

TERAPÉUTICA INTERNACIONAL

P. J. MORENO ÁLVAREZ

CASPOFUNGINA
(CANCIDAS®)
LABORATORIO: MERCK & CO., INC.

País de registro: Estados Unidos

Fecha: Enero 2001

Presentación: Viales de 50 mg y de 75 mg

La caspofungina es una molécula de naturaleza lipopeptídica y que deriva estructuralmente de la penumocandina B₆. Las penumocandinas son un subgrupo de moléculas dentro de un nuevo grupo de fármacos antifúngicos denominado *equinocandinas*. Estos fármacos actúan impidiendo la síntesis del β (1,3)-D-glucano, al inhibir la enzima β (1,3)-D-glucano sintasa. El β (1,3)-D-glucano es uno de los componentes estructurales más importantes de la pared celular de los hongos y actúa como diana selectiva, pues no se encuentra en las células humanas. La falta del β (1,3)-D-glucano desencadena un proceso de inestabilidad osmótica y posteriormente de lisis celular, por tanto este nuevo fármaco posee actividad fungicida. También se ha estudiado su interacción con macrófagos y polimorfonucleares, encontrándose un fenómeno de colaboración que aumenta la eficacia de la caspofungina (2).

La FDA ha aprobado la caspofungina para una indicación muy concreta: la aspergilosis invasiva en pacien-

tes no respondedores o intolerantes a otras terapias antifúngicas como la anfotericina B y sus formulaciones lipídicas o el itraconazol. El primer día de tratamiento se administra una dosis de inicio de 70 mg, para posteriormente seguir con una pauta de 50 mg diarios en una sola administración diaria, en infusión intravenosa (IV) durante una hora. La seguridad tras 2 semanas de tratamiento no está suficientemente demostrada, aunque la poca información disponible permite asumir que se sigue manteniendo su perfil de seguridad.

Aproximadamente un 97% del fármaco se une a proteínas plasmáticas y la distribución es el principal mecanismo que influye en su aclaramiento plasmático. La dosis diaria de 50 mg proporciona unos niveles sistémicos adecuados como resultado de su prolongada vida media, de su amplia distribución y de su acumulación en tejidos.

No es necesario ajustar la dosis en ancianos, enfermos renales, ni en enfermos hepáticos de carácter leve. Sin embargo, en casos de insuficiencia hepática de grado medio, sí está recomendado el ajuste de dosis ya que el área bajo la curva (AUC) puede incrementarse hasta un 76% tras la primera dosis de 70 mg, por tanto se recomienda reducir de 50 a 35 mg diarios.

La autorización para su comercialización se ha basado en un estudio no publicado (Tabla I), abierto, no

controlado, llevado a cabo en 69 pacientes inmunodeprimidos (pacientes oncológicos o infectados por VIH) con aspergilosis invasiva que no habían respondido o habían presentado intolerancia a otras terapias antifúngicas. En este estudio el 41% de los pacientes que habían recibido al menos una dosis de caspofungina respondieron favorablemente al tratamiento. Y para aquellos que habían recibido el fármaco más de 7 días, el 50% respondieron favorablemente (resolución completa o mejora clínica significativa).

Los efectos adversos más frecuentes son fiebre, flebitis, náuseas, vómitos. De forma menos frecuente síntomas debidos a la liberación de histamina (rash, prurito, incluso anafilaxia) y de forma excepcional edema pulmonar.

El perfil microbiológico es amplio e incluye *Candida spp*, *Aspergillus spp*, incluido el *A. fumigatus* y de una forma más limitada *Trichosporon beigelii*, *Fusarium spp*, y *Rhizopus arrhizus*. No presenta actividad frente a *Cryptococcus neoformans*, pues forma α glucanos en lugar de β glucanos. La experiencia clínica con respecto al perfil de resistencias es limitada, aunque no se han observado de momento.

Es importante destacar que debe evitarse el uso concomitante con ciclosporina, ya que existen descritos casos en los que se produjo una

