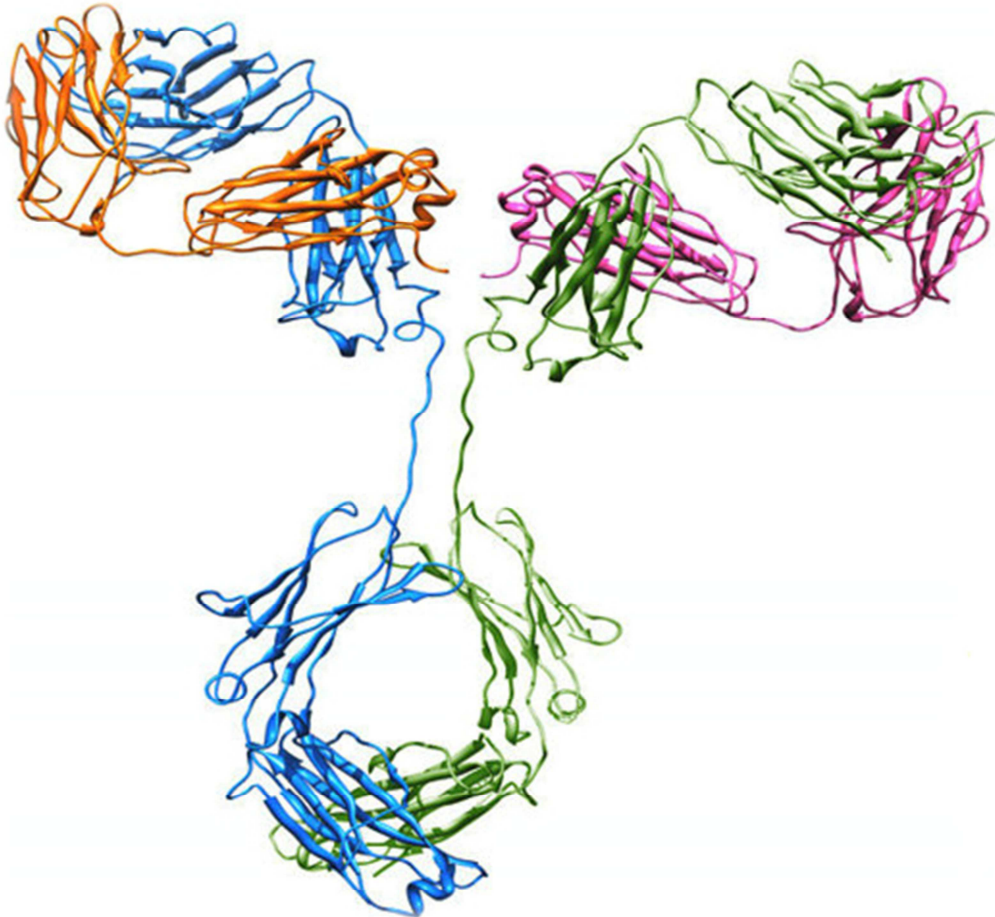


NIVOLUMAB Y PEMBROLIZUMAB PARA EL LINFOMA DE HODGKIN, PROMETEDORES RESULTADOS



Representación tridimensional de un anticuerpo monoclonal con estructura IgG. Las regiones en color azul y verde representan cadenas pesadas, mientras las regiones de color naranja y malva son las cadenas ligeras.

Dos trabajos, [uno de ellos publicado en *The New England Journal of Medicine*](#) han dado cuenta de los excelentes resultados logrados con dos [anticuerpos monoclonales](#) pertenecientes a un nuevo grupo de fármacos anticancerosos. La innovadora estrategia farmacológica se fundamenta en desbloquear la inhibición que muchos procesos cancerosos causan sobre el sistema inmunitario del enfermo. En los dos trabajos mencionados se evaluaron pacientes con [linfoma de Hodgkin](#) que habían fracasado con los tratamientos habituales. Cuando se les prescribieron estos novedosos medicamentos, se produjo la

