



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

FORMULACIÓN PARA ADMINISTRAR QUIMIOTERAPÉUTICOS A TRAVÉS DE LA PIEL

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2017

Autor: Lorena Navarro Pérez

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Marta González Álvarez y María Isabel González Álvarez

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1 Etapas del cáncer.....	4
2.2 Tipos y tratamientos.....	5
2.3 Quimioterapia.....	8
2.4 Vía transdérmica	10
2.4.1 Estrategias para promover la penetración del fármaco a través de la piel.	11
3. OBJETIVOS	12
Objetivo general:	12
Objetivos específicos:	12
4. MATERIALES Y MÉTODOS	12
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
5.1. Administración transdérmica para síntomas del cáncer.	14
5.2. Tratamiento tópico del cáncer de piel.	20
5.2.3 Melanoma	23
5.3 Administración transdérmica de fármacos para otros tipos de cáncer.	31
5.3.1 Cáncer de mama	31
5.3.2 Cáncer de prostata	35
6 CONCLUSIONES	36
6. BIBLIOGRAFÍA	37

1. RESUMEN

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo y su prevalencia aumenta cada año. Actualmente el tratamiento de primera línea para el cáncer es la quimioterapia, aunque tiene muchos efectos secundarios.

En ocasiones, la única opción es paliar los síntomas producidos por el cáncer, ya que éste está tan avanzado que es imposible su erradicación. Para el tratamiento del dolor existen diversos tratamientos como la morfina, el fentanilo, etc. En la presente revisión bibliográfica se estudian las diferentes alternativas siendo la mejor opción para este tipo de tratamiento el fentanilo transdérmico, por ser un tratamiento no invasivo y con un fácil uso para el paciente.

Respecto a la administración de los antitumorales por vía transdérmica se utiliza sobre todo para el cáncer de piel, en concreto para el melanoma que es un tipo de cáncer cuya prevalencia ha aumentado mucho los últimos años y sigue en aumento debido, en parte, a la exposición al sol. El 5-fluorurocilo es el fármaco de elección, pero, en el caso del melanoma, se está valorando el uso formulaciones de nanopartículas de docetaxel, everolimus y LY294002. Para el melanoma lentigo maligno se ha desarrollado una formulación tópica de Imiquimod.

Aunque el tratamiento de la mayoría de los tumores es la quimioterapia por vía sistémica, en esta revisión se estudió el tratamiento de dos tipos de cáncer por vía transdérmica, el cáncer de mama; utilizando microagujas de doxorubicina y docetaxel, y, el cáncer de próstata con parches transdérmicos de estradiol.

La vía transdérmica es una opción prometedora, sencilla, no invasiva e indolora para la administración de antitumorales y otros fármacos que se prescriben a pacientes oncológicos.

2. INTRODUCCIÓN

Según la OMS, el cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolado de células que puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor puede estar circunscrito o invadir el tejido circundante y provocar metástasis en diferentes puntos distantes del organismo. Muchos tipos de cáncer se pueden prevenir evitando la exposición a diversos factores de riesgo comunes. Un gran porcentaje de cánceres pueden curarse mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia, sobre todo si se detectan en fase temprana. (1)

Según la Real Academia Española (RAE), cáncer es una enfermedad neoplásica con transformación de las células que proliferan de manera anormal e incontrolada. En determinadas ocasiones el cáncer se manifiesta como un tumor. Un tumor es una masa anormal de células (2). Si el crecimiento de esta masa está autolimitado se denomina tumor benigno. Si, por el contrario, este crecimiento es incontrolado y no autolimitado se denomina también tumor maligno. (3) Otros tipos de cáncer no forman tumores, como la leucemia, sino que se desarrollan en las células sanguíneas u otras células del cuerpo. (4)

La duración del proceso neoplásico depende del tipo de cáncer y puede subsistir de meses hasta décadas. En los niños, el proceso es mucho más ágil debido a que las células son más inmaduras y se dividen y multiplican con mayor rapidez.

2.1 ETAPAS DEL CÁNCER

La evolución del cáncer se puede dividir en 5 etapas (5):

- ETAPA 0 O FASE DE INDUCCIÓN: Se producen cambios celulares llegando a una multiplicación descontrolada y con capacidad de invasión. Se trata de la etapa más extensa. No se puede diagnosticar el cáncer ni produce sintomatología y puede llegar a durar hasta 30 años.
- ETAPA I: Denominada fase "in situ". Existe lesiones cancerosas microscópicas en el tejido originario. Puede durar entre 5 y 10

años dependiendo del tipo de cáncer. Tampoco existen síntomas y en determinados casos se puede diagnosticar mediante técnicas que permiten su detección precoz (cáncer de mama, colon, etc.)

- ETAPA II: La lesión invade tejidos u órganos adyacentes. Se trata de una invasión local y dura entre 1 y 5 años. Pueden aparecer síntomas, aunque depende del tipo de cáncer, crecimiento y localización.
- ETAPA III O METÁSTASIS: La enfermedad se extiende fuera de su origen, apareciendo la metástasis (lesiones tumorales a distancia). Su sintomatología es compleja, aunque depende del tipo de tumor, localización y extensión.
- ETAPA IV O FASE TERMINAL: Aparece una enfermedad avanzada, progresiva e irreversible (conocido como cáncer terminal). Aparecen síntomas muy desagradables para el enfermo y este no responde al tratamiento empleado. La medicina paliativa se encarga de la atención a estos pacientes en esta fase de la enfermedad.

2.2 TIPOS Y TRATAMIENTOS

Según la Sociedad Española de Oncología Médica, existen diversos tipos de cáncer: cabeza y cuello, cérvix, colon y recto, de endometrio-útero, de esófago, gástrico, de hígado, de mama, de ovario, de páncreas, de próstata, de pulmón, de riñón, de testículo, de tiroides, de vejiga, de vía biliar, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, melanoma, sarcomas óseos, sarcoma de partes blandas, etc. (6)

En la actualidad se disponen de diversos tratamientos que dependerán del grado de desarrollo y tipo de cáncer. En ocasiones bastará con un único tipo de tratamiento, sin embargo, la mayoría de pacientes suelen necesitar una combinación de intervenciones que pueden incluir cirugía con quimioterapia y/o radioterapia.

Podemos encontrar diversos tratamientos, algunos de los cuales son: (3)

1. Cirugía que se basa en la extirpación del tejido tumoral.
2. Radioterapia cuyo objetivo es usar altas dosis de radiación para destruir las células cancerosas y reducir el tamaño del tumor.

Existen dos tipos:

- Haz externo, que se trata de un tratamiento local, por lo tanto, solo trata una parte específica del cuerpo.
- Haz interno, en el que la radiación se introduce dentro del cuerpo.

Este tipo de intervención se llevan a cabo sobre todo para cánceres de cabeza y cuello, de seno, cuello uterino, próstata, ojos y algunos carcinomas de tiroides. Tiene el inconveniente de su elevado coste. (7)

3. Inmunoterapia, se basa en la capacidad del organismo de combatir el proceso neoplásico, estimulando al sistema inmune. Esta terapia está cobrando cada vez mayor importancia, estando en pleno desarrollo y suponiendo ya la primera elección en algunos tipos de cáncer.
4. Terapia dirigida se trata de una terapia basada en lo que se conoce como “medicina dirigida”, que no es más que la actuación sobre genes, proteínas o células del entorno del tumor que contribuye a su desarrollo. Esta actúa sobre los cambios en el crecimiento, división y diseminación de células cancerosas. Esta terapia utiliza medicamentos micromoleculares (capaces de entrar en las células) y anticuerpos monoclonales (que se unen a blancos específicos encontrados en la superficie externa de las células cancerosas). En la mayoría de los casos es necesaria una biopsia del tumor, para confirmar si los blancos que contiene son susceptibles a los fármacos disponibles. (8)
5. Terapia hormonal se utiliza en los cánceres hormono-dependientes para detenerlos, enlentecer su desarrollo o

prevenir sus recidivas. Además, puede usarse como alivio sintomático cuando la cirugía o radioterapia no están indicadas. Está dividida en dos grupos: los que bloquean la capacidad del cuerpo para producir hormonas y los que intervienen en el comportamiento de las mismas. Su utilidad es particularmente importante en los cánceres de próstata y de mama, aunque casi siempre como terapia coadyuvante. (9)

6. Trasplantes de células madre, se trata de una actuación que no va directa contra las células tumorales, si no que su función es restaurar las células madre que fueron destruidas por quimioterapia o radioterapia. En el mieloma múltiple y algunos tipos de leucemia, el trasplante puede considerarse como tratamiento; este efecto es conocido como injerto, cuya función es proporcionar células madre sanas tras la eliminación de las enfermas con altas dosis de quimioterapia. Estos trasplantes pueden ser:
- Autólogos: las células madre provienen del paciente.
 - Singénicos: las células madre provienen del gemelo idéntico del paciente.
 - Alogénicos: las células madre provienen de otra persona cuya médula ósea es plenamente compatible con el paciente.

