgo de presentar cardiopatías, trastorno mieloide, renal o hepático.</p>	<p>Hematológicos: Toxicidad limitante de la dosis. Depresión medular dosis dependiente.</p> <p>Digestivos: Náuseas y vómitos, diarrea, mucositis y estomatitis.</p> <p>Cardiotoxicidad: Toxicidad limitante de la dosis. Fallo cardíaco congestivo, cardiomiopatía dosis dependiente; aguda, subaguda: cambios en el electrocardiograma, arritmias.</p> <p>Dermatológicos: Alopecia total, ruborización de cara y torso, hiperpigmentación, cambios en las uñas.</p> <p>Renales: Hiperuricemia, coloración roja de la orina.</p> <p>Locales: Dolor, sensación de quemazón, flebitis.</p>	<p>Citarabina, Tioguanina, Pirimetamina: Aumento de la toxicidad de daunorrubicina por aumento de sus niveles plasmáticos.</p> <p>Trastuzumab: Se potencia la toxicidad cardíaca.</p> <p>Verapamilo: Aumenta el área bajo la curva y disminuye el aclaramiento de daunorrubicina.</p> <p>Ciclosporina: Actúa como modificador de la resistencia <i>in vitro</i> a daunorrubicina, aumentando su captación en líneas celulares multirresistentes.</p> <p>Vacunas vivas: No deben ser administradas en pacientes que reciben agentes quimioterápicos inmunosupresores.</p>

Fuente:(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

Cuadro No.17 Dactinomicina

Medicamento	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos	Interacciones
<p>Dactinomicina</p> 	<p>Actúa inhibiendo la síntesis de RNA mensajero. Se intercala entre los radicales de guanina del ADN impidiendo su función normal.</p> <p>No es específico de ciclo celular.</p> <p>También posee actividad inmunosupresora e hipocalcemiante.</p>	<p>Distribución: Se distribuye rápidamente a los tejidos, alcanzándose altas concentraciones en la médula ósea, hígado y riñón. Pasa la placenta.</p> <p>Eliminación: El 15% sufre metabolismo hepático, excretándose la mayor parte de la dosis en forma inalterada. La dactinomicina se excreta principalmente por la bilis y en menor extensión por la orina.</p>	<p>Tumor de Wilms.</p> <p>Rabdomiosarcoma.</p> <p>Sarcoma de Ewing.</p> <p>Carcinoma testicular no seminatoso metastásico.</p> <p>Enfermedad trofoblástica gestacional.</p> <p>Otros: Melanoma, leucemia linfoblástica aguda, cáncer de mama y ovario.</p>	<p>Absolutas:</p> <p>Alergia a la dactinomicina. No administrar a niños menores de 6 meses</p> <p>Relativas:</p> <p>Embarazo</p>	<p>Hematológicos: Mielosupresión limitante de la dosis.</p> <p>Digestivos: Náuseas y vómitos severos.</p> <p>Frecuentemente aparece mucositis y ulceraciones.</p> <p>Dermatológicos: Eritema, hiperpigmentación y descamación de la piel. Alopecia frecuente.</p> <p>Locales: La extravasación puede producir necrosis.</p> <p>Otros: Puede provocar reacciones anafilactoides. Muy raramente depresión mental. También se ha observado un aumento en la incidencia de segundas neoplasias.</p>	<p>Amikacina y Gentamicina: Se disminuye la actividad "in vitro" frente algunas cepas de</p> <p><i>Staphylococcus aureus.</i></p> <p>Radioterapia: Aumenta la toxicidad.</p> <p>Anestésicos inhalados halogenados: Incremento de la hepatotoxicidad.</p>

Fuente:(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

3.13.5 Anticuerpos Monoclonales

Los progresos recientes en las técnicas de manipular los genes de inmunoglobulinas han permitido obtener un grupo muy amplio de anticuerpos monoclonales humanizados y quiméricos contra “objetivos terapéuticos”. Los únicos elementos murinos de los anticuerpos monoclonales humanizados son las regiones que determinan la complementariedad en diversos dominios de las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas. Las regiones que determinan la complementariedad son las que generan predominantemente la capacidad de los anticuerpos para unirse con antígenos. De modo típico, los anticuerpos quiméricos contienen regiones murinas variables de unión con antígeno y regiones constantes humanas. Los anticuerpos obtenidos por bioingeniería y que han sido aprobados por la FDA en Estados Unidos son:

- alemtuzumab
- bevacizumab
- ranibizumab
- gemtuzumab
- panitumumab
- rituximab
- trastuzumab

También se han desarrollado otros anticuerpos monoclonales que se han utilizado para transportar isótopos a los tumores, entre ellos se pueden mencionar el arcitumomab, el capromab pendetido, el ibritumomab tiuxetán, el nofetumomab, satumomab y el tositumomab; así como otros anticuerpos utilizados como inmunodepresores y antiinflamatorios. A continuación se describen los utilizados en Guatemala.

Cuadro No.18 Alemtuzumab

Medicamento	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos	Interacciones
<p>Alemtuzumab</p> <p>$C_{6453}H_{10056}N_{1732}O_{2003}S_4$</p>	<p>Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno de superficie CD52 del linfocito. El CD52 se expresa en la superficie de los linfocitos B y T, monocitos y macrófagos de sangre periférica, normales y malignos. Provoca la lisis de las células normales y leucémicas que expresan dicho antígeno.</p>	<p>Vida media oscila entre 23-30 horas.</p> <p>Concentración máxima y área bajo la curva dependiente de la dosis.</p>	<p>Aprobadas en España: Leucemia linfocítica crónica, tratados previamente con agentes alquilantes y que no han respondido a la fludarabina.</p> <p>Otras indicaciones: Citopenia autoinmune, leucemia prolinfocítica de células T, artritis reumatoide, linfoma no Hodgkin.</p>	<p>Absolutas: Pacientes con hipersensibilidad al fármaco o sus componentes.</p> <p>Infecciones sistémicas activas.</p> <p>Pacientes con inmunodeficiencias.</p> <p>Relativas: En pacientes con alteraciones cardíacas y pulmonares.</p> <p>No se recomienda la lactancia materna, ya que el alemtuzumab pasa a la leche materna.</p> <p>Puede afectar al feto, por lo que no se recomienda su administración en mujeres embarazadas (Categoría C).</p>	<p>Hematológicos: Anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia.</p> <p>Cardiovasculares: Hipotensión</p> <p>Nervioso Central: Dolor de cabeza, distonías, debilidad y temblor</p> <p>Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis y mucositis.</p> <p>Dermatológicos: Rash, urticaria.</p> <p>Otros: Neutropenia febril, edema, tos, dolor, anorexia, astenia, dispepsia, constipación, alteraciones en la temperatura corporal, somnolencia e insomnio.</p> <p>Reacciones pulmonares: Bronquitis, neumonitis, etc.</p>	<p>No se han definido todavía interacciones específicas del alemtuzumab con otros fármacos.</p>

Fuente:(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

Cuadro No.19 Trastuzumab

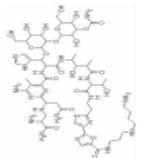
Medicamentos	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos	Interacciones
<p>Trastuzumab</p> <p>C₆₄H₇₀N₁₇₂₆O₂₀₁₃S₄₂</p>	<p>Anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La sobre-expresión de HER2 se observa en el 20-30% de los cánceres de mama primarios. El trastuzumab inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobre-expresen HER2.</p>	<p>Distribución: Se distribuye en células don- de el antígeno HER2 se encuentre presente.</p> <p>Metabolismo: Degra- dación a través de su unión irreversible a re- ceptores.</p> <p>Eliminación: Parece ser no lineal.</p>	<p>Cáncer de mama me- tastásico con sobreex- presión del gen HER-2 (c-erbB-2).</p>	<p>Absolutas: Pacientes con hiper- sensibilidad al fárma- co.</p> <p>Relativas: En pacientes con al- teraciones cardíacas y pulmonares. No se recomienda la lactan- cia materna, ya que el trastuzumab pasa a la leche materna.</p> <p>Pacientes tratados pre- viamente con antraci- clinas, ciclofosfamida o radioterapia (aumento del riesgo de cardiotoxicidad).</p> <p>Pacientes con altera- ciones hepáticas o re- nales. Embarazo.</p> <p>Pacientes con historia de hipersensibilidad a otros anticuerpos mo- noclonales o a protei- nas murinas.</p>	<p>Cardiovasculares: Al- teraciones ventricula- res, infarto, Hipotensión y taquicar- dia.</p> <p>Hematológicas: Neu- tropenia febril, leuco- penia y hemorragias.</p> <p>Sistema Nervioso Central: Astenia, cefa- lea e insomnio.</p> <p>Gastrointestinal: Náuseas, dolor abdo- minal, vómitos y dia- rrea.</p> <p>Respiratorios: Dis- tress respiratorio, bron- coespasmo, disnea, infiltración pulmonar, edema, hipoxia, tos, ri- nitis, faringitis y sinusi- tis.</p> <p>Dermatológica: Urti- caria, acné, rash.</p> <p>Otros: Dolor, infec- ción, fiebre, artralgias.</p> <p>Neurológicos: Neu- ropatía, parestesia y neuritis periférica.</p>	<p>Antraciclinas (adria- mica, epirrubicina): Incrementa la toxicidad cardíaca al adminis- trarse junto con trastuzumab.</p> <p>Pacitaxel: Incrementa 1,5 veces la concen- tración sérica de tras- tuzumab, al inhibir su aclaramiento.</p> <p>Warfarina: Puede in- crementar la formación de hemorragia.</p> <p>Ciclofosfamida: In- crementa la incidencia y severidad de altera- ciones cardíacas al ad- ministrarse junto con trastuzumab.</p>

Fuente:(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

3.13.6 Antibióticos Glucopeptídicos

La detección sistemática de productos microbianos ha llevado al descubrimiento de diversos compuestos inhibidores del crecimiento que han tenido utilidad clínica en la quimioterapia antineoplásica. Muchos de estos antibióticos se unen al DNA a través de la intercalación entre las bases específicas y bloquean la síntesis de RNA, DNA o de ambos; producen escisión de la tira de DNA, e interfieren en la replicación celular. Todos los antibióticos antineoplásicos que en la actualidad se utilizan en la práctica son productos de diversas cepas del microbio del suelo, *Streptomyces*. Estos comprenden no solo a las antraciclinas, sino también a la bleomicina y mitomicina.

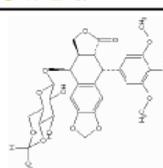
Cuadro No.20 Bleomicina

Medicamento	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos	Interacciones
<p>Bleomicina</p> 	<p>Escinde las cadenas de ADN produciendo acumulación de células en la fase G2, muchas de las cuales muestran alteraciones cromosómicas. La escisión de las cadenas parece estar producida por la interacción con el oxígeno y con un complejo bleomicina-Cu. Existe una enzima en la mayoría de las células, excepto en el pulmón y la piel, que hidroliza la bleomicina inactivándola.</p>	<p>Distribución: Su unión a proteínas plasmáticas es baja y su volumen de distribución es aproximadamente de 0,3 l/kg. Se alcanzan concentraciones elevadas en pulmón, piel, riñón, peritoneo y ganglios linfáticos. Eliminación: Su eliminación se realiza principalmente por filtración glomerular, eliminándose por orina el 70% de la dosis. Metabolismo: Hepático. Formación de metabolitos activos e inactivos. Formación de complejo bleomicina-hierro.</p>	<p>Carcinoma de células escamosas de cabeza, cuello, esófago y tracto genitourinario. Carcinoma testicular, linfomas de hodking y no hodking, efusión pleural maligna.</p>	<p>Absolutas: Hipersensibilidad o reacción idiosincrática a la bleomicina. Relativas: Embarazo.</p>	<p>Gastrointestinales: Náuseas y vómitos ocasionales y autolimitados. Pulmonares: Es el más grave y se presenta como neumonitis que progresa hasta fibrosis pulmonar. Dermatológicos: Son muy frecuentes y consisten en rash, eritema, formación de vesículas y ulceraciones en la uñas. Hipersensibilidad: Reacciones idiosincráticas similares a las reacciones anafilácticas. Otros: Fiebre, escalofríos y vómitos. Menos frecuente anorexia y pérdida de peso.</p>	<p>Cisplatino: Aumento de las concentraciones de bleomicina. Fenitoina, Digoxina: Disminución de las concentraciones de estos fármacos. Oxígeno: Aumento de la toxicidad pulmonar.</p>

Fuente:(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

3.13.7 Derivados de la Podofilotoxina

Cuadro No.21 Etopósido

Medicamento	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos	Interacciones
<p>Etopósido</p> 	<p>Interactúa con la topoisomerasa II para formar un complejo covalente (topoisomerasa II-fármaco-ADN) y provocar la rotura de la cadena de ADN. Las células que están en las fases S y G2 del ciclo son las más sensibles al etopósido.</p>	<p>Absorción: Se absorbe por vía oral con una biodisponibilidad del 50%, no presenta fenómeno de primer paso hepático.</p> <p>Distribución: Unión a las proteínas plasmáticas en un 96%.</p> <p>Metabolización: En hígado.</p> <p>Eliminación: Por bilis en un 10-15% y por la orina 30-40% sin modificar.</p>	<p>Tumor testicular de células germinales, cáncer de pulmón microcítico y no microcítico, linfomas de hodking y no hodking, leucemia aguda mieloblástica, carcinoma de mama, ovario, esófago, vejiga, tumor de origen desconocido, sarcoma de Ewing, Rabdomiosarcoma, Osteosarcoma, Neuroblastoma y Tumor de Wilms.</p>	<p>Absolutas: Hipersensibilidad al etopósido o a alguno de sus componentes.</p> <p>Relativas: Pacientes con función hepática y/o renal alterada y con mielosupresión.</p>	<p>Cardiovasculares: Hipertensión, taquicardia.</p> <p>Dermatológicos: Alopecia, rash, urticaria, angioedema.</p> <p>Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, diarreas, mucositis, anorexia, estreñimiento.</p> <p>Hematológicos: Mielosupresión dosis-limitante.</p> <p>Hepáticos: Elevación de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia.</p> <p>Neurológicos: Neuropatía periférica, somnolencia, dolor de cabeza.</p> <p>Reacciones alérgicas: Escalofríos, fiebre, broncoespasmo, disnea.</p> <p>Otros: Hiperuricemia.</p>	<p>Warfarina: Se produce potenciación del efecto anticoagulante y aumento del tiempo de protombina.</p> <p>Ciclosporina: Incremento de la exposición del etopósido y un descenso del aclaramiento total de etopósido.</p> <p>Cisplatino: Efecto sinérgico. La administración está asociada a un descenso del aclaramiento corporal total de etopósido. Se recomienda administrar antes del cisplatino.</p>

Fuente:(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

3.13.8 Asparaginasa

La asparaginasa (amidohidrolasa de L-asparagina) es una enzima que se utiliza para tratar la leucemia linfoblástica aguda (ALL) de la infancia. El fármaco se aísla y se purifica de *Escherichia coli* *Erwinia chrysanthemi* para uso clínico. Hidroliza la L-asparaginasa circulante para formar ácido aspártico y amoniaco. Dado que las células tumorales en la ALL carecen de sintetasa de asparagina, necesitan una fuente exógena del aminoácido. Por consiguiente, el agotamiento de L-asparagina produce una inhibición eficaz de la síntesis de proteína. Por lo contrario, las células normales que pueden sintetizar L-asparagina y en consecuencia son menos susceptibles a la acción citotóxica de la asparaginasa. El principal efecto adverso de este fármaco es una reacción de hipersensibilidad que se manifiesta por fiebre, escalofrío, náusea, vómito, exantemas y urticaria. Pueden presentarse casos graves con broncoespasmo, insuficiencia respiratoria e hipotensión.

Cuadro No.22

Asparaginasa

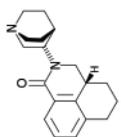
Medicamentos	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos	Interacciones
<p>Asparaginasa</p>	<p>Asparaginasa actúa hidrolizando la asparagina a ácido aspártico y amonio, produciendo una rápida deplección del aminoácido circulante y con ello, la muerte de las células neoplásicas al detenerse la síntesis proteica. Presenta una ligera actividad de glutaminasa por lo que en parte los efectos adversos que se han observado son debidos a la deplección corporal de glutamina.</p>	<p>Absorción: Por vía intramuscular la concentración máxima en plasma es el 50% de la que se obtiene por vía intravenosa.</p> <p>Distribución: Debido a su elevado PM su distribución es pequeña, permanece en plasma alrededor de un 80% de su actividad, el 20% en el sistema linfático.</p> <p>Eliminación: Vía sistema reticuloendotelial y proteasas. En orina sólo se detectan trazas. La t1/2 está comprendida entre 8 y 30 horas.</p>	<p>Leucemia linfoblástica aguda. Debe ser utilizada conjuntamente con otros agentes (vincristina y prednisona, con o sin daunorubicina) para aumentar su efectividad y prolongar el tiempo de las remisiones.</p> <p>Otras indicaciones: Otros tipos de leucemias, melanoma maligno, linfomas de células T y tumores pancreáticos.</p>	<p>Absolutas: Hipersensibilidad al medicamento.</p> <p>Insuficiencia hepática, pancreatitis.</p> <p>Relativas: Diabetes y Embarazo.</p>	<p>Hematológicos: Coagulopatías por déficit de fibrinógeno y otros factores de la coagulación.</p> <p>Digestivos: Náuseas y vómitos frecuentes.</p> <p>Hepatotoxicidad frecuente y ocasionalmente severa. Alteración de la función pancreática y pancreatitis ocasional.</p> <p>Hipersensibilidad: Reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas con el preparado de E. coli.</p> <p>Otros: Frecuentemente hiperamonemia. Menos frecuente hiperglucemia no cetónica. Ocasionalmente hipotermia, insuficiencia renal, trastornos del sistema nervioso central (depresión, somnolencia, alucinaciones, edema y parkinsonismo).</p>	<p>Ciclofosfamida: Aumenta la toxicidad por disminución de metabolismo.</p> <p>Metotrexato: Disminuye el efecto del metotrexato.</p> <p>Mercaptopurina: Aumenta la toxicidad (hepatotoxicidad)</p> <p>Vincristina: Aumenta la toxicidad (neurotoxicidad).</p> <p>Prednisona: Aumenta la toxicidad (hiperglicemia).</p> <p>Anticoagulantes orales: Potenciación del efecto.</p> <p>Antidiabéticos: Se produce el efecto "diabetes del citostático".</p> <p>Tiroxina: Descenso de la concentración sérica de tiroxina.</p>

Fuente:(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

3.13.9 Otros medicamentos utilizados como apoyo en el tratamiento del cáncer

3.13.9.1 Antagonista de los receptores 5-HT3 de la serotonina: Antiemético

Cuadro No.23 Palonosetrón

Medicamento	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos	Interacciones
<p>Palonosetrón</p> 	<p>Es un antagonista de los receptores 5-HT3 de la serotonina. Bloquea la transmisión serotoninérgica hasta el centro del vómito, provocada por la liberación de grandes cantidades de serotonina como consecuencia del daño producido por la quimioterapia en las células enterocromafines que tapizan el tracto digestivo.</p>	<p>Distribución: Volumen de distribución de 6,9 a 7,9 l/kg. Aproximadamente el 62% se fija a las proteínas plasmáticas. Metabolismo: El 50% se metaboliza con formación de dos metabolitos principales, que tienen menos del 1% de la actividad antagonista de los receptores 5-HT3 del palonosetrón. Eliminación: El 40% de la dosis administrada se excreta por el riñón de forma inalterada. La semivida de eliminación es de 40 h.</p>	<p>Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. Prevención de las náuseas y los vómitos agudos asociados con la quimioterapia oncológica altamente emetógena, y prevención de las náuseas y los vómitos asociados con la quimioterapia oncológica moderadamente emetógena.</p>	<p>Insuficiencia renal terminal con hemodialisis, estreñimiento y en caso de obstrucción intestinal como íleo paralítico, Síndrome de QT largo.</p>	<p>Gastrointestinales: Estreñimiento, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, flatulencia y anorexia. Hepáticas: Hiperbilirrubinemia e incremento de los valores de transaminasas. Cardiovasculares: Taquicardia, bradicardia, cardiopatía isquémica, hipotensión, hipertensión y alteraciones venosas. Neurológicas: Cefalea, mareo, ansiedad, euforia, somnolencia, insomnio, parestesia, neuropatía sensorial o periférica. Alérgicas: Dermatitis alérgica, erupciones exantemáticas o prurito.</p>	<p>Hipokalemiantes: (Agonistas beta-adrenérgicos, anfotericina B, corticoides, diuréticos no ahorradores de potasio, laxantes). Prolongadores del intervalo QT: (Adenosina, antiarrítmicos de clase Ia y III, antidepresivos a altas dosis, ciertos antihistamínicos H1, antipalúdicos, trióxido de arsénico, contrastes de gadolinio, ivabradina, levacetilmetadol, levosimendan, macrólidos, neurolepticos, pentamida, algunas fluoroquinolonas, dasatímb, sunitinib, suxametonio, tacrolimus, vardenafilo).</p>