Tabla I

Referencia	Característica	Población	Tratamiento	Resultados
No publicado	Multicéntrico, Abierto, no controlado	69 refractarios (84%) intolerantes (16%)	Caspofungina 70 mg (1º día) 50 mg/día Media:33,7 días (1-162)	50% respuestas favorables 36% en refractarios y 70% en intolerantes. 47% en enfermedad localizada y 28% en enfermedad extrapulmonar.
Maertens, J. et al. (3)	Multicéntrico, no controlado.	56 refractarios (80%) intolerantes (20%)	Caspofungina 70 mg (1º día) 50 mg/día Media:33,7 días (1-160)	41% respuesta favorables

elevación de enzimas hepáticas 2-3 veces por encima de valores normales, además de incrementar el AUC de la caspofungina un 35%. Si se administra de forma conjunta con inductores enzimáticos como el efavirenz, nelfinavir, nevirapina, fenitoína, rifampicina, dexametasona o carbamazepina debería estudiarse la posibilidad de incrementar la dosis habitual a 70 mg en aquellos pacientes que no responden al tratamiento. Altera los parámetros farmacocinéticos del tacrolimus (disminuye AUC, la concentración máxima (C_{max}), etc.), por tanto se recomienda la monitorización de las concentraciones de tacrolimus y el ajuste de dosis si fuese necesario. Por último se ha estudiado la combinación de este fármaco con la anfotericina B y se han encontrado signos de sinergia.

No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis. En lo referente a embarazadas ha sido clasificada en la categoría C de la FDA, por tanto sólo debe utilizarse en embarazadas si el beneficio potencial justifica el riesgo al que se verá sometido el feto.

Aunque el tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofageal está estudiado no se incluye entre sus indicaciones.

Bibliografía

1. Cancidas®, Prescribing information. <<http://www.merck.com/product/usa/cancidas/hcp/pi/pi.html>>. (Consulta 20/06/2001).
2. Chiller T, Farrokhsad K, Brummer E,

Stevens DA. "The interaction of human monocytes, monocyte-derived macrophages, and polymorphonuclear neutrophils with caspofungin (MK-0991), an echinocandin, for antifungal activity against *Aspergillus fumigatus*". *Diagnosis Microbiology Infectious Disease* 2001 Feb; 39 (2): 99-103.

3. Maertens J, Raad I, Sable CA, Ngai A, Berman R, Patterson TF et al. "Multicenter, Non-comparative Study to Evaluate Safety and Efficacy of Caspofungin in Adults with Invasive Aspergillosis Refractory or Intolerant to Amphotericin B, Amphotericin B Lipid Formulations, or Azoles". 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 17-20, 2000. Ontario, Canada.
4. Carrillo-Muñoz AJ, Brió S, Quindós G. "Una nueva generación de fármacos antifúngicos". *Revista Iberoamericana de Microbiología* 2001; 18 (1) 7: 2-5.
5. Kurtz MB, Heath IB, Marrinan J, Dreikorn S, Onishi J, Douglas C. "Morphological effects of lipopeptides against *Aspergillus fumigatus* correlate with activities against (1,3)-beta-D-glucan synthase". *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1994 Oct. 38 (10): 2516.
6. Product information form for AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. <[http://www.merck.com/product/usa/cancidas/hcp/ahfs_drug_info/20106298\(3\)a.pdf](http://www.merck.com/product/usa/cancidas/hcp/ahfs_drug_info/20106298(3)a.pdf)>. (Consulta 20/06/2001).

IMATINIB (GLEEVEC®) LABORATORIO: NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORPORATION

País de registro: Estados Unidos

Fecha: Mayo 2001

Presentación: Cápsulas 100 mg

El imatinib ha recibido la autorización de comercialización por la FDA mediante el procedimiento acelerado. Actúa inhibiendo a la enzima tirosin kinasa y eliminando la señal de transducción. Esta enzima sufre una sobreexpresión genética en la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) y es responsable de transformar células sanas en cancerosas. Esta bcr-abl-tirosin quinasa es la proteína producida por el cromosoma "Filadelfia", que se forma por translocación en el ADN. El imatinib se une al lugar de unión del ATP en la bcr-abl tirosin kinasa y bloquea su unión. Inhibe la proliferación celular e induce la apoptosis de las líneas celulares bcr-abl positivas. La diferencia con respecto a otras alternativas es que imatinib actúa sobre una enzima específica de las células tumorales y que resulta indispensable para su crecimiento.

El imatinib ha sido aprobado para el tratamiento de la leucemia mieloides crónica (LMC) en sus tres fases (crónica, acelerada, crisis blástica), como terapia de rescate cuando el tratamiento con interferon-alfa deja de ser efectivo, que es hoy en día la terapia de elección en la fase crónica de la LMC.

La dosis recomendada es de 400 mg/día en la fase crónica de LMC y 600 mg/día en la fase acelerada y en crisis blástica. Debe administrarse con las comidas y debe ingerirse abundante líquido, para minimizar el riesgo de irritación estomacal. Se administra por vía oral (98% de bio-

disponibilidad) y la respuesta es rápida, entre 1 y 3 meses. Su vida media es de 16 a 18 horas por lo que basta con una administración diaria para adquirir niveles plasmáticos terapéuticos durante todo el día. En estudios in vitro ha mostrado una unión a proteínas plasmáticas de un 95%.

