

Artículos de Interés

Influencia de la comedición con el Levetiracetam. Farmacocinética

Extraído de Aldaz A, Alzueta N, Viteri C. *Ther Drug Monit.* 2018 Feb;40(1):130-134.

El estudio pretende evaluar el efecto de la terapia antiepiléptica concomitante sobre la farmacocinética de levetiracetam (LEV)

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de 6 años. Los pacientes se agruparon según el fármaco antiepiléptico utilizado como medicación concomitante: grupo A, LEV en monoterapia; grupo B, LEV + fármacos antiepilépticos inductores de enzimas (EIAED); y grupo C, LEV + fármacos antiepilépticos que no inducen enzimas (NEIAED). El aclaramiento oral aparente de levetiracetam (LEV CL/F) y las concentraciones séricas basales de levetiracetam (LEV C0) se compararon entre los diferentes grupos mediante el análisis de varianza.

Se identificaron 330 LEV C0 correspondientes a 205 pacientes (56% hombres). La media (\pm DE) de LEV CL/F en el grupo A (n = 180), B (n = 92) y C (n = 58) fue 4.41 ± 2.06 L/h, 7.23 ± 3.72 L/h, y 4.87 ± 1.65 L/h, respectivamente. Los EIAED aumentaron LEV CL/F (L/h) en un 64% en comparación con el grupo de monoterapia y en un 48% en comparación con el grupo de NEIAED. La mayor inducción en LEV CL/F, en comparación con el grupo de monoterapia con LEV, se observó con carbamazepina, seguida de oxcarbazepina y fenobarbital, y se incrementó

en un 81%, 64% y 44%, respectivamente. Los valores de LEV C0 fueron significativamente más bajos en el grupo EIAED que en el grupo de monoterapia (17.30 ± 7.77 versus 20.08 ± 9.69 mcg/mL; P = 0.038) o incluso el grupo NEIAED (17.30 ± 7.77 versus 20.49 ± 9.46 mcg/mL; P = 0.027).

La comedición con EIAED aumentó LEV CL/F en más de 40%, mientras que la carbamazepina tuvo la mayor potencia inductora con LEV CL/F siendo 81% más alta que la del grupo de monoterapia. Estos datos sugieren que está indicada la monitorización de la concentración sérica de LEV durante la politerapia con EIAED.

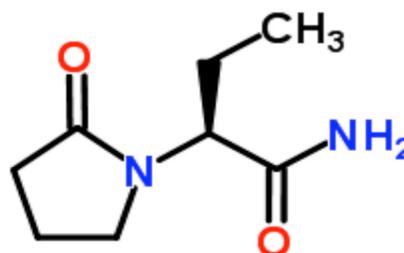


Figura 1. Fórmula química del Levetiracetam.

Antígeno prostático específico a los siete meses es pronóstico en cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas tratado con privación de andrógenos con o sin docetaxel

Extraído de Lauren C. Harshman, Yu-Hui Chen, Glenn Liu, Michael A. Carducci, David Jarrard, Robert Dreicer. *Journal of Clinical Oncology* 36, no.4 (February 2018) 376-382.

Extraído de Lauren C. Harshman, Yu-Hui Chen, Glenn Liu, Michael A. Carducci, David Jarrard, Robert Dreicer. *Journal of Clinical Oncology* 36, no.4 (February 2018) 376-382. Se evalúa la relación entre el antígeno prostático específico (PSA) y la supervivencia global en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado que compara la terapia de privación de andrógenos (ADT) más docetaxel, con ADT solo para el cáncer de próstata metastásico inicial sensible a hormonas.

Realizamos un análisis histórico de supervivencia a los 7 meses utilizando la base de datos E3805 Chemohormonal Therapy versus Andrus Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer (CHAARTED). La inclusión requirió al menos 7 meses de seguimiento y niveles de PSA a los 7 meses del inicio de ADT. Utilizamos los clasificadores de pronóstico identificados en un ensayo previamente informado (Southwest Oncology Group 9346) de PSA $\leq 0,2$, $> 0,2$ a 4 y > 4 ng / ml.