:(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

3.13.9.2 Estimulantes hematopoyéticos

Cuadro No.24 Filgrastim

Medicamento	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos adversos	Interacciones
<p>Filgrastim (G-CSF)</p> <p>$C_{845}H_{1343}N_{223}O_{243}S_9$</p>	<p>El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es una glicoproteína implicada en la regulación y producción de neutrófilos en respuesta a las necesidades de defensa del huésped. Actúa sobre un receptor específico situado en las células progenitoras hematopoyéticas y en los neutrófilos maduros. También promueve la actividad fagocítica de los neutrófilos maduros y prolonga su supervivencia en la circulación.</p>	<p>Después de su administración, el filgrastim es rápidamente absorbido. Los niveles en sangre aumentan a lo largo de 2-8 horas obteniéndose las concentraciones máximas a las 4-5 horas. El filgrastim se distribuye ampliamente sobre todo en la médula ósea, glándulas adrenales, riñones e hígado. La eliminación del filgrastim es bifásica, con una semi-vida de distribución de 5-8 minutos y una semi-vida de eliminación de unas 3,5 horas.</p>	<p>Neutropenia asociada a quimioterapia. Está indicada para disminuir la incidencia de infecciones, manifestaciones por neutropenia febril, en pacientes con neoplasias malignas no mieloides quienes reciben drogas anticancerígenas inmunosupresivas, con una significativa incidencia de neutropenia severa y fiebre. Está indicado para disminuir la duración de la neutropenia y fiebre que se presentan al completar la inducción o consolidación de la quimioterapia contra LMA en pacientes adultos.</p>	<p>Hipersensibilidad al factor estimulante de colonias prescrito o a algún componente del producto, o a cualquier otro factor estimulante de colonias, o a proteínas derivadas de la E. coli.</p> <p>Enfermedad cardiovascular preexistente.</p> <p>Exceso de leucoblastos mieloides en la médula ósea o en sangre periférica.</p> <p>S e p s i s .</p> <p>Leucemia mieloide crónica (LMC) o mielodisplasia.</p> <p>Está clasificado dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo.</p>	<p>La reacción adversa más frecuente es un dolor profundo y palpante en los huesos medulares</p> <p>Poco frecuente: Leucocitosis excesiva usualmente asintomática. Enrojecimiento o dolor en la zona de inyección subcutánea.</p> <p>Raro: Alergia o reacción anafiláctica (estornudos). Esplenomegalia: Usualmente asintomática. Arritmia supraventricular transitoria. Síndrome de Sweet (fiebre; úlceras dérmicas). Vasculitis (úlceras dérmicas).</p>	<p>Quimioterapia, Quimioterapia citotóxica o Radioterapia: Filgrastim no debe ser administrado en un periodo de 24 horas antes y hasta 24 después de aplicada la quimioterapia citotóxica; el uso de FILGRASTIM en pacientes receptores de quimioterapia asociada con mielosupresión diferida no ha sido establecida; el uso simultáneo de FILGRASTIM con quimioterapia y radioterapia debe evitarse).</p>

Fuente:(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

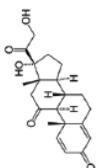
Cuadro No.25 Eritropoyetina

Medicamento	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos	Interacciones
Eritropoyetina Ver anexo 1	La eritropoyetina estimula la proliferación y diferenciación eritroide al interactuar con receptores específicos de la eritropoyetina en progenitores de eritrocitos.	Después de su administración IV, la eritropoyetina tiene una vida media de 4 a 13 horas. La dosis IV alcanza un pico de concentración a los 15 minutos, y la dosis subcutánea entre las 5 y 24 horas. El se mantiene por 12 a 16 horas, se pueden detectar niveles séricos inclusive 24 horas después de la administración.	Anemia severa en la insuficiencia renal. Anemia con trastornos primarios de la médula: insuficiencia medular, anemia aplásica, mieloma múltiple. Anemia relacionada al SIDA y al cáncer. Anemia postmedicamentosa. Acelera la eritropoyesis luego de las flebotomías. Hemocromatosis.	Hipertensión no controlada, coronariopatías, arteriopatías periféricas, antecedentes de infarto miocárdico, accidente cerebrovascular. Pacientes que no puedan recibir profilaxis antitrombótica.	Efectos neurológicos: Cefalea, convulsiones. Efectos cardiovasculares: Trombosis, hipertensión arterial. Efectos gastrointestinales: Diarrea, náusea, vómito. Efectos hematológicos: Policitemia. Otros: Dolor precordial, erupción cutánea, artralgia.	Terapéutica antihipertensiva: Se deben controlar los valores de presión arterial, ya que debido al efecto inicial hipotensor, que suele causar la eritropoyetina, pudiese ser necesario aumentar la dosis del fármaco antihipertensivo Heparina: Aumentar la dosis de heparina en pacientes que reciben diálisis, porque la eritropoyetina puede aumentar el volumen celular sanguíneo y la formación de coágulos en el acceso vascular. Hierro: Debe administrarse hierro, porque las reservas de hierro o el aporte en la dieta, pueden ser insuficientes.

Fuente:(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

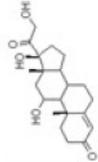
3.13.9.3 Corticosteroides

Cuadro No.26 Prednisona

Medicamento	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos adversos	Interacciones
<p>Prednisona</p> 	<p>Atraviesa con facilidad la membrana celular y se unen con alta afinidad a receptores citoplasmáticos. La activación de estos receptores induce la transcripción y la síntesis de proteínas específicas. Algunas de las acciones mediadas por los glucocorticoides son la inhibición de la infiltración de leucocitos en los lugares inflamados, la interferencia con los mediadores de la inflamación, y la supresión de las respuestas humorales.</p>	<p>Después de su administración oral, la prednisona se absorbe rápidamente alcanzándose los máximos niveles en sangre en 1-2 horas. El fármaco se une extensamente a la albumina. Una vez en la circulación sistémica, se distribuye rápidamente en los riñones, intestinos, piel, hígado y músculos. En el hígado, la prednisona es metabolizada a prednisolona, el metabolito activo. Es excretada en la orina.</p>	<p>Tratamiento a corto plazo de enfermedades reumáticas. Tratamiento de enfermedades dermatológicas. Tratamiento de las enfermedades del colágeno. Situaciones de alergia intratable por métodos convencionales. Tratamiento de las exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple.</p> <p>Tratamiento de neoplasias, sola o en combinación con otros fármacos. Tratamiento de condiciones inflamatorias intestinales.</p>	<p>Los corticosteroides producen cataratas y exacerbación del glaucoma cuando se usan crónicamente. Deben ser utilizados con precaución en los pacientes con enfermedades gastrointestinales debido a la posibilidad de una perforación intestinal y en los pacientes con enfermedades hepáticas. Pueden reactivar la tuberculosis, y por lo tanto no deben ser utilizados en pacientes con historia de tuberculosis. Los corticoides en general, pueden enmascarar los síntomas de una infección y no deben ser utilizados en casos de infecciones víricas o bacterianas.</p>	<p>Catarata subcapsular, Hipoplasia suprarrenal, Depresión del eje hipofisis suprarrenal, síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis, aumento de la presión intraocular, hiperglucemia, catabolismo muscular rápido, cicatrización retardada y retraso del crecimiento.</p>	<p>Fenobarbital, Fenitoina y Efedrina: Disminuye el efecto terapéutico de la Prednisona.</p> <p>Estrógenos: Pueden presentar efecto corticosteroide excesivo.</p> <p>Diuréticos: Puede producir depleción de potasio que favorece la hipocalcemia. Glucósidos: Aumenta las arritmias o intoxicación por digital asociado.</p> <p>Anticoagulantes tipo cumarina: Aumenta o disminuye los efectos anticoagulantes.</p> <p>Antiinflamatorios no corticoides: Puede producir úlceras gastrointestinales.</p>

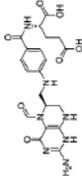
Fuente: (Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

Cuadro No.27 Hidrocortisona

Medicamento	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos adversos	Interacciones
<p>Hidrocortisona</p> 	<p>Es un corticoide sintético que induce profundos y rápidos cambios en el metabolismo, entre estos: protege los niveles de glucosa mediante inducción de glucogenosíntesis, promueve la gluconeogénesis a partir de las proteínas; facilita lipólisis. Tiene la capacidad de suprimir las manifestaciones inflamatorias. Si bien es considerado ser un inmunosupresor</p>	<p>La hidrocortisona rápidamente es retirada de la sangre y se distribuye en músculo, hígado, piel, intestinos y riñones. Se une en alto grado a las proteínas plasmáticas. Se distribuye hacia la leche materna y atraviesa la placenta. La hidrocortisona es metabolizada en el hígado para formar metabolitos de glucurónido y sulfato inactivos. Los metabolitos inactivos y sulfato inactivos y pequeñas cantidades del fármaco no metabolizado son excretados por los riñones. También se excreta en las heces en proporción mínima.</p>	<p>Esta indicado en: estados alérgicos refractarios a otras terapias: rinitis alérgica, reacciones anafilactoides por hipersensibilidad a fármacos, enfermedad de suero, asma. Insuficiencia adrenal primaria, secundaria o aguda, hiperplasia adrenal congénita, tiroiditis. Como coadyuvante en el tratamiento agudo de afecciones reumáticas. Alteraciones oftálmicas alérgicas e inflamatorias graves. Afecciones respiratorias.</p>	<p>Pacientes con hipersensibilidad al fármaco o a uno de sus excipientes. Insuficiencia cardíaca congestiva, miastenia grave, úlcera péptica, gastritis, esofagitis, diabetes, osteoporosis postmenopáusicas, herpes simples ocular, tuberculosis e infecciones micóticas sistémicas</p>	<p>En períodos cortos prácticamente se encuentran exentos de efectos colaterales. Dependiendo de la dosis y el período pueden presentarse: síndrome de suspensión corticoide (fiebre, cefalea, hipotensión), aumento de la susceptibilidad a infecciones, alteraciones psíquicas, síndrome de Cushing, osteoporosis, úlcera gástrica, alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico, hiperglucemia, estrias dérmicas y pérdida de colágeno.</p>	<p>Hipoglucemiantes: Puede disminuir la acción de los hipoglucemiantes orales. Diuréticos: Son eliminadores de potasio y puede potenciar la hipokalemia. Glucósidos cardiotónicos: Aumenta la incidencia de arritmias o la toxicidad digitalica. Rifampicina: Disminuye la acción de los corticoides. Teofilina: Aumenta la toxicidad de la teofilina.</p>

Fuente:(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

Cuadro No.28 Leucovorina

Medicamento	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos Adversos	Interacciones
<p>Leucovorina (Acido Folinico)</p> 	<p>Los antagonistas del ácido fólico bloquean a la enzima dehidrofolato reductasa, y por lo tanto no se produce la reducción del ácido fólico, lo cual trae como consecuencia un bloqueo en la síntesis de ADN, ARN y proteínas. La leucovorina es una forma reducida del ácido fólico, por tanto este fármaco no requiere la acción de la dehidrofolato reductasa para ser reducido, y por ende no es afectado por el bloqueo de esta enzima por parte de los antagonistas del ácido fólico.</p>	<p>La absorción del fármaco es rápida, se biotransforma en el hígado y en la mucosa intestinal, su vida media es de 6,2 horas. El inicio de su acción se produce entre 20 a 30 minutos después de su administración oral, entre 10 a 20 minutos luego de la administración por vía IM y en menos de 5 minutos por vía IV. La duración de su acción es de 3 a 6 horas, se elimina en un 80% a un 90 % por vía renal y en un 5% a un 8% por vía fecal.</p>	<p>Anemia megaloblástica causada por deficiencia de ácido fólico. Tratamiento de reacciones adversas a drogas e intoxicación inducidas por antagonistas de ácido fólico (solamente para inyección). Después de terapia con altas dosis de metotrexato, para la protección de células sanas de los efectos tóxicos del metotrexato. Tratamiento de cáncer colorrectal avanzado en combinación con 5-fluorouracilo.</p>	<p>No debiera ser usado para el tratamiento de anemia perniciososa u otra anemia megaloblástica causada por la deficiencia de vitamina B12.</p>	<p>Reacciones de hipersensibilidad: reacciones anafilácticas, urticaria, prurito.</p> <p>Efectos neurológicos: Convulsiones.</p>	<p>Barbitúricos: Puede contrarrestar el efecto anticonvulsivante de estas sustancias.</p> <p>5 fluoracilo: En el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado debe ser supervisado debido a que la leucovorina en inyección aumenta la toxicidad del fluoracilo.</p> <p>Trimetoprim-sulfametoxol: Para el tratamiento de neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> en pacientes infectados con HIV ha reportado incrementos en la morbilidad de estos pacientes y fallas en el tratamiento.</p>

Fuente: (Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

3.14 Complicaciones frecuentes en Pacientes Oncológicos

3.14.1 Síndrome de lisis tumoral: Se caracteriza por un descontrol metabólico agudo como resultado de la rápida destrucción de las células tumorales. La destrucción de las células tumorales libera productos de destrucción celular que alteran el mecanismo normal de excreción y utilización del cuerpo. El resultado de esto es un fallo renal agudo por la deposición de cristales de ácido úrico o productos de la solubilidad del fosfato de calcio. Aunque la mayoría de estos casos son reportados en pacientes con leucemias y otras malignidades linfoproliferativas, también se han reportado en pacientes sin malignidades hematológicas como el cáncer de mama, cáncer de las células pequeñas de los pulmones, y cáncer testicular. La prevención y el manejo temprano del SLT es dirigida a disminuir el riesgo de fallo renal agudo oligúrico. La hidratación vigorosa con soluciones intravenosas y bicarbonato de sodio ayuda a expandir el volumen, concentraciones diluidas de potasio, fósforo, ácido úrico y alcalinización de la orina contribuyen al aumento del pH de la orina hasta 7, lo que aumenta la solubilidad de cristales de ácido úrico, pero, puede también aumentar el riesgo de nefrocalcinosis por los cristales de fosfato de calcio.

Hiperuricemia: El colapso de las células tumorales libera nucleótidos, estas purinas son metabolizadas a ácido úrico por la vía de la oxidación de las xantinas e hipoxantinas. Altas concentraciones de ácido úrico y una orina con pH ácido causan la precipitación de los cristales de ácido úrico en los túbulos renales dando como resultado un fallo renal agudo oligúrico. El mantenimiento del flujo urinario y la alcalinización de la orina ayuda a prevenir la precipitación de estas purinas. El alopurinol bloquea la producción del ácido úrico inhibiendo la enzima xantina oxidasa por lo que debe ser utilizado como profilaxis y durante el tratamiento del Síndrome de lisis tumoral.

Hiperkalemia: El potasio es un ión intracelular que es liberado durante la masiva destrucción celular. El aumento de los niveles séricos de potasio suelen causar arritmias cardiacas o muerte súbita. El tratamiento estándar para disminuir el potasio del cuerpo debe ser iniciado, aumentando el volumen de expansión, disminuyendo la diuresis o intercambiando el potasio intracelular administrando glucosa e insulina aunque esto no puede ser suficiente y no debería administrarse solo.

Hiperfosfatemia e hipercalcemia: El intercambio de fosfato intracelular seguido de una destrucción celular trae repercusiones clínicas importantes. Los niveles séricos de fosfato rápidamente excederán el umbral de excreción renal normal, con la excreción de fosfato limitada para el ritmo de la filtración glomerular.

El tratamiento incluye el uso de hidróxido de aluminio oral para reducir los niveles de fosfato y de ser necesario, diálisis. Altos niveles de fosfato también pueden causar hipocalcemia recíproca generalmente asintomática, la hipocalcemia puede causar irritación neuromuscular, tétano y arritmias cardiacas. Los pacientes sintomáticos deben recibir gluconato de calcio al 10%, 10mL IV o calcitriol para elevar los niveles de calcio sérico. A pesar de la hipocalcemia el producto soluble de calcio y fosfato puede excederse produciendo un fallo renal.

3.14.2 Extravasación de citostáticos

Una de las complicaciones más graves que conlleva la administración intravenosa de citostáticos es la extravasación, especialmente cuando ocurre con fármacos clasificados como irritantes o vesicantes, ya que además de repercutir negativamente sobre la salud del paciente puede llevar a la aparición de problemas legales para el centro sanitario donde se produce. La extravasación se define como la salida de líquido intravenoso hacia los tejidos adyacentes. Esto puede ser debido a factores intrínsecos del propio vaso o al desplazamiento de la cánula fuera de la vena. La identificación de la extravasación debe ser lo más rápido posible. Se sospecha que se ha producido una extravasación cuando en la zona circundante al punto de acceso intravenoso se observan inicialmente dolor, prurito o quemazón, enrojecimiento o palidez de la piel, hinchazón y piel fría o caliente. Otros indicios pueden ser el descenso de la velocidad del flujo de la infusión o la ausencia de retorno venoso a través de la cánula.

Clasificación de los citostáticos según su agresividad tisular:

No todos los agentes citostáticos, cuando se extravasan tienen la misma capacidad agresiva para los tejidos. En función de este potencial pueden clasificarse como:

- Vesicantes o frecuentemente asociados a necrosis una vez extravasados
- Irritantes o causantes de irritación local
- No agresivos o agentes que usualmente no causan problemas cuando se extravasan
- Citostáticos no vesicantes, que pueden llegar a ser lesivos para los tejidos a concentraciones elevada(Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)s

3.15 Placenta

La placenta humana es un órgano feto-materno, que consiste en dos tejidos fetales (amnios y corion) y uno materno (decidua) (Parolini et al., 2008). Este órgano complejo empieza a desarrollarse a los pocos días después de la fertilización y es fundamental para el desarrollo y la supervivencia del feto durante la etapa de gestación. La placenta también actúa como el pulmón, el riñón y el sistema digestivo para el desarrollo y crecimiento del feto, y a la vez lo protege de posibles infecciones (Parolini et al., 2008). La placenta es rica en células madre y sus progenitores. Una célula madre se define como una célula que tiene la capacidad de autorenovación y que puede diferenciar a la progenie (células hijas) de una o más de las capas germinales. Las células madre son clasificadas como totipotentes, pluripotentes o multipotentes. (Aguilar, D., Paredes, A.; 2012)

3.16 Tipos de células madre

-Células madre totipotentes:

Son células que poseen la capacidad de dar origen a otros tipos celulares, incluso pudiendo una sola de ellas dar origen a millones de células, tejidos, órganos, hasta embriones.

-Las células madre pluripotentes:

Células madre embrionarias (en inglés "Embryonicstemcells" o "ES cells") se derivan de la masa celular interna del embrión muy temprano, estas son capaces de dar lugar a las tres capas germinales, y son las células madre pluripotentes.

- Células madre multipotentes:

Las células madre hematopoyéticas (del inglés Haematopoieticstemcells o HSC): Son el ejemplo más conocido de células madre multipotentes, derivadas de la médula ósea. Son la fuente de todos los tipos de células sanguíneas y reponen continuamente la hematopoyética y el sistema inmunológico durante toda la vida del ser humano. Son la mejor célula madre adulta caracterizada y son el único tallo o célula progenitor en el uso clínico de rutina hoy en día (Appelbaum, 2007).

Las células madre mesenquimales (MSC): Son células que dan lugar a los tejidos de origen mesodérmico, incluyendo hueso, cartílago, músculo, tendones y tejido adiposo.

Las múltiples ventajas que presentan incluyen su relativa facilidad de aislamiento, el potencial de expansión, fenotipo estable, la compatibilidad con diferentes métodos de entrega y las formulaciones (revisado en "Las aplicaciones terapéuticas de las células mesenquimales del estroma" (Brooke et al., 2007).

3.17 Otras fuentes de tejidos gestacionales de MSC derivados de toda placenta a término de origen materno (Barlow et al., 2008a).

-El líquido amniótico: Ayuda a proteger al feto durante toda la gestación. Este entorno único permite que el feto se mueva libremente en el útero y protege al feto de cualquier lesión. La amniocentesis es un procedimiento de diagnóstico de las muestras de líquido amniótico de 14 semanas de gestación hasta el nacimiento. Esto se puede utilizar para aislar MSC del líquido amniótico (AF-MSC) para fines de selección genética. Aunque existen muchos tipos de células dentro del líquido amniótico, se han encontrado MSC. Se ha estimado que aproximadamente el 1% de las células en cultivo obtenidas a partir de la amniocentesis en humanos son las MSC. Sólo unos pocos estudios han clonado con éxito MSC derivadas de células individuales aisladas de líquido amniótico (Tsai et al., 2004, De Coppi et al., 2007, Antonucci et al., 2009, Phermthai et al., 2010, Witkowska-Zimny y Wrobel, 2011).

-La membrana amniótica: El amnios se deriva del feto y es la membrana más interna de la placenta. En el amnios epitelial las células están unidas a una lámina basal distinta que está conectada al mesodermo amniótico (Blackburn, 2003, Parolini et al., 2008). La capa de mesodermo amniótico consiste en macrófagos y fibroblastos celulares mesenquimales (Parolini et al., 2008). Es a partir de esta capa de la membrana amniótica que las MSC amnióticas (AMSC) se pueden aislar. Para aislar las células derivadas de fetos MSC-como de la membrana amniótica, se utiliza la digestión enzimática.