Se suele utilizar en pacientes con leucemia y con linfoma, aunque también se puede usar en neuroblastomas y mieloma múltiple. (10)

7. La medicina de precisión es un concepto de “medicina personalizada” donde el fin es tratar a los pacientes según el perfil genético de su enfermedad. La información proporcionada por los cambios genéticos en el tumor ayudará a decidir qué tratamiento funcionará mejor en ese enfermo. No es parte de la atención rutinaria para la mayoría de los pacientes.

8. Quimioterapia: este es uno de los tratamientos más importantes a nivel farmacológico y lo desarrollaremos en otro apartado.

2.3 QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia utiliza fármacos para destruir células cancerosas y/o como tratamiento paliativo. Aunque suele ser de uso exclusivo, en ocasiones se puede utilizar como tratamiento coadyuvante en cirugía y radioterapia. Existen dos tipos de fármacos quimioterapéuticos (11) (12):

- **Citostáticos**, que evitan la reproducción celular (inhibidores de la angiogénesis, fármacos dirigidos a reducir la resistencia farmacológica e inhibidores del factor de crecimiento).
- **Citotóxicos**, que provocan apoptosis (agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, hormonas, inhibidores mitóticos y esteroides).

Existen dos tipos de administración:

- Administración sistémica: Se administran por vía oral, o parenteral (intraarterial, intramuscular, intravenosa o subcutánea) y son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica y entrar en las células tumorales provocando su destrucción.
- Administración local: Su objetivo es evitar que el fármaco se distribuya por todo el organismo, disminuyendo los efectos adversos y aumentando su concentración en las células diana del tumor. Las vías de administración local son la intracavitaria, intersticial, intratecal, intratumoral o intraventricular.

Cada tipo de cáncer tiene un tratamiento o combinación de tratamientos específico. En esta revisión nos centramos en los tipos de cáncer que pueden tener un tratamiento tópico, entre los cuales, y como más importante podemos destacar el melanoma

La quimioterapia posee muchos efectos secundarios dependiendo del tratamiento elegido y la respuesta a éste del paciente. Los más comunes son:

- Náuseas y vómitos: Aparecen durante su administración y para prevenirlos se usan antieméticos.
- Estreñimiento: Aparece debido a la disminución del tránsito intestinal junto con la inmovilidad y disminución de la ingesta de alimentos y líquidos.
- Diarrea: Se produce por efecto de la quimioterapia sobre las células del intestino o por una infección.
- Pérdida de apetito: Debido al malestar o incluso a la medicación que daña las papilas gustativas.
- Fiebre: Debida a una reacción del sistema inmunitario pudiendo ocasionar una infección
- Llagas en la boca: Por alteración de la cavidad oral.
- Alopecia o pérdida de pelo: Vuelve a crecer a los dos o tres meses después del cese del tratamiento.

Los efectos secundarios de la quimioterapia pueden ser:

- A medio-corto plazo: Son los comentados con anterioridad y aparecen durante las primeras horas y/o días tras la administración del tratamiento.
- A largo plazo: Estos efectos no se producen en todos los pacientes y pueden ser, la pérdida de peso, problemas cardiológicos, alteraciones nefrológicas y del aparato urinario, disfunción gonadal y fatiga. (13) (14)

La quimioterapia, además, puede producir mielosupresión (principalmente por agentes alquilantes y puede ser tratada con factores estimulantes de colonias), cardiotoxicidad (principalmente la doxorubicina y sus derivados, que pueden producir miocardiopatía), toxicidad pulmonar (principalmente por bleomicina, mitomicina C y metotrexato), toxicidad hepática (principalmente metotrexato, nitrosoureas y 6-mercaptopurina), cistitis (principalmente por ifosfamida y

ciclofosfamida), neurotoxicidad (principalmente producida por alcaloides de la vinca, taxanos y derivados del platino), toxicidad renal (principalmente el cisplatino), toxicidad gonadal y teratogénesis (principalmente por citostáticos) (15)

2.4 VÍA TRANSDÉRMICA

La vía principal en la que nos vamos a centrar, en la presente revisión bibliográfica, es la vía transdérmica. Esta proporciona una determinada dosis de fármaco desde la piel hacia el torrente sanguíneo obteniéndose así un efecto sistémico (16). Esta vía nos ofrece diversas **ventajas** (17):

- Gran área superficial por la cual actuar.
- Es de fácil acceso.
- No invasiva (o mínimamente como microagujas).
- Puede ser tanto de acción local como sistémica.
- Liberación sostenida y/o controlada.
- Evita la degradación producida en el tracto gastrointestinal y el efecto de primer paso hepático.
- Eliminación del efecto irritante sobre el tubo digestivo.
- Permite reducir frecuencia de administración y dosis.
- Muy útil para fármacos de vida media corta.
- Posibilidad de autoadministración.
- Aceptada por el paciente.

Aunque son diversas las ventajas que aporta esta vía de administración también posee algunos **inconvenientes** importantes tales como:

- Limita el transporte de algunos fármacos, ya que el estrato córneo posee una protección contra la entrada de agentes externos.
- La permeabilidad para moléculas con un peso molecular > 500 Da y moléculas hidrofílicas es baja.
- Solo se han incluido en las formulaciones moléculas de peso molecular bajo, potencia elevada y lipofilia intermedia.

Actualmente se están estudiando dispositivos que permitan la liberación de moléculas hidrofílicas y de peso molecular elevado de manera controlada y reproducible.

2.4.1 ESTRATEGIAS PARA PROMOVER LA PENETRACIÓN DEL FÁRMACO A TRAVÉS DE LA PIEL.

Existen diversas estrategias para promover la penetración del fármaco y su absorción como pueden ser (17):

1. Promotores químicos. Son los más comunes. Se trata de parches transdérmicos que contienen solventes o compuestos que alteran la barrera de permeabilidad. Los parches transdérmicos son formas farmacéuticas que permiten la dosificación de fármacos con una cesión continua, a una velocidad programada y durante un periodo determinado. Son muy útiles en tratamientos de larga duración ya que permiten un estricto control posológico. Podemos encontrar tres tipos diferentes de sistemas, todos formados por un sistema multicapa:
 - a. **Sistema reservorio de membrana**: El fármaco se encuentra en un reservorio líquido o semisólido a través de una membrana.
 - b. **Sistema matricial o monolítico**: El fármaco se encuentra en una matriz y se libera mediante difusión sin necesidad de membrana.
 - c. **Sistemas mixtos**: El fármaco se encuentra en una matriz, pero si existe una membrana controlando su liberación. (26)
2. Iontoforesis. Se trata de la aplicación de corrientes constantes de bajo voltaje cuyo principio se basa en que los iones de fármacos catiónicos (cargados positivamente) son repelidos por un electrodo ánodo y se dirigen al cátodo. Las moléculas pequeñas e hidrofílicas son las moléculas óptimas. Esta técnica permite la entrega de 10-2000 veces más de moléculas. Los iones tampón reducen la entrega de fármacos. Este proceso utiliza dos tipos de suministros de voltaje: corriente alterna y continua, siendo esta última la más utilizada; pero puede causar efectos secundarios como quemaduras, enrojecimiento e irritación de la piel. Un

gran inconveniente de este método es que solo se pueden administrar moléculas potentes. (18)

3. Electroporación. Se trata de la aplicación de pulsos de voltaje elevado de corta duración.
4. Sonoforesis. Son ondas ultrasónicas de baja frecuencia dando lugar al paso del fármaco por cavitación.
5. Microagujas. Traspasando el estrato córneo y creando microporos.
6. Sistemas inyectoros libres de agujas. Estos son capaces de traspasar el estrato córneo al impactar partículas o gotas de líquido a gran velocidad.
7. Nanoacarreadores. Como nanopartículas o nano- y microemulsiones.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar las posibilidades de tratamiento quimioterapéutico a través de la piel para obtener efectos locales y/o sistémicos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar las formulaciones tópicas destinadas al tratamiento de síntomas asociados al cáncer.
- Explorar los diferentes tipos de tratamientos tópicos que existen para el cáncer de piel.
- Determinar las posibilidades de la administración transdérmica en el tratamiento del melanoma metastásico.
- Explorar las posibilidades que ofrece la administración transdérmica para el tratamiento de otros tipos de cáncer.

