

Artículos de Interés

Riesgo de infección asociado con nuevas terapias para los síndromes linfoproliferativos

Extraído de Ibai Los-Arcos, Juan Aguilar-Company, Isabel Ruiz-Camps *Med Clin (Barc)*. 2020 Feb 14;154(3):101-107.

Durante la última década, ha habido avances importantes en el tratamiento de los trastornos linfoproliferativos. Además de la quimioterapia convencional, se ha desarrollado una amplia gama de terapias, con diferentes indicaciones. El objetivo de esta revisión es evaluar el riesgo de infección asociado con estas terapias, así como establecer recomendaciones de prevención. En todos los casos, la enfermedad subyacente del paciente, así como las terapias concomitantes o previas, influyen en el riesgo de infección. Los anticuerpos anti-CD20 (rituximab, ofatumumab y obinutuzumab) se han asociado a un mayor riesgo de infección bacteriana y viral, así como a la reactivación de infecciones latentes e infecciones oportunistas. El alemtuzumab se asocia con una inmunosupresión prolongada y grave. Ibrutinib y acalabrutinib se han relacionado con infecciones bacterianas (especialmente infecciones respiratorias), infecciones fúngicas invasivas e infecciones oportunistas. Idelalisib conlleva un mayor riesgo de *Pneumocystis jirovecii* y de infección y reactivación del citomegalovirus. Venetoclax está asociado con infecciones respiratorias y neutropenia. Los inhibidores de los puntos de control inmunológico no están directamente asociados con un mayor riesgo de infección; sin embargo, el uso de corticosteroides e inmunosupresores para controlar los eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico da como resultado un aumento del riesgo de infección. Brentuximab, lenalidomida y los inhibidores de la histona desacetilasa, no parecen estar asociados con un mayor riesgo de infecciones. Aunque los datos son escasos, se ha observado un

mayor número de infecciones con terapias celulares, principalmente en pacientes con más de 3 tratamientos antineoplásicos previos o en los que reciben tocilizumab o corticosteroides para el manejo del síndrome de liberación de citocinas. En todos los pacientes, se recomienda la vacunación adecuada, la detección de infecciones latentes y la profilaxis individualizada.

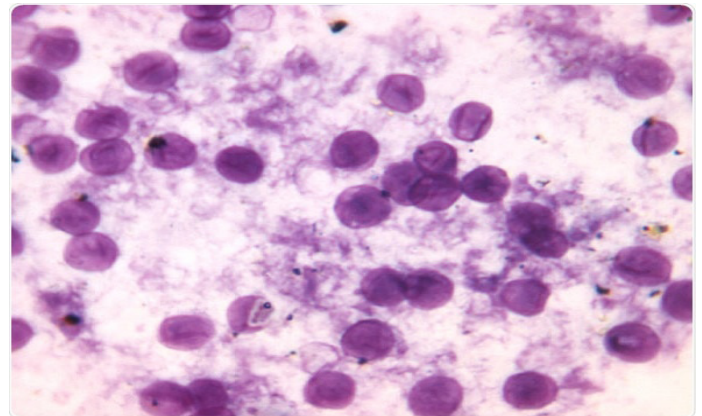


Figura 1. *Pneumocystis jirovecii*. Extraído de [news-medical.net](https://www.news-medical.net)

Manejo de eventos adversos relacionados con la inmunidad en pacientes tratados con terapia con inhibidores de puntos de control inmunológico: Guía de práctica clínica de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica

Extraído de Julie R. Brahmer, Christina Lacchetti, Bryan J. Schneider, Michael B. Atkins, Kelly J. Brassil, Jeffrey M. Caterino. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 17 (June 10, 2018) 1714-1768.

Se convocó a un panel multidisciplinario y de múltiples organizaciones de expertos en oncología médica, dermatología, gastroenterología, reumatología, neumología, endocrinología, urología, neurología, hematología, medicina de emergencia, enfermería, investigador y defensa para desarrollar la guía de práctica clínica con el fin de aumentar la conciencia, delinear estrategias y ofrecer orientación sobre el manejo recomendado de los eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico en pacientes tratados con la terapia con inhibidores de puntos de control inmunológicos (ICPi). El desarrollo de la guía implicó una revisión sistemática de la literatura y un proceso de consenso. La revisión se centró en pautas, revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos controlados aleatorios y series de casos publicadas desde 2000 hasta 2017.

La revisión identificó 204 publicaciones elegibles. Gran parte de la evidencia consistió en revisiones sistemáticas de datos de observación, pautas de consenso, series de casos e informes de casos. Debido a la escasez de evidencia de alta calidad sobre el manejo de eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico, las

recomendaciones se basan en el consenso de expertos. Se presentan recomendaciones para el diagnóstico y manejo de toxicidad basados en órganos y sistemas específicos. Si bien el tratamiento varía según el sistema de órganos afectado, en general, la terapia con ICPI debe continuarse con una estrecha vigilancia de las toxicidades de grado 1, con la excepción de algunas toxicidades neurológicas, hematológicas y cardíacas. La terapia con ICPI puede suspenderse para la mayoría de las toxicidades de grado 2, con la consideración de reanudarla cuando los síntomas regresen al grado 1 o menos. Se pueden administrar corticosteroides. Las toxicidades de grado 3 generalmente justifican la suspensión de ICPIs y el inicio de corticosteroides en dosis altas (prednisona o metilprednisolona a dosis de 1 a 2 mg/kg/día). Los corticosteroides deben reducirse gradualmente en el transcurso de al menos 4 a 6 semanas. Algunos casos refractarios pueden requerir infliximab u otra terapia inmunosupresora.

En general, se recomienda la suspensión permanente de ICPIs con toxicidades de grado 4, con la excepción de las endocrinopatías que han sido controladas por reemplazo hormonal.

Programa intensivo de vigilancia de la seguridad de los medicamentos antineoplásicos: un estudio piloto en un hospital oncológico

Extraído de Diogo Mendes, Graça Rigueiro, Rui S Silva. *J Oncol Pharm Pract.* 2020 Jan;26(1):133-140.

El objetivo de este estudio fue probar la viabilidad y la utilidad de un programa intensivo de monitorización de seguridad para identificar reacciones adversas a medicamentos bajo monitorización adicional que se utilizan para tratar pacientes con cáncer en un hospital oncológico.

Este programa piloto intensivo de monitorización de seguridad fue un estudio observacional prospectivo de tres meses. Se incluyeron pacientes en tratamiento con uno de los siguientes medicamentos: nivolumab, olaparib, palbociclib, pembrolizumab, pertuzumab, ramucirumab, ribociclib, trastuzumab emtansina o trifluridina/tipiracil. Los farmacéuticos identificaron a los posibles pacientes elegibles basándose en los datos de prescripción. Los médicos utilizaron formularios de notificación en papel adecuados para registrar las reacciones adversas a los medicamentos. Las secretarías clínicas enviaron dichos

informes a través de una plataforma electrónica al departamento de farmacovigilancia para su análisis. Setenta y cinco pacientes estaban en tratamiento con medicamentos seleccionados. De ellos, 33 (44%) experimentaron reacciones adversas a medicamentos: 23 (69,7%) casos fueron graves y 5 (15,2%) inesperados. Teniendo en cuenta el número de pacientes expuestos a cada medicamento y el número de pacientes que experimentaron reacciones adversas al fármaco, trifluridina/tipiracil (72,7%; 8/11) se asoció con la tasa más alta de toxicidad, seguida de olaparib (66,7%; 2/3), trastuzumab emtansina (50,0%; 3/6), pertuzumab (47,8%; 11/23), pembrolizumab (45,5%; 5/11), palbociclib (25,0%; 1/4) y nivolumab (18,8%; 3/16). Se identificaron un total de 59 reacciones adversas al medicamento (es decir, 1,8 reacciones adversas al medicamento/paciente), principalmente trastornos gastrointestinales (n = 15;

25,4%) y trastornos de la sangre y del sistema linfático (n = 14; 23,7%).

Este programa intensivo de vigilancia de la seguridad fue factible y permitió identificar reacciones adversas graves

e inesperadas a los medicamentos, agregando valor a la farmacovigilancia y contribuyendo así a mejorar la seguridad del paciente. Se necesitan más investigaciones para confirmar los hallazgos de este estudio piloto.

Coste-efectividad de niraparib, rucaparib y olaparib para el tratamiento del carcinoma de ovario recurrente resistente al platino

Extraído de Juliet E. Wolford, Jiaru Bai, Kathleen N. Moore. *Gynecol Oncol.* 2020 May; 157(2): 500–507.

Olaparib fue aprobado el 19 de diciembre de 2014 por la FDA de EE. UU. Como terapia de cuarta línea para pacientes con mutaciones de la línea germinal BRCA1/2; rucaparib fue aprobado el 19 de diciembre de 2016 como terapia de tercera línea para la enfermedad recurrente con mutación BRCA1/2 somática o de línea germinal. El 24 de junio de 2019, se otorgó al niraparib una revisión prioritaria para el tratamiento de mujeres con mutaciones dañinas en BRCA1/2 u otros genes de reparación de recombinación homóloga que habían sido tratadas con tres o más regímenes previos. Comparamos la rentabilidad de los PARPi (s) con los regímenes intravenosos para la enfermedad resistente al platino.

La mediana de supervivencia libre de progresión (SSP) y los datos de toxicidad de los ensayos regulatorios se incorporaron en un modelo que hizo la transición de los pacientes a través de la respuesta, las complicaciones hematológicas, las complicaciones no hematológicas, la progresión y la muerte. Con TreeAge Pro 2017, cada PARPi (s) se comparó por separado con los regímenes que no contienen platino y que contienen bevacizumab. Los costos de los medicamentos intravenosos, el manejo de las toxicidades, las infusiones y la atención de apoyo se calcularon utilizando datos de Medicare de 2017. Se calcularon las razones de costo-efectividad incrementales (ICER) y se informó la SSP en meses de vida ajustados por calidad para las poblaciones resistentes al platino. La quimioterapia intravenosa sin platino fue más rentable (\$ 6,412/PFS-mes) en comparación con los

regímenes que contienen bevacizumab (\$ 12,187/PFS-mes), niraparib (\$ 18,970/PFS-mes), olaparib (\$ 16,327/PFS-mes) y rucaparib (\$ 16.637/PFS-mes). Los ICER para PARPi (s) fueron de 3 a 3,5 veces mayores que los regímenes intravenosos sin platino.

Los altos costos de los PARPi administrados por vía oral no se vieron mitigados ni equilibrados por los costos de la infusión y el manejo de las toxicidades de los regímenes intravenosos típicamente asociados con una respuesta más baja y una mediana de SSP más corta. Equilibrar el beneficio clínico modesto con los costos de nuevas terapias sigue siendo problemático y podría ampliar las disparidades entre aquellos con acceso limitado a la atención.

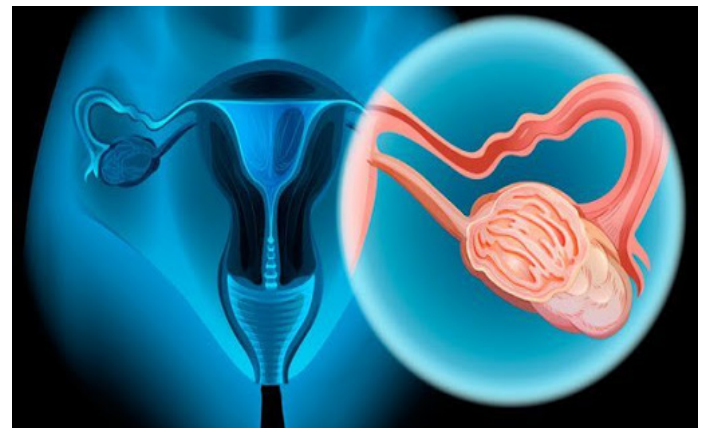


Figura 2. Carcinoma de ovario. Extraído de isanidad.com

Casos Clínicos

Tríada rara de hipoglucemia, supresión de la médula ósea e hiponatremia inducida por linezolid en ancianos

Extraído de Sumeet V K Singhania, Shriram Shenoy, Dheeraj Kapoor *J Clin Pharm Ther* 2020 Apr;45(2):376-378

Linezolid, un miembro de la clase de medicamentos antibacterianos oxazolidinona, está aprobado por la FDA para el tratamiento de infecciones por *Enterococcus faecium* resistentes a la vancomicina, neumonía intrahospitalaria y adquirida en la comunidad, como parte

de un régimen antituberculoso e infecciones complicadas y sin complicaciones de la piel y los tejidos blandos, incluidas las infecciones del pie diabético. Linezolid tiene efectos adversos potenciales como supresión de la médula ósea, neuropatía periférica e hiponatremia.

Uno de los efectos adversos extremadamente raros del fármaco es la hipoglucemia.

Se presenta un caso de toxicidad por linezolid que se presenta como hipoglucemia resistente, supresión de la médula ósea e hiponatremia severa, todos juntos en un solo paciente.

Se trata del caso de un hombre de 82 años sin comorbilidades crónicas conocidas. Se le pautó Linezolid 600 mg dos veces al día durante 10 días, posiblemente por alguna infección menor después de una cirugía de cadera. Tenía dificultad respiratoria al llegar al hospital. Los niveles de azúcar en sangre mostraron hipoglucemia severa de 36 mg/dL (2.0 mmol/L). Ingresó en la unidad de cuidados intensivos y comenzó con antibióticos inyectables y se controló estrictamente la infusión de dextrosa al 5%. Sus análisis de sangre revelaron hiponatremia severa con nivel de sodio de 119 mEq/L y hemoglobina (Hb) de 8.8 gm/dL, leucocitos de 6500/ μ L, plaquetas de 82.000/ μ L. Los marcadores de infección fueron normales en todo momento. El recuento de plaquetas descendió progresivamente de 82.000/ μ L al ingreso a 20.000/ μ L 2 días después; antes de que comenzara a subir. De manera similar, hubo una caída

en los recuentos de hemoglobina y glóbulos blancos. Necesitó vasopresores para mantener las presiones arteriales medias. Los niveles de azúcar en sangre se estabilizaron después de lo mismo. Sin embargo, el paciente había sufrido una lesión pulmonar aguda secundaria a la aspiración y se volvió dependiente de la VNI y finalmente falleció.

Este caso es único en el sentido de que el paciente tuvo efectos adversos de linezolid como mielosupresión, así como los raros efectos secundarios de la hipoglucemia al mismo tiempo. Esta combinación de eventos adversos nunca se ha descrito en el pasado. Todos los efectos adversos respondieron a la eliminación del antibiótico en nuestro caso. Se había descartado la posibilidad de otras causas de hipoglucemia como sepsis, insulinoma, exceso de alcohol, desnutrición o hipoadrenalismo. Se buscó en la base de datos PubMed y se encontraron cuatro informes de casos, de los cuales dos eran diabéticos y otros dos no diabéticos. De los 15 casos descritos por Vishwanathan et al, solo tres casos eran no diabéticos. El paciente tampoco era diabético. Por lo tanto, este caso es sólo el sexto caso informado de hipoglucemia en pacientes no diabéticos que reciben linezolid.

Larga inducción de tolerancia a imatinib

Extraído de Bojanini L, Attia S, Heagney H, et al. Long induction of tolerance to imatinib. *BMJ Case Reports CP* 2020;13:e237069.

Imatinib se utiliza para tratar varias neoplasias malignas hematológicas y sólidas. Los efectos secundarios cutáneos pueden limitar a menudo el uso de este medicamento. Presentamos el caso de una mujer de 62 años con antecedentes de tumor del estroma gastrointestinal que desarrolló una reacción adversa cutánea tardía 10 días después del inicio de imatinib 400 mg al día. Desarrolló los mismos síntomas con la reintroducción a una dosis de 100 mg y con un inhibidor de la tirosina quinasa alternativo, nilotinib 50

mg/día. Dado que imatinib fue considerado su mejor tratamiento, se sometió a un protocolo prolongado de inducción de tolerancia a fármacos (IDT) para imatinib. El paciente toleró la medicación sin más reacciones durante 6 meses y tuvo mejoría de su cáncer según los últimos estudios de imagen. IDT debe considerarse en pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad tardía a imatinib después de una reintroducción fallida del fármaco o cuando ningún otro agente, igualmente eficaz, esté disponible.

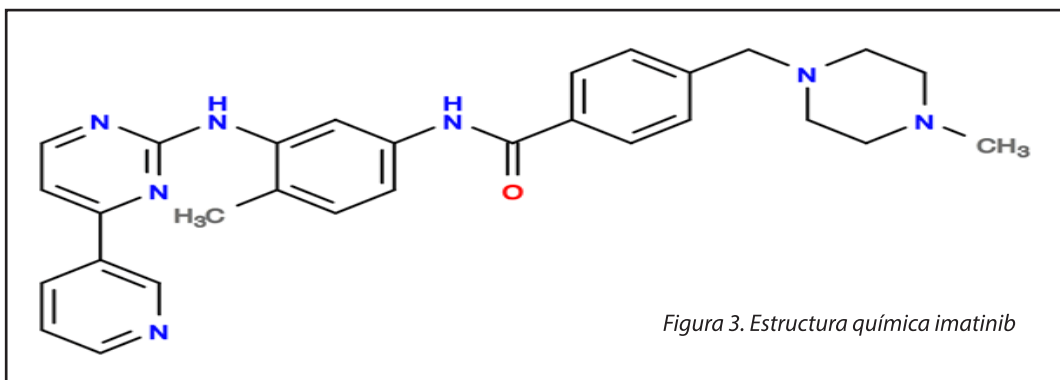


Figura 3. Estructura química imatinib