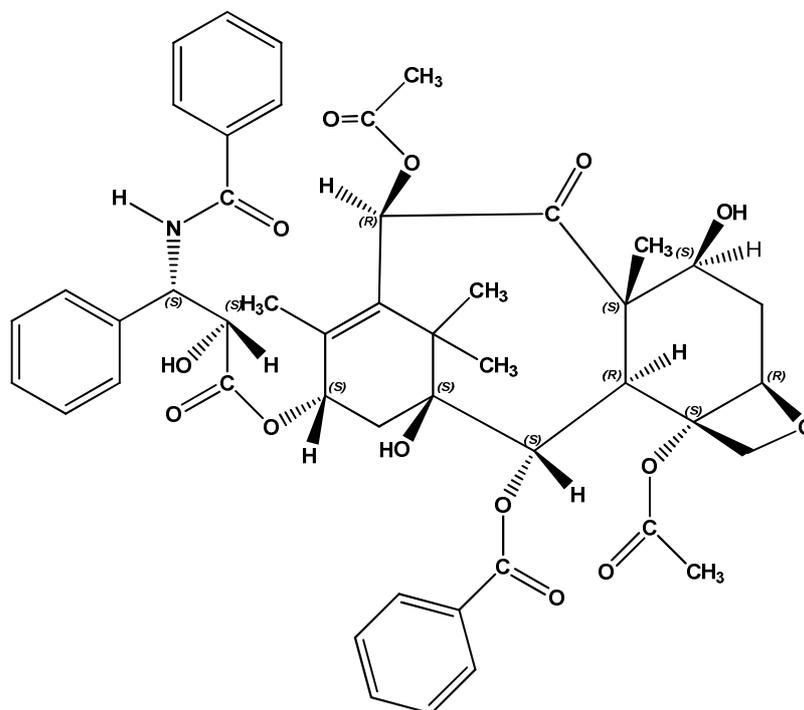


ABRAXANE® (PACLITAXEL ALBÚMINA) PROLONGA LA VIDA DE PACIENTES CON CÁNCER PANCREÁTICO AVANZADO

El fármaco [Abraxane®](#) ([Paclitaxel albúmina](#)), de la Compañía Farmacéutica Biotecnológica [Celgene](#), aumenta la esperanza de vida de los pacientes con [cáncer pancreático](#) avanzado, una de las neoplasias de más difícil tratamiento, un promedio de dos meses. Los resultados publicados han decepcionado a los investigadores que tenían puestas sus esperanzas en esta relativamente novedosa formulación de [Paclitaxel](#), pues [ya estaba autorizada para el tratamiento de otras neoplasias como el adenocarcinoma mamario](#).

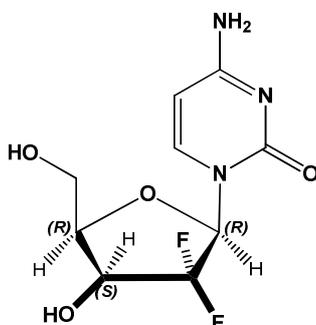


PACLITAXEL (TAXOL®)
C₄₇H₅₁NO₁₄ (853,91g/mol)

Según el Dr. [Wang-Gillam](#) cualquier progreso es bienvenido cuando nos enfrentamos al [cáncer pancreático](#) metastásico, que desafía prácticamente todos los tratamientos; y en el que la esperanza de vida desde el diagnóstico no suele superar el semestre.

Los carcinomas de páncreas son la cuarta causa más común de fallecimientos por cáncer, igualando a las muertes por [carcinoma mamario](#), con una prevalencia muy superior. En Estados Unidos se diagnostican cada año alrededor de 45.000 nuevos casos de cáncer de páncreas y aproximadamente 230.000 casos de cáncer de mama.

La elevada malignidad del cáncer de páncreas y su mortalidad es una de las causas que la palabra cáncer mantenga su estigma. *Abraxane*®, así como otro tratamiento que combina cuatro principios activos (véase más adelante), mantienen viva la esperanza de lograr algún tratamiento capaz de modificar positivamente el curso del carcinoma pancreático.



GEMCITABINA
4-Amino-1-((2R,4S,5R)-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-hidroximetil)tetrahidrofuranil-2-il)pirimidin-2(1H)-ona
C₉H₁₁F₂N₃O₄
263,20g/mol

En el estudio clínico llevado a cabo por *Celgene*, los pacientes (861) tratados con *Abraxane*® y *Gemcitabina* (fármaco estándar para el cáncer pancreático) tuvieron una supervivencia de 8,5 meses, mientras que la supervivencia fue de 6,7 meses (valor promedio) en aquellos pacientes que fueron tratados con *Gemcitabina* en régimen de monoterapia.

Al cabo de un año de tratamiento, el 35% de los pacientes que fueron tratados con *Abraxane*® + *Gemcitabina*) continuaban vivos; y solo un 22% de los que fueron tratados solo con *Gemcitabina*. Transcurridos dos años desde el inicio del ensayo, los porcentajes de pacientes que seguían vivos era del 9% (grupo tratado con *Abraxane*® + *Gemcitabina*) versus 4% en el grupo tratado solo con *Gemcitabina*.