-El corion: El corion consiste en la coriónica leve (membrana), la placa coriónica y vellosidades coriónicas. Las células mesenquimales forman un tejido conectivo como apoyo a los vasos sanguíneos que crecen en las vellosidades y también se pueden encontrar en esta región.

-Las vellosidades coriónicas: Las vellosidades coriónicas son responsables del intercambio de nutrientes de la madre al feto. Son altamente vascularizadas y consisten en sincitiotrofoblastos, citrofoblastos y células del estroma mesenquimales. Para aislar MSC, de las vellosidades coriónicas, se puede realizar una prueba de diagnóstico. Este procedimiento es invasivo para la madre y el bebé, ya que se realiza en el útero. Por lo tanto, un método menos invasivo consiste en recoger muestras de vellosidades coriónicas después del parto (placenta de plazo).

-La decidua: La decidua parietal forma parte del revestimiento del útero y es una mejor fuente decidual para aislar MSC materna debido a que contiene pocas células fetales invasivas (trofoblasto). Para obtener decidua parietal, se utiliza una aspiración o legrado por aspiración de la pared uterina una vez que el bebé ha nacido. Esta es la técnica más estéril, pero puede causar complicaciones para la madre, tales como el sangrado uterino después del parto.

-El cordón umbilical / gelatina de Wharton: El cordón umbilical humano permite el intercambio de los nutrientes vitales y oxígeno de la madre al feto. El papel de la gelatina de Wharton es proteger y aislar los vasos del cordón umbilical, y está compuesto por miofibroblastos como las células del estroma, fibras de colágeno y proteoglicanos. Hay varios métodos para el aislamiento de MSC del cordón umbilical. Al igual que con el aislamiento de médula completa, el aislamiento de MSC del cordón umbilical incluye digestión enzimática del tejido, seguido de una centrifugación en gradiente de densidad o la lisis celular.

3.18 Estudios preclínicos y clínicos que utilizan HSC (células madre humanas) en sangre

Se han propuesto varios métodos de cultivo, tanto para la expansión de HSC y para la producción de células maduras con utilidad clínica, como los eritrocitos (Particularmente para aplicaciones de trauma) y neutrófilos (neutropenia de período post-TPH). Históricamente, los dos enfoques que se han adoptado para lograr estos objetivos son:

-El uso en sistemas de cultivo in vitro suplementados con diversas combinaciones de factores de crecimiento hematopoyéticos.

-Uso de una monocapa de células específicas de alimentador para proporcionar un microambiente de apoyo. Centrada en las técnicas de expansión HSC que usan MSC como alimentador de capa de apoyo y la crítica en estos dos ajustes preclínicos y clínicos.

3.19 MSC placenta derivada en la clínica: Aplicación de los ensayos clínicos

Los ensayos clínicos de la terapia MSC en humanos han mostrado resultados prometedores en varias clínicas. Muchos pacientes de todo el mundo, durante varias indicaciones clínicas han recibido MSC por infusión intravenosa. Las enfermedades clínicas tratadas hasta la fecha han incluido la enfermedad aguda del injerto contra el huésped (EICH) seguido por un trasplante alogénico de HSC, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus dependiente de insulina y trasplante renal (Kebriaei y Robinson, 2011).

La capacidad de reparación de los tejidos de MSC también se está investigando en ensayos clínicos para la reparación del músculo cardíaco después de un infarto agudo al miocardio, alteraciones óseas congénitas como la osteogénesis imperfecta, fracturas óseas graves, roturas de menisco y reparación del hígado en pacientes con cirrosis. Algunos estudios también se han llevado a cabo usando el MSC para el tratamiento de diversos trastornos metabólicos, trastornos neurológicos y accidente cerebrovascular isquémico. En la actualidad, cuatro ensayos clínicos con MSC derivados de médula ósea se han completado o están en curso en Australia.

-Fase I de ensayos clínicos de hpMSCco-trasplantado con trasplantes de la sangre del cordón umbilical

En el año 2007, se presentó una aplicación HREC para el primer ensayo clínico de fase I, que era un estudio multicéntrico de etiqueta abierta de dosis escalada con voluntarios no relacionados, trasplante de HSC de la placenta MHCderivada de MSC en los receptores de sangre del cordón umbilical no relacionado. En esta opción se planteó la hipótesis de que el MSC trasplantado apoyaría al injerto del HSC y reduciría la frecuencia y gravedad de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). El tiempo total desde la presentación de la solicitud hasta la aprobación final fue de 1 año. Durante este tiempo, una solicitud fue hecha por el HREC institucional para una auditoría externa llevada a cabo en los procesos de fabricación descritos en el protocolo del estudio. Esto se realizó por el Servicio de Australian Red Cross Blood (ARCBS) y un acuerdo de ensayos clínicos de dos vías se estableció entre los dos hospitales participantes. Este acuerdo incluía una indemnización adecuada para cada uno de los centros participantes y se aseguró de informar de cualquier evento adverso relacionado la administración de la hpMSC.

-Fase I de ensayos clínicos de hpMSC en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

En el año 2010 se inició un estudio de fase I para evaluar el fuerte papel de MSC derivada de placenta en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (IPF). La IPF es una enfermedad crónica relativamente común, enfermedad pulmonar fibrosante de etiología desconocida que se traduce en falta de aire severa, refractaria y progresiva. La MSC presenta beneficios teóricos a los pacientes con FPI, debido a su capacidad inmunomoduladora para disminuir la fibrosis. Es posible que cualquier papel terapéutico para la MSC en esta enfermedad sea mediado por su capacidad para remodelar la matriz extracelular, o su capacidad para suprimir la respuesta inmune a través de mediadores dependientes de contacto y solubles, o ambos.

-Fase I de ensayos clínicos de hpMSC de tendinitis de Aquiles

En el año 2011 se inició el primer estudio en el tratamiento de la tendinitis crónica refractaria. La tendinopatía es una condición común asociada con el dolor y la disfunción del tendón. La tendinopatía a menudo se produce en adultos jóvenes activos. A medida que aumenta la esperanza de vida, también lo hace la incidencia de la tendinitis. Esto a su vez coloca grandes costos en el presupuesto del sistema de salud. El tratamiento inicial de todas las tendinopatías suele ser conservador e incluye la modificación en la actividad, medicamentos, inyecciones y ejercicios. Al producirse una prolongada incapacidad, se considera el tratamiento quirúrgico, que es caro e implica períodos de inmovilización.

El tratamiento es relativamente ineficaz, ya que los tendones tienen una pobre capacidad de repararse a sí mismos. Por lo tanto, las terapias con células madre se han investigado extensamente en modelos preclínicos como un posible tratamiento.

Varios estudios en animales han demostrado que el MSC puede reparar el defecto del tendón, y regenerar el tejido tendinopático (Nourissat et al., 2010, Chen et al., 2009, Lim et al., 2004). Puede ser que el principal mecanismo de reparación del MSC en este caso sea permitir la diferenciación en los tendocitos. La biomecánica del tendón resultante se puede mejorar mediante el realizar ejercicios. Esta técnica regenerativa no ha mostrado ninguna complicación en los estudios preclínicos publicados en animales y parecerse un tratamiento prometedor en el hombre.

3.20 Extracto de placenta

3.20.1 La Naturaleza del Extracto de Placenta:

La placenta actúa como un almacén natural de muchos componentes biológicamente activos con atributos de curación significativas (Tonello et al., 1996). Diversos extractos de placenta han sido descritos, sin embargo, sólo un extracto acuoso de la placenta humana a término completo y fresco actúa como un estimulador potente biogénico (Wu et al., 2003). Durante un período de tiempo, ha sido demostrado que sólo un extracto acuoso de placenta humana tiene terapéutica eficazmente potencial. La composición de los extractos depende del método de su preparación y en consecuencia, muestran diferentes actividades terapéuticas. La eficacia clínica de una solución acuosa de extracto de placenta humana en la cicatrización de la herida ya está establecida (Hong et al, 2010, Wu et al., 2003). A nivel mundial los científicos están investigando la placenta como un órgano total y esperan descubrir nuevas aplicaciones que aprovechen la potencia del órgano e identificar nuevos compuestos en un futuro próximo.

Este extracto acuoso encuentra importancia debido a su capacidad para curar heridas crónicas que no cicatrizan, incluyendo vendajes post-quirúrgicos y alto grado de las lesiones por quemaduras (Wuet al., 2003).

3.20.2 Preparaciones a base de extracto de placenta humana (HPE)

Los extractos de placenta se pueden clasificar en dos tipos diferentes: extracto acuoso e hidroalcohólico. Los componentes presentes en el extracto dependen del método de su preparación y se basan en la solubilidad de los componentes en el disolvente de extracción respectiva. Por lo tanto, un extracto en solución acuosa es probable que contenga más moléculas polares, tales como péptidos / proteínas, pequeños componentes orgánicos como aminoácidos, nucleótidos, polidesoxirribonucleótidos (PDRNs), hidratos de carbono y la cantidad de trazas de lípidos sobre todo a las proteínas que son relativamente solubles en medio acuoso. Del mismo modo, varios tipos de lípidos pueden estar presentes en el extracto hidroalcohólico (Menos polares e hidrofóbicos). El análisis químico del extracto hidroalcohólico reveló la presencia de glicoesfingolípidos, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad, hidratos de carbono, ácidos y otros, incluyendo aminoácidos, nucleótidos, carotenos, vitaminas, incluyendo pequeña cantidad de proteínas / péptidos de bajo peso molecular que contienen residuos hidrofóbicos de aminoácidos que son solubles en un disolvente menos polar.

En la India, varios estudios se han realizado acerca del extracto que se usa como cicatrizante. El extracto es un potente estimulador biogénico y usado abundantemente como un sanador de heridas eficiente (Punshi,1981). En términos generales, un extracto acuoso de la placenta humana realiza las siguientes acciones en el cuerpo: acelera el metabolismo celular que proporciona la energía para que la respuesta inflamatoria pueda producirse. Estimula los procesos de regeneración del tejido. El extracto acuoso de la placenta contiene nucleótidos como PDRNs y NADPH que son conocidos por su efecto de regeneración (Nelson y Cox, 2000). Además, contiene también suplementos de factores de crecimiento y pequeños péptidos que ayudan en la formación de la matriz y células de adhesión, promoviendo así la curación de heridas.

3.20.3 Componentes del Extracto de placenta Humana (HPE)

Los contenidos presentes en el extracto de placenta dependen del método de su preparación. Un extracto acuoso de placenta contiene aminoácidos, péptidos, glicosaminoglicanos, lípidos, polinucleótidos (fragmentos principalmente polidesoxirribonucleótido), vitaminas, minerales, etc.

Algunos de ellos pueden ser sintetizados químicamente o biológicamente pero muchos de ellos sólo se pueden obtener mediante el aislamiento a partir de una fuente natural. Un extracto acuoso de placenta humana de valor terapéutico potente se encuentra bajo investigación en términos de la identificación de los componentes activos presentes y la base bioquímica de su modo de acción. Se inició en el Instituto Indú de Biología Química, Calcuta, India desde 1999 y sigue estando en curso.

La droga 'Placentrex' – fabricada por Albert David Ltd., se ha utilizado en Calcuta para este fin, que se utiliza como cicatrizante desde mucho tiempo atrás. El extracto se prepara bajo condiciones relativamente estrictas; como resultado de lo cual las macromoléculas se degradan, mediante la generación de compuestos de bajo peso molecular bioorgánicos, por ejemplo aminoácidos, péptidos, pequeños polipéptidos, nucleótidos, pequeños fragmentos de polinucleótidos, etc. Debido a la presencia de PDRNs, el patrón espectral del extracto corresponde principalmente a la de ADN con un alto índice de absorción a 260 nm. La caracterización de dicho extracto se lleva a cabo mediante el aislamiento de los componentes activos que se presentan en ella y para determinar su mecanismo de acción relacionado con la cicatrización de heridas habría sido significativa.

El Extracto de Placenta Humana (HPE) es rico en más de 128 factores de crecimiento incluyendo: HGF, NFG, EGF, FGF, CFS, IGF-1, TGF, IL-1, IL-2, IL-3 e IL-4. La acción mitogénica de las citokinas de la placenta muestran los efectos fisiológicos tales como:

- antiinflamatorio
- regulación del sistema nervioso autónomo
- mejoría en la circulación
- mejoría en la cicatrización de tejidos
- inhibición de las proteasas
- mejoría en la regeneración nerviosa
- regulación de los niveles hormonales
- regulador inmune, combate alergias

- efecto analgésico
- mejora el ambiente intestinal
- antienvjecimiento
- revitalizante general

Por lo tanto, la placenta es un agente terapéutico seguro con potencial para regenerar las actividades en todo el tejido humano. Cuando es inyectado en el cuerpo, este puede reforzar las células dañadas.

3.21 Factores de Crecimiento

Los factores de crecimiento o GF (de growth factor) son un conjunto de sustancias, la mayoría de naturaleza proteica que junto con las hormonas y los neurotransmisores desempeñan una importante función en la comunicación intercelular. La función principal de los factores de crecimiento es la del control externo del ciclo celular, mediante el abandono de la quiescencia celular (G0) y la entrada de la célula en fase G1. El aumento del tamaño celular es estimulado al incrementarse la síntesis proteica.

3.21.1 Características de los Factores de Crecimiento:

La función de los factores de crecimiento no sólo es la de estimular la proliferación celular mediante la regulación del ciclo celular iniciando la mitosis, sino también el mantener la supervivencia celular, estimular la migración celular, la diferenciación celular e incluso la apoptosis.

Los factores de crecimiento desempeñan su función a muy baja concentración en los líquidos corporales, del orden de los picogramos. Actúan uniéndose a receptores celulares situados en la membrana celular que transmiten la señal del exterior al interior de la célula, mediante el acoplamiento de diferentes proteína quinasas que se fosforilan y que activan una cascada de señales que acaba con la activación de uno o varios genes (transducción de señales).

La función de los factores de crecimiento está regulada por diferentes mecanismos que controlan la activación genética como:

- La transcripción y traslación del gen del factor de crecimiento.
- La modulación de emisión de señal por el receptor.
- El control de la respuesta celular por moléculas con acción opuesta a la respuesta inicial.
- Control extracelular por la disponibilidad del factor de crecimiento que es atrapado en la matriz extracelular.

3.21.2 Tipos de Factores de Crecimiento:

3.21.2.1 -Factor de crecimiento de Hepatocitos (HGF): Es un factor de crecimiento que tiene capacidad mitogénica sobre los hepatocitos y la mayor parte de las células epiteliales (Kumar, MBBS, colaboradores). Tiene capacidad morfogenética durante el desarrollo embrionario, promueve la migración celular y mejora la supervivencia de los hepatocitos. Se produce en forma inactiva como una cadena única (pro-HGF) por fibroblastos, células del mesénquima, células endoteliales y células del hígado (excepto parénquima).

La forma inactiva es activada por serina proteasas liberadas en los tejidos dañados. El receptor para HGF (c-MET) se encuentra sobreexpresado y mutado a menudo en cáncer, sobre todo en carcinomas renales y papilares de la tiroides. El HGF está íntimamente relacionado con los fenómenos de activación de la regeneración celular y de control de la fibrosis hepática, inhibiendo las CEH. Además tiene efecto angiogénico y un papel todavía no bien conocido en el desarrollo de hepatocarcinoma. Estudios posteriores en el futuro nos aclararán qué relevancia clínica podrá tener determinar dichos niveles de HGF para el diagnóstico y seguimiento de la fibrosis y del hepatocarcinoma. (Revista Española de Enfermedades Digestivas jun 2010).

3.21.2.2 -Factor de crecimiento Nervioso (NFG o NGF, ésta última del inglés nerve growth factor): es una proteína presente en el sistema nervioso y otros sistemas del cuerpo humano, necesaria para la supervivencia y desarrollo de las neuronas en el período embrionario (Mardomingo, M. 1994)

3.21.2.3 -Factor de crecimiento epidérmico (EGF): El «Factor de crecimiento epidérmico» o "Nepidermina", tanto EGF como TGF-alfa, es una sustancia de naturaleza proteica que junto con las hormonas y los neurotransmisores desempeñan una importante función en la comunicación intercelular. Pertenece a la familia de los factores de crecimiento epidérmico y utilizan el mismo receptor (EGFR) (Kumar, MBBS, colaboradores). EGF tiene capacidad mitogénica sobre una amplia variedad de células epiteliales, hepatocitos y fibroblastos. Esta actividad es importante en la cicatrización de heridas, situación en la que los macrófagos, los queratinocitos y otras células inflamatorias que migran a la zona dañada segregan EGF, que se distribuye ampliamente en secreciones tisulares y fluidos.

3.21.2.4 -Factor de crecimiento de Fibroblastos (FGF por fibroblast growth factor): es un factor de crecimiento que aumenta el índice de actividad mitótica y síntesis de ADN facilitando la proliferación de varias células precursoras, como el condroblasto, colagenoblasto, osteoblasto, etc., que forman el tejido fibroso, de unión y soporte del cuerpo. Este factor también ha sido relacionado con la angiogénesis tumoral en procesos oncogénicos (Kumar, MBBS, colaboradores). Esta familia de factores de crecimiento contiene más de 20 miembros, de los cuales FGF ácido (aFGF o FGF-1) y FGF básico (bFGF o FGF-2) son los mejor caracterizados. Los FGF transducen señales de crecimiento a través de 4 receptores con actividad tirosina kinasa intrínseca (FGFR 1-4). FGF-1 se une a todos los receptores. FGF-7 se conoce también como factor de crecimiento de keratinocitos o KGF (por keratinocyte growth factor).

Cuando se liberan los FGF, se asocian con el heparan sulfato de la matriz extracelular, que sirve como almacén de factores inactivos. Los FGF contribuyen a diferentes tipos de respuestas, como la cicatrización de heridas, la hematopoyesis, la angiogénesis o el desarrollo embrionario.

3.21.2.5 -Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF por sus siglas en inglés Granulocyte colony-stimulating factor): es una glicoproteína que se produce en diferentes tejidos y promueve la maduración de células precursoras localizadas en la médula ósea a neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco presente en la sangre. También favorece la activación de los neutrófilos y su liberación al torrente sanguíneo. El factor estimulante de colonias de granulocitos se incluye en el grupo de sustancias llamadas factores de crecimiento. Cuando tiene lugar una infección bacteriana, la liberación de G-CSF aumenta de forma natural, debido a que algunos componentes del agente infeccioso estimulan su producción. El G-CSF produce un aumento en la maduración de los neutrófilos y su liberación a la sangre. Los neutrófilos a su vez atacan a los agentes infecciosos, favoreciendo su destrucción.

3.21.2.6 -Factor de crecimiento insulínico tipo -1 (IGF-1): También conocido como somatomedina C, o IGF-1 (del inglés: insulin-like growth factor-1) es una proteína que en humanos es codificada por el gen IGF1.1 2 Se le ha referido a el IGF-1 como "factor de sulfatación"3y sus efectos fueron denominados "actividad insulínica no suprimible" en los años 1970.

El IGF-1 es una hormona similar en estructura molecular a la insulina. Juega un papel importante en el crecimiento infantil (los mayores niveles se producen en la pubertad, los menores en la infancia y la vejez), y en el adulto continúa teniendo efectos anabolizantes (Höppener, JW y colaboradores. 1985).

3.21.2.7 -Factor de crecimiento transformante Beta (TGF- β): Pertenece a una superfamilia de factores de crecimiento que incluye tres isoformas para TGF- β (1,2,3) y otros factores variados, como BMP, activinas, inhibinas y la hormona antimülleriana. La molécula con una función más amplia es TGF- β 1 y es la que se utiliza como factor de referencia. Es una proteína homodimérica, producida por una gran variedad de células, como plaquetas, células endoteliales, linfocitos y macrófagos. Se sintetiza como un precursor inactivo, que debe ser escindido proteolíticamente para generar la proteína activa. Esta se une a dos receptores celulares (tipo I y II) con actividad serina-treonina kinasa, y desencadena la fosforilación de factores citoplásmicos denominados Smads, de los que existen diferentes formas (Kumar, MBBS, colaboradores).

3.22 Papel del extracto de placenta en la cicatrización de heridas

La cicatrización de heridas es un proceso muy complejo que incluye la inflamación, migración celular, la deposición de matriz extracelular y la maduración de las células (Diegelmann y Evans, 2004). Varias citoquinas y factores de crecimiento están implicados en la inducción de diferentes tipos de células para la curación. Matrices extracelulares tales como colágeno, laminina, fibronectina que se depositan en la dermis bajo los efectos de los fibroblastos en la fase posterior de cicatrización. En la última fase, la contracción de los tejidos de la dermis en las heridas de espesor completo y de diferenciación escamosa de los queratinocitos sobre la superficie de las heridas concluye su maduración (Falanga, 2001).

Entre todos los extractos de placenta que se han preparado, sólo el extracto acuoso ha demostrado que tiene potente eficacia clínica en términos de curación. El extracto acuoso a partir de placenta se utiliza como un medicamento con licencia para la curación de las heridas bajo diferentes nombres comerciales en los países en la India y en el extranjero (Datta y Bhattacharyya, 2004a).