Es metabolizado por el Cit P450 y por tanto interacciona con inductores e inhibidores enzimáticos. Se elimina metabolizado fundamentalmente por las heces. La variabilidad interindividual del aclaramiento puede llegar hasta un 40% y, aunque no es necesario ajuste posológico según edad o peso, sí es conveniente monitorizar ante la posibilidad de que aparezca toxicidad relacionada con el fármaco. Aunque no existen datos sobre seguridad en tratamientos prolongados debe prestarse especial atención a la funcionalidad hepática, renal e inmune por lo observado en los estudios en animales.

Su perfil de efectos adversos parece ser más leve que el de otros tratamientos antitumorales. Entre los más graves aparecen retención severa de fluidos (edema pulmonar) sobre todo en pacientes mayores de 65 años y que por tanto deben monitorizarse. Hepatotoxicidad que puede ser severa, por tanto se recomienda monitorización de parámetros hepáticos. Y por último existe el riesgo de hemorragias, fundamentalmente en ancianos. También cabe destacar la toxicidad hematológica: neutropenia, trombocitopenia.

Entre las interacciones se han descrito interacciones con inhibidores de la isoenzima CYP3A4 como el ketoconazol o la eritromicina, los cuales incrementan el AUC del imatinib

hasta un 40%. También actúa como inhibidor frente a fármacos metabolizados por esta isoenzima como la simvastatina o la ciclosporina, incrementando el AUC de esta última tres veces y media su valor original. Con respecto a los inductores no existen estudios. Los pacientes que requieran anticoagulación deben recibir heparina sin fraccionar o heparinas de bajo peso molecular, debido al riesgo de elevación de niveles plasmáticos con los anticoagulantes orales.

Se han descrito el desarrollo de resistencias y el mecanismo propuesto es mediante la sobreexpresión genética de la enzima bcr-abl tirosin quinasa. También se ha estudiado la unión a la alfa 1 glicoproteína ácida que se encontraría aumentada en la fase de crisis blástica y que se uniría al fármaco evitando que actúe (1).

No existen datos de supervivencia ni de mejora de los síntomas relacionados con la enfermedad, sólo de disminución en los niveles de células tumorales: respuesta hematológica y citogenética.

Para su autorización, la FDA ha tenido en cuenta 3 estudios multicéntricos (Tabla II), abiertos, no controlados en pacientes con cromosoma Filadelfia (F+). Se estudió su utilización en la fase crónica de la LMC tras fallar la terapia con interferon alfa (mediana de 14 meses), en la fase acelerada y en la crisis blástica.

La mediana de tiempo hasta respuesta fue de 1 mes y la duración de la respuesta no se ha podido establecer de forma precisa porque el seguimiento de la mayoría de los pacientes fue escaso hasta el análisis intermedio de los datos.

Se está estudiando la sinergia que pueda existir con otros fármacos como Ara-C o interferon, pues sólo un reducido grupo de pacientes podrán beneficiarse de la monoterapia con imatinib, el resto deberá recibir asociaciones para evitar resistencias.

Ha mostrado ser teratogénico en ratas, no existiendo estudios en mujeres embarazadas y se ha encuadrado dentro de la categoría D de la FDA. Su desarrollo ha estado favorecido por incluirse en un programa de fármacos huérfanos. Actualmente se encuentra en fase de registro en la Unión Europea.

Bibliografía

1. Gambacorti-Passerini C, Barni R, le Coutre P, Zucchetti M, Cabrita G, Cleris L et al. "Role of alpha1 acid glycoprotein in the in vivo resistance of human BCR-ABL(+) leukemic cells to the abl inhibitor STI571". *Journal of Natural Cancer Institute* 2000 Oct 18; 92 (20): 1641-50.
2. U.S. Food and Drug Administration. Gleevec® Prescribing information. Center for Drug Evaluation and Research. <<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2001/213351bl.pdf>> (25/06/2001).
3. Gleevec® (Drug Evaluations). DrugDex, Information System, vol 106. Micromedex Healthcare Series.
4. Mauro MJ, Ruker BJ. "STI571: Targeting BCR-ABL as Therapy for CML". *The Oncologist* 2001; 6: 233-238.

