

Artículos de Interés

Seguridad cardíaca del osimertinib: una revisión de los datos.

Extraído de: Michael S Ewer 1, Sri Harsha Tekumalla 2, Andrew Walding 3, Kwame N Atuah J Clin Oncol 21 de febrero de 2021; 39 (4): 328-337. doi: 10.1200/JCO.20.01171. Epub 2020 23 de diciembre.

Osimertinib es un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-TKI) irreversible y activo en el SNC de tercera generación que inhibe de forma potente y selectiva las mutaciones de resistencia a T790M y sensibilizadoras a EGFR-TKI. Evaluamos el riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes que reciben osimertinib mediante la evaluación de los datos disponibles.

Análisis post hoc de datos cardíacos de estudios en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, FLAURA (osimertinib, n = 279; comparador EGFR-TKI, n = 277) y AURA3 (osimertinib, n = 279; quimioterapia, n = 140) y un conjunto de datos agrupados de pacientes tratados con osimertinib 80 mg de todo el programa de ensayos clínicos (n = 1,142), incluidos los eventos adversos relacionados con la insuficiencia cardíaca y reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Se realizó un análisis farmacocinético o farmacodinámico de la FEVI del conjunto de datos agrupados. Se analizó la base de datos de seguridad global del patrocinador en busca de eventos adversos relacionados con la insuficiencia cardíaca y se realizó una búsqueda bibliográfica.

Se observaron disminuciones en la FEVI desde un valor inicial de ≥ 10 puntos porcentuales a un valor absoluto de $<50\%$ después del tratamiento con osimertinib en 8 (3,1%) y 14 (5,5%) pacientes en FLAURA y AURA3, respectivamente, y en 35 (3,9%) pacientes en la población agrupada. La mayoría de los eventos fueron asintomáticos y se resolvieron sin tratamiento del evento o suspensión de osimertinib. El análisis farmacocinético o farmacodinámico no indicó una relación entre la exposición a osimertinib y la disminución de la FEVI desde el inicio. La base de datos y la búsqueda en la literatura no mostraron una tendencia o patrón específico que sugiriera un problema de seguridad en los pacientes que recibieron osimertinib.

Estos datos no sugieren una relación causal entre osimertinib y la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, debido a las disminuciones de la FEVI que se observaron en pacientes con factores de riesgo cardíaco antes del tratamiento con osimertinib, se recomienda la monitorización cardíaca, incluida una evaluación de la FEVI al inicio del tratamiento y durante el tratamiento con osimertinib.

Frecuencia de uso concomitante de gabapentinoides y opioides en pacientes con dolor relacionado con el cáncer en una clínica de cuidados paliativos para pacientes ambulatorios.

Extraído de: J Palliat Med Actions. 2021 Jan;24(1):91-96. doi: 10.1089/jpm.2019.0614. Epub 2020 Jun 2.

Kevin Madden^{1 2}, Ali Haider^{1 2}, Aline Rozman De Moraes^{1 2}, Syed Mujtaba Naqvi^{1 2}, Parema Alizadeh Enriquez^{1 2}, Jimin Wu^{1 3}, Janet Williams^{1 2}, Diane Liu^{1 3}, Eduardo Bruera

Los pacientes con dolor relacionado con el cáncer usan opioides para el dolor nociceptivo, mientras que los gabapentinoides son comunes para tratar el dolor neuropático. El uso simultáneo de opioides con gabapentinoides se ha asociado con un mayor riesgo de muerte relacionada con los opioides.

Los objetivos fueron determinar la frecuencia del uso combinado de gabapentinoides entre pacientes que reciben opioides para el dolor relacionado con el

cáncer. También se examinó si el uso concomitante de opioides y gabapentinoides, se asociaba con un aumento de las puntuaciones de fatiga y somnolencia en la Escala de Evaluación de Síntomas de Edmonton (ESAS) en comparación con los pacientes que toman opioides solo.

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de pacientes en tratamiento con opioides y opioides más gabapentinoides en su tercera visita al Centro de

Cuidados Paliativos para pacientes ambulatorios en Texas, USA.

