

TERAPÉUTICA INTERNACIONAL

P. J. MORENO ÁLVAREZ

Servicio de Farmacia. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia. Cáceres

ENFUVIRTIDA (FUZEON®) LABORATORIO: ROCHE & TRIMERIS

País de registro: EE.UU. y UE.

Fecha: Marzo y Junio de 2003.

Presentación: Viales de 90 mg.

Durante la última década se han investigando varias moléculas activas frente al virus VIH pertenecientes a un nuevo grupo de antirretrovirales denominados inhibidores de la fusión. El primer agente que se ha comercializado de este nuevo grupo es la enfuvirtida (también conocido por T-20). Es un péptido sintético análogo a unas secuencias altamente conservadas (dominio de fusión) de la glicoproteína transmembranal gp41 presente en la envuelta del VIH. El proceso de infección del linfocito por parte del VIH comienza con la unión de la glicoproteína de superficie gp120 al receptor de las células CD4. Esta unión desencadena que la proteína de transmembrana gp41 sufra un cambio conformacional y que el dominio de fusión (HR1 y HR2) sea expulsado hacia la superficie del virión y desencadene el proceso de fusión entre la partícula viral y la célula huésped. Las secuencias HR1 y HR2 forman un dímero imprescindible para llevar a cabo este proceso de fusión. La enfuvirtida altera la estructura terciaria de la gp41 e inhibe el proceso de fusión

al unirse a la secuencia HR1 debido a su semejanza con la secuencia HR2. Este nuevo mecanismo de acción aporta una tercera estrategia a las ya existentes, inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa, ampliando las alternativas en aquellos pacientes que presentan resistencias a los dos grupos comentados anteriormente. Sin embargo la enfuvirtida no está exenta del desarrollo de resistencias como se ha comprobado *in vitro* debido a mutaciones en el punto de unión (secuencia HR1) que pierde afinidad por el fármaco.

La comercialización de enfuvirtida fue aprobada por la FDA mediante la vía acelerada, el pasado mes de marzo, para ser utilizada combinada con otros agentes antirretrovirales en pacientes tratados previamente y con evidencias de replicación del VIH-1 a pesar de estar en tratamiento.

Al tratarse de un péptido, compuesto por 36 aminoácidos, no es factible su administración por vía oral y por tanto se ha optado por la administración subcutánea en dosis de 90 mg dos veces al día ya que su vida media es bastante corta, unas 3,8 horas. La dosis recomendada en pacientes pediátricos (> 6 años) es de 2 mg/kg hasta un máximo de 90 mg. En un principio también se experimentó la vía intravenosa y la subcutánea en infusión continua, demostrando ambas su eficacia, sin embargo su impracticabilidad en la clínica hizo que rápidamente se aban-

donaran. Los datos sobre su farmacocinética son bastante escasos, si bien se sabe que se une en un 92% a proteínas plasmáticas, básicamente a albúmina, y que su volumen de distribución es de 5,5 L. Su naturaleza peptídica hace prever que se metabolice mediante hidrólisis, degradándose en sus aminoácidos correspondientes los cuales se incorporarán a las vías metabólicas endógenas. La concentración requerida para inhibir en un 50% la fusión del VIH a los linfocitos T es de 80 ng/mL. Aunque no es necesario ajuste posológico por sexo o peso, se ha observado una disminución del 20% en el aclaramiento del fármaco en mujeres y en personas de bajo peso.

Cada vial de Fuzeon® contiene un liofilizado de 108 mg de enfuvirtida para finalmente y una vez reconstituido con 1,1 mL de agua estéril, liberar 90 mg del principio activo en 1 mL. La disolución del liofilizado es lenta, puede prolongarse durante 45 minutos. Una vez reconstituido el vial su estabilidad es de 24 horas en frigorífico, por lo que el paciente puede preparar las dos dosis diarias simultáneamente.

El perfil de efectos adversos e interacciones es muy favorable si lo comparamos con el resto de antirretrovirales. El principal efecto adverso es la reacción local que se produce en el lugar de administración y que afecta a casi el total de pacientes que han participado en los ensayos clínicos

(98%) y que se manifiesta con dolor, induración, eritema, nódulos, quistes, y prurito. De ellos el 9% necesitó tratamiento analgésico o vio limitada su actividad diaria. Otros efectos adversos descritos son diarrea, fatiga, dolor de cabeza, neuropatía periférica (8,9%), insomnio (11,3%), depresión (8,6%), mialgia (5%), constipación (3,9%) y pancreatitis (2,4%). También se han descrito reacciones de hipersensibilidad en un porcentaje inferior a un 1% así como incrementos en la incidencia de neumonía bacteriana (4,68/100 hab-año vs 0,61 casos/100 hab-año), aunque de momento no se ha aclarado si este incremento está relacionado con la administración de enfuvirtida.