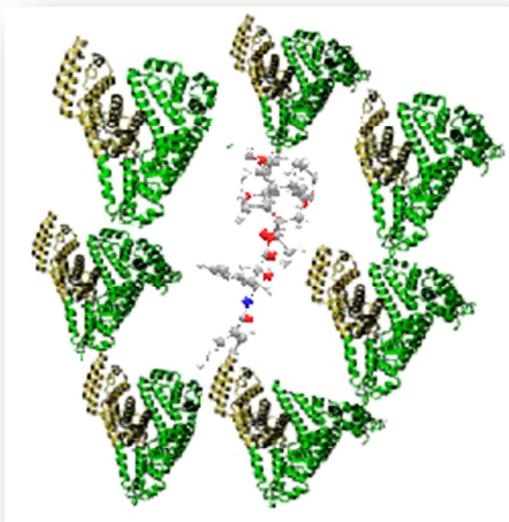
El ensayo clínico ha sido presentado conjuntamente por *Celgene* y [American Society of Clinical Oncology](#), durante una reunión científica dentro del [Gastrointestinal Cancers Symposium](#), desarrollado en *San Francisco, California*, Estados Unidos durante este mes de enero (2013).

Los resultados estuvieron con concordancia con las expectativas de los investigadores, de acuerdo a una reciente encuesta realizada por [ISI Group](#) (*International Strategy and Investment Group*).

Abraxane® es una novedosa formulación de clásico fármaco antineoplásico *Paclitaxel* (*Taxol*®). En esta vanguardista formulación (*Abraxane*®), *Paclitaxel* está enlazado a la **Dr. José Manuel López Tricas**
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria. Zaragoza.

albúmina. Este diseño galénico hace posible una mayor liberación del *Paclitaxel* (el principio activo antitumoral) en el tejido neoplásico, disminuyendo la dosis requerida y, consecuentemente, los numerosos e importantes efectos adversos del medicamento.

La galénica de *Abraxane*® pertenece a lo que se denominan “tercera generación de nanovectores”, siendo las dos “primeras generaciones” los liposomas (vectores inespecíficos) y los nanovectores que se dirigen contra moléculas específicas del tumor, respectivamente.



Paclitaxel-Albúmina (ABI-007) registrado como *Abraxane*® se ha diseñado para actuar en varias fases. Se trata de micropartículas de sílica mesoporosa biodegradables que circulan en suspensión en la sangre. En una primera fase, las partículas se adhieren al endotelio patológico (endotelio del tejido tumoral) siguiendo un diseño matemático (características físico-químicas y geométricas [tamaño y forma]); en una segunda fase las partículas, bien solas o agrupadas, se mueven a través del material

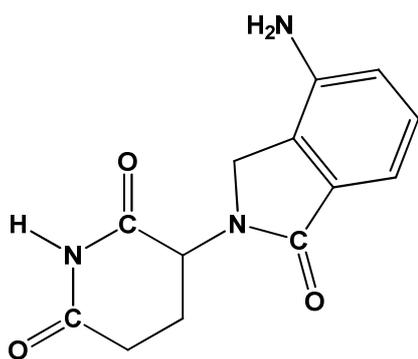
mesoporoso de la masa tumoral; y en la tercera fase, las partículas finales, mucho más pequeñas, (<20nm) difunden en los espacios entre células endoteliales adyacentes.

La formulación de *Paclitaxel* con *Albúmina* tiene su justificación. La *Albúmina* tiene una serie de características que la convierten en un excelente vehículo para medicamentos en oncología: es un transportador natural para moléculas hidrófobas endógenas (hormonas, vitaminas y otras moléculas liposolubles); y su unión a estas moléculas es laxa, no covalente. Además, la *Albúmina* contribuye a la transcitosis endotelial de proteínas (unidas o no a la *Albúmina*) mediante su adhesión a una glucoproteína de superficie celular denominada *gp60* (gp, de glucoproteína; 60 de su peso molecular expresado en quilodaltons). La *glucoproteína gp60* se enlaza a la *caveolina-1* (una proteína intracelular) con la formación subsiguiente de vesículas transcióticas (caveolas). De este modo se facilita la entrada del *Paclitaxel* en las células tumorales donde ejerce su acción: estimular el ensamblaje de los microtúbulos celulares. Los

microtúbulos aislados se mantienen en equilibrio dinámico con su conformación dimérica. Son fundamentales para el diseño del huso mitótico que hace posible la migración de los cromosomas duplicados durante la mitosis. Pero también son trascendentes para la organización de los orgánulos sub-celulares.

Paclitaxel es un potente inductor del ensamblaje, pues ejerce su acción incluso bajo ambientes celulares que estimulan su disociación en monómeros (elevada concentración intracelular de Ca^{+2} , incremento de los niveles de GTP). *Paclitaxel* detiene el ciclo celular en las fases G_2 y M, inhibiendo la división.