RASBURICASA (FASTURTEC®) SANOFI-SYNTHELABO

País de registro: Unión Europea

Fecha: Marzo 2001

Presentación: Viales de 1,5 mg

Tabla II. Ensayos clínicos realizados con Imatinib

	Fase crónica Rescate tras IFN n=532	Fase acelerada n=235	Crisis blástica mieloide n=260
Respuesta hematológica	88%	63%	26%
Respuesta mayor citogenética	49%	21%	13,5%

La rasburicasa es una urato-oxidasa de origen recombinante y, como agente uricolítico, cataliza la oxidación enzimática del ácido úrico en alantoína, que al ser soluble en agua, se elimina por la orina.

Se ha aprobado para el tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia aguda tras quimioterapia citorréductora y poder prevenir la insuficiencia renal aguda que pueden desarrollar estos pacientes con neoplasia hematológica y que presentan una elevada carga tumoral o están en riesgo de lisis tumoral rápida al inicio de la quimioterapia. La terapia estándar hoy en día consiste en alcalinizar la orina, hidratación y alopurinol oral.

La dosis recomendada es de 0,2 mg/kg de peso a administrar en infusión IV durante 30 minutos, una vez al día durante 5-7 días, antes y durante la quimioterapia. No existen datos suficientes para recomendar ciclos múltiples de tratamiento, pues se han detectados anticuerpos anti-rasburicasa.

Presenta una semivida de eliminación de 19 horas y al tratarse de una proteína se prevé que se metabolice por hidrólisis péptica, por lo que las alteraciones de la funcionalidad hepática o renal no deberían influir en su aclaramiento, al igual que tampoco se cree que se una a proteínas plasmáticas. También se ha estudiado la influencia que tendría la acumulación de alantoína por una eventual insuficiencia renal y se ha comprobado que no es una sustancia tóxica para el organismo humano. En niños y adolescentes, el aclaramiento puede incrementarse hasta un 35%.

Al tratarse de una proteína obtenida por ingeniería genética, puede provocar reacciones alérgicas, incluyendo broncoespasmos o reacciones anafilácticas. Se ha observado que en pacientes con déficit de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, al producirse peróxido de hidrógeno en la transformación enzimática de ácido úrico a alantoína, pueden desarrollar un episodio de anemia hemolítica.

Los estudios clínicos han demostrado que la rasburicasa disminuye

los elevados niveles de ácido úrico en este tipo de pacientes. En un estudio (EFC2975) en fase III, aleatorizado, controlado frente a alopurinol, abierto, se trataron a 52 pacientes y se estratificaron en hiperuricémicos (≥ 8 mg/dL) o no. Y a su vez en linfomas o leucemias. Se observó una acción significativamente más rápida de rasburicasa en comparación con alopurinol. A las 4 horas de la primera dosis, se observó una diferencia significativa en la disminución de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico en el grupo de rasburicasa (86%), comparado con el grupo de alopurinol (12,1%).

El tiempo transcurrido hasta la primera confirmación de normalización del ácido úrico en pacientes hiperuricémicos presentó una mediana de 4 horas para rasburicasa y de 24 horas para alopurinol. Este rápido control del ácido úrico en esta población se acompaña de mejoría de la función renal lo que permite una excreción eficaz de la carga sérica de fosfato, evitando un posterior deterioro de la función renal debido a una precipitación calcio/fósforo. Concluye el estudio que la rasburicasa es capaz de normalizar la hiperuricemia en el 95-99% de los pacientes. Actualmente se encuentra en fase de registro en la FDA.

Bibliografía

1. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. European Public Assessment Report of Fasturtec®. <<http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/fasturtec/fasturtec.htm>>. (05/07/2001).
2. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL et al. "A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis". *Blood* 2001 May 15; 97 (10): 2998-3003.
3. Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM, Woods GM, Leverger G, Camitta B et al. "Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma". *Journal of Clinical Oncology* 2001 Feb 1; 19 (3): 697-704.

ALEMTUZUMAB (CAMPATH®) BERLEX LABORATORIES

País de registro: EEUU

Fecha: Mayo 2001

Presentación: Ampollas de 30 mg

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa sobre el receptor CD52. Esta glicoproteína se expresa en la superficie celular de linfocitos B y T, células NK, monocitos y macrófagos, tanto sanas como tumorales. El mecanismo de acción propuesto es la lisis celular dependiente de anticuerpo, tras la unión del alemtuzumab al receptor CD52 de la superficie celular.