Entre los resultados se encontró que el 48% (508/1059) de los pacientes tomaban opioides.

De estos pacientes, el 51% (257/508) tomaban opioides solamente y el 49% (251/508) tomaban opioides más gabapentinoides. La mediana (rango intercuartílico, IQR) de la dosis diaria equivalente de morfina para pacientes con opioides fue de 75 (45, 138) mg, y los opioides más gabapentinoides fue de 68 (38, 150) mg

($p = 0,94$). La mediana de la dosis diaria equivalente de gabapentinoide fue de 900 (300, 1200) mg. El IQR para ESAS-fatiga en pacientes con opioides fue 5 (3, 7), y opioides más gabapentinoides fue 5 (3, 7) ($p = 0,27$).

El IQR para la ESAS-somnolencia en pacientes que tomaban opioides fue 3 (0, 5), y los opioides más gabapentinoides fue 3 (0, 6) ($p = 0,11$).

En conclusión, casi el 50% de los pacientes con cáncer avanzado que recibieron opioides para el dolor estuvieron expuestos a gabapentinoides.

Reflexiones sobre la respuesta inmune frente a la infección por el coronavirus SARS-COV-2 (COVID19).

Septiembre 2021.

El SARS-CoV-2 es un patógeno emergente y ha desencadenado la principal "brecha" sanitaria y económica jamás vista en la sociedad moderna. Es un virus nuevo que "viene a quedarse con nosotros para siempre". Los virus respiratorios no dejan de sorprendernos. Las medidas de distanciamiento, vacunación y tratamiento son las medidas más eficaces. Actualmente conocemos poco o quizá "algo" de la inmunidad desencadenada tras la infección y "poco" tras la vacunación. Grenfell en 2004 habló de epidemiología genética como la unión entre la inmunodinámica, epidemiología y biología genética. Dicho concepto encaja perfectamente con lo que vamos a desarrollar (1)

El virus SARS-CoV-2 es un β -coronavirus que desencadena desde infecciones asintomáticas, infecciones leves, disnea, anosmia, entre otras hasta infecciones graves, como puede ser la neumonía bilateral. Su adaptabilidad genética, mutantes de escape y variabilidad clonal es un añadido a la complejidad de su erradicación, de hecho, esta misma caracterización viral ha eclipsado a nuestro sistema inmunológico. Poco o casi nada sabemos del comportamiento cinético e inmunológico tras la irrupción en Wuhan, en la provincia de Hubei, China. Actualmente la mortalidad es abrumadora.

Es un virus que ha desencadenado cambios de entendimiento de nuestro modelo asistencial, es más, la especialidad en microbiología y parasitología médica ha protagonizado el eje en el diagnóstico desde el inicio de la pandemia.

La respuesta inmunológica frente al SARS-CoV-2 se basa principalmente en la respuesta de las células B en producir anticuerpos. Dichos anticuerpos frenan la entrada de los virus a nuevas células (neutralización) (2) o pueden marcar a las partículas virales extracelularmente para ser eliminadas (3). En todo caso, no es el único mecanismo inmunológico. Es

algo más, pero que mucho más complejo.

Se ha esclarecido que la proteína Spike (S) o espícula viral presenta el dominio de unión (RBD) y reconoce las células ACE2, permitiendo así la entrada a las mismas. Este mecanismo es la base de la potente inmunidad con vacunación, pero no la única. La inmunidad humoral es excelente, pero es complejo asociar sólo este tipo de defensa frente a un virus emergente. De hecho, la inmunidad a largo plazo es aún desconocida. La relevancia de los linfocitos T en el curso de las infecciones por SARS-CoV-2 son de crucial importancia. La implicación de los linfocitos CD4+ y CD8+ específicos son necesarios, los cuales dan claros ejemplos de que la inmunidad celular es fundamental, y más aún por la actividad cinética de los linfocitos T CD4+ frente a multitud de estructuras virales (proteína S -Spike-, proteínas estructurales M y N) (4).