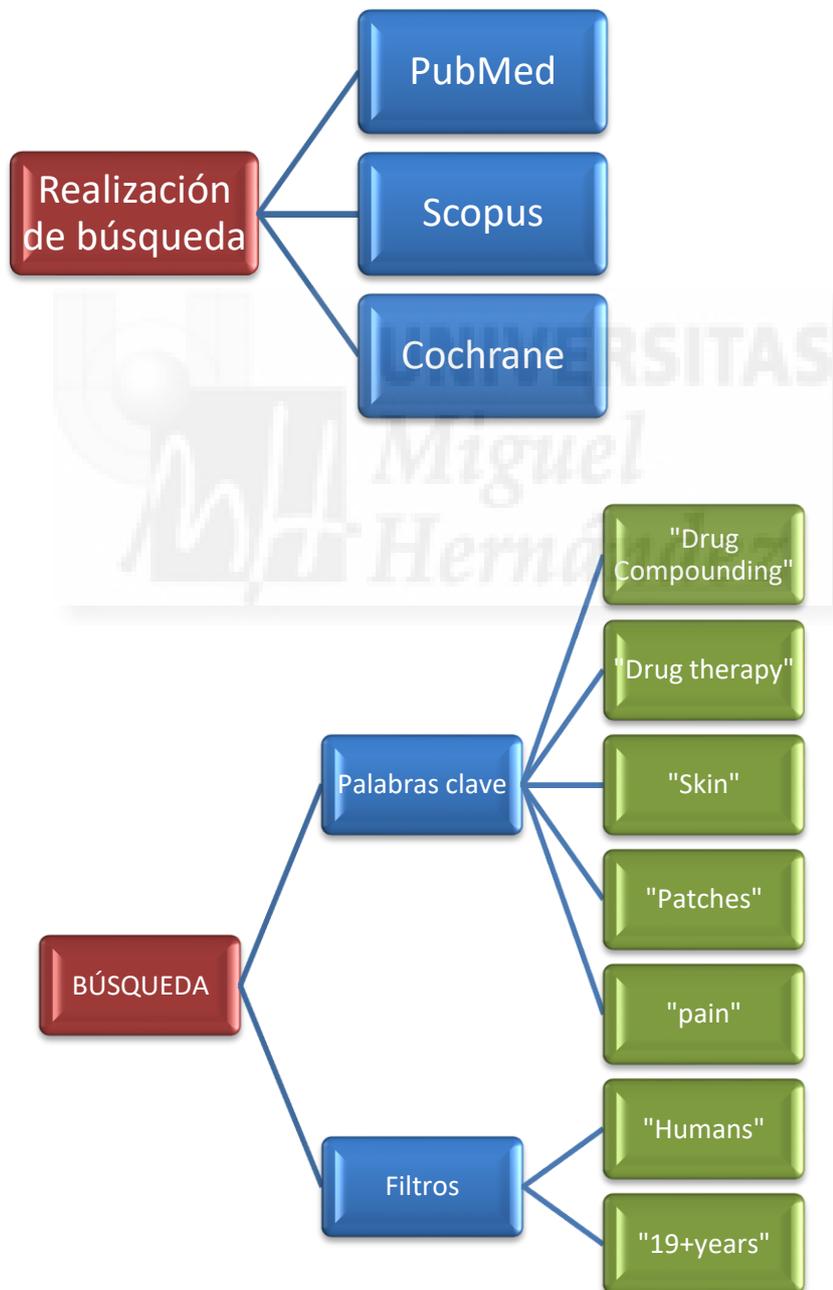
4. MATERIALES Y MÉTODOS

La búsqueda se realizó utilizando la base de datos Medline mediante el buscador PubMed. También se ha utilizado la base de datos Scopus.

Para realizar la búsqueda se han utilizado una combinación de los siguientes descriptores: “drug compounding”, “drug therapy”, “skin”, “patch”, “transdermal patch”, “neoplasms”.

Los filtros utilizados han sido: “humans” y “19+years” para acotar la búsqueda, ya que la cantidad de artículos encontrados relacionados con el tema sin utilizar filtros era demasiado elevada.

Por tanto, hemos excluido los artículos sobre animales y sobre niños.



CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Ensayos en humanos	Ensayos con niños
Ensayos en adultos	Ensayos con animales
Texto completo	Artículos antiguos
Artículo de hace menos de 10 años	Artículos no relacionados con el tratamiento transdérmico del cáncer

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA PARA SÍNTOMAS DEL CÁNCER.

Un estudio desarrollado por Jung Hun et al (19) indica que el cáncer manifiesta una serie de síntomas en el paciente. El más importante es el dolor. El paciente puede sentir dolor como síntoma de la propia patología o derivada del tratamiento. Un manejo adecuado del dolor puede mejorar la calidad de vida. En este estudio se utilizó el fentanilo transdérmico a dosis bajas (12.5 g/h), ajustando la dosis cada tres días dependiendo de la intensidad del dolor hasta alcanzar la eficacia analgésica, de esta forma se podía evaluar su eficacia en pacientes con dolor de moderado a grave provocado por el cáncer. Se excluyeron del estudio pacientes con antecedentes de consumo de opioides fuertes o débiles el mes de antes, pacientes en quimio o radioterapia, con supervivencia de menos de 2 meses, retención de CO₂, alergia a opioides, disfunción hepática o renal. Los resultados mostraron que un 89.1% de los pacientes alcanzaron el alivio del dolor a los 4 días en pacientes con dolor moderado y 7 días en pacientes con dolor severo. Hubo una mayor disminución de la intensidad del dolor en pacientes con dolor grave que en pacientes con dolor moderado.

El estudio permitió determinar, a su vez, que el grado de satisfacción tanto del paciente como del investigador fue muy bueno. Los efectos adversos más frecuentemente observados fueron manifestaciones gastrointestinales de carácter leve y, en menor medida, somnolencia y disnea.

Los datos obtenidos son escasos, pero se ha demostrado que la aplicación a dosis bajas de fentanilo transdérmico junto con un tratamiento inicial de opioides puede ser igual de eficaz en grupo de pacientes de dolor severo y moderado. Los efectos adversos fueron peores en pacientes con tratamiento opiáceo que, en pacientes con tratamiento de dosis bajas de fentanilo transdérmico, ya que estos no eran tan graves.

Según Julia Ann Fleming et al (20), el dolor neuropático se detecta en pacientes con un diagnóstico actual o pasado de cáncer. Este puede ser consecuencia de cirugía, radioterapia y quimioterapia o un fenómeno paraneoplásico, generando preocupaciones sobre la progresión del tumor. Una causa intratable del dolor neuropático es la neuralgia posherpética (NPH), en pacientes de edad avanzada e inmunodeprimidos. Para el tratamiento del dolor en este estudio utilizan un parche de lidocaína al 5% (L5%P), que consiste en un apósito de hidrogel con material adhesivo aplicado en un soporte de tereftalato de polietileno y cubierto con una película de tereftalato de polietileno. (21) En este parche la lidocaína proporciona un efecto analgésico en nervios periféricos durante un período prolongado. Estos se aplicaron durante 12 horas diarias sobre la piel intacta.

La mayoría de pacientes tratados con L5%P tenían cáncer activo o en fase de remisión con dolor neuropático posquirúrgico (después de cirugía torácica, de mama o ganglios axilares, de cabeza y cuello, amputación de extremidades y biopsia tumoral) y una pequeña proporción eran pacientes de cuidados paliativos por síndromes de dolor neuropático crónico asociado a otras afecciones médicas.

En el estudio se documentó la hipersensibilidad cutánea con un 60% y se observó en pacientes con NPH, dolor neuropático posquirúrgico y síndrome de dolor neuropático mixto.

TABLA 1: Resultados de analgesia en pacientes tratados con parches de lidocaína al 5%, tomado del estudio de Julia Ann Fleming et al (20)

	Efecto potente	Efecto parcial	Efecto nulo
L5%P	25%	24%	47%

En la tabla 1 se muestran los resultados recogidos en el estudio (20). Los datos indican que una elevada proporción de pacientes (47%), mostró un efecto nulo de analgesia. Sin embargo, pacientes con NPH y dolor posquirúrgico respondieron mejor a la administración de L5%P. En cambio, pacientes con hipersensibilidad cutánea, obtuvieron un efecto potente en un 38% y parcial en un 24%, siendo ineficaz en un 26%. Pacientes con NPH e hipersensibilidad cutánea el efecto era menor o nulo de L5%P, en cambio, pacientes solo con hipersensibilidad cutánea respondieron bien. Cabe destacar que el único efecto adverso del que se tuvo constancia fue irritación o erupción cutánea nueva.

La concentración máxima de lidocaína en plasma apareció tras 11 horas. Sin embargo, existe poca información sobre el efecto para el dolor neuropático en individuos con cáncer ya que no hay un tratamiento específico. La naturaleza intratable del dolor neuropático, junto con los beneficios potenciales del tratamiento descrito y la falta de efectos adversos sistémicos, permitió que se aceptara esta formulación tópica para pacientes con dolor neuropático remitidos al Servicio de Dolor y Cuidados Paliativos, aunque existían limitaciones en la evaluación del dolor neuropático. El principal obstáculo para abordar con éxito los ensayos clínicos era el reclutamiento de pacientes con neoplasia maligna avanzada.

Pacientes con cáncer con NPH obtuvieron beneficio en la aplicación de L5%P, cuyo tratamiento se extendió más de tres meses en el 50% de los pacientes.

El estudio indica que, a menudo, los pacientes malinterpretaban el dolor o la incomodidad con la presencia de un tumor, por lo tanto, durante este estudio, el dolor postoperatorio persistente fue la indicación más frecuente de L5%P; de los

cuales un 80% tenían hipersensibilidad cutánea. Solo en 3 individuos se resolvió por completo el dolor neuropático permitiendo así una reducción de la frecuencia de la aplicación del parche.