Los ensayos clínicos pivotaes que han servido de base para su aprobación son el TORO1 y el TORO2 (T-20 vs *Optimizad Regimen Only*). El primero de ellos llevado a cabo en el continente americano y el segundo en Europa y Australia. En ambos estudios, que siguen en marcha, se ha comparado el mejor régimen individual posible para cada paciente en base a análisis genotípicos y fenotípicos del VIH vs dicho régimen más enfuvirtida. Los pacientes debían presentar viremia a pesar de los 3-6 meses de tratamiento previo, resistencia documentada o intolerancia a alguno de los antirretrovirales que actualmente están disponibles en el mercado. Actualmente se disponen de los resultados a las 24 semanas de tratamiento, aunque el *end-point* se encuentra situado a las 48 semanas. Las conclusiones de los resultados intermedios de ambos estudios es que la administración de 90 mg de enfuvirtida junto con el mejor régimen posible inducen una disminución en la carga viral de 1,7 log₁₀ además de duplicar el número de pacientes que alcanzan niveles de ARN-VIH indetectables (mayor probabilidad en los pacientes que recibían 2 o más fármacos en la terapia individualizada de base) (Tabla I).

Actualmente no existen estudios en pacientes *naive* ni tampoco que evalúen la progresión clínica de la infección con este nuevo tratamiento,

Tabla I: Resultados de los estudios pivotaes			
	T20-301 (TORO 1)	T20-302 (TORO 2)	Total
Población	491	504	995
Disminución de carga viral (log ₁₀ copias/mL)	1,69 vs 0,76	1,43 vs 0,65	1,52 vs 0,73
Incremento de CD4+ (células/mm ³)	76 vs 32	65 vs 38	71 vs 35
< 400 copias/mL ARN-VIH	31,7 vs 16,4%	28,4 vs 13,6%	37 vs 16%
< 50 copias/mL ARN-VIH	19,6 vs 7,3%	12,2 vs 5,3%	23 vs 9%
Abandonos por efectos adversos	6,7 vs 4,8%	7,7 vs 1,2%	6 vs 4%

solamente se ha analizado la variación en CD4 y carga viral. Así mismo tampoco existen estudios que evalúen su potencial profiláctico en pacientes de riesgo, lo que dado su mecanismo de acción podría ser bastante útil en el caso de que se mostrara efectivo. Además de los estudios comentados, también existen dos estudios en marcha que están evaluando la eficacia y seguridad de esta terapia en pacientes pediátricos: T20-310 y T20-204.

Como conclusión se puede resaltar que la enfuvirtida aporta como innovación un nuevo mecanismo de acción que salva las reacciones cruzadas de los antirretrovirales existentes hoy en día así como un perfil de efectos adversos e interacciones muy favorable en comparación con los otros grupos; sin embargo en el lado de las desventajas, la forma de administración es un serio problema, máxime cuando precisamente en estas terapias se buscan posologías y formas de administración más cómodas para asegurar la adherencia de los pacientes. Por tanto su lugar en la terapéutica parece reservarse a la terapia de rescate cuando el paciente ha presentado resistencias (o intolerancia) a varios fármacos antirretrovirales (media de 9 fármacos incluyendo inhibidores de la proteasa) pues además algunos estudios apuntan a que los pacientes con enfermedad más avanzada podrían responder mejor a la terapia. Algunos autores, debido a su novedoso mecanismo de acción, apuntan a que en un futuro podría formar parte de los regímenes iniciales en pacientes *naive*, aunque de momento esta posibilidad se descarta en espera de resultados que la avalen.

Bibliografía

1. FDA. Ficha técnica [en línea]: Marzo de 2003 -[citado 9 de junio de 2003]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/0214811bl.pdf>
2. Fuzeon Drug Dex Evaluation [en línea]. Micromedex. Healthcare Series Vol. 116: Junio de 2003 [citado 9 de junio de 2003]. Disponible en: <<http://mdxsefh.gpm.es>>
3. Chen Y, Kilby JM, Saag M. Enfuvirtide. Expert Opinión on Investigational Drugs. 2002;11 (12): 1837-43.
4. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M et al. Enfuvirtide, an HIV-1 Fusion Inhibitor, for Drug-Resistant HIV Infection in North and South America. N Engl J Med. 2003; 348 (22): 475-85.
5. Lazzarin A, Clotet B, Coupen D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patient infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. N Engl J Med 2003; 348 (22): 2186-95.