Setecientos diecinueve de 790 pacientes fueron elegibles para este subanálisis; 358 fueron tratados con ADT más docetaxel, y 361 fueron tratados con ADT solo. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 23.1 meses. En el análisis multivariable, lograr un PSA de 7 meses \leq 0.2 ng / ml fue más probable con docetaxel, enfermedad de bajo volumen, terapia local previa y niveles de PSA iniciales más bajos (todos $P \leq .01$). En todos los pacientes, la mediana de supervivencia global fue significativamente mayor si el PSA a 7 meses alcanzó \leq 0,2 ng/ml en comparación con $>$ 4 ng / ml (mediana de supervivencia, 60,4 v 22,2 meses, respectivamente, $p < 0,001$). En el análisis multivariable, el PSA a los 7 meses \leq 0.2 y la enfermedad de bajo volumen fueron pronósticos de mayor supervi-

vencia global (todos $P < 0.01$). La adición de docetaxel aumentó la probabilidad de alcanzar un PSA \leq 0,2 ng / ml a los 7 meses (45,3% v 28,8% de los pacientes con ADT solo). Los pacientes con solo ADT que lograron un PSA de 7 meses \leq 0,2 ng/ml, tuvieron la mejor supervivencia y tenían más probabilidades de tener una enfermedad de bajo volumen (56,7%).

El PSA \leq 0,2 ng / ml a los 7 meses es pronóstico de una mayor supervivencia global con ADT para el cáncer de próstata sensible a hormonas metastásico independientemente de la administración de docetaxel. La adición de docetaxel aumentó la probabilidad de un PSA más bajo y mejoró la supervivencia.

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo de duloxetina versus placebo para las artralgiyas asociadas a inhibidores de aromatasa en el cáncer de mama en etapa inicial: SWOG S1202

Extraído de N. Lynn Henry, Joseph M. Unger, Anne F. Schott, Louis Fehrenbacher, Patrick J. Flynn, Debra M. Prow. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 4 (February 2018) 326-332.

La adherencia al tratamiento con inhibidores de la aromatasa (IA) para el cáncer de mama en etapa inicial está limitada por los síntomas musculoesqueléticos asociados con los IA (AIMSS). La duloxetina está aprobada por la FDA para el tratamiento de múltiples trastornos de dolor crónico. Presumimos que el tratamiento de AIMSS con duloxetina mejoraría el dolor articular promedio en comparación con el placebo

Este ensayo aleatorizado, doble ciego, de fase III incluyó a mujeres posmenopáusicas tratadas con IA en cáncer de mama en estadio temprano, que tenían una puntuación de dolor articular promedio \geq 4 sobre 10 y que se desarrolló o empeoró desde el inicio de la terapia con IA. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente 1:1 a duloxetina o placebo durante 13 semanas. El objetivo principal fue el dolor articular promedio durante 12 semanas, examinado mediante modelos mixtos lineales multivariables, ajustados por factores de estratificación (puntuación de dolor inicial de 4 a 6 v 7 a 10 y uso pre-

vio de taxano). El cambio clínicamente significativo en el dolor promedio se definió como una disminución \geq 2 puntos desde el inicio.

De 299 pacientes inscritos, 127 pacientes tratados con duloxetina y 128 que recibieron placebo fueron evaluables para el análisis primario. A las 12 semanas, la puntuación de dolor articular promedio fue 0,82 puntos más bajo para los pacientes que recibieron duloxetina en comparación con los que recibieron placebo (IC del 95%, -1,24 a -0,40; $p = 0,0002$). Se observaron patrones similares para el peor dolor articular, rigidez articular, interferencia del dolor y funcionamiento. Las tasas de eventos adversos de cualquier grado fueron más altas en el grupo tratado con duloxetina (78% v 50%); las tasas de eventos adversos de grado 3 fueron similares.

Los efectos adversos de cualquier grado fueron superiores en el grupo tratado con duloxetina (78% vs 50%); los de grado 3 fueron similares.

Quistes renales asociados a crizotinib: incidencia y patrones de evolución

Extraída de Cameron LB, Jiang DH, Moodie K, Mitchell C, Solomon B, Parameswaran BK. *Cancer Imaging*. 2017 Feb 16;17(1):7.

Nuevos agentes terapéuticos recientemente introducidos para el tratamiento del cáncer tienen varios efectos secundarios inusuales. Se ha informado un aumento en la incidencia de lesiones quísticas renales, a menudo con características relacionadas con malignidad o infección, en pacientes con ALK+, en cáncer de pulmón no microcítico avanzado tratado con Crizotinib. Muchas de estas lesiones experimentan una resolución espontánea a pe-

sar de desarrollar características complejas en las imágenes. Se evaluó la incidencia y los patrones de evolución de los quistes renales asociados a Crizotinib [CARC] y se proporcionó una correlación histopatológica de su naturaleza benigna.

Tres radiólogos realizaron un análisis retrospectivo de lesiones renales en tomografía computarizada (TAC) de 35 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avan-

zados ALK+ a los que se les había prescrito crizotinib. Se analizó la evolución de estas lesiones.

