

ETOPOSIDO  
(Etoposide)

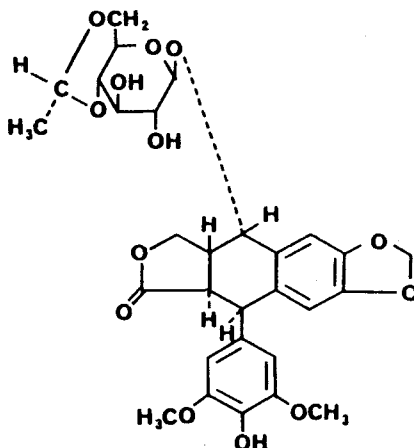
EPE Etilidene-Lignano P

EPEG

NSC-141 540

VP-16-213

Vepeside-Vepesid



$C_{29}H_{32}O_{13}$ ; P.M. 588,58; C: 59,18 % H: 5,48 % O: 35,34 %

9-[(4,6-O-Etilidene- $\beta$ -D-glucopiranosil)oxi]-5,8,8a,9-tetrahidro-5-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)furo[3',4':6,7]nafto[2,3-d]-1,3-dioxol-6-(5aH)-ona

[5 R[5 $\alpha$ , 5a $\beta$ , 8a $\alpha$ , 9 $\beta$ (R\*)]]-9-[(4,6-O-Etilidene- $\beta$ -D-glucopiranosil)oxi]-5,8,8a,9-tetrahidro-5-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)furo[3',4':6,7]nafto[2,3-d]-1,3-dioxol-6(5aH)-ona  
4'-Demetilepipodofilotoxina-9-(4,6-O-etilideno- $\beta$ -D-glucopiranosido)\*.

**Historia.** De la planta de podófilo se obtienen resinas utilizadas en terapéutica desde dos siglos a.C. Sus raíces y rizomas figuran codificados en la U.S.P. XX Ed.: *Podophyllum peltatum* Linné (Fam. Berberidaceae) o podófilo americano, especie de América del Norte. En nuestra farmacopea (F.A. VI Ed.), está inscripta la resina ("Podofilina"). También se emplean otras especies, como la asiática, que es el *Podophyllum emodii*, llamado podófilo de la India<sup>1-3</sup>.

Hace más de cien años ya se conocía la actividad inhibitora del crecimiento celular, ejercida por la podofilina sobre los tumores cutáneos. El interés clí-

nico fue vigorizado por la comunicación de Kaplan<sup>4</sup>, en la que informaba acerca del éxito obtenido en el tratamiento del condiloma acuminado (verruca no sifilítica de los órganos genitales) con resina de podófilo.

Numerosos principios activos fueron extraídos de estas resinas, comprobándose que las podofilotoxinas poseían actividad antineoplásica<sup>2</sup>. También se obtuvieron derivados semisintéticos<sup>5,6</sup>, y hoy se continúa con modificaciones a estas estructuras<sup>7</sup>. Uno de ellos es el *Etopósido*, que en los primeros estudios farmacológicos mostró una significativa actividad en los tumores ascíticos de Ehr-

\*El nombre vulgar de Epipodofilotoxina es en ocasiones aplicado incorrectamente al Etopósido.

lich, en el sarcoma 37 y 180, en el carcinosarcoma Walker y en la leucemia murina L-1210<sup>8</sup>.

Superados en parte los ensayos clínicos, es comercializado por Mead Johnson en el Reino Unido (Vepesid), por Bristol Myers en Alemania y Suiza (Vepesid) y por Sandoz en Francia (Vepeside)<sup>9</sup>.

**Farmacodinamia.** La podofilotoxina se fija a las proteínas globulares (alfa y beta tubulinas) que forman los microtúbulos, tal como ocurre con la colchicina, vinblastina y vincristina, pero con la diferencia que el etopósido no interrumpe la formación de los microtúbulos, pues interfiere en la formación de los husos mitóticos, bloqueando la división celular en metafase<sup>10</sup>.

Se presume que el mecanismo es un bloqueo premitótico, relacionado con un deterioro del transporte electrónico mitocondrial en la cadena respiratoria a nivel de la NAD deshidrogenasa<sup>11</sup>.

La droga inhibe la fijación de timidina marcada y, en menor grado, la de uridina y leucina, lo que indica una depresión de la síntesis de DNA y una reducción de la síntesis de RNA y de proteínas; en consecuencia, el etopósido es sólo parcialmente selectivo de la fase del ciclo celular.

**Farmacocinética.** Se absorbe bien por vía digestiva, prefiriéndose su administración bucal, en forma de solución, a la vía parenteral<sup>10</sup>.

Con una concentración plasmática de 10 mg/ml, aproximadamente un 74 % se halla ligado a las proteínas séricas<sup>12</sup>, con una semivida biológica media de 11,5 horas, siendo el volumen de distribución medio de un 32 % del peso corporal.

El etopósido se metaboliza en el hígado<sup>10</sup>. Luego de una inyección i.v. ú-

nica, un 44 % se recuperó en la orina dentro de las siguientes 72 horas, un 29 % se elimina inalterado y un 15 % como metabolitos<sup>10, 12</sup>; la excreción fecal puede ser de hasta un 53 %.