Esto podría ser debido al hecho de que el extracto acuoso es una rica fuente de diversos péptidos bioactivos con potencial de regeneración de los tejidos (Chakraborty y Bhattacharyya, 2005a; De et al, 2009). Además, el extracto también conserva los aminoácidos, nucleótidos, polidesoxirribonucleótidos e hidratos de carbono que podrían ser responsables de cicatrización de la herida.

La mayoría de los sanadores de heridas que están disponibles en el mercado tienen actividad contra propiedades microbianas (antibacteriano o antifúngico), pero la potencia del extracto radica en el hecho que no sólo reduce la fase inflamatoria y la carga microbiana en la herida (Chakraborty y Bhattacharyya 2005b), sino que también ayuda en la migración celular (Gupta y Chottopadhyay, 2008), en la formación de la matriz y la regeneración de tejidos, asegurando así la curación secuencial ininterrumpida. El extracto de placenta juega un papel beneficioso como agente tópico en el tratamiento de las heridas crónicas que no cicatrizan. Se ha informado de que el extracto promueve fibrogénesis, neoangiogénesis y epitelización (Shukla et al., 2004). A nivel mundial, el extracto se acepta como un sanador eficaz en quemaduras, heridas crónicas que no cicatrizan, apósitos quirúrgicos, así como úlceras de decúbito (Chakraborty et al., 2009).

La evaluación clínica del extracto acuoso revelado que tiene propiedades anti-inflamatorias y antiplaquetarias. Como se informó el extracto exhibe respuesta antiinflamatoria probablemente, ya sea a través de la inhibición / inactivación de mediadores químicos o directamente por prostaglandina (PG) que modula la producción por la supresión de la ciclooxigenasa (COX).

Las cininas, mediadores químicos de tipo no inmunológico de la inflamación, tienen dos receptores B1 y B2 de membrana, para sus actividades. Se ha informado de que en la bolita de algodón, modelo de inflamación sub aguda inducida, el extracto puede actuar como inhibidor del receptor de B1 ejerciendo de este modo su efecto antiinflamatorio. También ayuda en la activación de la cascada de coagulación por un trauma que resulta en la activación plaquetaria, seguido por la agregación. El estudio clínico de la agregación plaquetaria refleja que este extracto puede inhibir la síntesis de PGs o la 5-hidroxitriptamina (5-HT). Además, un extracto acuoso de placenta humana también ha demostrado que estimula la síntesis de colágeno in vivo en ratas. El aumento significativo de la resistencia a la tracción y el ADN de tejido en los animales que recibieron el extracto (intramuscular) indica que se asocia con la síntesis de colágeno marcado. La reparación citoplasmática era revelada de la regeneración de proteínas en cantidad apreciable. La eficacia de la formación de colágeno depende principalmente de la síntesis de hidroxiprolina, que también se demostró que era considerablemente alto en el i.m. en las ratas tratadas con el extracto. Estas evidencias, según lo informado, fueron respaldadas por las imágenes de los cambios histopatológicos que muestran la máxima acumulación de fibrillas de colágeno y epitelización (Biswas et al., 2001).

Modelos humanos y animales muestran que el extracto de placenta tiene una acción inmunoestimulante tanto a nivel celular y humoral. Probablemente aumenta IgG e IgM en el nivel humoral y linfoquinas totales a nivel celular. Así mismo, se informa varias ventajas sobre los antibióticos y agentes quimioterapéuticos en términos de actividad antibacteriana incluyendo vascularización de entorno de la herida y está libre de efectos secundarios (Chakraborty et al., 2009).

Se encontró que la forma inyectable de extracto de placenta al ser muy eficaz, de bajo costo y excelente estimulante de tejido de granulación, es superior al apósito de yodopovidona (Pati et al., 2001). Se encontró que el extracto placentario humano es eficaz en la práctica clínica de la cicatrización de heridas para úlceras varicosas crónicas (Burgos et al., 1989). Más tarde, este hallazgo fue apoyado por Subramanian et al., 1990. Sin embargo, los componentes activos presentes y los mecanismos moleculares que están implicados en el proceso de recuperación aún no se han definido. La variedad de acciones biológicas del extracto acuoso de placenta humana es un tema de creciente interés. La caracterización de tales extractos mediante el aislamiento de los componentes activos presentes en ella y para determinar su mecanismo de acción relacionado con el proceso de cicatrización de la herida es un requisito importante. Esto se debe a que científicamente es necesario para su mejor aceptación en la práctica médica con una evaluación de dicho extracto en un enfoque más convincente.

3.23 Compilación de artículos científicos de estudios sobre los efectos de la placenta

3.23.1 Artículo 1: Efectos del extracto de placenta humana en el estado de salud de los ancianos coreanos (Mihee Kong¹ y Sat Byul Park²)

El extracto de placenta humana (HPE) ha comenzado a ser utilizado en Corea en diversas formas para mejorar la salud, aunque la evidencia de datos es insuficiente. El equipo de los doctores Mihee Kong y SatByul Park investigó los efectos de HPE en el estado de salud de ancianos coreanos. El Estudio fue aleatorizado, y el diseño de estudio fue de casos y controles de simple ciego. Treinta y nueve de los coreanos residentes en la comunidad sana ≥ 65 años de edad. Se clasificaron aleatoriamente en un grupo placebo (n = 17) y el grupo de HPE (n = 22). El grupo de HPE recibió inyecciones subcutáneas en el abdomen de HPE durante 8 semanas. El grupo de placebo se inyectó con solución salina normal. El grado del estado de salud fue examinado por la medida de Corea del estado de salud de los ancianos (KoHSME V1.0) al inicio del estudio y al final del estudio.

En el grupo de HPE, las puntuaciones de la percepción de la función física, la vida sexual, y la condición general de salud al final del período de estudio mejoraron significativamente desde el inicio ($p = 0,007$, $0,020$, y $0,005$, respectivamente.), mientras que el estado de salud del grupo placebo se mantuvo sin cambio alguno durante el período de estudio. Hubo una diferencia significativa sobre el estudio durante el período comprendido entre los dos grupos en el cambio de la puntuación, la función física ($p = 0,036$). Con lo cual concluyeron que: Un régimen de inyección HPE puede mejorar el estado de salud de los ancianos coreanos.

3.23.2 Artículo 2: Reducción de la tumorigenicidad por extractos de placenta. (Marleau AM y colaboradores)

Publicado en *Anticancer Research* (2012 Apr;32 (4):1153-61). Del Departamento de Inmunología del Instituto de Medicina Molecular, Huntington Beach, CA 92647, EE.UU

Establecen que: La influencia de las células madre adultas en el crecimiento del tumor es paradójica. Por un lado, los factores angiogénicos secretados por las células madre son conocidos por ser esenciales para la vascularización del tumor. Por otro lado, los factores derivados de células madre, pueden inducir la diferenciación del tumor o la muerte directa de las células tumorales. Tanto la placenta y cordón umbilical son fuentes ricas de células madre con propiedades inmunomoduladoras y de curación de los tejidos, sin embargo, los efectos de los componentes placentarios en las células cancerosas no se han definido completamente. Aquí se demuestra que los extractos de lisados de placenta reducen la malignidad de una variedad de líneas celulares tumorales humanas en una especie de forma sin restricciones.

Usando un modelo estándar de la diferenciación de células de leucemia, hemos demostrado que la adición de extractos de placenta a las células tumorales, o de co-cultivo de las células tumorales con las células CD34 (+) de la sangre del cordón umbilical, inducen la diferenciación celular tumoral. La inhibición del crecimiento del tumor y la metástasis in vivo también se observó después de la administración de extractos de placenta. Estos datos apoyan el concepto de la terapia biológica no tóxica de cáncer utilizando derivados de células madre, posiblemente a través de la inducción de la diferenciación de células tumorales. *Life Sci.* 2009 24 de abril, 84 (17-18):598-605. doi: 10.1016/j.lfs.2009.02.006. Epub 2009 11 de febrero.

3.23.3 Artículo 3: La evaluación clínica del extracto de placenta humana (Placentrex) en la mucositis oral inducida por radiación. (Kaushal V y colaboradores)

Publicado en Int J Tissue React. 2001;23(3):105-10. Del departamento de Radioterapia, Medicina Enclave 35/9J, Pt. B.D. Sharma Instituto de Postgrado de Ciencias Médicas, Rohtak, PIN-124001 Haryana, la India.

Establece que: Para evaluar extracto de placenta humana para el tratamiento de la mucositis por radiación que implica la región oral / orofaríngea, se llevó a cabo un estudio prospectivo aleatorizado en 120 pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello entre agosto de 1997 a marzo de 1999. El estudio se realizó en pacientes que reciben radioterapia externa radical, prevista para \Rightarrow 60 Gy/30 F / 6 semanas, que desarrollaron mucositis por radiación 2 grado (mucositis irregular) durante la radioterapia. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos de 60 pacientes cada uno para recibir tratamiento Placentrex (grupo Placentrex) o tratamiento convencional (grupo control). El tratamiento Placentrex fue dado como Iny Placentrex 2 ml por inyección intramuscular profunda, 15 inyecciones durante 5 días a la semana. El tratamiento convencional dado en el grupo control fue, gárgaras de Disprin y gotas orales de betametasona. Se observó una disminución subjetiva del dolor en 48/60 (80%) de los pacientes en el grupo de Placentrex en comparación con el 22/60 (36,7%) en el grupo de control. La progresión a mucositis por radiación grado 3 fue de 24/60 (40%), en el grupo de Placentrex en comparación con el 52/60 (86,7%) en el grupo de control. La mejora subjetiva de dificultad en la deglución se observó en 56/60 (93%) de los pacientes en el grupo de Placentrex en comparación con el 9/60 (15%) de los pacientes en el grupo de control. Sólo un paciente en el grupo de Placentrex en comparación con tres en el grupo de control necesito la interrupción de la terapia de radiación a causa de graves reacciones a la radiación. El extracto de placenta parece ser efectivo en el manejo de la mucositis oral y orofaríngea inducida por radiación.

3.23.4 Artículo 4: Ensayo para determinar el papel de extracto de placenta en el tratamiento de heridas crónicas que no cicatrizan. (Shukla VK y colaboradores)

Publicado en J Wound Care. Mayo del 2004;13(5):177-9. Del Departamento de Cirugía General, Instituto de Ciencias Médicas de la Universidad Hindú de Benarés, India.

Tuvo como objetivo: Investigar el efecto del extracto de placenta tópica en el tratamiento de heridas que no cicatrizan. Se reclutaron a un centenar de pacientes que acudieron a la clínica de heridas en el Hospital Universitario, Varanasi, India, con las heridas de una duración de más de seis semanas. Cincuenta pacientes fueron tratados con extracto de placenta, y 50 eran controles. Se realizó biopsia de la herida y cultivo de muestra y sensibilidad, y el área que rodeaba a la herida fue radiografiada. Se midió el tamaño de la herida y se evaluó la tasa de epitelización en seguimientos semanales. En nueve casos las biopsias se repitieron después de dos semanas de tratamiento y se enviaron para el examen histopatológico, incluyendo la angiogénesis. Treinta pacientes abandonaron, dejando a 40 casos en el grupo de tratamiento y 30 en el grupo control. Durante un período de ocho semanas, 27 pacientes (67,5%) en el grupo de tratamiento mostraron más del 50% epitelización, en comparación con sólo siete pacientes (23,3%) en el grupo control. Como conclusión el extracto de placenta tiene un papel beneficioso para jugar como un agente tópico en el tratamiento de las heridas crónicas que no cicatrizan.

3.23.5 Artículo 5: El efecto de extracto de placenta humana en un modelo de cicatrización de la herida. (Hong JW y colaboradores)

Publicado en Ann Plast Surg. 2010 Jul;65(1):96-100. De la Universidad Yonsei, Departamento de Cirugía Plástica y Reconstructiva, Instituto de Restauración de Tejidos Humanos, Seúl, Corea.

Establece que: La placenta humana ha sido utilizada en la curación de heridas tales como quemaduras, úlceras crónicas, y defectos de la piel. Recientemente, la placenta humana ha sido ampliamente utilizada en la forma de extractos de placenta humana (HPE) por el campo clínico. Sin embargo, no está claro cuál es el efecto de HPE en la curación de heridas. Se estudió el efecto y mecanismo de HPE en la curación de la herida. En este estudio, 10 ratones (ratones de control de la región, 5 machos viejos, 30 g) fueron divididos en un grupo experimental y un grupo control. Se hizo una herida en la piel con un espesor total de 8mm de diámetro en la espalda por medio de biopsia en la piel por punch. Al menos 2,0 x 10 ml/30 g HPE se inyectó en los límites de la herida.

Las mediciones del tamaño de la herida fueron tomadas por imagen digital cada 3 días durante 2 semanas. Hematoxilina y eosina (H y E), factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y CD31 + manchas inmunohistoquímicas se realizaron en el grupo experimental en el sexto y décimo cuarto día. El grupo experimental mostró aceleración en la disminución del tamaño de la herida en comparación con el grupo control a partir del tercer día para el noveno día. TGF-beta en el sexto día mostraron un aumento estadísticamente significativo en el grupo experimental. VEGF en el día 14 mostró un aumento estadísticamente significativo en el grupo experimental. El factor CD31 + se incrementó en el grupo experimental y la cicatrización de la herida progresó, pero este aumento no fue estadísticamente significativo. El número total de vasos aumentó en el grupo experimental, pero esto no fue estadísticamente significativo. Se llegó a la conclusión de que la administración de HPE directamente a un borde de la herida promueve la cicatrización de heridas. Este mecanismo parece estar relacionado con un aumento del factor transformante TGF-beta en la fase temprana de la cicatrización de heridas y el factor VEGF en la fase tardía.

3.23.6 Artículo 6: Los efectos del extracto de placenta sobre la proliferación de fibroblastos. (Cho HR y colaboradores)

Publicado en J Cosmet Sci.2008 May-Jun;59(3):195-202. Titulado: Del Departamento de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad Kyunghee, Seúl, Corea.

Establece que: El extracto de placenta humana se utiliza en el tratamiento de las arrugas y heridas de la piel. Hasta la fecha, ningún estudio ha evaluado los efectos del extracto de placenta en la proliferación de fibroblastos dérmicos. Para investigar los efectos del extracto de placenta versus ácido ascórbico sobre la proliferación de fibroblastos y factor de crecimiento transformante (TGF)-beta 1 de la expresión, los fibroblastos humanos cultivados fueron tratados con extracto de placenta (0, 0,08, 0,16, 0,32, y 0,64%) o ácido L-ascórbico -2-fosfato de magnesio (0, 0,01, 0,1, 1,0, y 10 mM). La proliferación de fibroblastos se determinó mediante el ensayo de MTT, y TGF beta1 expresión de la proteína se analizó por ELISA. La proliferación de los fibroblastos aumentó significativamente después del tratamiento con extracto de placenta a concentraciones de 0,32 y 0,64% y con L-ácido ascórbico - 2- fosfato de magnesio en concentraciones de 1,0 y 10 mM. El Extracto de placenta no demostró efectos significativos sobre la expresión de TGF-beta1, sin embargo, la expresión de TGF-beta1 se incrementó significativamente después del tratamiento con ácido ascórbico a concentraciones de 1,0 y 10 mM.

El extracto de placenta y ácido ascórbico tenían efectos similares sobre la proliferación de fibroblastos, sin embargo, el extracto de placenta no aumentó significativamente la expresión de la proteína TGF beta1. No parece aumentar la proliferación de fibroblastos.

3.23.7 Artículo 7: Los efectos anti-inflamatorios y analgésicos de extracto de placenta humana.

(Lee KH y colaboradores)

Publicado en Nat Prod Res. 2011 Jul;25(11):1090-100. doi: 10.1080/14786419.2010.489050. Titulado: De la Facultad de Farmacia de la Universidad Sungkyunkwan, Suwon, Gyeonggi-do, Corea.

En este estudio, se investigaron los efectos del extracto de placenta humana (HPE, Laennec inj.) Sobre las citoquinas pro-inflamatorias y mediadores secretados de macrófagos RAW264.7 estimulados por lipopolisacaridos. Se encontró que el HPE inhibió significativamente la producción de óxido nítrico, factor de necrosis tumoral- α y la ciclooxigenasa-2. Se estudió el potencial anti-inflamatorio y analgésico de HPE en modelos murinos de inflamación / dolor inflamatorio. Las ratas se asignaron a seis grupos y se les administró solución salina o HPE (0,33, 1, 3 y 6 ml⁻¹ kg) por vía intraperitoneal. El diclofenaco se utilizó como control positivo. El HPE atenuó la hinchazón de la pata trasera de la rata. La permeabilidad vascular inducida por ácido acético se redujo significativamente por HPE. El HPE reduce la formación de granulomas en la bolsa de aire de carragenina y el edema de la pata trasera por la artritis crónica inducida por adyuvante completo de Freund en ratas. Se observó un aumento en la latencia de la placa caliente en ratones que recibieron HPE. El HPE también aumentó el umbral de dolor en la prueba de Randall-Selitto. En el ensayo de sacudidas de la cola, el HPE prolonga el tiempo de reacción de las ratas a la estimulación de calor radiante. Estos resultados sugieren que HPE tiene actividades anti-inflamatorias y anti-nociceptivo potentes. Parece tener una potente actividad anti inflamatoria y anti nociceptiva, por lo menos en ratones.

4. JUSTIFICACIÓN

El tema planteado genera nuevo conocimiento pues ofrece la alternativa de que en vez de usar células madre para diversos tratamientos pueden usarse los extractos de ellas, aislados y purificados. Los conocimientos generados tendrán una aplicación práctica ya que se crearía un producto comercializable y de beneficio para pacientes con cáncer. La investigación propuesta plantea una nueva forma de aplicar los conocimientos adquiridos sobre cultivo celular y metabolitos secundarios de células madre durante la tesis de maestría del investigador principal. Los resultados de la investigación se podrán materializar en una patente de uso de nuevas moléculas y usos nuevos de moléculas ya conocidas. Los resultados serán de interés económico para industrias farmacéuticas y para población en general, ya que implica extraer de materias primas de desecho productos de elevada calidad con un enorme valor agregado.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Desarrollar un suplemento alimenticio que ayude a los pacientes con cáncer a sobreponerse mejor a los efectos secundarios producidos por la quimioterapia.

5.2 Objetivos Específicos

Identificar y cuantificar metabolitos secundarios presentes en células madre de placenta e hígado de cerdo.

Realizar estudios de estabilidad del suplemento alimenticio propuesto.

Asegurar la bioseguridad del suplemento alimenticio propuesto.

6. METODOLOGÍA

6.1 Elaboración del Suplemento Alimenticio: Presentación Oral

1. Se buscaron proveedores de extracto de placenta de oveja liofilizado que cumplieran con los requisitos de pureza, calidad y seguridad necesarios para consumir vía oral.
2. Se importó extracto de placenta de oveja liofilizado.
3. Se verificó que cada bolsa (1 Kg) cumpla con las pruebas microbiológicas y otras requeridas al solicitar su importación: conteo microbiológico de E. coli, Pseudomonas, Salmonella, pruebas para determinar la presencia de metales pesados.
4. Se definió el área donde se prepararía el suplemento. Esta área fue utilizada única y exclusivamente para preparar el suplemento alimenticio, para evitar contaminación cruzada en el producto. El espacio utilizado fue el Laboratorio de Alimentos ubicado en el edificio T-11, primer nivel, facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Campus Central.
5. Se procedió a limpiar, desinfectar y sanitizar con etanol al 70% las superficies (mesas), así mismo los utensilios y equipos a utilizar (balanzas, bol, espátulas, cucharas, vasos, contenedores, recipientes para mezclar). Cada investigador conforme a las BPM's (Buenas Prácticas de Manufactura) utilizó su equipo de protección personal, ya que no solo se protegía de cualquier eventualidad dentro del laboratorio de alimentos sino que también se protegía el contenido alimenticio de una posible contaminación cruzada.
6. Se elaboraron 9 preparaciones de 10.0g cada una, mezclando extracto de placenta de oveja con leche en polvo vitaminada en las siguientes combinaciones: 1) 10:0 2) 9:1 3) 7.5:2.5 4) 6:4 5) 5:5 6) 4:6 7) 3:7 8) 2.5:7.5 9) 2:8
7. Se solicitó a 10 personas ajenas al estudio que probaran cada una de las 9 preparaciones para identificar cuál de ellas era la más tolerada, siendo la preparación 8 (2.5:7.5) la máxima concentración tolerada, así como la máxima concentración que se logra disolver de manera estable.
8. En base al estudio organoléptico anterior se procedió a preparar el suplemento alimenticio a una concentración al 25%, agregando 25g de extracto de placenta y 75g de la leche vitaminada.

9. Al finalizar cada frasco de suplemento alimenticio fue adecuadamente etiquetado. La etiqueta contenía los ingredientes y sus cantidades en porcentaje, la forma de uso, las indicaciones, forma adecuada de almacenamiento, nombre, fecha de preparación, fecha de vencimiento, lugar de elaboración. (Se adjunta un modelo de la etiqueta utilizada en el área de anexos).