Está indicado en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) en pacientes en los que la terapia previa con agentes alquilantes ha dejado de ser efectiva y que además son refractarios a la terapia con fludarabina. Al iniciar la terapia se debe comenzar con un incremento gradual de la dosis durante 3-7 días. Las primeras dosis serán de 3 mg/día en infusiones IV de 2 horas. Cuando el paciente alcance la tolerancia al fármaco, se aumenta a 10 mg/día para posteriormente llegar a los 30 mg/3 veces en semana que se administrará durante 12 semanas.

Presenta una farmacocinética lineal, tanto el AUC como la Cmax varían de forma proporcional a la dosis. Presenta una distribución polifásica y su vida media es aproximadamente de unos 12 días. El tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario es de 6 semanas, aunque su variabilidad interindividual es elevada.

Su autorización se ha basado en 3 ensayos clínicos multicéntricos (Tabla III), abiertos, no comparativos sobre 149 pacientes con LLC-B que habían sido tratados previamente con agentes alquilantes y que además eran refractarios al tratamiento con fludarabina. Se les administró 30 mg/3 veces en semana durante 4-12 semanas o 30 mg/3 veces en semana en ciclos de 8 y 6 semanas. Las tasas de respuesta oscilan entre 21-33% (respuesta parcial más respuesta total). Es importan-

Tabla III. Ensayos clínicos de alemtuzumab

Población	Estudio 1 93	Estudio 2 32	Estudio 3 24
Tasa de respuesta total	33%	21%	29%
Completa	2%	0%	0%
Parcial	31%	21%	29%
Mediana duración respuesta (meses)	7	7	11
Mediana de tiempo hasta respuesta (meses)	2	4	4
Período libre de progresión (meses)	4	5	7

te resaltar que no existen ensayos en los que se evidencie el aumento de supervivencia o la mejora de síntomas relacionados con la enfermedad.

Los efectos adversos son numerosos. Presenta limitación de dosis por toxicidad y por lo que no deben superarse los 30 mg/dosis o los 90 mg/semana. Los efectos adversos derivados de la infusión de alemtuzumab son frecuentes e incluyen hipotensión (15%), fiebre (83%), broncoespasmo (9%), disnea (17%) o rash (30%). Para evitar estos eventos los pacientes deben recibir premedicación con antihistamínicos, paracetamol y corticosteroides además de incrementarse la dosis de forma escalonada. Además los pacientes deben monitorizarse durante la infusión, especialmente los pacientes con medicación antihipertensiva o con enfermedad isquémica coronaria. La toxicidad hematológica también aparece de forma frecuente, puede ser severa y a veces mortal. Caracteriza-

da por aplasia o hipoplasia de médula ósea, pancitopenia, trombocitopenia idiopática autoinmune y anemia hemolítica autoinmune. Casi un 70% de los pacientes necesitaron transfusiones de hemáties.

Pueden aparecer infecciones oportunistas (*Listeria*, *Candida*, *Aspergillus*, *CMV*, *Criptococcus*) hasta en un 43% de los pacientes, en un período de 6 meses tras terapia. Se ha estudiado la profilaxis frente a *Pneumocystis carinii pneumonia* (PCP) y Herpes virus y aunque se produjo una disminución en la tasa de infecciones, se aconseja iniciar esta profilaxis antibiótica junto con el inicio de la terapia y continuarla hasta dos meses después de haber suspendido el tratamiento o hasta que los CD4 superen las 200 células/mL (unos 2 meses). En aquellos pacientes con linfopenia severa es aconsejable que se les infunda una transfusión sanguínea para recuperar los niveles normales antes de iniciar la terapia.

Se deben realizar recuentos semanales de células sanguíneas y plaquetas durante el tratamiento y también determinaciones de CD4 hasta recuperar el nivel de las 200 células/mL. Se han encontrado anticuerpos frente al *campath* en el 2% de los pacientes. Aunque no se han llevado a cabo estudios sobre el feto, al tratarse de inmunoglobulinas G pueden atravesar la barrera placentaria.

Bibliografía

1. U.S. Food and Drug Administration. Campath®, Prescribing Information. Center for Drug Evaluation and Research. <<http://www.fda.gov/cber/label/alemmil050701LB.pdf>>. (20/07/2001).
2. Flynn JM, Byrd JC. "Campath-1H monoclonal antibody therapy". *Current Opinion Oncology* 2000 Nov. 12 (6): 574-81.
3. Dyer MJ. "The role of CAMPATH-1 antibodies in the treatment of lymphoid malignancies". *Seminars in Oncology* 1999 Oct. 26 (5 Suppl 14): 52-7.