El impacto de L5%P para el dolor neuropático fue difícil de definir y los datos eran muy limitados, esto era debido a la complejidad de los síntomas, características del dolor, dolor inestable, neoplasia maligna avanzada y terapias concomitantes. Solo dos pacientes con hipersensibilidad cutánea respondieron bien. Destacaron un paciente con compresión de la médula espinal por cáncer de páncreas y dolor neuropático que respondió bien pocas horas tras la administración de L5%P. Sólo los pacientes que respondieron con un beneficio claro o posible continuaron con el tratamiento.

Un estudio realizado por Jin Seok Ahn et al (22) comparó el uso de buprenorfina y fentanilo por vía transdérmica para el dolor por cáncer y con otros opioides como morfina y metadona por vía oral. Los resultados indicaron que, la buprenorfina transdérmica en pacientes con insuficiencia renal era igual de efectiva para el dolor de cáncer de moderado a severo que el fentanilo transdérmico en pacientes sin insuficiencia renal, siendo la buprenorfina transdérmica la más adecuada en pacientes con insuficiencia renal. El aumento de la dosis y la tolerancia en fentanilo transdérmico fue mayor que en buprenorfina transdérmica.

Se compararon estos opioides en pacientes con enfermedad pelviana inflamatoria (EPI), siendo las reducciones en EPI entre buprenorfina y fentanilo similares en el dolor promedio, pero en los casos de dolor más intenso el tratamiento con buprenorfina fue un poco más efectivo. Los pacientes que respondían completamente al tratamiento fueron los tratados con buprenorfina tanto en el dolor moderado como en el fuerte. Fueron los receptores de fentanilo los que requerirían mayor aumento de dosis en comparación con la buprenorfina.

En este estudio se comparó el fentanilo transdérmico con la morfina oral y los resultados indicaron que no se observaban diferencias significativas simplemente utilizando más medicación de rescate en los pacientes tratados con

fentanilo. Comparando con los opioides estándar, ambos poseían una eficacia similar. El fentanilo, comparado con la morfina oral o metadona, no se encontró diferencias en la intensidad del dolor.

En cuanto a los efectos adversos, eran menos molestos en pacientes tratados con fentanilo transdérmico que los tratados con morfina oral, disminuyendo así la tasa de estreñimiento, pero no se realizó una comparación de fentanilo y buprenorfina transdérmico.

El cambio de opioides mejoró el dolor y no hubo diferencias entre los pacientes que cambiaron de fentanilo a buprenorfina transdérmica y viceversa y se redujo también el uso de medicamentos de rescate.

En cuanto a la calidad de vida, no hubo diferencias entre fentanilo transdérmico, la morfina oral y la metadona; en cambio las náuseas disminuyeron con el fentanilo. Sin embargo, los pacientes preferían el fentanilo transdérmico antes que la morfina oral, pero no hubo diferencias de preferencia entre el fentanilo y la buprenorfina transdérmicos. En cuanto al coste del tratamiento, no hubo tampoco diferencias significativas, aunque se observó que la metadona era más barata que el fentanilo transdérmico o la morfina, pero los autores no incluyeron otros costes relevantes.

Ambos, fentanilo transdérmico y buprenorfina transdérmica, poseen una eficacia similar, sin embargo, existe un riesgo reducido de desarrollar más tolerancia con buprenorfina que con fentanilo, siendo posible una menor necesidad de aumentar la dosis y la tolerabilidad sería mejor con buprenorfina que con fentanilo, siendo ambos bien tolerados. La buprenorfina posee mayor seguridad y menor riesgo de abuso y dependencia física, siendo los síntomas de abstinencia más leves que los asociados con morfina y fentanilo por su lenta disociación con los receptores μ .

Finalmente se concluyó que es necesario más datos a largo plazo y estudios adicionales que comparen directamente la buprenorfina transdérmica con el fentanilo transdérmico.

Por otra parte, un estudio realizado por Sam Ahmedzai et al (23) comparó el fentanilo transdérmico con morfina oral de liberación sostenida, no encontrando diferencias significativas con respecto al control del dolor. Los pacientes con fentanilo transdérmico utilizaban más medicación de rescate que los que tomaban morfina, sin embargo, a los 7 días disminuyó la cantidad de medicación de rescate utilizada por estos pacientes. Este dato no fue sorprendente para los investigadores ya que el 47% de los pacientes con fentanilo requerían un ajuste ascendente en comparación con el 27% de los pacientes que tomaban morfina para mantener la analgesia.

El tratamiento con fentanilo se asoció con menos somnolencia diurna que la morfina, por tanto, era menos sedante; el único inconveniente encontrado por los pacientes que recibían fentanilo transdérmico era que, la duración del sueño era más corta con una reducción simplemente de 12 minutos, y no hubo diferencia en la vigilia entre ambos tratamientos. En cuanto al estreñimiento, como hemos visto en otros estudios, el fentanilo produce menos estreñimiento que la morfina y en la calidad de vida no se encontró diferencia significativa entre los dos tratamientos.

Como hemos visto anteriormente en otros estudios, en este, los pacientes también tienen preferencia por los parches de fentanilo que, por la morfina oral debido a la menor interrupción de sus actividades diarias, siendo preferibles por un 54%, en comparación con un 36% que preferían la morfina y un 10% que no tenían preferencia. Estas diferencias podían depender de diversos factores de los que destacan los efectos no deseados y la facilidad de uso.

En cuanto a los efectos adversos, al igual que en otros estudios, según la percepción de los pacientes, el fentanilo tenía menos efectos adversos que la morfina y esto podría deberse a que todos los pacientes habían tomado morfina previamente. Los pacientes tratados con fentanilo transdérmico presentaron eritema (3%), picazón leve (6%), y picazón moderada (2%).

Los pacientes que pasaron de la morfina al fentanilo experimentaron síntomas de abstinencia, aunque no se conoció con certeza, y el control del dolor fueron comparados con los pacientes que no presentaban síntomas de abstinencia.

Finalmente se concluyó el estudio decidiendo que la dosis debía ser individualizada debido a la variabilidad en la respuesta de cada paciente a diferentes opioides.

5.2. TRATAMIENTO TÓPICO DEL CÁNCER DE PIEL.

El cáncer de piel es muy común en las últimas décadas, ya que su incidencia ha aumentado considerablemente. Uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de cáncer de piel es la exposición a radiación ultravioleta (exposición solar) y se trata de un factor ambiental.

El término de cáncer de piel incluye:

- Carcinoma basocelular
- Carcinoma espinocelular o epidermoide.
- Melanoma Maligno.
- Adenocarcinoma de glándulas sebáceas.
- Sarcomas y linfomas. (24)

En un estudio desarrollado por María Natalia Calenni et al (25) se trataron las lesiones precancerosas con una nano-formulación de liposomas ultradeformables a base de fosfatidilcolina de soja y colato de sodio cargados con 5- fluorouracilo (5-FU) (UDL-5-FU). Al medir la estabilidad se observó que al incorporar el fármaco 5-FU no modificó la estabilidad de los liposomas UDL-5-FU. Ambos (cargados y no cargados) eran menos estables a 4°C, en cambio, a 25 y 37°C eran más estables. Otro parámetro estudiado fue la eficacia de encapsulación (%EE) que es el porcentaje de masa incorporado en el UDL (liposomas ultradeformables) y la masa inicial del fármaco añadido. El %EE fue muy bajo, ya que depende de la composición de los lípidos, el empaquetamiento de las cadenas de acilo (que se aplica a compuestos solubles en agua) y la rápida liberación de 5-FU.

Se evaluó la interacción de 5-FU con la membrana liposomal mediante colorimetría diferencial de barrido (DSC), merocianina 540 (MC540) y laurdan, concluyendo de 5-FU interactuaba con la membrana de UDL.

TABLA 2: Factor de hidrofobicidad de liposomas ultradeformables vacíos y 5FU cargado a 20°. Media \pm SD. Tomado del estudio de María Natalia Calenni et al (25)

Muestra	HF 0 días	HF 7 días	HF 32 días
UDL	2,289 \pm 0,014	2,115 \pm 0,075	1,705 \pm 0,041
UDL-5FU	2,552 \pm 0,012	2,376 \pm 0,029	2,525 \pm 0,010

Con los datos de la tabla 2, los autores afirmaron que el aumento del factor de hidrofobicidad (HF) estaba relacionado con la exposición de los sitios hidrófobos en la interfaz lípido-agua y se pudieron observar diferentes HF con el tiempo, concluyendo que la encapsulación de 5FU obtuvo un valor HF significativamente mayor con respecto al UDL vacío.

En los espectros Laurdan, se determina el cambio espectral relacionado con las diferencias en el nivel de hidratación entre el gel y la fase cristalina líquida. Un valor alto corresponde a una relajación dipolar menor, siendo este valor mayor en UDL que en UDL-5-FU lo que indicó una relajación dipolar menor que corresponde con una membrana más rígida.

UDL-5-FU resultó mucho más elástica que CL-5-FU (CL: liposomas convencionales). En cuanto a la liberación del fármaco el 60% fue liberado las primeras 2 horas ya que fue absorbido en la superficie exterior de UDL-5-FU; a las 12 horas se observó que se liberó el 80% del fármaco y después de 24 horas se liberó todo el fármaco.