10. El producto terminado fue almacenado a 25°C, protegido de la luz y de la humedad.

11. Posteriormente se hicieron otras pruebas para evaluar el comportamiento del suplemento al ser disuelto en otro vehículo que no sea agua, como leche líquida, licuado de frutas, observándose una buena disolución que ayudaba también a mejorar el sabor y por consiguiente la tolerancia.

6.2 Elección de Pacientes y Entrega del Suplemento Alimenticio

1. Se buscó el apoyo de entidades que trabajan con pacientes con cáncer como el INCAN, el Hospital Roosevelt, otras empresas privadas, para que a través de ellos se pudiera contactar a los pacientes en estado terminal a quienes la quimioterapia o radioterapia ya no les ofrecía ninguna esperanza. Sin embargo al no contar con su aprobación ni su apoyo, se buscaron pacientes a través de una página web creada en Facebook (Luchando Juntos contra el Cáncer), a través de amigos, conocidos, esperando a los pacientes que salían de la consulta del área de Hemato-oncología del Hospital Roosevelt para informarles sobre el suplemento alimenticio y ofrecerles la oportunidad de participar en el estudio.

2. Los factores de inclusión para permitir a los pacientes enfermos participar en el estudio fueron:

- que padecieran de un tipo de cáncer de mal pronóstico, leucemia, cáncer de páncreas, de estómago, de hígado, o que presentara metástasis

- que fueran mayores de 18 años

- que psicológicamente se encontraran en la capacidad de tomar la decisión propia y voluntaria de participar o no en el estudio, tomando en cuenta los riesgos y beneficios

- que estuvieran siendo tratados con quimioterapia o radioterapia, con efectos adversos medibles y observables, o

- que estuvieran en un estado terminal en el cual ya solamente estuvieran recibiendo tratamiento paliativo

3. Los factores de exclusión para no incluir a pacientes evitando así factores de confusión e invalidación fueron:

- que fueran menores de edad
- que padecieran de un tipo de cáncer benigno o de buen pronóstico como el cáncer de mama
- que padecieran un retraso mental o alguna otra incapacidad para decidir por sí mismo el participar o no en el estudio
- que no deseara participar en la investigación
- que estuviera observando algún resultado positivo del tratamiento con la quimio o radioterapia
- que no presentara efecto adverso alguno debido a la quimio o radioterapia

4. Se realizó un estudio de casos y controles ya que, además de observar los beneficios del suplemento alimenticio con extracto de placenta, también se comparó un grupo de pacientes enfermos y un grupo de pacientes sanos, ambos tratados con el mismo suplemento al 25%, para evaluar la toxicidad de dicho producto.

5. Luego de evaluar a los pacientes a quienes se les informó sobre el suplemento alimenticio se procedió a contactar nuevamente a los pacientes que si eran aptos para participar en la investigación, los investigadores se entrevistaron con cada uno de estos pacientes presentándoles el producto así como el consentimiento informado y la ficha de evaluación del producto a quienes aceptaron participar (Ver modelos adjuntos en anexos).

6. Se entregó 1 frasco de suplemento alimenticio a los pacientes que vivían dentro de la ciudad capital y lugares aledaños; y se entregó 4 frascos a los pacientes que viven en otros departamentos. Cada frasco del suplemento está preparado para que sea terminado en 8 días.

7. Luego de entregado el suplemento a los pacientes, se les dio seguimiento terapéutico para conocer si había progreso o no en el mejoramiento de los síntomas de su afección, para identificar si presentaban algún efecto adverso, algún síntoma de hipersensibilidad o de toxicidad.

8. Se procedió a tabular los datos obtenidos tanto de las entrevistas de los pacientes a lo largo del estudio, así como de las fichas de evaluación del producto, en un libro de Microsoft Excel 2010.

6.3 Elaboración del Extracto Concentrado de Placenta de Oveja, para uso inyectable

1. Limpiar, desinfectar y sanitizar todo el equipo a utilizar, el Rotaevaporador, el equipo de filtración por gravedad y el de filtración al vacío. Los utensilios y las partes de los equipos que eran termoresistentes fueron esterilizados por calor seco, en un Horno a 200°C durante 3 horas. Las partes termolábiles fueron esterilizadas por calor húmedo en Autoclave a 156°C, a 20 psi de presión durante 1.5 horas. El resto del equipo y utensilios que no eran aptos para esterilizar con calor, se sanitizaron con suficiente etanol al 70%. Este proceso se repitió cada vez que se utilizó el equipo.
2. Se limpiaron, desinfectaron y sanitizaron las superficies en las cuales se trabajaba.
3. Siguiendo las BPL's (Buenas Practicas de Laboratorio), los investigadores utilizaron el equipo de protección personal y siguieron las normas para trabajar dentro del laboratorio.
4. Se pesó 1 Kg de extracto liofilizado de placenta de oveja.
5. Se prepararon 4 L de alcohol etílico sin desnaturalizar al 80%
6. En dos recipientes con capacidad de 3.0 L se colocó 0.5Kg de extracto de placenta de oveja en cada uno, luego se agregó 2 L de etanol en cada recipiente, se mezcló bien y se dejó macerar durante 48 horas. Pasado este tiempo se agitó para mezclarlos una vez más y se dejó macerar otras 48 horas. Se formó una solución de color marrón oscuro con un olor fuerte característico de la placenta.
7. Se procedió primero a filtrar por gravedad utilizando para ello papel Wathman. La solución se filtró dos veces para eliminar la máxima cantidad de material sólido.
8. Luego, se realizó una filtración al vacío utilizando filtros de 0.45µm. ideal para eliminar posibles partículas sólidas aún presentes en la solución o posibles pirógenos y/o bacterias. El color marrón pasó de oscuro a claro traslúcido, el fuerte olor a placenta se mantenía.
9. Se encendió el rotaevaporador, se introdujo la solución del extracto de placenta, se llevó a una temperatura inicial de 50°C, a 40 rpm. (revoluciones por minuto), en ausencia de presión (al vacío). Se fue aumentando la temperatura, sin embargo la solución no se mantenía estable, producía mucha espuma sin destilar absolutamente nada.
10. Al observar que la solución aún no destilaba se fue aumentando la temperatura hasta llegar a los 66°C, temperatura a la cual la solución ebullo de manera estable destilando el etanol constantemente. Entre los 180 y 220 minutos la solución dejaba de destilar por lo que se aumentó la temperatura en 2°C volviendo a destilar, sin embargo esta destilación duraba solamente de 10 a 15 minutos, después de los cuales se aumentó nuevamente la temperatura en 2 °C, se producía la destilación durante otros 10 a 15 minutos, y así sucesivamente se aumentó la temperatura en 2°C hasta llegar a los 84°C.

Después de pasar los 84°C la solución destiló nuevamente a los 96°C y 99°C, temperatura muy cercana a la de ebullición del agua.

11. Se fue observando el cambio en la solución, se fue concentrando formando primero una fase gelatinosa, y luego se observó la formación de cristales con apariencia de azúcares.

12. El extracto concentrado de placenta obtenido se colocó en una desecadora con el fin de eliminar totalmente el agua que pudiera haber quedado en la muestra.

13. Finalmente se pesó en una balanza analítica obteniendo un peso de 89.3547g.

14. Se obtuvo un 8.94% de rendimiento.

15. Para ser utilizado en una formulación intravenosa, además de las pruebas microbiológicas realizadas fue necesario hacer una prueba de Rayos X, para determinar la cantidad de potasio presente en la muestra.

6.4 Pruebas de Rayos X al Extracto Concentrado de Placenta de Oveja

1. Se pesó 0.2034g de extracto concentrado de placenta de oveja y se introdujo en un balón aforado de 25 mL.

2. Se agregó una mezcla de etanol 80% /agua, en proporción 4:1 hasta aforar.

3. Se tomaron 10µL de la muestra diluida y se aplicó en el centro de un cristal circular de cuarzo.

4. Se colocó debajo de una lámpara infrarroja hasta llevar la muestra a sequedad, procedimiento que duró aproximadamente 25 minutos.

5. Se retiró de la luz infrarroja y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

6. El equipo de Rayos X, se conectó a la corriente eléctrica, se encendió el equipo así como la computadora con el Software que interpreta las señales.

7. El cristal de cuarzo con la muestra se introdujo en la cámara de Rayos X y se procedió a analizar.

8. Se obtuvo el espectro que demostró que la muestra contiene potasio, azufre y fósforo.

7. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

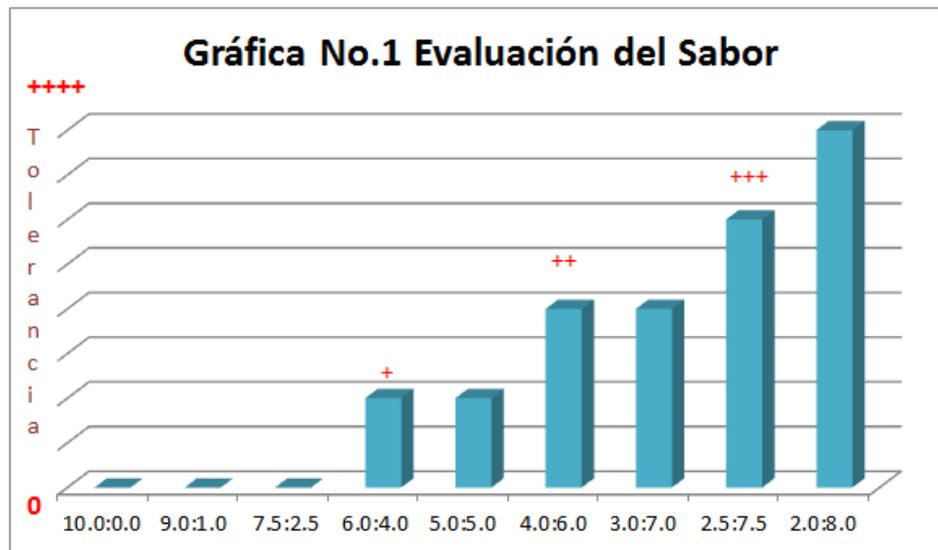
Tabla No.1 Evaluación de la Concentración máxima tolerada y estable del suplemento alimenticio			
g ext* de placenta/ g leche vit**	Sabor	Olor	Efectos
10.0:0.0	-	-	Náusea, deseo de vomitar, dolor de cabeza
9.0:1.0	-	-	Náusea, deseo de vomitar, dolor de cabeza
7.5:2.5	-	-	Náusea, deseo de vomitar, dolor de cabeza
6.0:4.0	+	-	Náusea, dolor de cabeza, apetito
5.0:5.0	+	+	Náusea, dolor de cabeza, apetito
4.0:6.0	++	++	Dolor de cabeza, apetito
3.0:7.0	++	++	Apetito
2.5:7.5	+++	++	Apetito
2.0:8.0	++++	++	Apetito

- desagradable, intolerable
- + desagradable, tolerable
- ++ poco agradable, tolerable
- +++ agradable, tolerable
- ++++ muy agradable, tolerable

*ext: extracto

**vit: vitaminada

Fuente: Datos experimentales aportados por los 10 voluntarios para probar el suplemento vía oral



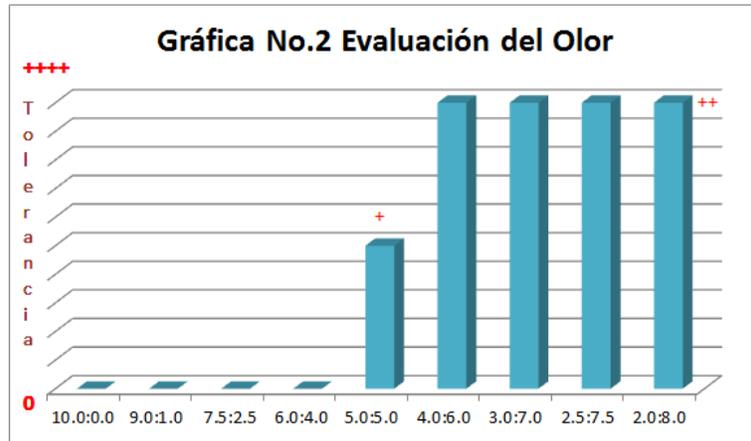


Tabla No. 2 Número de Pacientes Enfermos relacionados con la Investigación

Pacientes	No. Pacientes	Porcentaje (%)
Informados	25	100
Aprobados para participar en estudio	19	76
Que aceptaron participar en estudio	8	32
A quienes se entregó suplemento	7	28
Demostraron adherencia al tratamiento	0	0

Fuente: Datos Experimentales

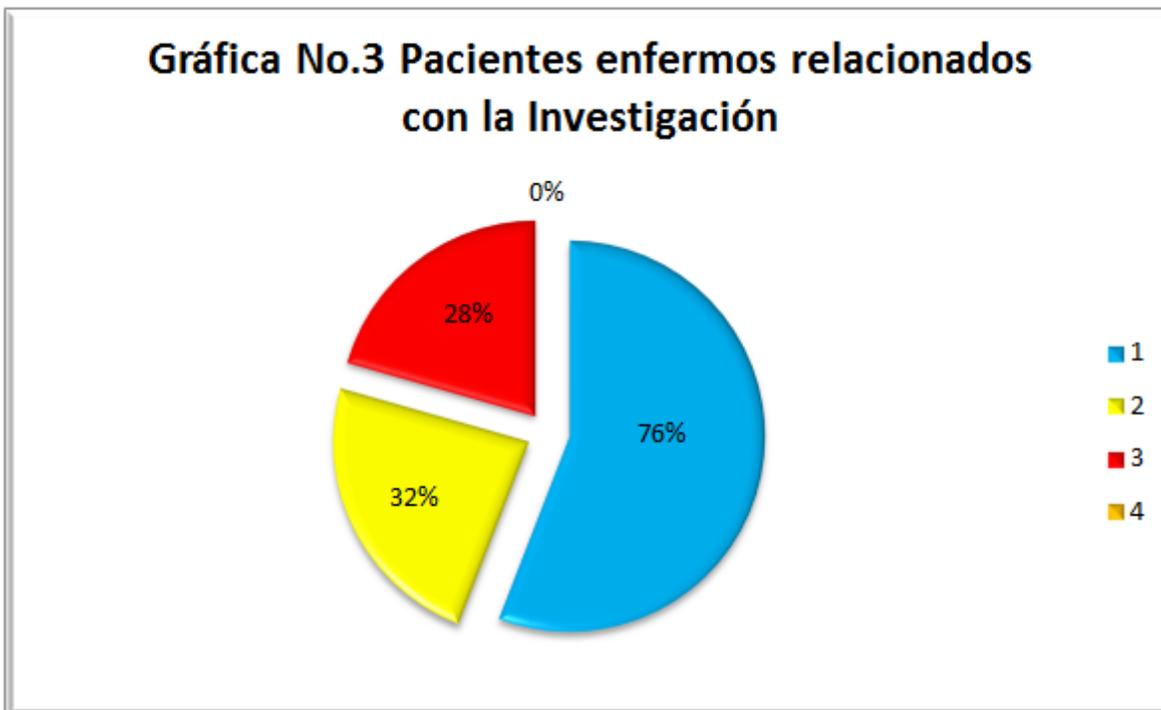


Tabla No.3 Número de pacientes enfermos y pacientes control* tratados		
Pacientes	No.	Porcentaje
Enfermos	7	41
Control*	10	59
Total	17	100

*Control: Hace referencia a personas sanas, sin síntomas de ninguna enfermedad.
Fuente: Datos experimentales

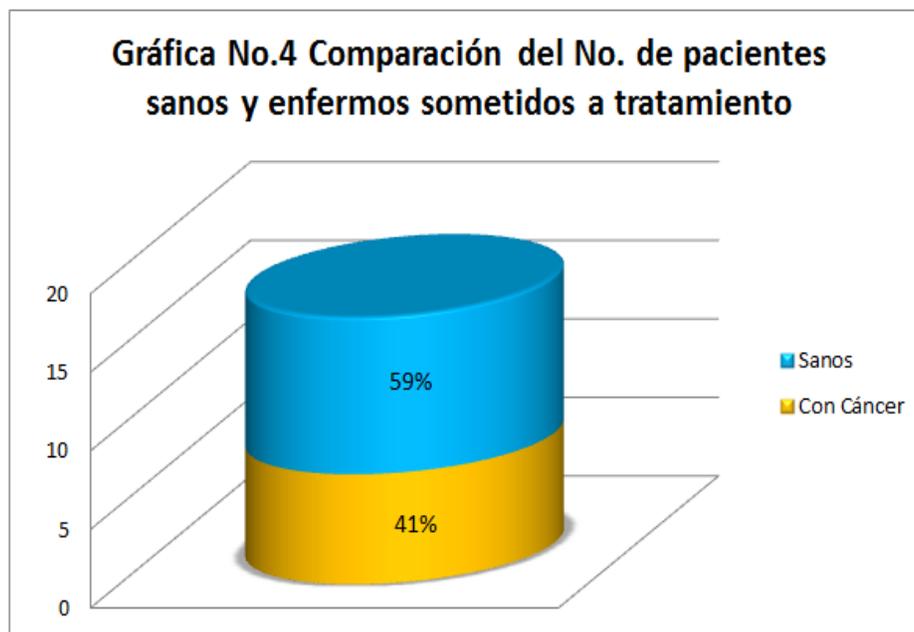


Tabla No.4 Pacientes enfermos que recibieron el suplemento

Paciente	Tipo de Cáncer	Índice ECOG/Karnofsky Antes del Tratamiento	Índice ECOG/Karnofsky Después del Tratamiento	Continuidad	Tratamientos adicionales	Estado actual reportado
Melanie Trabanino	Hodking Terminal	3/30-40	1/70-80	No	ICE un año antes. Amalaki Jugo de Limón	Encamamiento con oxígeno una semana después de abandonar el suplemento.
Guillermo Figueroa	Hígado	0/90-100	0/90-100	No	Recientemente termino terapia electotérmica	Desconocido
Sandra Sinay	Hodking Recien detectado	1/70-80	0/90-100	No	ICE en el momento de recibir el suplemento	Desconocido
Berta Morales	Leucemia Linfoblástica Aguda	4/10-20	4/10-20	No	Ninguna	Deceso
Gamaliel Dominguez	Hígado	1/70-80	1/70-80	No	Ninguna	Desconocido
Marina Rosales	Leucemia Linfoblástica Aguda	1/70-80	1/70-80	No	Eritropoyetina	Desconocido
Suleydi Santos	GISH	2/60-70	1/70-80	No	Ninguna	Desconocido

Gráfica No.5 Evolución del Estado de Salud de los Pacientes Enfermos que Si Recibieron el Suplemento vrs Tiempo

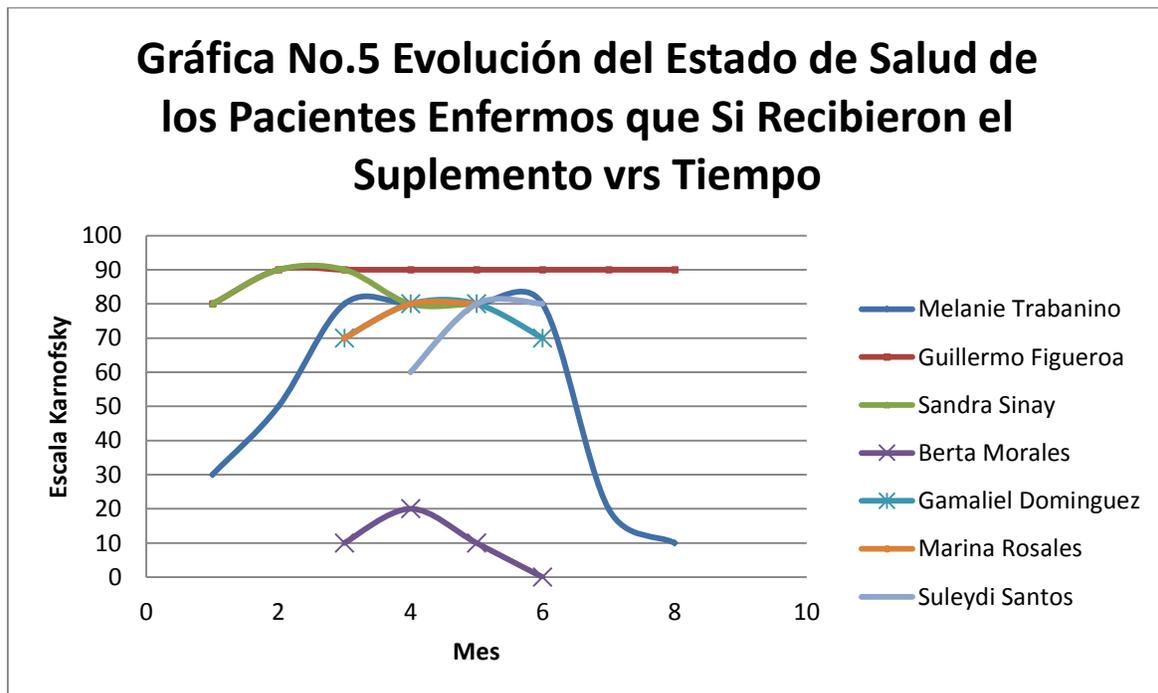


Tabla No.5 Pacientes Enfermos que No Recibieron el Suplemento

Paciente	Tipo de Cáncer	Índice ECOG/Karnof-sky Antes del Tratamiento	Índice meses Después ECOG/Karnof-sky	Tratamiento	Estado actual reportado
Marilu Maderos	GISH Estomago Metastasis en Pancreas e Hígado	4/20-30	4/20-30	U-FU cis- Platino Paclitaxel	Deceso
Tomasa Tecún	Pancreas	4/20-30	4/20-30	Gencitabina cis Platino	Deceso
Gustavo Chávez	GUISH	1/90-100	1/80-100	U-FU cis- Platino Paclitaxel	Desconocido/Bien
Delia Sian	Cervix	4/20-30	4/20-30	Carboplatino Paclitaxel	Deceso