GEFITINIB (IRESSA®) LABORATORIO: ASTRA ZENECA

País de registro: EE.UU.

Fecha: Febrero de 2003.

Presentación: Cápsulas de 250 mg.

El gefitinib es una nueva molécula antitumoral con estructura de 4-anilino-quinazolina y primer representante de una nueva familia de moléculas denominadas inhibidores de la actividad tirosin kinasa asociada al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Desde hace tiempo se conoce que la activación de este receptor está implicada en varios procesos importantes del ciclo celular y que su sobreexpresión se asocia al desarrollo tumoral

favoreciendo procesos como la proliferación celular, la inhibición de la apoptosis o la angiogénesis. Todo ello es debido a la actividad tirosin kinasa de dicho receptor, que al autofosforilarse desencadena una cascada de señales químicas que activan los procesos antes mencionados. El EGFR forma parte de una familia de receptores, estrechamente emparentados entre sí, también conocidos como receptores erbB, entre los que encontramos el HER-2 (sobrexpresado en algunos tumores de mama). Durante los últimos años se viene investigando el potencial de sustancias que bloqueen la actividad tirosin quinasa de los EGFR pues esta diana se ha mostrado efectiva en la detención de la progresión tumoral al detener el ciclo celular e inducir la apoptosis. Dos son las alternativas que se investigan hoy en día, por un lado los inhibidores de la tirosin kinasa asociada a EFGR y por otro lado los anticuerpos monoclonales frente al EFGR (p. e. cituximab).

La sobreexpresión del EGFR en algunos tumores sólidos como el cáncer de pulmón no microcítico (40-80%), próstata o mama suele estar asociado a estadios avanzados de la enfermedad y ser indicativo de mal pronóstico (resistencia a radioterapia y quimioterapia). El mecanismo de acción de gefitinib no está completamente dilucidado, si bien se conoce que inhibe de forma competitiva la autofosforilación del dominio intracelular tirosin kinasa del EGFR, al competir con el ATP por el dominio catalítico intracelular, bloqueando la señal de transducción y deteniendo el ciclo celular en la fase G1. También se sabe que actúa sobre otras tirosin kinasas, aunque con bastante menor actividad, entre ellas sobre la del HER2 y otros receptores similares. Sin embargo algunos autores apuntan que no tiene que ser el único mecanismo de acción pues se ha constatado buenas respuestas en combinación con otros antineoplásicos en tumores que no sobreexpresaban el EFGR. Además de ser activo sobre

el cáncer de pulmón (indicación aprobada) se ha comprobado la sinergia que se produce cuando se administra conjuntamente con trastuzumab en el cáncer de mama que sobreexpresa HER2 y GEFR conjuntamente (tumores de peor pronóstico). El gefitinib parece ser efectivo en otros tipos de tumores que sobreexpresen el EFGR: mama, ovárico, prostático y otros como cabeza y cuello, glioblastoma, o carcinoma renal.

El gefitinib ha sido aprobado recientemente por la FDA (y hace algo más de tiempo en Japón) para el tratamiento como monoterapia del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastático tras recaída y habiéndose administrado regímenes a base de derivados del platino y docetaxel.

La dosis recomendada es de 250 mg/día por vía oral, pues los estudios han demostrado que dosis mayores no incrementan el porcentaje de respuesta y si la toxicidad. Su biodisponibilidad es del 60% y su velocidad de absorción bastante lenta. Presenta un elevado volumen de distribución (1.400 L) y se une en un 90% a proteínas plasmáticas. Se metaboliza de forma intensa a nivel hepático con la intervención de la enzima CYP3A4, para ser excretado posteriormente casi exclusivamente por vía biliar en heces (86%). La presencia de metástasis hepáticas aumenta los niveles de enzimas hepáticas, sin embargo se ha observado que no alteran el perfil farmacocinético del fármaco. Su semivida de eliminación es de 48 horas.