Otro parámetro estudiado fue la penetración en la piel in vitro, en el que se observó que 5-FU libre posee una escasa penetración en las capas más profundas, pero encapsulado en los liposomas ultradeformables (UDL-5-FU)

podía penetrar en las capas más profundas del estrato córneo llegando a la epidermis y dermis; en cambio CL-5-FU se mantenía en la superficie de la piel. Por tanto, la ultradeformabilidad es un factor clave en la penetración de 5-FU en el estrato córneo. Una formulación no ultradeformable puede ser adecuada para administrar medicamentos que actúen en el lado externo del estrato córneo, pero no serían adecuadas para transportar el 5-FU en la epidermis profunda, por lo que UDL-5-FU sería adecuado para lesiones precancerosas y cancerosas no superficiales.

Ante la determinación de la actividad antitumoral in vitro, incorporaron extracto de arándano (BE) en UDL-5-FU para obtener un efecto sinérgico reduciendo así el estrés oxidativo por su actividad antioxidante. Tanto UDL-5-FU como UDL-5-FU-BE eran más citotóxicas que 5-FU libre, sin embargo, ambas formulaciones redujeron la actividad metabólica. UDL posee una toxicidad muy alta, sin embargo, la incorporación de 5-FU y BE produjeron una disminución de la toxicidad; esto está relacionado con la interacción entre 5-FU y la membrana liposomal. Se evaluó la inducción de apoptosis y necrosis mediante HaCaT (control de células no tumorales) y SK-Mel-28 (derivado del melanoma). En SK-Mel-28, ambas formulaciones (UDL-5-FU y UDL-5-FU-BE) poseen mayor apoptosis que 5-FU libre, mientras que en HaCaT aumentó el porcentaje de células necróticas no deseables, por tanto, la incorporación de BE (efecto antioxidante) a la formulación no mejoró el rendimiento. Sin embargo, un tratamiento corto de UDL-5-FU produjo un efecto citotóxico solo en la línea derivada del melanoma.

En este estudio se utilizó el pez cebra para la determinación de la toxicidad in vivo, mediante el cual se observó que el 5-FU libre disminuyó la actividad natatoria pero el UDL-5-FU, por el contrario, aumentó la actividad natatoria a bajas concentraciones mientras que a concentraciones altas no hubo movimiento. El 5-FU libre produce arritmia, sin embargo, UDL-5-FU a bajas concentraciones produce una alteración de la frecuencia cardíaca, pero a concentraciones altas disminuye la frecuencia cardíaca. Por tanto, UDL-5-FU fue más tóxica que 5-FU libre ya que produce efectos adversos en menor

concentración en larvas, esta podría estar relacionada con la matriz liposomal y absorción diferencial.

5.2.3 MELANOMA

El melanoma es un tipo de cáncer de piel que posee una mortalidad muy elevada. El tratamiento de elección en fase temprana es la extirpación del tumor y en la fase tardía sería la radiación y quimioterapia. Existen diferentes tipos. En concreto, el melanoma lentigo maligno (LM) se trata de un tipo de melanoma que se desarrolla por la exposición crónica solar, comúnmente en pacientes de edad media-avanzada. Se trata de máculas pigmentadas irregulares, poco frecuente y de difícil diagnóstico. Los melanocitos permanecen in situ, pero en última instancia estos pueden ser invasivos y crecer convirtiéndose en melanoma LM y si no se trata puede llegar a producir metástasis.

Según Ann-Marie Powell et al (26), el principal tratamiento es la cirugía mediante escisión, sin embargo, solo era útil en melanomas lentigo maligno de 0,5 cm.

Estos investigadores realizaron un estudio en dos casos clínicos, cuyas lesiones eran demasiado extensas para la escisión y utilizaron una pomada lipófila de Imiquimod tópico al 5%. Hasta ahora, el uso de agentes tópicos en LM ha sido decepcionante, sin embargo, hay estudios recientes con éxito en la utilización de imiquimod tópico al 5% en LM y en la metástasis de melanoma cutáneo. Imiquimod es un modificador de la respuesta inmune tópica mejorando la inmunidad innata y adquirida, estimulando así la síntesis y liberación de citoquinas (IFN- α , IFN- γ , interleucina 12). IFN- α induce la expresión de antígenos asociados a tumores y regula la expresión de los antígenos de superficie del complejo de histocompatibilidad clase I. También ha demostrado que IFN- α mejora la supervivencia del melanoma avanzado. Imiquimod ha sido usado con éxito en forma tópica por ser un potente inductor de apoptosis y agente modificador de la respuesta inmune a través de IFN y citocinas.

El estudio, concluyó que Imiquimod tópico, era una buena alternativa por su aplicación fácil y fue bien tolerado por los pacientes, con un resultado muy

satisfactorio tanto de la estética como de la regresión de LM. Sin embargo, no es un estudio concluyente, ya que deberían de realizar más ensayos clínicos

La mayoría de melanomas metastatizan mediante el sistema linfático. Además, las células tumorales secretan factores que estimulan la linfagiogénesis y promueven la migración al sistema linfático. La mayoría de mutaciones se producen en el gen BRAF (proteína serina/treonina quinasa). Mutaciones en el codón 61 del gen NRAS (NRAS^{Q61K}) son las responsables de la propagación del melanoma metastásico en los seres humanos. El gen receptor X retinoide (RXR_α) se pierde conforme progresa la enfermedad y esta pérdida en queratinocitos de la piel, conduce a un aumento de la proliferación de melanocitos y a la formación de melanomas malignos.

Actualmente existen diversos fármacos como tratamiento del melanoma metastásico para las mutaciones del gen BRAF basados en su inhibición, pero no existe terapia para las mutaciones del gen NRAS o RXR_α.

El gran inconveniente de esta terapia es la toxicidad sistemática que se produce al administrar concentraciones terapéuticas al sistema linfático. Estos medicamentos administrados individualmente poseen quimio-resistencia, por lo tanto, es necesario una terapia combinada que actúa sobre múltiples vías implicadas en el melanoma y un sistema de administración que llegue al sistema linfático ya que por vía intravenosa (la más común) a altas dosis, la cantidad que llega al sistema linfático es insuficiente.

En el estudio llevado a cabo por Bhuvana S. Deddapaneni et al (27), se han utilizado dos tipos de modelos de melanomas:

- 1) Ratones NRAS^{Q61K} con RXR_α funcional y NRAS activado en los melanocitos
- 2) Ratones NRAS^{Q61K} biógena RXR_α^{ep -/-} que no tienen RXR_α en queratinocitos epidérmicos con NRAS activado.

El tamaño óptimo para que una molécula sea absorbida por los vasos linfáticos es de 10-80 nm y, una partícula aniónica posee mayor captación en los vasos

linfáticos que una catiónica o neutra. La administración por vía subcutánea posee mayor acumulación que por vía intravenosa.

Docetaxel (DTX) actúa en la estabilización de los microtúbulos y everolimus (EVR) y LY294002 (LY) actúan sobre mTORC1 y mTORC2 respectivamente; ambos juntos inhiben la vía mTORC mientras LY inhibe también la vía fosfoinositida-3-quinasa (PI3K).

Se prepararon nanopartículas (NPs) con copolímeros poliéster (polietilenglicol-bloque-poli(ϵ -caprolactona)) (PEG-PCL) formados de dominios hidrófilos e hidrófobos. Estos copolímeros son biodegradables y biocompatibles.

Las NP con estos copolímeros poseen una excelente estabilidad, proporcionan un aumento del tiempo de circulación de fármacos y aumenta la solubilización de fármacos poco solubles en agua.

La incorporación de DTX, EVR y LY en fármacos NP podrían superar los problemas de quimiorresistencia.

Se observó que NP PEG-PCL cargado con DTX, EVR y LY administrado subcutáneamente, tenía una captación preferencial y una acumulación en el sistema linfático y ejercía efectos antiproliferativos sinérgicos en modelos de melanoma.

Se prepararon tres fármacos cargados de DTX, EVR y LY. La tabla 3 muestra los detalles:

TABLA 3: Composición de los tres fármacos con diferentes concentraciones. Tomados del estudio de Bhuvana S. Deddapaneni et al (27).

Fármacos	Mezcla
Neutral NP	mPEG-PCL
Carga parcial NP	mPEG:COOHPEG (60:40)
Carga total NP	COOHPEG-PCL (100)

Los tres fármacos son capaces de solubilizar 2mg de cada fármaco, siendo las solubilidades acuosas de DTX, EVR y LY, 4 g/ml, 9,6 g/ml y 243 g/ml respectivamente y aumentando su solubilidad 455 veces, 201 veces y 8 veces respectivamente.

TABLA 4: Tamaño de partícula e índice de polidispersidad (PDI) para NP de tres fármacos neutral, parcialmente cargados y totalmente cargados. Tomados del estudio de Bhuvana S. Deddapaneni et al (27).