Otra proteína, *Osteonectina* (también conocida por el acrónimo **SPARC** [*Secreted Protein Acid Rich in Cystein*]), con elevada homología con gp60, tiene afinidad de unión con la *Albúmina*. Tanto la *Osteonectina* como la *Caveolina-1* abundan en algunos neoplasmas, sobre todo de pulmón, mama y próstata. Esta observación explica por qué la *Albúmina* se acumula en algunos tumores, facilitando de ese modo la acumulación de medicamentos unidos a ella.



LENALIDOMIDA (REVLIMID®)
3-(4-Amino-1-oxoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona
 $C_{13}H_{13}N_3O_3$
259,26g/mol

del [mieloma múltiple](#).

Abraxane® fue [aprobado para el tratamiento del cáncer de mama en el año 2005](#); y para el [tratamiento del cáncer pulmonar de células no-pequeñas](#), en octubre del año 2012. Las ventas de *Abraxane*® durante los primeros nueve meses del año 2012 fueron de 320 millones de dólares, un pequeño porcentaje de las ganancias de *Celgene* durante ese período, estimadas en 4,1 billones de dólares, debidas en gran parte al fármaco [Revlimid](#)® (*Lenalidomida*) para el tratamiento

Abraxane® fue desarrollado por [Abraxis BioScience](#), que *Celgene* había adquirido en el año 2010 por 2,9 billones de dólares. En el acuerdo, los accionistas de *Abraxis* recibieron el compromiso de una liquidación de beneficios adicional si *Abraxane*® conseguía ser autorizado para el tratamiento del cáncer pancreático, como así ha sucedido.

Una importante traba para el futuro de *Abraxane*® en el tratamiento paliativo del carcinoma pancreático avanzado (metastásico) es que el promedio de supervivencia se incrementa casi tres meses menos que el logrado por **FOLFIRINOX**, un acrónimo para

designar el tratamiento con cuatro medicamentos: **FOL** (*Leucovorin cálcico* [derivado del ácido **FOL**ínico], **F** (*Fluorouracilo*), **IRIN** (*IRIN*otecan) y **OX** (*OX*aliplatin).

Un [ensayo clínico publicado en el año 2011](#) mostraba que los pacientes con cáncer de páncreas tratados con FOLFIRINOX tenían una supervivencia de 11,1 meses (valor promedio) en relación con la supervivencia conseguida con *Gemcitabina* en régimen de monoterapia (6,8 meses).

No se han realizado (enero 2013) estudios clínicos comparativos entre *Abraxane*® y FOLFIRINOX. Por lo tanto, la decisión de tratar a los pacientes con una u otra alternativa ha de establecerse en base a resultados donde cada opción se dirime frente a *Gemcitabina*, un tratamiento clásico del carcinoma pancreático.

Según *Celgene*, *Abraxane*® tendrá un coste mensual de entre \$6000 y \$8000 para el tratamiento del cáncer de páncreas metastásico. Este coste es superior a la alternativa FOLFIRINOX. Sin embargo, FOLFIRINOX tiene peor tolerancia y exige que el paciente porte una bomba de infusión.

En palabras del Dr. [Neal J. Meropol](#), responsable de Hematología y Oncología en el [University Hospitals and Case Western Reserve University](#), en *Cleveland, Ohio*: “la sencillez del tratamiento a base de *Abraxane*® y *Gemcitabina* es muy atractiva”. *Abraxane*® da lugar a neutropenia significativa, además de tener elevado riesgo de neuropatías.

Una cuestión espinosa que se plantea con este tipo de medicamentos es la siguiente: ¿vale la pena invertir en tratamientos con un coste de miles de euros (o dólares) mensuales para prolongar la vida de pacientes terminales apenas unos pocos meses, sobre todo si su situación clínica está muy deteriorada?.

En el año 2005, la [Food and Drug Administration \(FDA\) norteamericana aprobó *Tarceva*® \(*Erlotinib*\)](#) para el tratamiento de pacientes con cáncer pancreático. Erlotinib es un inhibidor del **EGFR** (acrónimo en inglés de *Epidermal Growing Factor Receptor*). La autorización se basó en la demostración de que la combinación de *Erlotinib* + *Gemcitabina* prolongaba la vida de los pacientes 12 días en comparación con la administración de *Gemcitabina* (más precisamente: *Gemcitabina* + placebo).

Desde mi punto de vista, la autorización de este tipo de medicamentos no solo se ha valorar teniendo en cuenta consideraciones clínicas, sino científicas, pues los beneficios que generan permiten mantener abiertas líneas de investigación de las que depende, nunca hemos de olvidarlo, el progreso de la farmacología y, por ende, nuestra salud, presente y futura.

Zaragoza a 28 de enero de 2013

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes

C/Florentino Ballesteros, 11

50002 Zaragoza