Presenta una tolerabilidad muy aceptable comparado con otros antineoplásicos, como efecto adverso dosis-limitante destaca la diarrea (48%), pudiendo aparecer también alteraciones dermatológicas como *rash* (44%) en forma de lesiones pustulosas localizadas en cara y torso superior. Sólo el 2% de los pacientes tuvieron que abandonar la terapia como consecuencia de los efectos adversos. Otros efectos adversos que se presentan de forma mucho más infrecuente son: edema periférico, ambliopía o ulceración

bucal. También se han registrado casos de enfermedad pulmonar intersticial (neumonía intersticial, neumonitis y alveolitis) en el 1% de los pacientes tratados, un tercio de los cuales tuvo un desenlace fatal. La presencia de fibrosis pulmonar idiopática es un factor de riesgo para que el cuadro tenga un desenlace fatal. Además se han registrado elevaciones en el INR y episodios de sangrado en pacientes que estaban en tratamiento con warfarina. Por último se han descrito algunos casos de dolor ocular y ulceración corneal, pancreatitis, isquemia o hemorragia ocular, necrosis epidérmica tóxica así como angioedema.

La administración de gefitinib también se ha asociado con la elevación de enzimas hepáticas por lo que se aconseja una monitorización periódica de la función hepática. Así mismo, su metabolización por la enzima CYP3A4 lo convierte en candidato a interacciones con inductores e inhibidores de dicha enzima; la rifampicina puede reducir el área bajo la curva (AUC) hasta un 85%, así como la fenitoína o la administración conjunta de ranitidina y bicarbonato que pueden reducir el AUC un 44%; para compensar la disminución de niveles plasmáticos se puede incrementar la dosis hasta los 500 mg. El itraconazol por el contrario puede incrementar el AUC un 88% así como el ketoconazol.

En un EC que incluyó 216 pacientes y de los que se evaluaron 142, se estudiaron las dosis de 250 y 500 mg. en tercera línea de terapia. En el estudio se incluyeron pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado y que habían recaído tras recibir al menos dos regímenes de quimioterapia que hubieran incluido un derivado del platino y docetaxel. La tasa de respuesta global para ambas dosis fue del 10,6% (IC95%: 6-16,8%). Así mismo se descubrió que los porcentajes de respuesta variaban de forma considerable entre subgrupos de pacientes: 5,1 vs 17,5% entre hombres y mujeres o 4,6 vs 29,4% entre fumadores y no fumadores (Tabla II).

En otros 2 EC (*Intact 1* e *Intact 2*)

Tabla II. Resultados del EC con gefitinib

	Gefitinib 250 mg N = 66	Gefitinib 500 mg N = 76	Combinado N = 142
% respuesta objetiva (IC 95%)	13,6 (6,4-24,3)	7,9 (3,0-16,4)	10,6 (6,0-16,8)
Duración de la respuesta (intervalo)	8,9 (4,6-18,6)	4,5 (4,4-7,6)	7,0 (4,4-18,6)

se analizó su papel como primera línea de terapia en pacientes *naïve*, en los que participaron 1.093 y 1.037 pacientes respectivamente y a los que se le administró 250, 500 mg o placebo en combinación con gemcitabina + cisplatino o carboplatino + paclitaxel (6 ciclos). Sin embargo el grupo que recibió gefitinib no mostró ningún incremento, ni siquiera una mayor tendencia, en la respuesta tumoral, tiempo hasta progresión o supervivencia global.

Como principales ventajas del fármaco cabe destacar su cómoda vía de administración y su perfil de efectos adversos bastante favorable, destacando la falta de toxicidad sobre médula ósea (y alopecia) que permite cronificar la terapia (al suspenderla se producen recaídas), si bien las tasas de respuestas obtenidas hasta ahora no han sido muy alentadoras. Por otra parte futuros estudios dilucidarán el papel que tenga que desempeñar como primera línea de terapia así como en otros tipos de cáncer. Por último y conforme se vayan realizando los estudios pertinentes, se conocerá el potencial de utilización del gefitinib en varios tipos de cánceres en los que los resultados preliminares obtenidos hasta ahora son bastante satisfactorios.

Bibliografía

1. Ficha técnica [en línea]: Febrero de 2003 - [citado 15 de junio de 2003]. Disponible en: <<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/0213991bl.pdf>>.
2. Iressa. Drug Dex Evaluation [en línea]. Micromedex. Healthcare Series Vol. 116: Junio de 2003 [citado 15 de junio de 2003]. Disponible en: <<http://mdxsefh.gpm.es>>.
3. Herbst R. ZD1839: targeting the epidermal growth factor receptor in cancer therapy. Expert Opin. in Investig. Drugs 2002; 11 (6): 837-49.
4. Ciardiello F. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. Clinical Cancer Research 2001; 7 (10): 2958-70.