De 26 pacientes elegibles para este análisis, 4 (15%) tenían quistes al inicio que se mantuvieron estables con el tratamiento con crizotinib, mientras que 11 (42%) desarrollaron cambios significativos en 28 quistes renales. El patrón más común de evolución del quiste fue agrandamiento desde el inicio seguido de regresión espontánea (17/28 lesiones), mientras que otros patrones observados fueron lesiones estables, regresión desde la situación basal y ampliación de la lesión. La mediana del tamaño máximo alcanzado fue de 23 mm (rango 9 - 67 mm) después de una mediana de 178 días de tratamiento (160

a 1342) con crizotinib. Se produjo un cambio complejo en 12 quistes. En 10 quistes (el 27% de los pacientes) el cambio ocurrió dentro de los 60 días posteriores al inicio de Crizotinib. Las características de la imagen fueron falsamente indicadoras de malignidad o absceso en 4/26 pacientes.

La mayoría de los CARC se resuelven espontáneamente o tienen una evolución benigna a pesar del aumento de tamaño y otras características relacionadas con la malignidad o la infección que se aprecian en las imágenes. Esta manifestación inusual de la quimioterapia debe ser conocida, particularmente por los radiólogos, para evitar decisiones de tratamiento inapropiadas.

Atezolizumab versus quimioterapia en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico tratado con platino (IMvigor211)

Extraído de Powles T, Durán I, Van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U et al. *Lancet*. 2018 Feb 24;391(10122):748-757

Existen pocas opciones para pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico después de la progresión con quimioterapia basada en platino. El objetivo fue evaluar la seguridad y la eficacia de atezolizumab (anti-PD-L1) versus quimioterapia en esta población de pacientes.

Se llevó a cabo este ensayo controlado, aleatorizado, de fase 3, multicéntrico y abierto (IMvigor211) en 217 centros principalmente en Europa, Norteamérica y la región de Asia-Pacífico. Los pacientes (edad ≥ 18 años) con carcinoma urotelial metastásico que habían progresado después de quimioterapia basada en platino fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir atezolizumab 1200 mg o quimioterapia (vinflunina 320 mg/m², paclitaxel 175 mg/m² o docetaxel 75 mg/m²) por vía intravenosa cada 3 semanas. La aleatorización se estratificó por:

- Expresión de PD-L1 (expresión en $<1\%$ [IC0] o 1% a $<5\%$ [IC1] de células inmunes infiltrantes en tumor frente a $\geq 5\%$ de células inmunes infiltrantes en tumor [IC2/3])
- Tipo de quimioterapia (vinflunina frente a taxanos)
- Metástasis hepáticas (sí frente a no)
- Número de factores pronósticos (ninguno frente a uno, dos o tres).

Los pacientes y los investigadores conocían la asignación del grupo. Los pacientes, los investigadores y el promotor fueron enmascarados para el estado de expresión PD-L1. El objetivo principal de supervivencia global se probó jerárquicamente en poblaciones previamente especificadas: IC2/3, seguido de IC1/2/3, seguido de población por intención de tratar.

Entre el 13 de enero de 2015 y el 15 de febrero de 2016, se asignaron aleatoriamente 931 pacientes de 198 centros para recibir atezolizumab (n=467) o

quimioterapia (n=464). En la población IC2/3 (n = 234), la supervivencia global no difirió significativamente entre los pacientes en el grupo de atezolizumab y los del grupo de quimioterapia (mediana de 11,1 mes [IC 95% 8,6-15,5; n = 116] vs 10,6 meses [8,4-12,2; n = 118]; HR 0,87, IC 95% 0,63-1,21; p = 0,41). Las tasas de respuesta objetiva confirmada fueron similares entre los grupos de tratamiento en la población IC2/3: 26 (23%) de 113 pacientes evaluables tuvieron una respuesta objetiva en el grupo de atezolizumab en comparación con 25 (22%) de 116 pacientes en el grupo de quimioterapia. La duración de la respuesta fue numéricamente más larga en el grupo de atezolizumab que en el grupo de quimioterapia (mediana de 15,9 meses [IC 95% 10,4 a no estimable] versus 8,3 meses [5,6-13,2]; HR 0,57, IC 95% 0,26-1,26). En la población por intención de tratar, los pacientes que recibieron atezolizumab tuvieron menos eventos adversos relacionados con el tratamiento de