Gráfica No.6 Evolución de Pacientes Enfermos que No Recibieron el Suplemento vrs Tiempo

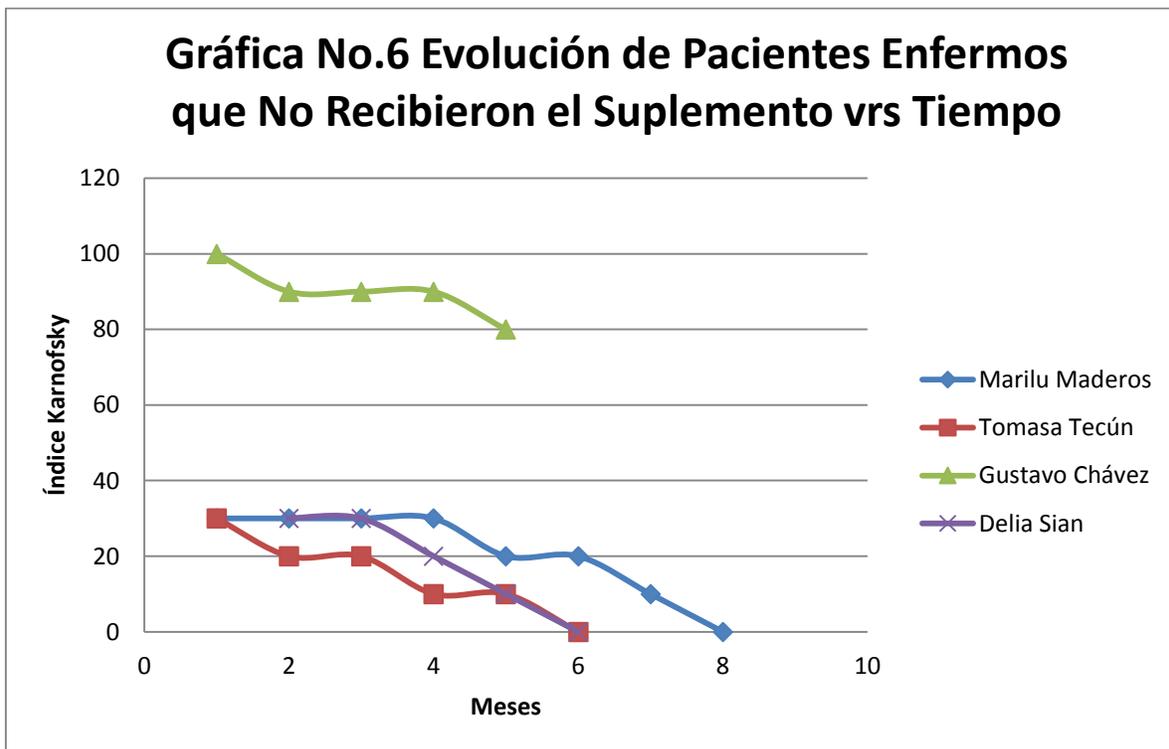


Tabla No.6 Evaluación de la evolución de los Efectos Adversos producidos por la QT

Efectos Adversos observados	Antes del Tx.*	Después del Tx.*
Dolor de cabeza	+++++	+
Náuseas	++++++	++
Vómito	+++	+
Fatiga (Cansancio)	++++++	-
Desgano	++++++	-
Dolor de cuerpo	+++	++
Caída del cabello	++++	+++
Debilitación de uñas	++++++	+
Falta de apetito	++++++	-
Pérdida de peso	++++++	-
Hemoglobina baja	++++++	++
Conteo de glóbulos blancos alto	+++++	+
Conteo de plaquetas alto	++++	++
Hematocrito bajo	++++++	++

*Tx. : tratamiento de suplemento alimenticio con extracto de placenta de oveja

- ausencia, el 0% sufre el efecto adverso (no progresa el EA) o ha mejorado
- + Se observa rara vez, el 17% sufre el efecto adverso
- ++ Se observa ocasionalmente, el 33% sufre el efecto adverso
- +++ Se observa frecuentemente, el 50% sufre el efecto adverso
- ++++ Se observa más frecuentemente, el 67% sufre el efecto adverso
- +++++ Se observa muy frecuentemente, el 83% sufre el efecto adverso
- ++++++ Se observa siempre, el 100% sufre el efecto adverso

Fuente: Datos Experimentales

No.	Efecto Adverso
1	Dolor de cabeza
2	Náuseas
3	Vómito
4	Fatiga
5	Desgano
6	Dolor de cuerpo
7	Caída del cabello
8	Debilitación de uñas
9	Falta de apetito
10	Pérdida de peso
11	Hemoglobina baja
12	Glóbulos blancos bajos
13	Conteo de plaquetas bajo
14	Hematocrito bajo

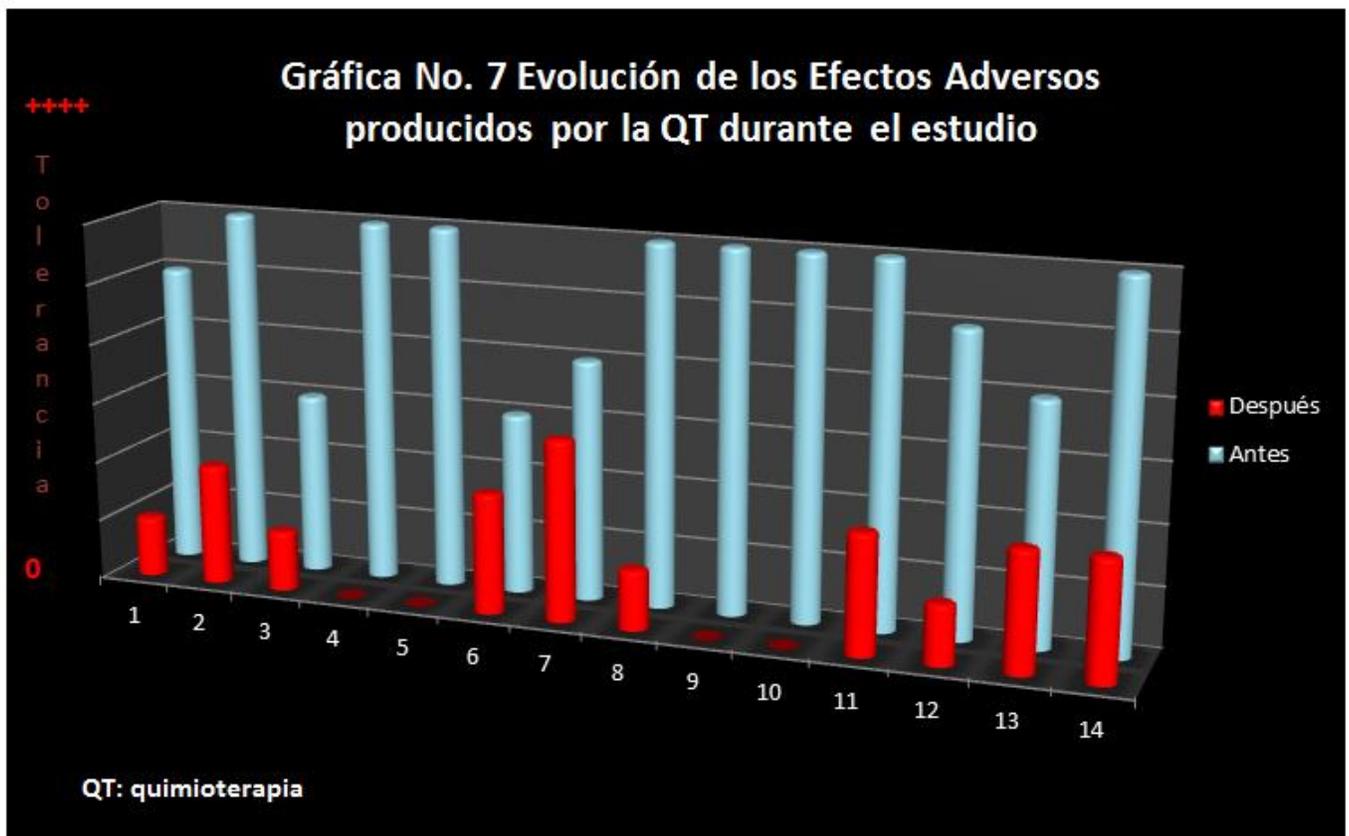


Tabla No.7 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre el Dolor de Cabeza.

Tipo de Pacientes	No. de Pacientes	Dolor de Cabeza		Efecto
		Antes	Después	
Enfermos	6	5	2	Mejoría

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

Gráfica No.8 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre el Dolor de Cabeza

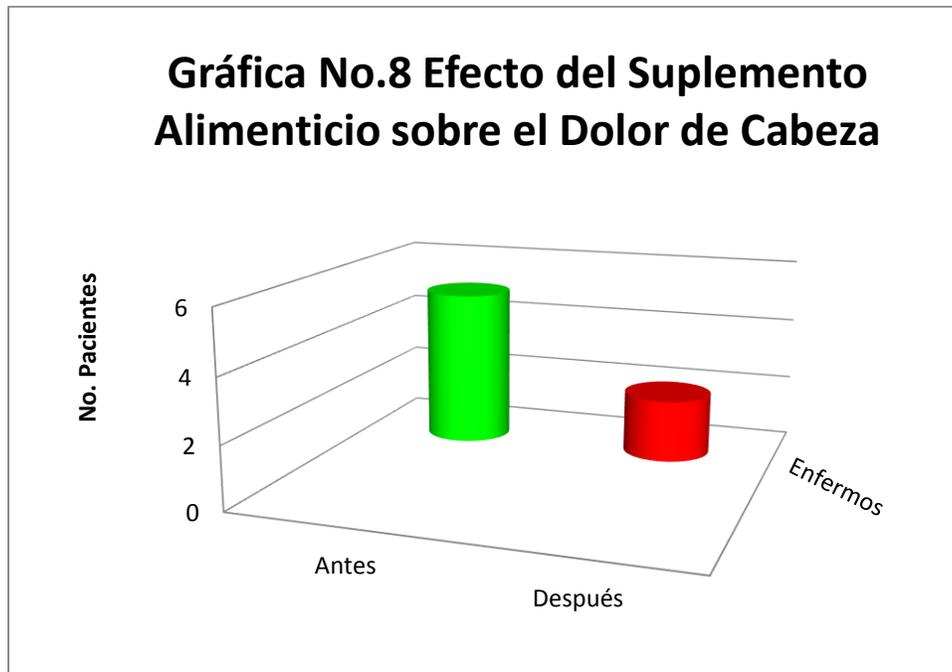


Tabla No.8 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre las Náuseas.				
Tipo de Pacientes	No. de Pacientes	Náuseas		Efecto
		Antes	Después	
Enfermos	6	6	4	Mejoría
Fuente: Datos obtenidos experimentalmente				

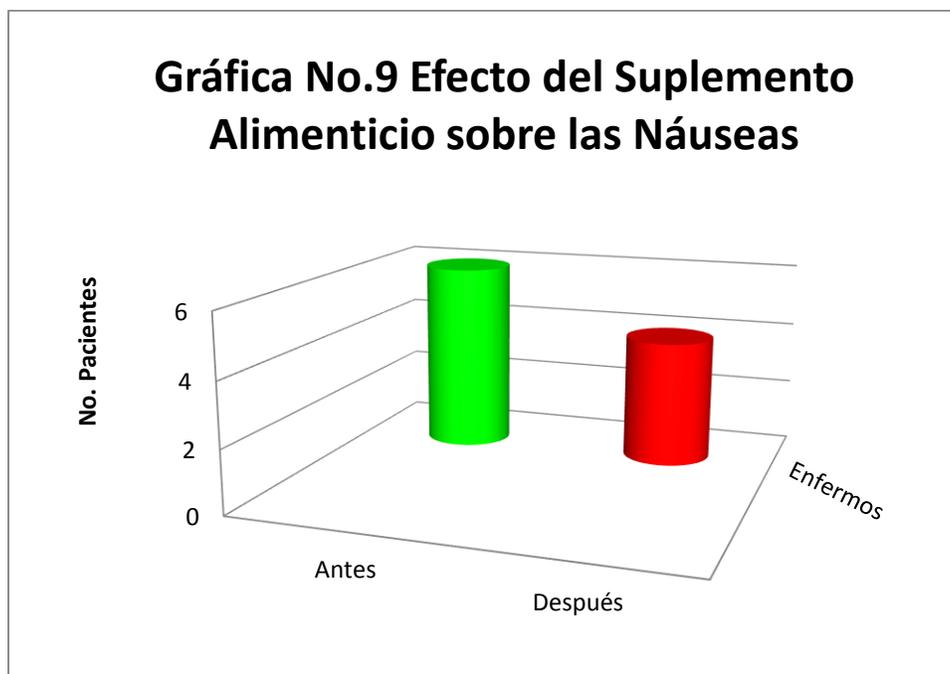


Tabla No.9 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre el Vómito.				
Tipo de Pacientes	No. de Pacientes	Vómito		Efecto
		Antes	Después	
Enfermos	6	6	3	Mejoría
Fuente: Datos obtenidos experimentalmente				

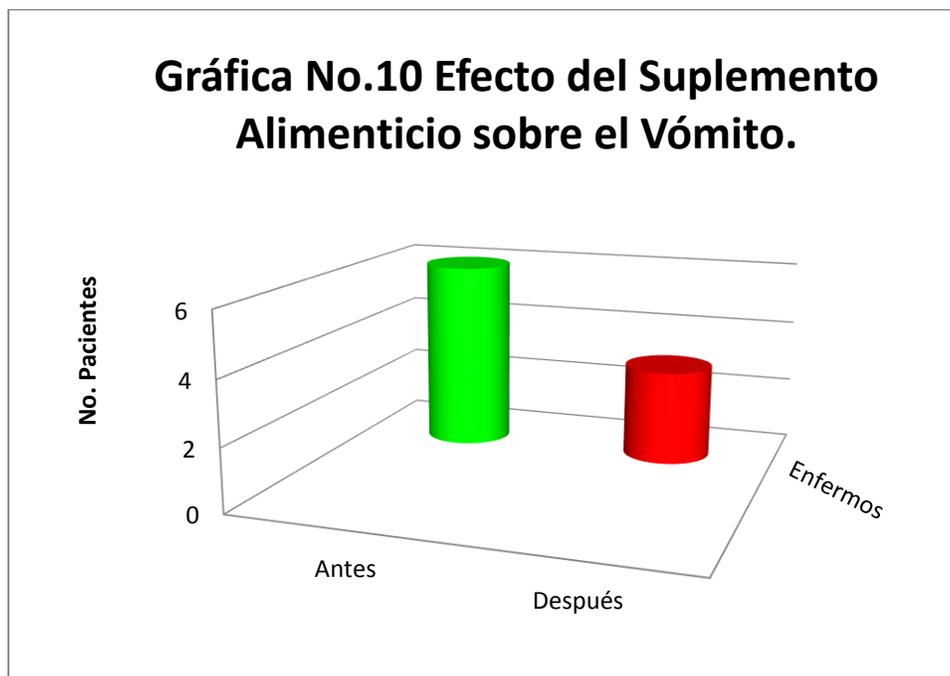


Tabla No.10 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre la Fatiga.

Tipo de Pacientes	No. de Pacientes	Fatiga		Efecto
		Antes	Después	
Enfermos	6	6	1	Mejoría

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

Gráfica No.11 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre la Fatiga.

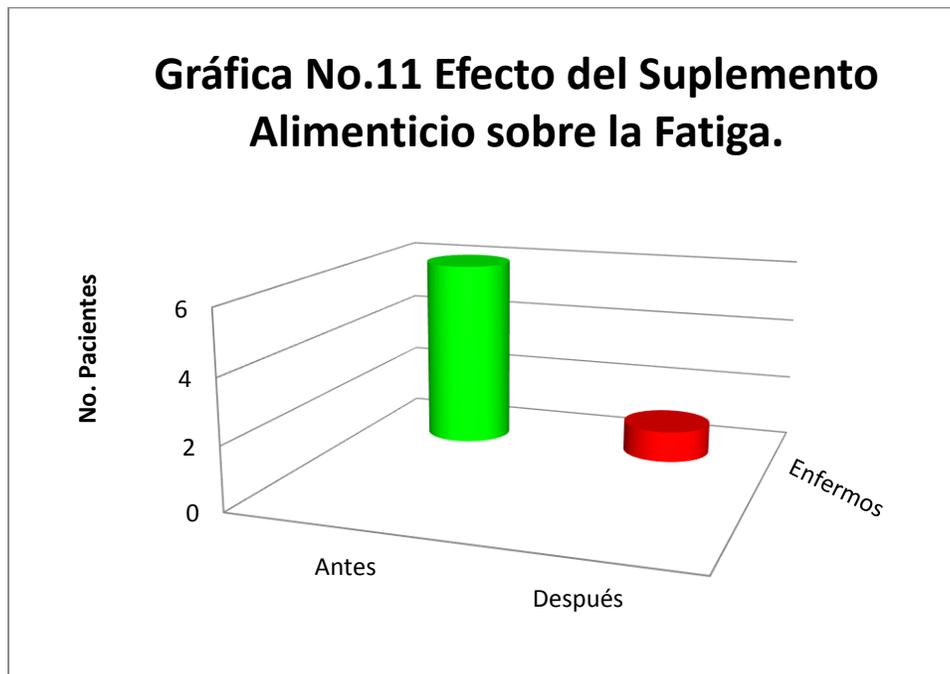


Tabla No.11 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre el Desgano.

Tipo de Pacientes	No. de Pacientes	Desgano		Efecto
		Antes	Después	
Enfermos	6	6	1	Mejoría

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

Gráfica No.12 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre el Desgano.

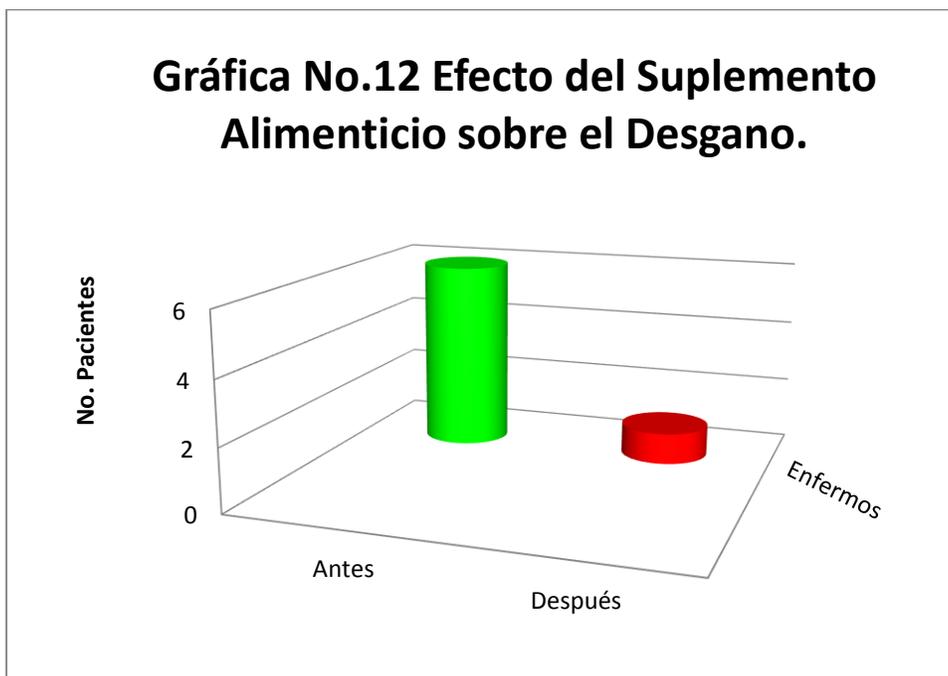


Tabla No.12 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre el Dolor de Cuerpo.				
Tipo de Pacientes	No. de Pacientes	Dolor de cuerpo		Efecto
		Antes	Después	
Enfermos	6	6	3	Mejoría
Fuente: Datos obtenidos experimentalmente				

Gráfica No.13 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre el Dolor de Cuerpo.