BORTEZOMIB (VELCADE®) LABORATORIO: MILLENIUM PHARMACEUTICALS INC

País de registro: EE.UU.

Fecha: Mayo de 2003.

Presentación: Viales de 3,5 mg.

El bortezomib es un nuevo agente antineoplásico de naturaleza proteica que actúa sobre el proteosoma 26S, proteasa multicatalítica presente en todas las células eucariotas, provocando una inhibición reversible y dosis-dependiente. Este complejo proteico ha ido adquiriendo protagonismo como diana terapéutica al observarse que es el principal responsable de la degradación proteica intracelular y por tanto es un elemento esencial en el mantenimiento de la homeostasis celular. Aproximadamente el 80% de las proteínas intracelulares son degradadas por esta vía, previa conjugación con la ubiquitina para ser reconocidas por dicho complejo, incluyendo proteínas vitales para el desarrollo de proceso tumorales: ciclinas, supresores tumorales como el p53 o el p27, etc. La degradación de las proteínas intracelulares es necesaria para mantener la homeostasis intracelular y por tanto una correcta división mitótica así como progresión del ciclo celular. La desregulación de este proceso conduce a un estado de estabilización celular que induce la apoptosis. Por tanto, las sustancias inhibidoras de este importante complejo tienen capacidad de retrasar el crecimiento tumoral. Así mismo se ha observado que las células tumorales con elevada tasa de replicación son más sensibles que las células normales. Por otro lado este fármaco ha mostrado la dificultad que opone para desarrollar resistencias frente al mismo, según los tests *in vitro* realizados, ya que es un débil sustrato de las enzimas que expulsan los fármacos del interior celular.

Recientemente la FDA ha aprobado su comercialización para refractario-recidivante el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que hayan recibido dos esquemas de tratamiento como mínimo y que se encuentren en progresión tras la administración del último esquema.

Los datos disponibles sobre la farmacocinética de este fármaco cuando se administra como agente único son bastantes escasos, sin bien la dosis óptima se ha establecido en 1,3 mg/m² administrados en forma de bolo IV dos veces en semana durante dos semanas consecutivas, para posteriormente dejar un periodo de 10 días de descanso (ciclos de 21 días). Presenta un elevado volumen de distribución, aproximadamente unos 500 L, así como su rápido aclaramiento plasmático; a los 15 minutos de su administración el 90% de la dosis ha sido retirada del torrente sanguíneo. Su semivida de eliminación oscila entre las 9-15 horas, se une en un 85% a proteínas plasmáticas y es metabolizado principalmente en los microsomas hepáticos mediante la participación de diferentes isoenzimas del complejo P450, por lo que se recomienda monitorizar la posible toxicidad que pudiera aparecer en casos de insuficiencia hepática. Los ensayos en primates pusieron de manifiesto que la administración del doble de la dosis habitual podían tener un desenlace fatal en 12-14 horas debido a la toxicidad cardíaca (hipotensión y bradicardia). Con respecto a la administración crónica, la neurotoxicidad, la trombocitopenia y la anemia parecen ser los efectos adversos más limitantes.

La neuropatía periférica (37%), fundamentalmente sensorial, es uno de los efectos adversos asociados a este fármaco, aunque se ha observado que los pacientes con síntomas previos se ven afectados en un mayor porcentaje, incluso algunos pueden requerir ajuste de dosis por toxicidad. Un 70% de los pacientes que desarrollan neuropatía periférica había recibido previamente agentes neurotóxicos (talidomida o taxanos) y un 80% de estos pacientes mostraban signos y/o síntomas de neuropatía periférica en el momento de ser incluido en el ensayo; un 6% los

pacientes que tuvieron que abandonar la terapia. Es importante tener precaución con el uso de fármacos asociados a la aparición de neuropatía periférica: amiodarona, isoniazida, estatinas o antivirales. La trombocitopenia (43%) es otro de los efectos adversos asociados a este fármaco, más frecuente en los primeros ciclos, que en determinadas ocasiones requiere retrasar la administración del fármaco. Se han descrito algunos casos de hemorragia gastrointestinal y cerebral asociada a trombocitopenia. Por otro lado el efecto adverso más frecuente es la debilidad o astenia (65%), seguido de náuseas (64%) y diarrea (51%). El 14% de los pacientes experimentaron al menos un episodio de toxicidad de grado 4 siendo la trombocitopenia y la anemia los más implicados. El 50% de los pacientes padecieron al menos un efecto adverso grave, siendo la pirexia (7%), la neumonía (7%) o la diarrea (5%) los más frecuentemente implicados. El 18% de los pacientes tuvieron que abandonar la terapia debido a los efectos adversos, principalmente neuropatía y trombocitopenia.