	Tamaño medio \pm SD (nm)	PDI \pm SD
Neutral NP	48,08 \pm 0,31	0,31 \pm 0,01
Carga parcial NP	48,31 \pm 0,42	0,25 \pm 0,01
Total carga NP	48,60 \pm 0,66	0,31 \pm 0,02

Con los valores de la tabla 4 se observan valores de PDI menores de 0,35. Después de 24 horas, bajo refrigeración y a temperatura ambiente, el tamaño fue reevaluado y no se observó cambios en el tamaño o distribución. Con respecto al tamaño, no había diferencia entre los tres fármacos NP. Las partículas con un tamaño de 20 nm se acumulan en los vasos linfáticos, en cambio cuando el tamaño es superior a 100 nm la tasa de drenaje del intersticio se ralentiza; por tanto, el tamaño óptimo era de 10-80 nm. El tamaño medio del fármaco del estudio era de 48 nm, por tanto, se esperaba que se acumulara preferentemente en los vasos linfáticos.

TABLA 5: % fármaco liberado de DTX, EVR y LY en NP neutral, parcialmente cargados y completamente cargados a pH5 y 7,4 durante 168 horas. Estos datos son la media \pm DE. Tomados del estudio de Bhuvana S. Deddapaneni et al (27).

Fármaco	% fármaco liberado					
	Neutral NP		Carga parcial NP		Total carga NP	
	pH 5	pH 7,4	pH 5	pH 7,4	pH 5	pH7,4
DTX	72 \pm 2 ,16	72,42 \pm 2,66	68,55 \pm 0,43	75,01 \pm 1,78	69,8 \pm 1,07	73,6 \pm 1,82
EVR	44,58 \pm 1,61	51,67 \pm 5,83	46,23 \pm 0,85	58,23 \pm 2,18	48,19 \pm 2,85	61,38 \pm 1,82
LY	81,18 \pm 1,22	81,6 \pm 1,39	80,12 \pm 1,42	81,90 \pm 0,67	80,33 \pm 0,52	81,24 \pm 2,07

En cuanto al porcentaje de liberación del fármaco se obtuvieron los resultados mostrados en la tabla 5. Según estos datos, el fármaco con mayor porcentaje de liberación era LY, seguido de DTX y EVR y no había diferencias de porcentaje de liberación de cada fármaco al mismo pH, ni diferencia estadísticamente significativa en los diferentes pH.

En relación a la vida media se obtuvieron los datos mostrados en la tabla 6.

TABLA 6: Semividas rápidas y lentas ($T_{1/2}$) y R^2 de DTX, EVR y LY en NP neutral, parcialmente cargados y totalmente cargados a pH 5 y 7,4 utilizando un ajuste de curva de asociación de dos fases. Tomados del estudio de Bhuvana S. Deddapaneni et al (27).

NP	Fármaco	pH 5			pH 7,4		
		$T_{1/2}$ rápido	$T_{1/2}$ lento	R^2	$T_{1/2}$ rápido	$T_{1/2}$ lento	R^2
Neutral	DTX	0,42	19,49	0,9924	2,05	23,93	0,9817
	EVR	0,23	28,25	0,9822	0,61	63,20	0,9099
	LY	0,31	5,93	0,9902	0,83	13,72	0,9957
Carga parcial	DTX	0,42	22,75	0,9865	2,46	26,84	0,9816
	EVR	0,21	31,17	0,9644	0,51	59,53	0,9843
	LY	0,33	5,93	0,9803	0,50	12,83	0,9964
Carga total	DTX	0,53	23,73	0,9936	2,10	25,90	0,9600
	EVR	0,39	27,03	0,9717	0,45	56,38	0,9226
	LY	0,38	5,44	0,9945	0,70	11,41	0,9955

Respecto a los datos de la tabla 6 se podía decir que las vidas medias eran más largas a pH7,4 debido a la mayor tasa de hidrólisis del éster de la PEG-PCL en pH 5.

Inicialmente, la liberación de los medicamentos de NP era rápida, seguido de la liberación más sostenida en etapas posteriores. El segmento interno de PCL era biodegradable teniendo una alta cristalinidad, mientras que el segmento externo del PEG, aumentaba la porosidad de la matriz de PCL y así permitía el paso del fármaco de la matriz hacia el tampón.

Las células se trataron con los fármacos individuales, combinación de dos o de tres fármacos disueltos en DMSO (dimetilsulfóxido). La concentración final de DMSO fue de 1%. La combinación de dos o tres fármacos presentó una fuerte inhibición de la proliferación celular A375, siendo estas combinaciones más

potentes que administrando los fármacos individualmente. La combinación de los tres fármacos tenía una potencia más alta con una concentración de 0,57 nm.

La combinación de EVR:LY era sinérgica a concentraciones más bajas, pero se convirtieron en aditivos a concentraciones superiores. La combinación de DTX:EVR y DTX:LY eran sinérgicas a todas las concentraciones y la combinación de los tres fármacos también era sinérgica en todas las concentraciones.

Con respecto al IC₅₀ (concentración inhibitoria del 50%), era mayor en NPs que en fármacos/combinaciones en DMSO, debido a que el fármaco no debía someterse a difusión desde el NP y la liberación también dependía de la degradación de NP.

La combinación EVR:LY se dirigió a mTOR1 y mTOR2, aunque a concentraciones más altas, las células A375 parecían que eran capaces de superar la sinergia de esta vía, regulando otras vías y volviéndose menos susceptibles a los efectos de los medicamentos.

La combinación de los tres fármacos bloqueó múltiples vías relacionadas con la progresión del cáncer logrando efectos sinérgicos sostenidos en la más alta potencia. Cuando una vía está bloqueada, las células cancerosas regulan mecanismos alternativos para inducir resistencia. La vía mTOR estaba altamente regulada en melanoma maligno debido a una mutación NRAS y la inhibición mTOR podía tener efectos beneficiosos en el tratamiento.

EVR actuaba sobre mTOR1 y las células cancerosas inmediatamente regulaban la vía mTOR2 para producir resistencia a los medicamentos cuando la vía mTOR1 estaba bloqueada. LY se dirigió a la vía mTOR2 y bloqueaba la vía PI3K/AKT. Por lo tanto, cuando se utilizaba la combinación de EVR:LY la vía mTOR quedaba totalmente bloqueada.

La pérdida de RXR α y mutaciones en NRAS^{Q61K} daba lugar a un incremento en el tamaño y número de melanomas espontáneos con latencia reducida y un aumento de la invasión de ganglios linfáticos en ratones NRAS^{Q61K} RXR α ^{ep -/-}.

La combinación de los tres fármacos se evaluó en ratones RXR_{α}^{-} y RXR_{α}^{+} . Se observó que DTX actuaban induciendo apoptosis como una estrategia quimioterapéutica general. Con todo esto se pudo afirmar que la combinación de tres fármacos inhibía sinérgicamente la proliferación a través de múltiples mecanismos, en comparación con los fármacos individualmente o la combinación de dos.

Finalmente, el perfil de seguridad se evaluó en dos modelos de ratones de melanoma metastásico que contenían la mutación $NRAS^{Q61K}$ con o sin proteína RXR_{α} . Se observó que ninguno de los ratones murió o mostró cambios anormales durante el estudio y la pérdida de peso no fue $\geq 15\%$, mostrando que ni NP vacío ni NPs con los tres fármacos producía toxicidad aguda en dosis de 20 mg/Kg de cada fármaco (60 mg/Kg total) y 240 mg/Kg de polímero NP. En la medición de BUN, creatinina y ALT en RXR_{α}^{-} y RXR_{α}^{+} , no se observó diferencias estadísticamente significativas y se observaron resultados similares con los NP cargados parcialmente y totalmente.

Según este estudio, se produjo una reducción del ganglio linfático inguinal en ratones tratados con los tres fármacos en NP neutral, en comparación con NP neutral vacío en ambos modelos de ratones (RXR_{α}^{-} y RXR_{α}^{+}), sin embargo, no se observó ningún cambio en el área de melanocitos del ganglio linfático axilar; esto quiere decir que la eficacia se concentraba en el ganglio linfático inguinal. La explicación de esto es que NP se mantuvo en el sitio de inyección después de la dosificación mostrando solo eficacia en el ganglio linfático inguinal proximal.

En cuanto a los tres fármacos cargados parcialmente en NP y NP vacío, se observó una disminución en los melanocitos tanto en ganglios linfáticos inguinales como axilares en ambos modelos. Esto quiere decir que cargado con tres fármacos parcialmente en NP, era eficaz tanto en ganglios proximales como distales.

En cuanto a los NP vacíos y NP con tres fármacos cargado completamente, no existe diferencia significativa tanto en el ganglio inguinal como axilar. Por lo tanto, se establece que NP cargado completamente no tiene acumulación apreciable.

Cargas aniónicas altas en NPs tienden a atraer proteínas de suero que promueven la liberación de señales para la captación de macrófagos. Estas nanopartículas se asemejan a las bacterias en su carga superficial y por tanto interactúan preferentemente con células fagocíticas.

5.3 ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA DE FÁRMACOS PARA OTROS TIPOS DE CÁNCER.