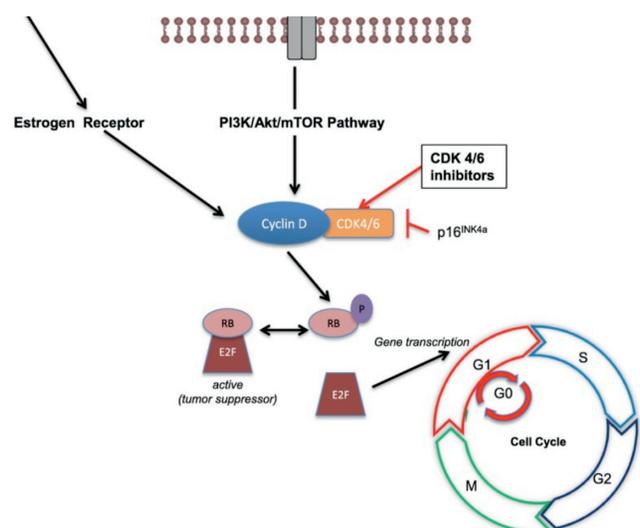


Figura 2. Mecanismo de acción de palbociclib.

grado 3-4 que aquellos que recibieron quimioterapia (91 [20%] de 459 frente a 189 [43%] de 443 pacientes) y menos reacciones adversas, eventos que condujeron a la interrupción del tratamiento (34 [7%] frente a 78 [18%] pacientes).

El atezolizumab no se asoció con una supervivencia global significativamente mayor que la quimioterapia en pacientes con carcinoma urotelial metastásico

refractario al platino que sobreexpresa PD-L1 (IC2/3). Sin embargo, el perfil de seguridad para el atezolizumab fue favorable en comparación con la quimioterapia. El análisis exploratorio de la población con intención de tratar mostró respuestas bien toleradas y duraderas en línea con los datos de fase 2 previos para atezolizumab en este contexto.

Casos clínicos

Insuficiencia renal durante la quimioterapia: biopsia renal para evaluar la nefrotoxicidad subaguda de pemetrexed.

Extraído de Assayag M, Rouvier P, Gauthier M, Costel G, Cluzel P, Mercadal L, Deray G, Isnard Bagnis C. *BMC Cancer*. 2017 Nov 16;17(1):770.

El pemetrexed, un agente citotóxico antifolato multidireccional, actualmente se usa principalmente en combinación con cisplatino para el cáncer de pulmón no microcítico metastásico y para el mesotelioma maligno. La toxicidad renal aguda de pemetrexed se ha descrito recientemente con poliquimioterapia, en la que la responsabilidad individual de cada fármaco es difícil de establecer. Solo un informe reciente documenta la afectación renal en pacientes expuestos a largo plazo.

Se presenta un caso de nefropatía de progresión rápida que provoca el cese de las sales de platino y la interrupción secundaria de pemetrexed y bevacizumab. La necrosis tubular aguda que se muestra en la biopsia renal podría deberse a pemetrexed. La insuficiencia renal persistente después de la reanudación de todos los medica-

mentos dio lugar a nuevas líneas de tratamiento con gemcitabina (mientras que la tasa de filtración glomerular fue inferior a 30 ml/min/1,73 m²), seguida de paclitaxel. La estrategia óptima con respecto a las complicaciones renales en pacientes con cáncer no está clara. La pérdida aguda o crónica de la función renal generalmente conduce a una nueva línea de tratamiento, lo que posiblemente perjudica el éxito general del tratamiento. El uso de quimioterapia en pacientes con una tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m² generalmente se asocia con un mayor riesgo de efectos secundarios cuando no está contraindicado por la eliminación renal del fármaco.

Información farmacoterapéutica

Denosumab: riesgo de nuevas neoplasias malignas primarias.

Extraído de la AEMPS Mayo 2018

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con neoplasias malignas avanzadas, se ha observado una mayor frecuencia de nuevas neoplasias primarias en los pacientes tratados con denosumab en comparación con aquellos tratados con ácido zoledrónico.

La incidencia acumulada de nuevas neoplasias primarias al año fue del 1,1% en los pacientes tratados con denosumab en comparación con el 0,6% en los pacientes tratados con ácido zoledrónico.

No se observó ningún patrón que pueda relacionar el tratamiento con tipos de cáncer específicos o con neo-

plasias concretas.

Se produjeron nuevas neoplasias primarias en 54/3.691 (1,5%) de los pacientes tratados con denosumab (mediana de exposición de 13,8 meses; rango: 1,0–51,7) y en 33/3.688 (0,9%) de los pacientes tratados con ácido zoledrónico (mediana de exposición de 12,9 meses; rango: 1,0–50,8). La incidencia acumulada al año fue del 1,1% en el caso de denosumab y del 0,6% en el caso de ácido zoledrónico, respectivamente. No se observó ningún patrón que pueda relacionar el tratamiento con tipos de cáncer específicos o con neoplasias concretas.