Por otra parte un caso de insuficiencia cardiopulmonar y otro caso de insuficiencia respiratoria que tuvieron un desenlace fatal, fueron considerados por los investigadores como posiblemente relacionados con el fármaco. La hipotensión se presenta en el 12% de los pacientes y de ellos la mitad presentaban hipertensión en el inicio de la terapia. En el caso de estar en tratamiento con antihipertensivos a veces será necesario ajustar las dosis para evitar la aparición de hipotensión. Se debe guardar precaución en pacientes con mielosupresión de leve a moderada pues se puede producir una exacerbación de la trombocitopenia así como en pacientes con alteraciones electrolíticas, fundamentalmente hipokalemia o hiponatremia, los cuales deben norma-

lizar sus niveles antes de comenzar la terapia. En el caso de que se tenga que posponer la terapia por toxicidad de grado 3 no hematológica o toxicidad hematológica de grado 4 se debe reiniciar la terapia con una reducción de dosis del 25%.

El bortezomib es un débil inhibidor de las isoenzimas P450 por lo que no es probable que interaccione con fármacos a este nivel. También se han descrito episodios de hipo e hiperglucemia en diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales, por lo que se debe monitorizar estrechamente los niveles de glucosa.

Con respecto a los ensayos clínicos realizados, el más importante realizado hasta ahora estudió la administración de bortezomib, 1,3 mg/m² dos veces en semana durante 2 semanas en ciclos de 21 días, sobre 202 pacientes en un solo brazo. Los pacientes incluidos habían recibido un mínimo de 2 terapias previas (media de 6) y en el momento de ser incluidos el mieloma se encontraban en progresión. Se administraron una media de 6 ciclos con un máximo de 8 y un 33% de los pacientes sufrieron reducción de dosis debido a efectos adversos. El tiempo medio de respuesta fue de 38 días y la supervivencia media de 16 meses (Tabla III).

Aunque no se encontraron diferencias en función del tipo de esquemas previos, si se observó que la presencia de más de un 50% de células plasmáticas o citogenética anormal en la médula ósea, estaba asociada a una pobre respuesta. En otro estudio más pequeño del tipo dosis-respuesta, sobre 54 pacientes con mieloma múltiple se asignaron los pacientes a dos brazos de tratamiento: 1 mg/m² vs 1,3 mg/m² dos veces en semana en ciclos de 3 semanas. Las respuestas totales fueron de un 30% en el primer grupo de dosis más baja y 38% en el segun-

Tabla III. Resultados de EC con bortezomib

N = 188	%	IC 95%
Respuesta total	27,7%	(21-35)
Respuesta completa	2,7%	1-6
Respuesta parcial	25%	19-32
Remisiones clínicas	17,6%	12-24

do grupo. Por último otro estudio en fase II sobre 78 pacientes evaluó el bortezomib en el esquema comentado y se obtuvieron un 39% de respuestas completas, 9% de respuestas menores y un 30% de estabilizaciones. El tiempo medio hasta progresión de la enfermedad fue de 6,2 meses.

Actualmente se encuentra en investigación para el tratamiento de tumores hematológicos y tumores de tejidos sólidos (leucemia linfocítica crónica, cáncer de próstata, cáncer pancreático o cáncer de colon entre otros). También ha mostrado su actividad antiVIH y en enfermedades inmunológicas/inflamatorias como artritis, asma o esclerosis múltiple. Por tanto su lugar en la terapéutica se reserva actualmente a la tercera línea de terapia para el mieloma múltiple recidivante-refractario a melfalan, ciclofosfamida, interferon alfa 2b o talidomida.

Bibliografía

1. FDA. Ficha técnica [en línea]; Mayo de 2003 -[citado 22 de junio de 2003]. Disponible en: <<http://www.fda.gov/cder/foi/label/0216021bl.pdf>>
2. Velcade Drug Dex Evaluation [en línea]. Micromedex Healthcare Series Vol. 116: Junio de 2003 [citado 22 de junio de 2003]. Disponible en: <<http://mdxsefh.gpm.es>>.
3. Adams J. Development of the proteasome inhibitors PS-341. The Oncologist 2002; 7: 9-16.
4. Richardson P, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. NEJM 2003; 348 (26): 2609-17.