Se ha publicado en varias series que la activación de los linfocitos en pacientes graves, presentan linfocitos T CD4+ poco funcionales y linfocitos T CD8+ exhaustos, hasta incluso una mayor producción de citoquinas (5). Esta es una de las razones para monitorizar la Interleucina-6 (IL-6).

Todas estas pinceladas inmunológicas, unido a la implicación de un virus catarral, altamente mutable, emergente y devastador, nos deja sorprendidos a todos, desde cualquier punto de vista "científicamente entendible", asumiendo la inmunidad de reactividad cruzada, la mutabilidad de un virus RNA y el potencial virulento que presenta, motivo por el cual es debate en todos los medios de investigación científica.

Concluyo que existe una variabilidad cinética de los anticuerpos frente a la infección por SARS-CoV-2 y en la emergencia de un virus "nuevo", el cual ha dinamitado nuestro sistema sanitario.

Sangre, dolor y lágrimas para algunos y gloria para otros.

Bibliografía:

- Grenfell, B. T. et al. (2004). "Unifying the epidemiological and evolutionary dynamics of pathogen". *Science* **303**:327-332
- Huang, A. T. et al. (2020). "A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease". *Nature Communications* **11**: 4704
- Song, Z. et al. (2019). "From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight". *Viruses* **11**:59.
- Zhou, P. et al (2020). "A pneumoniae outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin". *Nature* **579**:270-273
- Diao, B. et al (2020). "Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID19)". *Frontiers in Immunology* **11**:1-7

Escrito por: Dr. Tomás García Lozano

Médico Adjunto en Microbiología. Facultativo Especialista en Microbiología y Parasitología. Laboratorio de Diagnóstico Clínico. Fundación Instituto Valenciano de Oncología (FIVO); Valencia, España.

Casos Clínicos

Enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos después de la quimioterapia basada en antraciclinas para el cáncer de mama: informe de un caso y revisión de la literatura.

Extraído de: Hideko Hoshina. *Case Rep Oncol* 2021;14:1671–1676

Ocasionalmente se ha informado de enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos (EPID) con varios fármacos causantes. En el contexto del cáncer de mama, la antraciclinas causan con poca frecuencia eventos adversos pulmonares. Se presenta una mujer de 67 años con cáncer de mama triple negativo cT2N0M0 que recibió quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y pegfilgrastim. La paciente desarrolló fiebre, tos y dificultad para respirar trascurridos 21 días después del cuarto ciclo programado de antraciclinas. La tomografía computerizada reveló neumonía intersticial inducida por fármacos. Se administró prednisolona (1 mg/kg) y se redujo gradualmente. De ese modo, la neumonía intersticial mejoró rápidamente. Se realizó resección parcial de mama izquierda y biopsia de ganglio centinela, y se diagnosticó pT1bN0. La paciente recibió 4 ciclos de taxanos y radioterapia hipofraccional y sobrevivió sin recidivas durante los siguientes 37 meses. Se divulga un caso raro de EPID debido a la quimioterapia combinada con antraciclinas. Hasta ahora se han informado veinticinco casos de EPID con cáncer de mama después de la administración de antraciclinas. Sin embargo, se produjeron 14 casos con taxanos. La mayoría de los casos tuvieron remisión por tratamiento con esteroides. Los pacientes con síntomas respiratorios durante la quimioterapia deben sospechar no solo de infección sino también de EPID. La aparición de enfermedad pulmonar intersticial

inducida por fármacos (EPID) se asocia con el uso de varias clases de fármacos. Para los pacientes con cáncer que se someten a quimioterapia, la mejora temporal de EPID es importante para que el tratamiento del cáncer pueda continuar.

En el campo del cáncer de mama, se han informado algunos fármacos causantes nuevos, como los conjugados de fármaco-anticuerpo, fármacos dirigidos a moléculas e inhibidores de puntos de control inmunológico. Se informó que el deruxtecan conjugado con trastuzumab causa EPID en el 13,6% de los pacientes, mientras que se informó que everolimus causa EPID en el 22% de los pacientes; además, se informó que atezolizumab, un anticuerpo anti PDL-1, causa EPID en el 3,5% de los casos. Por el contrario, también se ha informado que varios fármacos de quimioterapia inducen EPID. Fármacos clave para el cáncer de mama que pertenecen a la clase de las antraciclinas, como la epirrubicina y la doxorubicina utilizados en combinación con ciclofosfamida o 5-FU rara vez ha inducido EPID (<1% de los casos).