**Evaluación clínica.** Una apretada síntesis de los numerosos ensayos que permiten su evaluación como antineoplásico es la siguiente:

a) En las leucemias (leucemias linfocíticas y mielocíticas agudas, con dosis de 100-250 mg totales) todos los ensayos fracasaron; en cambio sobre leucemia monocitocítica aguda hubo regresiones en un 50%<sup>13</sup>. Los efectos beneficiosos en las leucemias se observan en pacientes con componentes monocitocíticos en sus poblaciones celulares leucémicas.

b) La Organización Europea para la Investigación sobre el Tratamiento del Cáncer (Grupo Clínico de Selección), luego de amplios estudios clínicos en fase II, comunicó que en linfomas el porcentaje de respuestas acumulativas para el etopósido fueron de un 23 % en la enfermedad de Hodgkin, 22 % en el sarcoma del retículo y un 19 % en el linfosarcoma.

c) Hansen *et al.*<sup>14</sup> ensayaron el etopósido en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona en el tratamiento de linfomas no Hodgkinianos; las remisiones fueron de un 22 % y estos autores también sugieren que el etopósido puede antagonizar los efectos de uno o varios de los otros medicamentos.

d) En el cáncer de pulmón<sup>14</sup> la administración en forma de solución, por vía bucal, es altamente eficaz frente al carcinoma anaplásico de pulmón de células pequeñas. En cáncer gastrointestinal no se observó evidencia de respuesta terapéutica objetiva<sup>15</sup>.

e) En el coriocarcinoma gestacio-

nal<sup>5</sup> los autores afirmaron que el etopósido es un agente activo que requiere aún evaluaciones adicionales, sobre todo en respuestas combinadas.

**Indicaciones.** El etopósido ha sido ensayado solo y en combinación en muchas enfermedades malignas, con resultados variables. La actividad más consistente la ha mostrado en el carcinoma de célula pequeña de pulmón y en la leucemia no linfocítica. Los ensayos clínicos están todavía en curso<sup>9</sup>.

**Reacciones adversas.** El principal efecto adverso es la mielosupresión<sup>10</sup>: ocasiona leucopenia y en forma menos pronunciada trombocitopenia y también anemia. No produce molestias mayores a nivel gastrointestinal. Se han comunicado también efectos secundarios sobre el sistema cardiovascular. Ocasiona hipotensión cuando se administra rápidamente. Otras reacciones adversas incluyen

broncoespasmo, flebitis química, alopecia y alergias.

**Forma farmacéutica.** Para su administración bucal se utilizan cápsulas blandas hidrofílicas que contienen el etopósido en solución. Para ensayos clínicos se presenta en un vial de 5 ml con dosis de 100 mg.

**Dosificación.** Las dosis ensayadas varían en general entre 50-300 mg/m<sup>2</sup> cuando se administra por vía intravenosa, dependiendo de la frecuencia de la administración<sup>9</sup>.

Los regímenes de dosificación han incluido administración semanal, administración diaria durante 5 días y una dosis cada dos días, durante un mes.

Las dosis orales requeridas para producir un efecto equivalente son más altas y han seguido planes sumamente variados, dependiendo de la asociación con otras drogas citostáticas.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Meijer, W. (1974) *Economic Botany*, 28: 68-72
2. Valette, G. y J. Cariou (1961) *Ann. Pharm. fr.* 19: 428-34
3. Millspaugh, Ch. F. (1974) "*American Medicinal Plants*", Dover Publications, Inc. N.Y., pág. 61
4. Kaplan, I. (1942) *New Orleans Med. Surg. J.* 94: 388-90
5. Newlands, E.S. y K.D. Bagshawe (1980) *Eur. J. Cancer* 16: 401-5
6. Lee, K.H., M. Okano, H.I. Hall, A. Brent y B. Soltman (1982) *J. Pharm. Sci.* 71: 338-41
7. Levy, R.K., H.I. Hall y K.H. Lee (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 1158-61
8. Cassady, J.M. y J.D. Douros, (1980) "*Anticancer Agents Based on Natural Product Models*" Cap. IX<sup>o</sup> - Academic Press, N.Y.
9. Robinson, C.P. (1981) *Drugs of Today* 17: 399-408
10. Rozenzweig, M. (1977) *Cancer* 40: 334-42
11. González, M. (1972) *Eur. J. Cancer* 8: 471
12. Creaven, P.J. y L.M. Allen (1975) *Clin. Pharmacol. Ther.* 18: 221-6
13. European Organization for Research on the Treatment of Cancer, Clinical Screening Group (1973) *Br. Med. J.* 3: 199
14. Hansen, M.M., C.D. Bloomfield, J. Jorgensen, J. Ersboll, J. Pedersen-Bjergaard, J. Blom, y N.I. Nissen (1980) *Cancer Treat. Rep.* 64: 1135-7
15. Abeloff, M.D., D.S. Ettinger, N.F. Khouri y R.E. Lenhard (1979) *Cancer Treat. Rep.* 63: 519-24

ELOY L. MANDRILE  
GRACIELA M. BONGIORNO