implosión de los tumores en casi la mitad de los pacientes. [Los *linfomas de Hodgkin* se definen como tales por la presencia de células *Reed Sternberg*]. Estos medicamentos ya habían mostrado excelentes resultados en el tratamiento de varios tumores sólidos, sobre todo [melanoma](#) y [cánceres renales](#). Los fármacos de este nuevo grupo son conocidos como «[inhibidores del receptor PD-1](#)». El nuevo estudio amplía su eficacia a tumores no-sólidos, esto es, tumores hematológicos y aquellos que involucran diversas estirpes celulares derivadas de células madre de la médula ósea.

[Nivolumab](#), desarrollado por [Bristol Myers Squibb](#), mostró eficacia del 87%, consiguiéndose una mejoría muy estimable del proceso tumoral en 20 de los 23 pacientes con *linfoma de Hodgkin* que participaron en el estudio. La resolución completa de los tumores se produjo en 4 de los 23 pacientes (17%).

[Pembrolizumab](#), de [Merck](#), logró la [resolución del proceso canceroso en el 66% de un total de 29 pacientes estudiados](#); lográndose la total desaparición del tumor en el 21% de los casos.

Ambos ensayos clínicos fueron fase 1, esto es, se diseñaron para valorar la seguridad de los fármacos. Es prematuro inferir una estimación de su eficacia a largo plazo, y todavía más, de su efecto sobre la supervivencia de los pacientes. Los resultados se han hecho públicos durante la reunión anual de la [American Society of Haematology](#), que se ha celebrado en *San Francisco, California*, Estados Unidos. El estudio con *Nivolumab* se ha publicado [online en The New England Journal of Medicine](#).

Según datos de la [American Cancer Society](#), dependiente del [National Cancer Institute](#), cada año se presentan en Estados Unidos 9.200 casos de *linfoma de Hodgkin*, falleciendo unas 1.200 personas por esta causa, la mayoría adultos jóvenes. La prevalencia de *linfoma de Hodgkin* en sociedades desarrolladas es de 2,7 por cada 100.000 personas, con una mortalidad (extrapolación de la información 2009 a 2011) estimada en 0,4 por cada 100.000 personas.

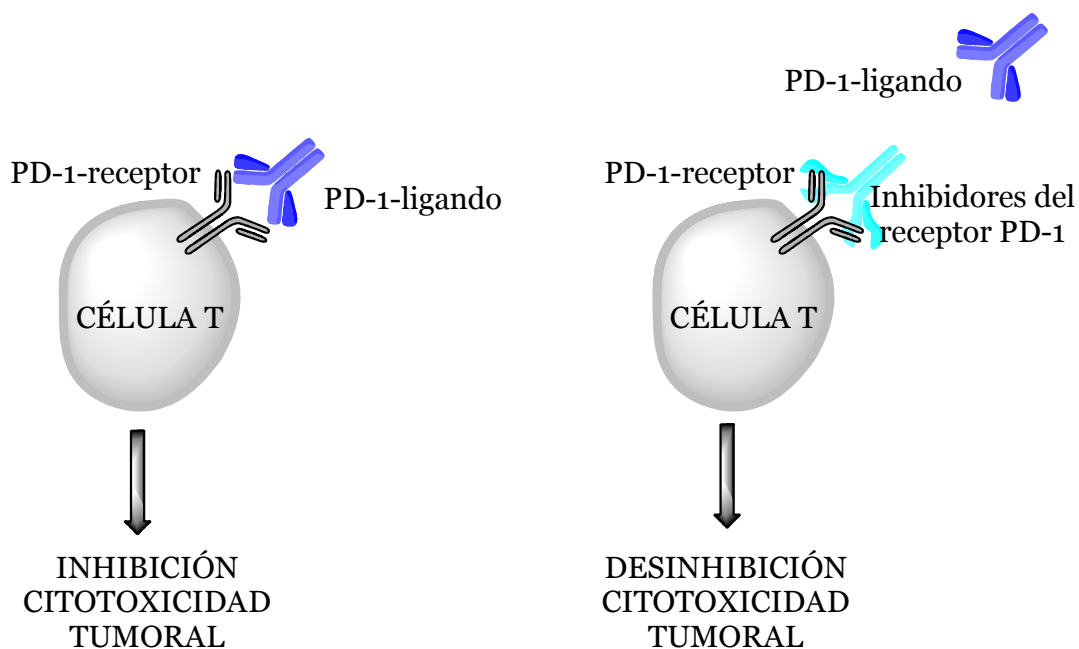
Aun cuando los tratamientos habituales son bastante eficaces, alrededor de un 30% de los casos, bien son refractarios a los tratamientos actualmente disponibles o sufren recaídas tras una evolución inicialmente favorable.