5.3.1 CÁNCER DE MAMA

La administración más común para tratar el cáncer de mama es por infusión por un catéter (intravenosa) utilizando doxorubicina (DOX) y docetaxel (DTX) pero esta administración tiene grandes efectos adversos como supresión de la médula ósea, cardiotoxicidad o neurotoxicidad.

En un estudio desarrollado por Shubhmita Bhatnagar et al (28), sugiere una alternativa que podría ser parches con microagujas solubles (DMN). Para fabricar estas DMN se utilizó alcohol polivinílico (PVA) y pirrolidona de polivinilo (PVP). La fuerza de resistencia a la compresión de la combinación DOX-DMN y DOX-DTX-DMN era menor que la DMN sin fármaco (15N), pero tan solo era necesaria una fuerza de 0,089N por aguja para inyectarse en la piel y no se rompía. La base de DMN era frágil y no flexible si se formaba solo con PVP, sin embargo, con la combinación de PVP-PVA la base era flexible. El tiempo de disolución de las agujas (DOX 5 min/DTX 15 min) era mucho menor que el tiempo de disolución de la matriz completa (DOX-DMN 15 min/ DTX-DMN 30 min).

TABLA 7: Permeabilidad cutánea en 48 horas. Tomados del estudio de Shubhmita Bhatnagar et al (28)

Fármaco	Formas	Permeación
DOX	DOX-DMN	67,8 ± 5,4%
	DOX-DTX-DMN	73,1 ± 7,2%
DTX	DTX-DMN	33,6 ± 1,6%
	DOX-DTX-DMN	26,7 ± 3,4%

Para la evaluación de la permeabilidad cutánea se observó que la permeación del fármaco, era mayor en DOX que en DTX, dentro de esta era superior en la combinación de DOX-DTX-DMN que en DOX-DMN.

Se observó la eficacia de las microagujas con fármaco en ratones inmunodeficientes con tumor y se observó que el peso del animal se mantuvo constante si se administraba cualquiera de las formulaciones, sin embargo, el peso disminuía si se administraba DOX inyectado y DOX-DTX inyectado hasta su muerte.

El tumor de los animales del grupo control con DOX inyectado aumentó de volumen y luego disminuyó su peso corporal y el volumen del tumor hasta que el día 9 el animal muere. La inyección de DOX-DTX produjo una disminución del volumen del animal hasta el día 11, en el que el animal muere.

Para los animales con tratamiento con DOX inyectado, DOX-DTX inyectado DOX-DTX-DMN, DTX-DMN, DTX inyectado, el volumen del tumor disminuyó durante un periodo de 16 días; pero los tratados con DOX-DMN y DTX inyectado, el volumen del tumor aumento el día 16.

Los animales tratados con DOX-DTX-DMN y DTX-DMN sobrevivieron, en cambio, los tratados con DOX inyectado y DTX inyectado murieron entre 9-11 días, respectivamente.

El estudio concluyó afirmando las microagujas como una alternativa a las inyecciones, siendo DMN una administración indolora. Además, el sistema polimérico podía actuar como un depósito para la liberación lenta de fármaco. La disolución rápida de DMN polimérico dentro de la piel aseguraba que la mayoría del fármaco fuera liberado dentro de la piel.

La cantidad de DOX y DTX para el tratamiento del cáncer de mama sería de 60/75 mg/m² y 60/100 mg/m² respectivamente. Sin embargo, la masa acumulada de fármaco en las microagujas en la matriz era de 2,5 mg, por lo que la alternativa para incrementar la dosis de quimioterapéuticos era aumentar el tamaño del parche DMN.

Además de los parches con microagujas, hay dispositivos nanotransportadores descritos para el cáncer de mama. Un estudio llevado a cabo por Ming Kong et al (29), desarrolló que niosomas transdérmicos de ácido hialurónico exhibieron una mejor endocitosis a la célula tumoral de mama de ratón (4T1). Estos nanoportadores incluyeron vesículas de naturaleza anfipática. Los niosomas, son vesículas tensioactivas no iónicas obtenidas por hidratación de tensioactivos no iónicos sintéticos, que son biodegradables, relativamente no tóxicos, más estables y económicos. Estos nanoportadores tienen la ventaja de poder disminuir la frecuencia de dosis y evitar el metabolismo hepático de primer paso.

El ácido hialurónico (HA) es un polímero natural, biodegradable y puede unirse específicamente a las células cancerosas que sobreexpresan CD44. Además, la estabilina 2, receptor del ácido hialurónico, promueve la absorción por las células tumorales. Este se modificó con monoestearato de glicerol (GMS, se usa comúnmente como emulsionante) para adquirir la capacidad de ensamblaje, para ser ensamblado en la superficie de las vesículas y así dar lugar a nanoportadores multifuncionales.

TABLA 8: Características de conjugados HA-GMS y HA-N. Tomados del estudio de Ming Kong et al (29).

HA-GMS	HA (KDa)	Tamaño (nm)	Potencial Zeta (mV)
H6,5	110	47.2 ± 0,2	-23.77 ± 2,21
H14	110	46 ± 0,3	-22,51 ± 1,67
H23	110	44.2 ± 0,3	-20,39 ± 2,43
L6	10	38,02 ± 0,4	-20,24 ± 1,98
L22	10	36,3 ± 0,2	-17,83 ± 1,83

Se utilizaron cinco lotes de muestras mostrados en la tabla 8, (H6,5, H14, H23, L6 y L22). Los tamaños descendieron de acuerdo a su hidrofobicidad de HA-GMS con un orden descendente: H6.5, H14, H23, L6 y L22. El valor del potencial Zeta de HA-N aumentó con el aumento de hidrofilia de HA-GMS. Con todo esto se deduce que L22 posee poca solubilidad y poca estabilidad. Por tanto, se seleccionaron H6,5, H23 y L6 para la evaluación de EE, obteniéndose $56,5 \pm 3,6\%$, $72,4 \pm 2,5\%$ y $95,3 \pm 1,2\%$, respectivamente, coincidiendo con la hidrofobicidad. L6, presentó mayor eficiencia de capacidad de carga. Las vesículas poseían un tamaño inferior de 50 nm.

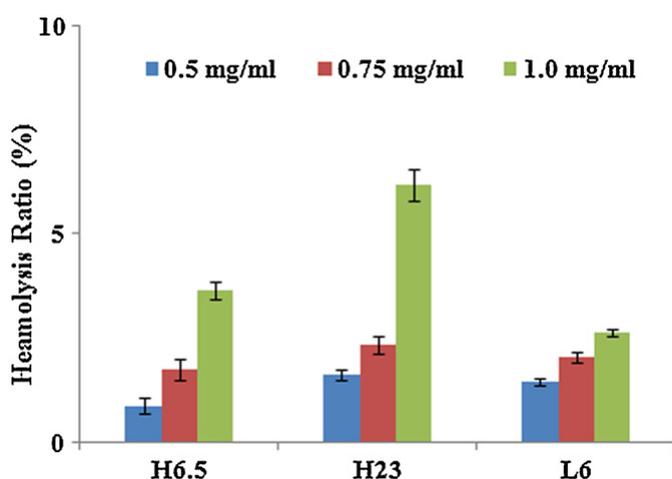


FIGURA 1: Efectos de diferentes concentraciones y formulación de HA-N en relación de hemólisis (%) después de 1 hora de incubación. Tomada del estudio de Ming Kong et al (29)

Según lo mostrados en la figura 1, H23 resulta potencialmente hemolítico debido a una descomposición de hemoglobina de 6,18% al tratar con la concentración 1 mg/ml, siendo el límite superior 5%. Se pudo observar que H6,5 y L6 se comportaron dentro de los límites, pero L6 fue el más hemocompatible, cuyo

nivel hemolítico fue significativamente más bajo en comparación con otras formulaciones.

Se tomaron ratones como modelos y se expusieron a FITC-HA-N (nanoportadores de isotiocianato de fluorescencia de ácido hialurónico). Se eligió L6 como formulación de prueba. Las células 4T1 mostraron un buen estado la primera hora, con un descenso pronunciado posterior debido a la citotoxicidad de los tensioactivos no iónicos en el niosoma. El 82,1% de las células sobrevivieron lo que indica una buena citocompatibilidad de HA-GMS. Este estudio se concluyó con que el niosoma HA es eficiente y seguro para la permeación transdérmica y es un portador útil y prometedor para la terapia tumoral, siendo necesarios más estudios.

5.3.2 CÁNCER DE PROSTATA

Según un estudio realizado por Duncan C. Gilbert et al (30), el crecimiento celular del cáncer de próstata es impulsado por andrógenos y su tratamiento es la terapia de privación de andrógenos (ADT) junto con radioterapia en el entorno metastásico. Para ADT, se utiliza agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRHa) pero posee muchos efectos secundarios como disfunción sexual, sofocos, aumentos de peso, disminución de la salud ósea y deterioro mental y cognitivo entre otros. Dunca C. gilbert et al (30), compara la administración de parches transdérmicos de estradiol (tE2) frente a LHRH en hombres con cáncer de próstata avanzado. LHRHa actúa sobre el eje hipotalámico-pituitario suprimiendo la producción de testosterona y E2 endógeno suprime también la testosterona, pero mantiene los niveles de E2, mitigando parte de la toxicidad de LHRHa. Por tanto, tE2 evita efectos hepáticos de primer paso.

Tras la incisión testicular, la disminución de testosterona fue más significativa en pacientes tratados con LHRHa que pacientes con tE2 a los 6 meses, pero la calidad de vida fue menor en pacientes tratados con LHRHa que en tE2. Pacientes tratados con tE2 poseían mayor interés por el sexo, menos sofocos y mayor fatiga que los tratados con LHRHa. Sin embargo, pacientes tratados con

tE2 eran más propensos a padecer ginecomastia, obteniendo así un sentimiento menos masculino que los tratados con LHRHa, concluyendo con una peor calidad de vida a los 6 meses, pero solo en pacientes que informaban “mucho” de ginecomastia. Mostraron que había una relación entre los sofocos y la alteración del sueño, explicando así el aumento de la fatiga y la reducción de la calidad de vida, siendo tE2 la mejor opción para reducir la gravedad de los sofocos y aumentando la calidad de vida.

Este estudio se concluyó con una mejor calidad de vida tras 6 meses de ADT con tE2 en comparación con LHRHa, así como menos fatiga y una mejora de la función física. Pacientes con tE2 evitaban la pérdida de la densidad mineral ósea producida por la administración de LHRHa. Los datos, mostraron tE2 como una alternativa a LHRHa que podría limitar la necesidad de tratamientos adicionales para aliviar los efectos adversos, sin embargo, tE2 aumentaba la incidencia de ginecomastia. Finalmente sugiere que es prematuro un cambio en la terapia ya que debe haber un análisis exhaustivo de la eficacia comparativa y la toxicidad dentro del parche permitiendo optimizar las opciones de tratamiento.

6 CONCLUSIONES

1. El fentanilo transdérmico es la mejor opción para el tratamiento del dolor moderado o intenso en pacientes con cáncer, en comparación con otros opioides como la morfina oral o la buprenorfina debido a su facilidad de administración y que produce menor sedación y estreñimiento.
2. El cáncer de piel es el tipo de cáncer que más utiliza la vía transdérmica para la administración de su tratamiento. Los liposomas ultradeformables son una excelente opción para la administración de 5-fluorouracilo en pacientes con melanoma por su elevada penetración en las lesiones y su baja toxicidad en los tejidos circundantes.
3. En el caso del melanoma lentigo maligno, parece que el Imiquimod tópico es una buena alternativa para los pacientes por su fácil aplicación y efectividad, aunque se necesitan más estudios.

4. Las nanopartículas de docetaxel, everolimus y LY294002 han permitido obtener resultados prometedores en el melanoma metastásico porque permiten vehicular los antitumorales hasta el lugar de acción.
5. Existen pocos estudios en relación al tratamiento de otros tumores a través de la piel, sin embargo, en esta revisión bibliográfica se han encontrado tratamientos transdérmicos tanto para el cáncer de mama como el de próstata.
 - a. Los parches de microajugas, así como los niosomas de ácido hialurónico han resultado ser sistemas eficaces para la administración de doxorubicina y docetaxel en pacientes con cáncer de mama.
 - b. En cuanto al cáncer de próstata, la administración de parches transdérmicos de estradiol (tE2) podría ser una buena opción frente al tratamiento de elección actual (se utiliza agonistas de LHRH), evitando así el efecto de primer paso hepático y aumentando la calidad de vida.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. who.int. [Online].; 1948 [cited 2019. Available from: <https://www.who.int/topics/cancer/es/>.
2. Asociación de Academias de la Lengua Española. dle.rae.es. [Online].; 1713 [cited 2019. Available from: <https://dle.rae.es/?id=742bRjf>.
3. Instituto Nacional del Cáncer. NIC. [Online].; 1937 [cited 2019. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos>.
4. American Cancer Society. Sociedad Americana contra el Cáncer. [Online].; 1913 [cited 2019. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/aspectos-basicos-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer.html>.

5. Asociación Española Contra el Cáncer. AECC. [Online].; 1953 [cited 2019]. Available from: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/que-es-cancer/fases>.
6. Sociedad Española de Oncología Médica. SEOM. [Online].; 1998 [cited 2029]. Available from: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer>.
7. Instituto Nacional del Cáncer. NIC. [Online].; 1937 [cited 2019]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia>.
8. Instituto Nacional del Cáncer. NIC. [Online].; 1937 [cited 2019]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida>.
9. Cáncer INd. NIC. [Online].; 1937 [cited 2019]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-hormonal>.
10. Insituto Nacional del Cáncer. NIC. [Online].; 1937 [cited 2019]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/trasplante-de-celulas-madre>.
11. American Cancer Society. Sociedad Americana contra el Cáncer. [Online].; 1913 [cited 2019]. Available from: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-la-quimioterapia-es-usada-para-tratar-el-cancer.html>.
12. American Brain Tumor Association. ABTA. [Online]. Chicago: ABTA; 1973 [cited 2019]. Available from: <https://www.abta.org/wp-content/uploads/2018/03/quimioterapia.pdf>.
13. Servicio de Oncología Médica Donostia. La quimioterapia y sus efectos secundarios. Unidad de Comunicación Hospital Donostia ed. Onco-Hematología IDd, editor. San Sebastián.
14. Sociendad Española de Oncología Médica. pfizer. [Online].; 1998 [cited 2019]. Available from: <https://www.pfizer.es/docs/pdf/salud/Oncovida13.pdf>.

15. Cruz Hernández JJ, Rodríguez Sánchez CA, del Barco Morillo E, Fonseca Sánchez E. Oncología clínica. 6th ed.: S.A. ELSEVIER ESPAÑA; 2017.
16. Academia Europea de Pacientes. EUPATI. [Online].; 2012 [cited 2019]. Available from: <https://www.eupati.eu/es/glossary/transdermica/>.
17. Ganem Rondero DA. ¿Qué sabe usted acerca de la vía de administración transdérmica? Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2011 Enero-Marzo; 42(1).
18. Kepinski TM. Selected Medicines used in Iontophoresis. MDPI. 2018 Septiembre; 10(4).
19. Jung Hun K, Sung Yong O, Seo-Young L, Jung Han K, Kyoung Eun L, Hye Ran L, et al. The efficacy of low-dose transdermal fentanyl in opioid-naïve cancer patients with moderate-to-severe pain. The Korean Journal of Internal Medicine. 2014 Diciembre; 30(1): p. 88-95.
20. Fleming JA, O'Connor BD. Use of lidocaine patches for neuropathic pain in a comprehensive cancer centre. Pain Research and Management. 2009 Sept-Oct; 14(5): p. 381-388.
21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS. [Online].; 1997 [cited 2019 Octubre 28]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71848/FT_71848.pdf.
22. Ahn JS, Lin J, Ogawa S, Yuan C, O'Brien T, HC Le B, et al. Transdermal buprenorphine and fentanyl patches un cancer pain: a network systematic review. Journal of Pain Research. 2017 Agosto; 10: p. 1963-1972.
23. Ahmedzai S, Brooks D. Trnasdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. 1997 Mayo; 13(5): p. 254-61.
24. Castañeda Gámeros P, Eljure Téllez J. El cáncer de piel, un problema actual. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. 2016 Marzo-Abril; 59(2).

25. Calienni MN, Temprana CF, Prieto MJ, Paolino D, Fresta M, Tekinay AB, et al. Nano-formulation for topical treatment of precancerous lesion: skin penetration, in vitro, and in vivo toxicological evaluation. *CrossMark*. 2017 Diciembre; 8: p. 846-514.
26. Powell AM, Russell-Jones R. Amelation lentigo maligna managed with topical imiquimod as immunotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Mayo; 50(5): p. 792-6.
27. Doddapaneni BS, Kyrachenko S, Chagani SE, Alany RG, Rao DA, Indra AK, et al. A three-drug nanoscale drug delivery system designed for preferential lymphatic uptake for the treatment of metastatic melanoma. *Elsevier*. 2015 Noviembre; 220(2015): p. 503-514.
28. Bhatnagar S, Bankar NG, Kulkarni MV, Venuganti VVK. Dissolvable microneedle patch containing doxorubicin and docetaxel is effective in 4T1 xenografted breast cancer mouse model. *Elsevier*. 2018 Diciembre; 556(20119): p. 263-275.
29. Kong M, Park H, Feng C, Hou L, Cheng X, Chen X. Construction of hyaluronic acid nanosome as functional transdermal nanocarrier for tumor therapy. *Elsevier*. 2013 Febrero; 94(2013).
30. C. Gilbert D, Doung T, G. Kynaston H, A. Alhasso A, H. Cafferty F, D. Rosen S, et al. Quality-of-life outcomes from the prostate Adenocarcinoma: Transcutaneous Hormones (PATCH) trial evaluating luteinising hormone-releasing hormone agonists versus transdermal oestradiol for androgen suppression in advanced prostate cancer. *BJU International*. 2016; 119: p. 667-675.
31. Instituto Nacional del Cáncer. NCI. [Online].; 1996 [cited 2019]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/tumor>.