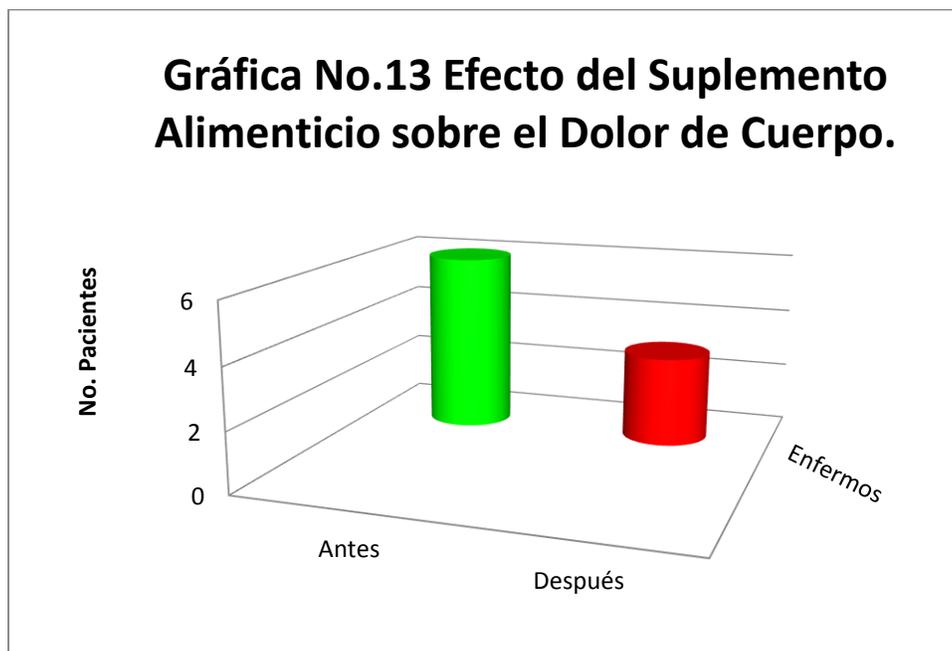


Tabla No.13 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre la Alopecia*.

Tipo de Pacientes	No. de Pacientes	Alopecia		Efecto
		Antes	Después	
Enfermos	6	5	1	Mejoría

*Alopecia: Caída del Cabello. En pacientes enfermos por causa de la quimioterapia.

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

Gráfica No.14 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre la Alopecia.

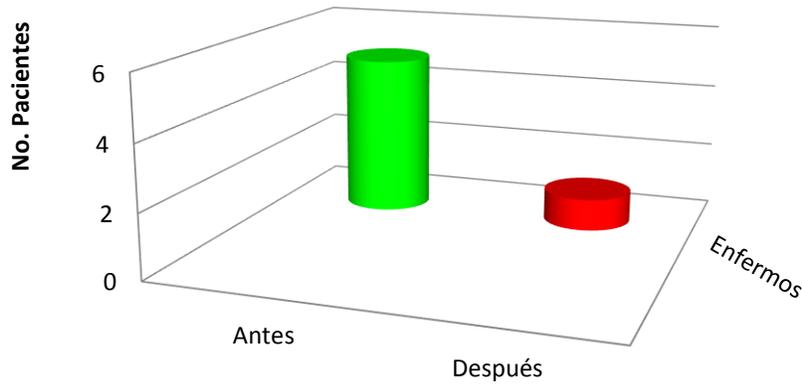


Tabla No.14 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre Uñas Débiles.

Tipo de Pacientes	No. de Pacientes	Uñas Débiles		Efecto
		Antes	Después	
Enfermos	6	6	3	Mejoría

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

Gráfica No.15 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre Uñas Débiles.

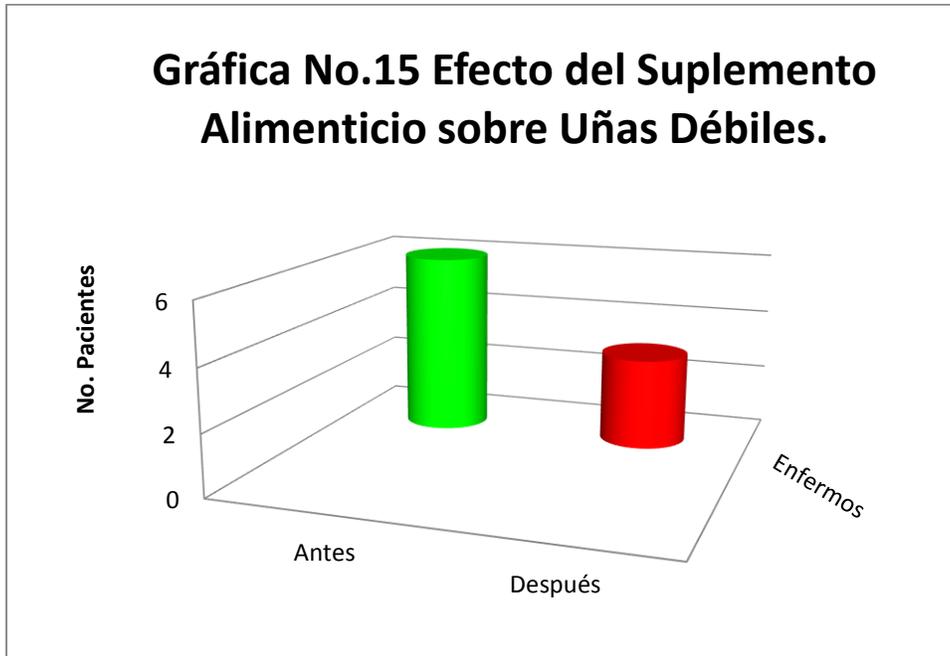


Tabla No.15 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre la Falta de Apetito .				
Tipo de Pacientes	No. de Pacientes	Falta de Apetito		Efecto
		Antes	Después	
Enfermos	6	6	2	Mejoría
Fuente: Datos obtenidos experimentalmente				

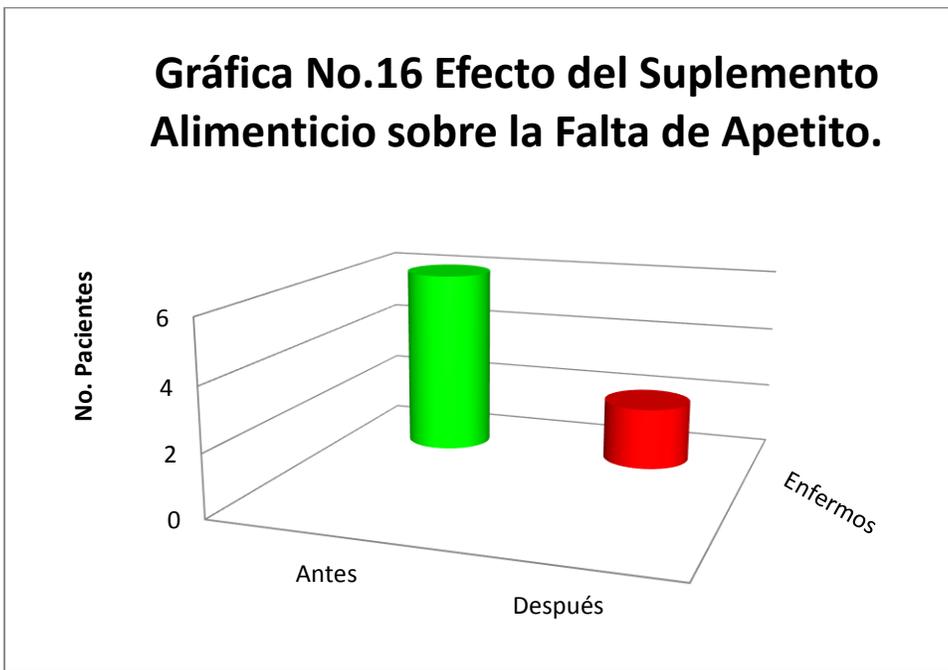


Tabla No.16 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre la Pérdida de Peso.				
Tipo de Pacientes	No. de Pacientes	Pérdida de Peso		Efecto
		Antes	Después	
Enfermos	6	6	1	Mejoría
Fuente: Datos obtenidos experimentalmente				

Gráfica No.17 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre la Pérdida de Peso.

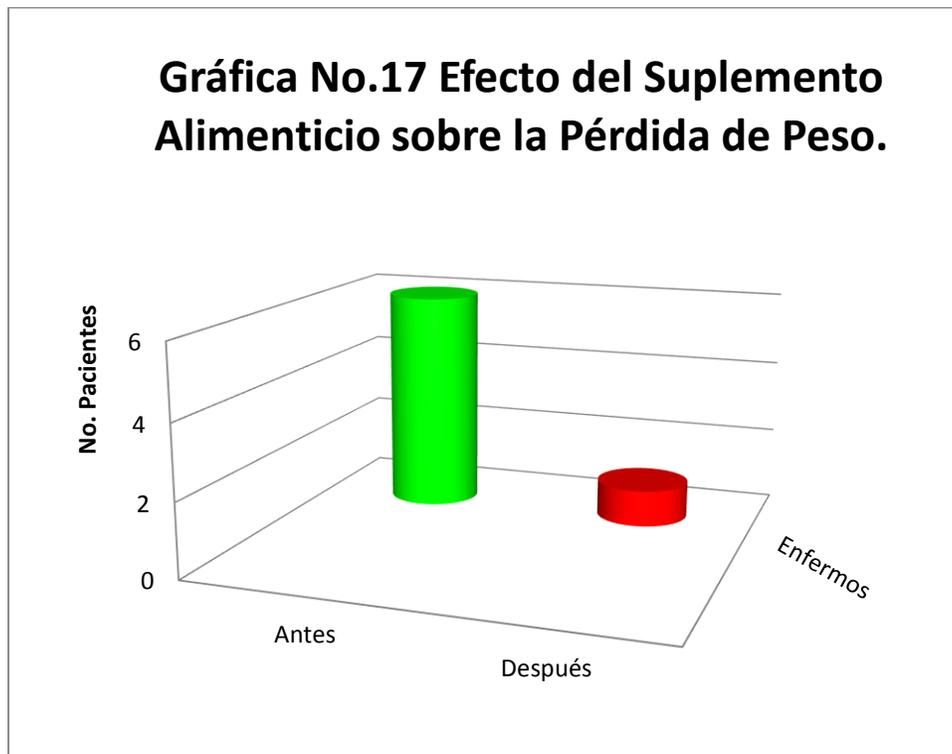


Tabla No.17 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre la Hb* baja.

Tipo de Pacientes	No. de Pacientes	Hb* baja		Efecto
		Antes	Después	
Enfermos	6	5	2	Mejoría

*Hb: Hemoglobina, basado en comparaciones con los resultados de exámenes de laboratorio realizados a cada paciente, al inicio y al final del tratamiento.

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

Gráfica No.18 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre la Hb baja

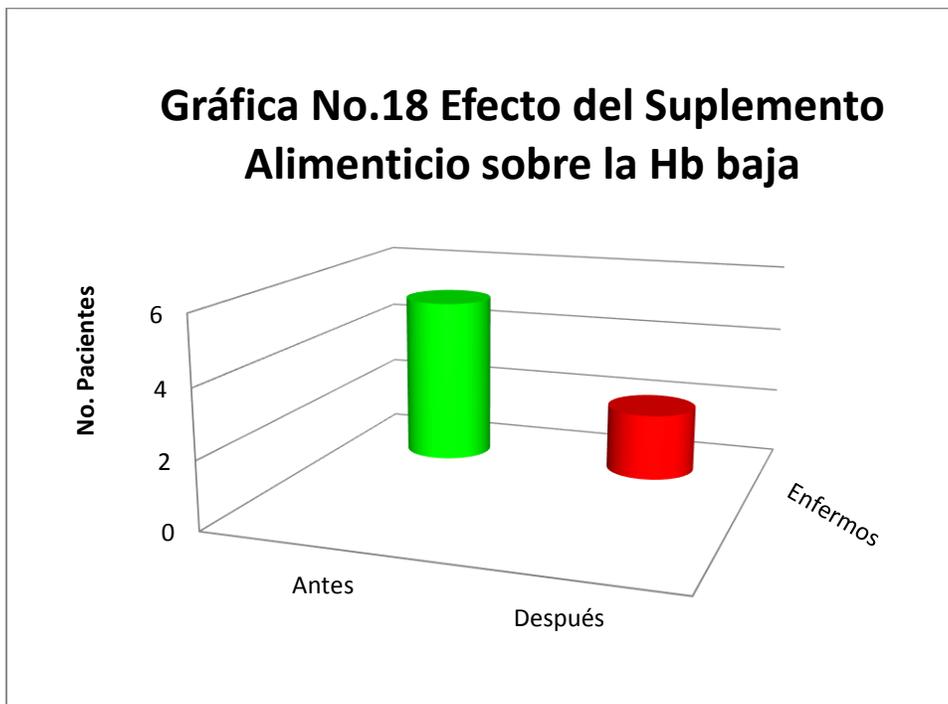


Tabla No.18 Efecto del Suplemento Alimenticio en el Conteo de GB* alto

Tipo de Pacientes	No. de Pacientes	GB* alto		Efecto
		Antes	Después	
Enfermos	6	5	1	Mejoría

*GB: Glóbulos blancos, basado en comparaciones con resultados de exámenes laboratorio realizados a cada paciente, al inicio y al final del tratamiento.

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

Gráfica No.19 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre el Conteo de GB alto.

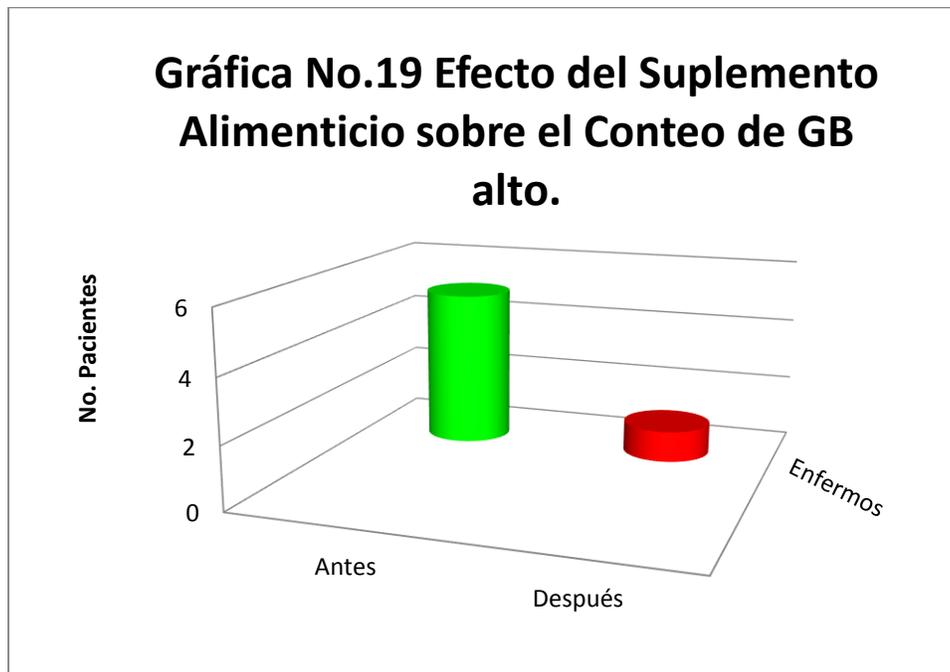


Tabla No.19 Efecto del Suplemento Alimenticio en el Conteo dePlq* alto

Tipo de Pacientes	No. de Pacientes	Conteo Plq* alto		Efecto
		Antes	Después	
Enfermos	6	4	1	Mejoría

*Plq: Plaquetas, basado en comparaciones con resultados de exámenes laboratorio realizados a cada paciente, al inicio y al final del tratamiento.

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

Gráfica No.20 Efecto del Suplemento Alimenticio sobre el Conteo de Plq alto.

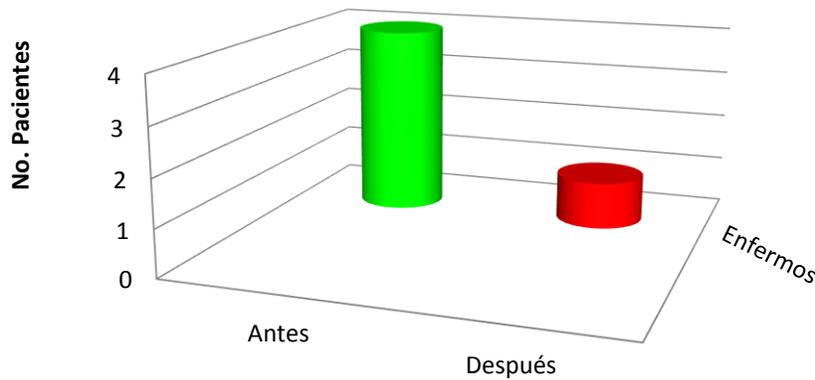


Tabla No.20 Efecto del Suplemento Alimenticio en el Conteo de HC* bajo				
Tipo de Pacientes	No. de Pacientes	Conteo HC* bajo		Efecto
		Antes	Después	
Enfermos	6	6	2	Mejoría

*HC: Hematocrito, basado en comparaciones con resultados de exámenes laboratorio realizados a cada paciente, al inicio y al final del tratamiento.
Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

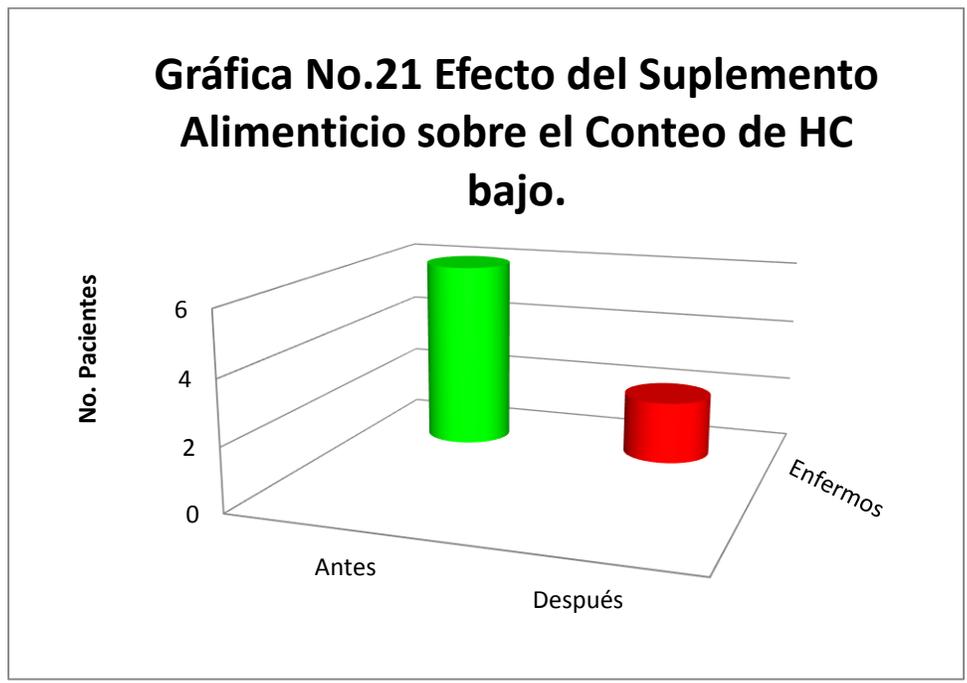


Tabla No.21 Evaluación del estado de salud de los Pacientes Sanos que consumieron el Suplemento Alimenticio, según la Escala Karnofsky

	Rony Gervin Gramajo	Enio Cano Lima	Abel Domínguez Leal	Flor de María Guerra	Javier Bonilla	Jeaneth Subuyuj	Pavel Marti-nez	Arael Osorio	Lourdes Hernan-dez	Abraham Vásquez
Ago	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Sep	100	100	100	100	100	100	80	100	100	100
Oct	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Nov	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Dic	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Ene	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Feb	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Mar	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Fuente: Datos experimentales

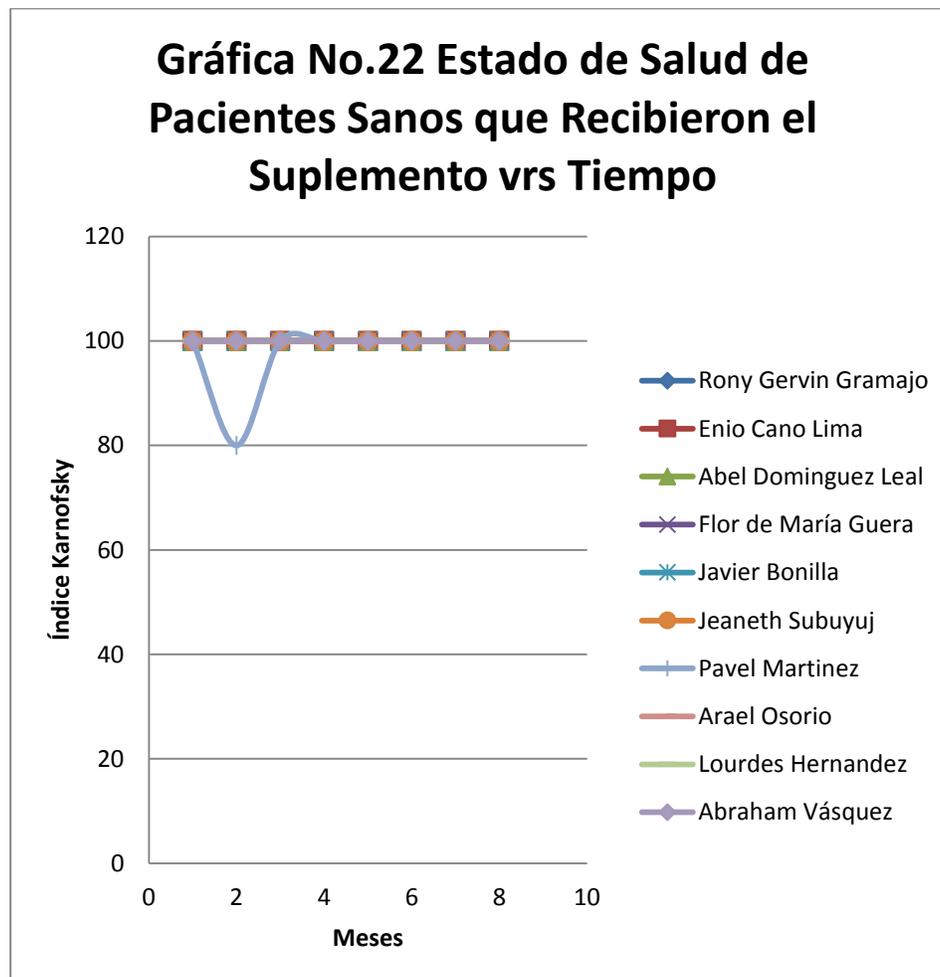
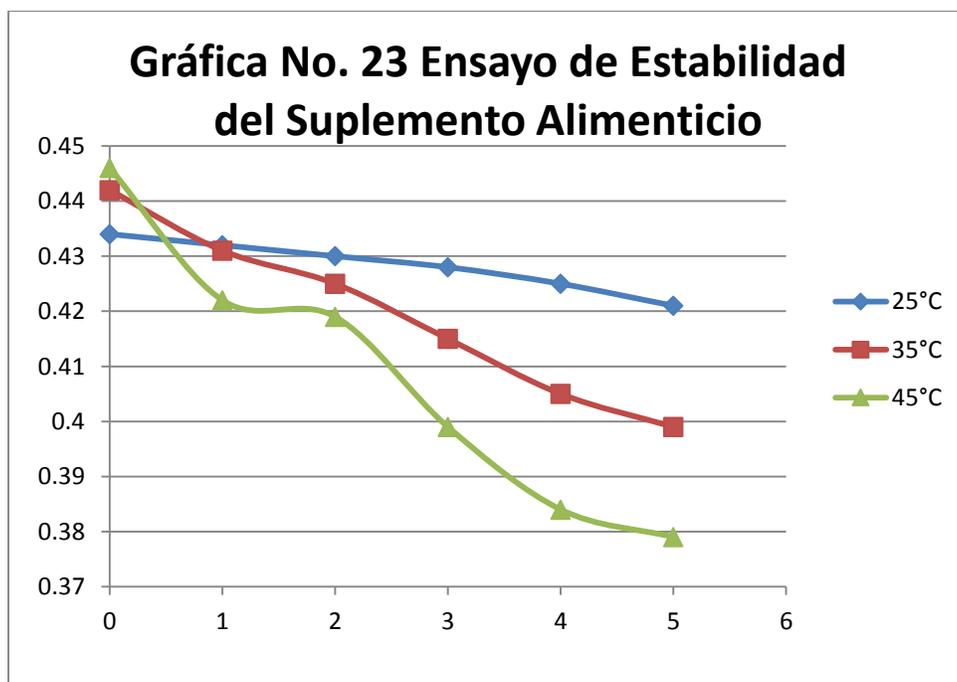


Tabla No.22 Estudio de estabilidad Acelerada del SA* según Abs

Temperatura \ Tiempo	25°C	35°C	45°C
0	0.434	0.442	0.446
1	0.432	0.431	0.422
2	0.43	0.425	0.419
3	0.428	0.415	0.399
4	0.425	0.405	0.384
5	0.421	0.399	0.379

SA*: Suplemento Alimenticio
 Abs**: Absorbancia durante los 5 meses de estudio
 Fuente: Datos Experimentales

Repetición	Rendimiento
1°	1.00%
2°	1.10%
3°	0.90%



8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El primer tema importante a discutir es la toxicidad del suplemento alimenticio elaborado a base de sustancias aisladas de células madre de placenta oveja. En la gráfica titulada "Estado de Salud de Pacientes Sanos que Recibieron el Suplemento vrs Tiempo" podemos observar que a lo largo de los meses de estudio la totalidad de los pacientes sanos que recibieron el suplemento al veinticinco por ciento de extracto de placenta de oveja no presento ningún efecto adverso. Solamente uno de los pacientes presento dolor de cabeza y diarrea en el primer mes de uso del suplemento (Pavel Dominguez), pero según refiere el paciente probablemente esta diarrea fue producto de ingerir alimentos de dudosa procedencia en la calle. El resto del tiempo no presento ningún efecto adverso. Todos estos pacientes manifestaron una sensación subjetiva de "energía, calor, fuerza y apetito" después de consumir el suplemento. Objetivamente la gráfica "Temperatura Corporal vrs Tiempo" después de haber ingerido el suplemento, si evidencia un aumento de 0.5°C en la temperatura corporal a los 5 minutos de haberlo ingerido. Y está es la razón por la cual los pacientes manifiestan "una sensación de calor". Por otro lado también se evaluó la evolución de la presión arterial después de ingerir el suplemento y se observe un aumento leve de la misma en un promedio de 2-4 Hg a los cinco minutos. Es de hacer notar que la mayoría de los pacientes sanos que recibieron el suplemento eran familiares cercanos de los pacientes enfermos, esto con el fin de que ambos grupos fueran genéticamente similares y descartar que la diferencia de observaciones se debiera a esta razón.

Continuamos discutiendo cual es la evolución natural de los pacientes enfermos que no reciben suplemento. La gráfica titulada "Evolución de Pacientes Enfermos que No Recibieron el Suplemento vrs Tiempo" muestra la evolución del índice Karnofsky frente al tiempo. En este índice, 100, significa una salud aparente normal, asintomática, donde el paciente puede trabajar y desempeñarse normalmente. Y cero significa la muerte del paciente. Existen criterios para asignarle un valor en esta escala al paciente según sea su condición física. En esta gráfica puede observarse que el setenta y cinco por ciento de estos pacientes falleció en el período de investigación. Solamente un paciente se mantuvo con índice Karnofsky "normal", sin embargo si se nota una pendiente ligeramente negativa hacia un estado menos saludable. Este grupo nos da una idea de cual es la evolución "normal" de los pacientes con cancer según su tipo. (Ver descripción del tipo de Cáncer de cada paciente). Al comparar este grupo con el grupo de pacientes que si recibieron el suplemento, puede notarse que son diferentes.

Del grupo que si recibió suplemento el 50% se encontraba diagnosticado como estado terminal (la ciencia no puede ofrecer tratamiento), sin embargo esto no significaba necesariamente que sus índices Karnofsky fueran bajos. Caso especial es, el de Guillermo Figueroa, quien a pesar de tener cancer de Hígado avanzado, mantenía una apariencia saludable, una actitud de vida positiva, e incluso continuaba trabajando. Este paciente antes del ingerir el suplemento, tenia un índice Karnofsky 90-100, y así lo mantuvo mientras ingirió el suplemento, es decir no se noto ningún cambio debido a la ingesta del suplemento. En el otro extremo de este mismo grupo de pacientes, se observo a la paciente Berta Morales, leucemia linfoblastica aguda. Índice Karnofsky inicial de 10, ingiere el suplemento pero la mayoría de las veces no lo tolera, presenta una leve mejoría y fallece al poco tiempo. En este caso puede decirse que tampoco se observo que la ingesta del suplemento produjera un cambio significativo en el índice Karnofsky del paciente, aunque pudiera deberse a que la paciente no retenía el alimento en su organismo. Sin embargo en este grupo, hay pacientes cuyos resultados llaman mucho la atención y que presentan una significativa y dramática mejoría al ingerir el suplemento, aunque a veces ellos mismos no lo noten. Llama la atención el caso de Melanie Tabanino, Limfoma de Hodking con metastasis, recibiendo solamente cuidados paliativos, recibió esquema de quimioterapia ICE, a pesar que este esquema según la unidad de oncología del hospital Roosevelt no correspondía a su tipo de cáncer. La UNOP no le ofrece más opciones desde un año antes de entrar a este estudio. Se le encuentra a la paicente con un índice de Karnofsky de 30-40, no sale de su casa, pocas veces sale de su habitación, anemia. Recibe el suplemento, al poco tiempo esta más participativa, alegre, sale a la tienda. Tiempo despues conduce automovil, va al supermercado, hemoglobina normal. Finalmente decide hacer un viaje a Peten, estado aparente de salud muy bueno, índice de Karnofsky de entre 70-80. Por razones personales que no explica, decide abandonar el estudio. Una semana despues, se encuentra encamada con oxígeno. Este tipo de pacientes sugiere, que cuando el paciente aún tolera alimento, si mejora substancialmente su salud; una mejoría de 40 puntos en la escala Karnofsky mientras ingiera el suplemento. Recayedo si lo abandona. En este grupo se ubican personas con cancer de hígado, Hodking, GISH, estomago, leucemia linfoblastica aguda. Lo cual sugiere que el suplemento ayuda al paciente a tener una mejor calidad de vida independientemente del tipo de cáncer que sufra. Es de hacer notar que la comparación de los dos grupos de pacientes enfermos no es ideal, ya que no todos presentan el mismo tipo de cáncer. Para tratar de hacer una comparación más justa deben de compararse solo tipos iguales de cancer en ambos grupos. Y si existen varios casos que permiten hacer una evaluación más realista. Suleydi Santos y Marilu Maderos, ambas presentaban GISH, la primera recibe el suplemento, la segunda no, la primera presenta una leve mejoría, la segunda muere.

En cuanto a la versión inyectable del extracto de placenta, a pesar que se purifico cuanto fue posible, hasta reducir el número de moléculas al mínimo de posibles candidatas a ser las portadoras de la actividad biológica, no fue posible separar a estas de sales de potasio presentes en el mismo extracto. Se ensayo en un perro de raza Cocker Spaniel, de 6 años de edad, al que se iba a sacrificar por fractura imposibilitante de cadera. La consecuencias del ensayo fueron fatales, produciendose el deceso del animal entre los 30 a los 60 segundos de habersele administrado.

En cuanto al ensayo de estabilidad, la gráfica muestra que el principio activo comienza a degradarse una vez abierta la lata y pierde un 10% de su concentración teoricamente hasta que se cumplan 18 meses a 25°C. El ensayo solo duró 5 meses y a 25°C solo disminuyo un 3%. A medida que aumenta la temperatura el proceso de degradación se acelera. A 35°C solamente tiene una vida de 5 meses. Y a 45°C de a penas 3 meses.

9. CONCLUSIONES

1. La estabilidad del suplemento alimenticio elaborado es de 18 meses a 25°C, 5 meses a 35°C y 3 meses a 45°C.
2. El suplemento elaborado al 20-25% de extracto de placenta no es tóxico por vía oral y no presenta ningún efecto adverso en pacientes sanos ni enfermos.
3. El suplemento elaborado puede mejorar hasta en 40 puntos en la escala Karnofsky el estado aparente de salud de un paciente con cáncer independientemente del tipo que este sufra, siempre y cuando el paciente tolere el suplemento y su índice sea superior a 20 puntos antes de tomar el suplemento.
4. El suplemento elaborado no altera negativamente el índice Karnofsky de pacientes que se encuentran con un índice superior a 80, ni tampoco altera positivamente el índice Karnofsky de pacientes que no toleran el suplemento y se encuentran con un índice inferior a 20.
5. El rendimiento de principio activo es de alrededor del 1% del extracto liofilizado de placenta de oveja.
6. No se logro identificar la molécula o principio activo presente en el extracto de placenta de oveja responsable de inducir regeneración celular, pero si se determinaron algunas de sus características: es un glicocompuesto, soluble en agua, color rojo, con un diámetro inferior a 450 nanometros.
7. No se logro elaborar una versión inyectable debido a la interferencia de potasio en el extracto liofilizado original.

10. RECOMENDACIONES

1. Mantener y promocionar el Blog y el perfil de Facebook para invitar a más pacientes a participar de este estudio.
2. Buscar otros saborizantes que disfracen mejor el sabor original del extracto de placenta.
3. Estudiar los efectos del aislado acuoso del segundo fraccionamiento que se obtuvo a partir del extracto liofilizado de placenta en animales por vía oral antes de probarlo en humanos.
4. Buscar métodos no destructivos para limpiar el aislado acuoso del segundo fraccionamiento del extracto de placenta de restos de sales de potasio a fin de ensayar una versión inyectable segura en animales.
5. Organizar grupos de apoyo de pacientes en fases terminales para que al conocerse unos a otros se sientan más libres de expresar sus emociones.

11. BIBLIOGRAFÍA

- Aghajanova, L., Horcujadas, J. A., Esteban, F. J. & Giudice, L. C. (2010) The bone marrow-derived human mesenchymal stem cell: potential progenitor of the endometrial stromal fibroblast. *Biol Reprod*, 82, 1076-87.
- Aguilar, D., Paredes, A. (2012). “Manual de Inducción dirigido a estudiantes de EDC Hospitalario docente con la comunidad) que realizan rotación en las unidades de especialización de oncología de adultos y pediatría”. Unidad de Hemato/Oncología de adultos del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt y Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, UNOP). 104 págs.
- Andrade, P. Z., Dos Santos, F., Almeida-Porada, G., Da Silva, C. L. & Jm, S. C. (2010) Systematic delineation of optimal cytokine concentrations to expand hematopoietic stem/progenitor cells in co-culture with mesenchymal stem cells. *Mol Biosyst*, 6, 1207-15.
- Andrews, R. G., Bryant, E. M., Bartelmez, S. H., Muirhead, D. Y., Knitter, G. H., Bensinger, W., Strong, D. M. & Bernstein, I. D. (1992) CD34+ marrow cells, devoid of T and B lymphocytes, reconstitute stable lymphopoiesis and myelopoiesis in lethally irradiated allogeneic baboons. *Blood*, 80, 1693-701.
- Antonucci, I., Iezzi, I., Morizio, E., Mastrangelo, F., Pantalone, A., Mattioli-Belmonte, M., Gigante, A., Salini, V., Calabrese, G., Tete, S., Palka, G. & Stuppia, L. (2009) Isolation of osteogenic progenitors from human amniotic fluid using a single step culture protocol. *BMC Biotechnol*, 9, 9.
- Appelbaum, F. R. (2007) Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N Engl J Med*, 357, 1472-5. Bailo, M., Soncini, M., Vertua, E., Signoroni, P. B., Sanzone, S., Lombardi, G., Arienti, D., Calamani, F., Zatti, D., Paul, P., Albertini, A., Zorzi, F., Cavagnini, A., Candotti, F., Wengler, G. S. & Parolini, O. (2004) Engraftment potential of human amnion and chorion cells derived from term placenta. *Transplantation*, 78, 1439-48.

Bakhshi, T., Zab riskie, R. C., Bodie, S., Kidd, S., Ramin, S., Paganessi, L. A., Gregory, S. A., Fung, H. C. & Christopherson, K. W., 2nd (2008) Mesenchymal stem cells from the Wharton's jelly of umbilical cord segments provide stromal support for the maintenance of cord blood hematopoietic stem cells during long-term ex vivo culture. *Transfusion*, 48, 2638-44.

Baker, M. (2007). "A Conversation with **Shinya Yamanaka**, Professor at Kyoto University". *Nature Reports Stem Cells*.

Barlow, S., Brooke, G., Chatterjee, K., Price, G., Pelekanos, R., Rossetti, T., Doody, M., Venter, D., Pain, S., Gilshenan, K. & Atkinson, K. (2008a) Comparison of human placenta- and bone marrow-derived multipotent mesenchymal stem cells. *StemCells Dev*, 17, 1095-107.

Höppener, JW., Pagter-Holthuizen P., Geurts van Kessel AH., Jansen M, Kittur SD, Antonarakis SE, Lips CJ, Sussenbach JS (1985). The human gene encoding insulin-like growth factor I is located on chromosome 12. *Hum. Genet.* **69** (2): pp. 157–60.

Kong, M., Lee, E., S. Y. Lee and colleagues. (2008). Effect of human placental extract on menopausal symptoms, fatigue, and risk factors for cardiovascular disease in middle-aged Korean women. *Menopause*, vol. 15, no. 2, pp. 296–303

Kumar, MBBS, MD, FRCPath, V.; Abul K. Abbas, MBBS, and Aster, J MD. «Ch3-Tissue Renewal, Regeneration and Repair. En Saunders (Elsevier). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease* (8th edición).

Lee, Y., Chung, H., and Kang, S. (2009). Efficacy and safety of human placenta extract in alleviating climacteric symptoms: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial," *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, vol. 35, no. 6, pp. 1096–1101

Mardomingo, M. (1994). *Psiquiatría del niño y del adolescente: método, fundamentos y síndromes*.

Okita, K.; Ichisaka, T.; **Yamanaka, S.** (2007). Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature* **448** (7151): 313–317.

Revista Española de Enfermedades Digestivas (jun 2010) *versión impresa* ISSN 1130-0108 Rev. esp. enferm. dig. v.102 n.6 Madrid.

Takahashi, K.; **Yamanaka, S.** (2006). "Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors". *Cell***126** (4): 663.

Takahashi, K.; Tanabe, K.; Ohnuki, M.; Narita, M.; Ichisaka, T.; Tomoda, K.; **Yamanaka, S.** (2007). "Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors". *Cell***131** (5): 861–872.

<http://www.uchicagokidshospital.org/online-library/content=S05842>

12. ANEXOS

A. Modelo de Consentimiento Informado

Lugar y Fecha: _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Diseño de un suplemento alimenticio enriquecido con regeneradores de células madre para pacientes con cáncer y enfermedades degenerativas”

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento.

Objetivo principal de la investigación:

Desarrollar un suplemento alimenticio que ayude a los pacientes con cáncer a sobreponerse mejor a los efectos secundarios producidos por la quimioterapia.

Mecanismo para lograr el objetivo:

En esta investigación se plantea enriquecer los alimentos suministrados a pacientes con cáncer con moléculas aisladas de extractos de placenta de oveja, los cuales son ricos en células madre pluripotenciales, estas moléculas en estudios in vitro son capaces de inducir regeneración y reprogramación celular. Esto ayudara al paciente a sobreponerse mejor a los efectos secundarios de la quimioterapia.

El suplemento alimenticio que le será proporcionado gratuitamente permitirá mejorar su estado de salud, ya que promueve la recuperación natural del cuerpo y la regeneración celular con lo que los efectos de la quimioterapia como la caída del cabello, debilitamiento de uñas y cuerpo, y falta de apetito se verán disminuidas; además actúa como impulsor de energía para disminuir la sensación de debilidad y fatiga; promueve la restauración y protección de la piel por sus propiedades antioxidantes y cicatrizantes. La ventaja del suplemento alimenticio es que no produce ninguna reacción o efecto adverso a la persona que lo consume, aun siendo estos pacientes en fases terminales de cancer. En estudios previos no se ha observado ningun efecto adverso hasta el momento. El suplemento alimenticio que se le esta proporcionando no posee excipientes artificiales ni solventes toxicos ya que es preparado mediante liofilización.

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas, a las cual usted debe responder con sinceridad y honestidad, estas preguntas se hacen por su propio bien y serviran para evaluar la aparición de reacciones adverbs, magnitud de la reacción, y toda la información necesaria para analizar la causalidad de las mismas, mediante entrevistas y exámenes clínicos. Las entrevistas podran ser grabadas como respaldo de sus respuestas.

Hasta donde alcanzan los conocimientos del grupo de investigación que le esta invitando, no existen riegos para su salud de participar en este estudio pero no es posible descartar algun efecto adverso para usted si no respeta las instrucciones que se le indiquen. Además usted debe estar conciente de que su estado de salud y condición física es delicada, por lo que por este medio, al firmar el presente consentimiento, también exhime de toda culpabilidad al coordinador de esta investigación y su equipo de trabajo y renuncia tanto usted como sus familiares a realizar acciones legales en contra del equipo de investigación en caso de que usted falleciera o su condición empeore. Por el mismo acto desautoriza a cualquier persona a realizar acciones legales en contra de los investigadores de este proyecto.

Aclaraciones:

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en el caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, expresando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- Los resultados que se obtengan son totalmente confidenciales en caso de su identidad personal.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Carta de Consentimiento Informado

Yo, he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación en pleno uso de mis facultades mentales y bajo mi propio riesgo. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Nombre: _____ Firma: _____

Identificación: _____ Fecha: _____

(Familiar más cercano, o testigo)

Nombre del testigo: _____ Firma: _____

Identificación: _____ Fecha: _____

He explicado a _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Nombre: _____ Firma: _____

Identificación: _____ Fecha: _____

B. Modelo de Hoja de Recolección de datos sobre el suplemento

C. Modelo de Etiqueta utilizada