[Philippe Armand](#), del [Dana-Farber Cancer Institute](#), presentó los resultados del estudio con *Nivolumab*, mientras [Craig H. Moskowitz](#), del [Memorial Sloan](#)

[Kettering Cancer Center](#), presentó el ensayo con *Pembrolizumab*. Los resultados, aunque preliminares, son esperanzadores para pacientes que han agotado otras alternativas de tratamiento, como [quimioterapia](#), trasplante de médula ósea, o el relativamente nuevo medicamento [Adcetris®](#) ([Brentuximab vedotin](#)) de [Seattle Genetics](#).

No se sabe durante cuánto tiempo se mantendrá la mejoría observada. En el [estudio con Nivolumab](#), no se observó progresión de la enfermedad durante el semestre posterior al tratamiento en el 86% de los pacientes.

La *yatrogenia* de ambos fármacos es importante. Entre otros efectos adversos, tanto *Nivolumab* como *Pembrolizumab* pueden causar inflamación del páncreas, pulmón y/o colon. No obstante la incidencia de estos graves efectos adversos es muy baja.



Nivolumab y *Pembrolizumab* bloquean la acción del receptor PD-1 (PD, de *Programmed Death*). La activación de este receptor, tras la unión de un ligando específico (PD-1-L), activan rutas de señalización celular que inhiben la citotoxicidad de las células T (ver esquema adjunto). Así pues, el bloqueo farmacológico de este receptor impide la unión del ligando, “liberando” al sistema inmunitario que puede, de esta guisa, actuar contra las células malignas.

La elección del *linfoma de Hodgkin* tuvo que ver con el hecho de que las células neoplásicas tipo *Hodgkin* muestran una mutación genética (9p24.1) que da lugar a la masiva producción de las moléculas ligando del receptor PD-1. [La mutación 9p24.1 activa las [rutas de señalización celular](#) JAK (*JANus Kinase*) y STAT (*Signal Transduction Activation Transcription*) que determinan un aumento de la síntesis del ligando del receptor PD-1].

En la conferencia donde se han dado a conocer los resultados con *Nivolumab*, se ha notificado que este medicamento da lugar al colapso de los [linfomas no-Hodgkin](#) en aproximadamente el 30% de los pacientes. [Los *linfomas no-Hodgkin* son de dos tipos: «agresivos» (de crecimiento rápido) e «indolentes» (de lenta progresión)].

[Pembrolizumab](#), registrado por *Merck* como *Keytruda*® [fue aprobado por la Food and Drug Administration](#) (F.D.A.) norteamericana el 4 de septiembre (2014) como tratamiento del [melanoma metastásico](#). [El laboratorio *Merck* es denominado fuera de Estados Unidos *Merck Sharp & Dohme*].

Cuando se redacta este artículo (diciembre 2014), *Nivolumab* (inmunoglobulina IgG₄) solo está autorizado en Japón, registrado por *Bristol Myers Squibb* con el nombre de [Opdivo](#)®, [con la indicación del tratamiento del melanoma](#). El laboratorio (*Bristol Myers Squibb*) ha solicitado su autorización a la F.D.A. norteamericana, estando pendiente de resolución.

Zaragoza, 9 de diciembre de 2014

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza