

## Artículos de Interés

### **Coste-efectividad del tucatinib en el cáncer de mama metastásico con receptor del factor de crecimiento epidérmico humano positivo desde las perspectivas de China y EE. UU.**

*Extraído de Qiuji Wu, Weiting Liao, Mengxi Zhang, Jiaying Huang, Pengfei Zhang, Qiu Li. Front Oncol 2020 Aug 4;10:1336.*

La evaluación clínica del ensayo HER2CLIMB mostró una mediana de supervivencia global de 21,9 meses con los regímenes triples de tucatinib, capecitabina y trastuzumab (TXT) para pacientes con cáncer de mama metastásico que sobreexpresa el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). Desde la perspectiva de los Estados Unidos y China, se realizó un análisis de coste-efectividad para evaluar los costes y beneficios de agregar tucatinib.

Se construyó un modelo de Markov para la evaluación económica de la adición de tucatinib a trastuzumab más capecitabina en pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo en los Estados Unidos y China. El modelo se realizó con un horizonte temporal de 10 años y el estado de salud se dividió en tres: supervivencia libre de progresión, progresión de la enfermedad y muerte. Los puntajes de utilidad para la salud fueron consistentes con la literatura publicada con un estado de paciente similar. Las probabilidades de transición se derivaron de los datos de supervivencia del estudio HER2CLIMB. Los precios unitarios de los medicamentos se obtuvieron del West China Hospital, Red Book y literatura publicada.

Los resultados se midieron en años de vida ajustados por calidad (AVAC) y en relación coste-efectividad incremental, cuya solidez se evaluó mediante análisis de sensibilidad.

En comparación con el régimen de dos medicamentos de trastuzumab más capecitabina (TX), la adición de tucatinib aumentó 0,21 AVAC, con un costo creciente de 146.995,05\$ y 19.022,97\$ en los Estados Unidos y China, respectivamente. Los índices de coste-efectividad incremental (ICER) para TXT versus TX fueron 699.976,43\$ en los EE. UU. y de 90.585,57\$ en China, los cuales son más altos que sus respectivos umbrales de coste-efectividad.

El análisis de sensibilidad muestra que el precio de tucatinib es el parámetro que tiene el impacto más significativo en los ICER, pero no cambia los resultados del modelo. El análisis de sensibilidad probabilístico muestra que la probabilidad de rentabilidad para TXT es 0 en el caso base.

En los Estados Unidos y China, tucatinib combinado con trastuzumab y capecitabina no es coste-efectivo para pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo.

### **Efectos sobre la cognición y la depresión de los fármacos dirigidos al eje del receptor de andrógenos en hombres con cáncer de próstata: una revisión sistemática**

*Extraído de Anupam Batra, Michele Marchioni, Ardeshir Z Hashmi, Peter E Lonergan, Alicia K Morgans, Kevin T Nead, Paul L Nguyen, Eric Winqvist, Joseph L Chin. J Geriatr Oncol . 2020 Nov 22; 51879-4068(20)30494-X.*

Se ha demostrado que los nuevos fármacos dirigidos al eje del receptor de andrógenos (ARAT) mejoran los resultados en hombres con cáncer de próstata. El bloqueo

de andrógenos del sistema nervioso central puede ser perjudicial para los adultos mayores que pueden tener un mayor riesgo de efectos cognitivos y psicológicos adversos.

El objetivo del estudio fue evaluar sistemáticamente el efecto de las ARAT sobre la cognición y la depresión en hombres con cáncer de próstata metastásico.

Se realizaron búsquedas en PubMed y EMBASE de artículos publicados en inglés entre septiembre de 2012 y septiembre de 2019 que informaran resultados de cognición y depresión en hombres que recibieron ARAT para cáncer de próstata metastásico utilizando herramientas psicométricas validadas. El nivel de evidencia y el riesgo de sesgo se evaluaron mediante el enfoque GRADE para ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales.

Se identificaron 15 informes que estudiaron a 8.954 hombres con cáncer de próstata metastásico sensible y resistente a la castración o no metastásico resistente a la castración. Se dispuso de datos para abiraterona, enzalutamida y apalutamida, pero no para darolutamida. Cuando estaban disponibles, se incluyeron la media (y el intervalo de confianza del 95%) y la mediana (y min-max) de las puntuaciones absolutas y los cambios desde el inicio. Hubo heterogeneidad en las herramientas psicométricas utilizadas que obviaron el agrupamiento estadístico de los resultados. Los datos muy limitados que evalúan la cognición

sugirieron que la abiraterona se asoció con una mejor función cognitiva o quizás menos daño cognitivo en comparación con la enzalutamida.

Catorce informes evaluaron el bienestar emocional. Los ARAT redujeron los síntomas depresivos en comparación con la prednisona sola o el placebo, pero no con la bicalutamida. La abiraterona puede mejorar el funcionamiento emocional a corto plazo en relación con la enzalutamida. La calidad de la evidencia fue baja cuando se examinó el efecto de ARAT sobre la función cognitiva y moderada cuando se examinó el efecto de ARAT sobre la depresión.

En resumen, la depresión se evaluó con más frecuencia que la cognición en los hombres que recibieron ARAT. La medición de la depresión autoinformada dio valores inferiores en la abiraterona respecto a la enzalutamida y tanto la abiraterona como la enzalutamida dieron valores inferiores respecto al placebo. Faltan datos que evalúen apalutamida y darolutamida. Se necesitan más estudios de ARAT que utilicen herramientas de psicocognición validadas por médicos junto con medidas autoinformadas en hombres con cáncer de próstata metastásico.

## Resultados de la esclerosis múltiple después de la inmunoterapia contra el cáncer

*Extraído de Catherine R Garcia, Rani Jayswal, Val Adams. Clin Transl Oncol. 2019 Oct;21(10):1336-1342.*

Los eventos adversos neurológicos relacionados con el sistema inmunológico son una complicación poco común, pero potencialmente mortal después del tratamiento con inhibidores del punto de control inmunológico (ICI). Dado que la esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inmunomediada, se desconoce cómo el tratamiento con ICI puede afectar a los resultados.

Se analizó la base de datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos (FAERS) de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, ipilimumab, avelumab y durvalumab, desde 2 años antes de su aprobación por la FDA hasta el 31 de diciembre de 2017, para incluir todos los casos con diagnóstico confirmado / recaída de EM.

También se incluyeron casos reportados en la literatura y un paciente del centro de estudio. Se identificaron 14 casos de EM con una mediana de edad de presentación de 52 años. Las indicaciones

de ICI incluyeron melanoma en 7 (36,36%) casos, carcinoma de pulmón de células no pequeñas en 2 (18,18%) casos, 1 caso (9,09%) de mesotelioma pleural, carcinoma de células renales y cáncer colorrectal, y no informado en 2 (18,18%) casos.

El antecedente de EM se confirmó en 8 (57,1%) casos. La mediana de tiempo hasta el inicio de los síntomas fue de 29 días con una progresión rápida de la enfermedad; dos pacientes fallecieron debido a su recaída. La mediana de tiempo para la resolución de los síntomas fue de 8 semanas. Los resultados no variaron al comparar los inhibidores de CTLA-4 y PD-1 / PD-L1.

Las recaídas de EM notificadas después de una ICI son raras, pero los eventos adversos descritos incluyen progresión neurológica rápida y muerte. Se requieren estudios prospectivos más amplios para evaluar la discapacidad y los resultados a largo plazo y superar los riesgos de iniciar la inmunoterapia en pacientes con EM.

## Incidencia de neumonitis / enfermedad pulmonar intersticial inducida por la terapia dirigida a HER2 para el cáncer de mama metastásico HER2 positivo

Extraído de Michelle D Hackshaw, Heather E Danysh, Jasmeet Singh, Mary E Ritchey, Amy Ladner, Corina Taitt et al. *Breast Cancer Res Treat* 2020 Aug;183(1):23-39.

Las terapias anti-receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) están asociadas con enfermedad pulmonar intersticial (EPI), también conocida como neumonitis. En esta revisión de la literatura, se describe la incidencia de EPI entre pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2-positivo que reciben terapias anti-HER2 y se describen las recomendaciones existentes para hacer seguimiento y manejar la EPI inducida por fármacos entre estas pacientes.

Se realizaron búsquedas en PubMed y Embase para identificar ensayos clínicos y estudios observacionales posteriores a la comercialización que investigaron terapias anti-HER2 para CMM HER2 positivo, informaron sobre EPI y se publicaron entre el 1 de enero de 2009 y el 15 de julio de 2019.

Los 18 artículos seleccionados para esta revisión evaluaron a 9.886 pacientes que recibieron trastuzumab (8 artículos), lapatinib (4 artículos), trastuzumab

emtansina (3 artículos), trastuzumab deruxtecan (2 artículos) o trastuzumab duocarmazina (1 artículo). La incidencia global de EPI de todos los grados fue del 2,4% (n = 234), con el 66,7% (n = 156) como eventos de grado 1-2, 0,5% grado 3-4 (n = 54) y 0,2% grado 5 (n = 16). La mayor incidencia de EPI (21,4%) fue entre los pacientes que recibieron trastuzumab combinado con everolimus y paclitaxel. Diez estudios indicaron que los episodios de EPI se trataron mediante la interrupción de la dosis, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento; dos estudios incluyeron pautas detalladas sobre el manejo de la EPI inducida por fármacos.

La EPI es una reacción adversa bien descrita asociada a varios fármacos anti-HER2. Las pautas de manejo de la EPI publicadas están disponibles para algunos regímenes de tratamiento anti-HER2; sin embargo, se carece de orientación para la monitorización de la EPI inducida por fármacos anti-HER2.

## Manejo de efectos adversos / toxicidad de ibrutinib

Extraído de Semra Paydas. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* Volume 136, April 2019, Pages 56-63.

La señalización de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) es un paso crítico para el desarrollo de células B y la síntesis de inmunoglobulinas. Ibrutinib es un inhibidor de bruton tirosina quinasa (BTKi) biodisponible por vía oral y forma un enlace covalente irreversible a BTK en el residuo Cisteína-481. Ibrutinib ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del linfoma de células del manto, la leucemia linfocítica crónica, la macroglobulinemia de Waldenstrom, el linfoma de la zona marginal y la enfermedad crónica de injerto contra huésped en el trasplante alogénico de células madre. Por lo general, el ibrutinib es un fármaco bien tolerado con respuestas rápidas y duraderas, pero tiene algunos efectos secundarios. Los efectos secundarios más comunes son diarrea, infección del tracto respiratorio superior, sangrado, fatiga y riesgos cardiovasculares. Estos eventos son generalmente leves (grados I-II). Sin embargo, la fibrilación auricular (FA) y el sangrado son importantes y pueden ser de grado III.

Las indicaciones y las dosis de los fármacos antitrombóticos son importantes. La elección de los anticoagulantes (AC) en los casos de FA relacionada con ibrutinib no es lo suficientemente clara. Aunque el uso concomitante de tratamiento con AC o antiplaquetarios (AP) con ibrutinib no aumenta el riesgo de hemorragia

mayor, se debe reconsiderar la necesidad de tratamiento con AC/AP en todos los casos y se debe cambiar a heparina de bajo peso molecular o anticoagulantes orales directos si el paciente está recibiendo antagonistas de la vitamina K. No se recomienda el uso simultáneo de warfarina en casos de hemorragia importante.

Las interacciones farmacológicas entre ibrutinib y sustratos de la glicoproteína P (digoxina y dabigatrán), inhibidores e inductores de CYP3A4, incluidos fármacos antiarrítmicos (verapamilo y amiodarona) y anticoagulantes orales directos (apixabán, rivaroxabán), antimicrobianos (azoles, maifampicina o carmazínidos) y los fármacos antiepilépticos (carbamazepina) deben considerarse cuidadosamente. Los pacientes deben ser informados sobre posibles interacciones medicamentosas y también deben ser monitorizados estrictamente debido a la posibilidad de aumento de la toxicidad o disminución de la eficacia.

Se debe cuestionar el uso concomitante de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y plantas medicinales y se debe prestar especial atención al uso de inhibidores o inductores de CYP3A4.

El ibrutinib debe suspenderse de 3 a 7 días antes de los procedimientos invasivos y debe evitarse en pacientes que requieran tratamiento AC y AP doble o triple.

## Casos Clínicos

**Encefalopatía inducida por ertapenem**

Extraído de Rebecca Adams, Priya Chopra, Richard Miranda, Aaron Calderon. *BMJ Case Rep* 2020 Jun 1;13(6):e231875.

La neurotoxicidad es un efecto secundario inusual de los carbapenémicos y se ha informado que se presenta con mayor frecuencia como convulsiones, encefalopatía y alucinaciones. La neurotoxicidad por ertapenem se presenta más clásicamente como convulsiones en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) <30 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>). Presentamos un paciente con una TFGe basal de 30-59 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> con lesión renal aguda que desarrolló neurotoxicidad no convulsiva después de la exposición a ertapenem. Este paciente es un hombre caucásico de mediana edad que recibió ertapenem IV para el tratamiento del empiema. Aunque el empiema mejoró, desarrolló delirio a partir del día 7 de tratamiento. El delirio progresó a agitación constante y alucinaciones visuales que requirieron traslado a la unidad de cuidados intensivos con eventual intubación para protección de las vías respiratorias. No se observó ninguna mejora en el estado mental con el cese de otros medicamentos.

Se interrumpió el tratamiento con ertapenem y en 24 horas fue extubado y su estado mental volvió a los valores iniciales. Fue dado de alta del hospital al día siguiente. La resolución oportuna después de la interrupción de ertapenem hace que la encefalopatía inducida por ertapenem sea la explicación más probable de la evolución de este paciente.

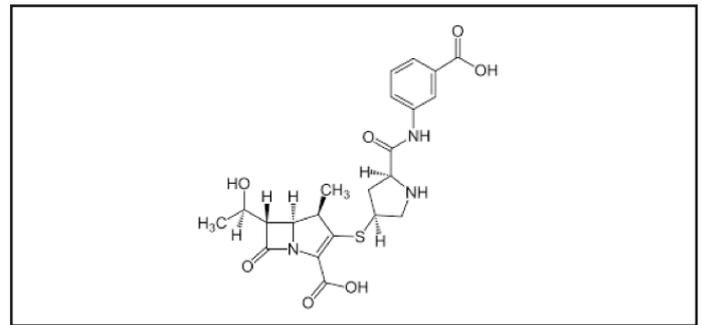


Figura 1. Fórmula química de Ertapenem

**Miositis y miocarditis inducidas por atezolizumab en un paciente con carcinoma urotelial metastásico**

Extraído de *BMJ Case Rep*. 2020 Dec 9;13(12):e236357. doi: 10.1136/bcr-2020-236357.

Los inhibidores de los puntos de control inmunológico han revolucionado la terapia del cáncer en la última década. Aunque se han indicado para tratar una amplia gama de neoplasias malignas, también se asocian con diversos efectos adversos relacionados con el sistema inmunológico. Presentamos el caso de un varón de 74 años con antecedentes de carcinoma urotelial que presentó miocarditis y miositis inducida por atezolizumab con resultado de insuficiencia

respiratoria hipercápnica aguda, a pesar de la suspensión del atezolizumab y el tratamiento agresivo con corticoides. Este caso destaca la importancia de un enfoque multidisciplinar para el diagnóstico temprano y el tratamiento de eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico. Los facultativos deben ser conscientes de los riesgos asociados con los inhibidores de los puntos de control inmunitarios y tener un conocimiento básico sobre su manejo.

**Un caso de toxicidad inducida por linezolid**

Extraído de Philip E Tobias, Christy A Varughese, Amy P Hanson, Payal K Gurnani, *J Pharm Pract* 2020 Apr;33(2):222-225.

Los efectos adversos de linezolid se limitan típicamente a diarrea, náuseas y dolor de cabeza cuando se utilizan en pautas más cortas; sin embargo, dado que las duraciones prolongadas de la terapia con linezolid son cada vez más comunes, se deben considerar parámetros de monitorización adicionales en estos pacientes. Presentamos un caso único de hipoglucemia, acidosis láctica y pancreatitis relacionada con una duración prolongada del tratamiento con linezolid. Una mujer de 52 años presentó alteración del estado mental, dolor abdominal e hipotensión después de seis semanas de tratamiento con linezolid y ertapenem. Los datos de laboratorio revelaron una glucemia inicial de 40 mg / dl y acidosis metabólica secundaria a acidosis láctica. Por último, su dolor abdominal se relacionó

con un páncreas agrandado observado en la tomografía computarizada de su abdomen. Debido a la sospecha de toxicidad por linezolid, el paciente recibió dos sesiones de hemodiálisis intermitentes para eliminar el fármaco y corregir la acidosis metabólica.

Dada la limitación de datos sobre la monitorización a largo plazo de los pacientes que reciben tratamiento prolongado con linezolid, sugerimos la monitorización periódica del lactato, gases en sangre arterial y glucosa en sangre. Si los pacientes presentan esta tríada de síntomas secundarios a la terapia con linezolid, los efectos adversos deben tratarse con dextrosa y tiamina intravenosa mientras se reserva la hemodiálisis para aquellos con acidosis metabólica refractaria a la tiamina.