En este documento, se informa de un caso raro de EPID después de la quimioterapia combinada con antraciclinas. La paciente se alivió rápidamente de la EPID con tratamiento con prednisolona (PSL) y se sometió a una cirugía de conservación de la mama, seguida de taxanos adyuvantes y radioterapia.

Se administraron cuatro ciclos de 5FU + Epirubicina + Ciclofosfamida (FEC) usando pegfilgrastim sin interrupción. No se había producido neutropenia febril. 21 días después de la administración del cuarto ciclo de FEC, cuando estaba previsto administrar docetaxel, se quejó de fiebre (temperatura corporal de 37,3 ° C), tos seca y dificultad para respirar.

Tenía una puntuación de estado funcional de 1 y una tasa de saturación de oxígeno en sangre del 98%. Los hallazgos del TAC revelaron neumonía intersticial no regional que sugería EPID (que se muestra en la figura 1a). Se debe diferenciar la neumonitis infecciosa y la EPID por antraciclinas u otros fármacos. Las pruebas de laboratorio revelaron un recuento de neutrófilos de 4004/ μ L, un nivel de proteína C reactiva de 6,46 mg/dL (rango normal, <0,3) y un nivel de lactato deshidrogenasa de 321 UI/L (rango normal, 115–245), que fueron consistentes con EPID. Se interrumpió temporalmente la administración de docetaxel programado al paciente y se trató al paciente con corticosteroide, PSL oral (1 mg/kg). Los hallazgos radiológicos anormales del pulmón y los síntomas mejoraron rápidamente y no reaparecieron con dosis decrecientes de PSL. Los hallazgos anormales del TAC desaparecieron el día 14 desde la administración de PSL (tal como se muestra en la figura 1b). La paciente fue sometida a mastectomía parcial de mama izquierda y biopsia de ganglio centinela. Se le diagnosticó carcinoma de mama en estadio patológico IA (ypT1b N0 M0). La respuesta histológica de la quimioterapia fue de grado 2a y el índice de marcaje Ki67 disminuyó en <5%. La paciente fue tratada adicionalmente con 4 ciclos de docetaxel con pegfilgrastim y radioterapia hipofraccionada dirigida a la mama izquierda.

La paciente sobrevivió sin recurrencia durante 37 meses después de la EPID.

Se informa que varios tipos de medicamentos causan EPID. En el presente caso, la antraciclinas, ciclofosfamida, 5-FU o pegfilgrastim fue el fármaco candidato causante de EPID. Aunque también se informó un caso raro de EPID debido a ciclofosfamida o 5-FU oral, la quimioterapia para el cáncer de mama generalmente se combina con antraciclinas y ciclofosfamida o 5-FU. Finalmente, se confirmó que la EPID en el presente caso se debió a la quimioterapia combinada con antraciclinas porque, después de la cirugía, la paciente se sometió a 4 ciclos de docetaxel con pegfilgrastim y no presentó EPID.

El diagnóstico de EPID requiere hallazgos típicos de pruebas radiográficas como el TAC de alta resolución. Para respaldar el diagnóstico, son útiles las investigaciones sobre marcadores séricos como Krebs von den Lungen-6. Los mecanismos de la EPID

difieren entre las lesiones pulmonares citotóxicas y las inmunomediadas. El citocromo P450, una enzima metabolizadora oxidativa, juega un papel importante en la lesión pulmonar citotóxica porque está relacionado con el metabolismo y la concentración de fármacos en los individuos. En la lesión pulmonar inmunomediada, la alergia a fármacos juega un papel importante, y una prueba de estimulación de linfocitos inducida por fármacos realizada in vivo puede detectar de manera sensible la EPID. En ensayos oncológicos de fase I, Yonemori et al. informó que la tasa de incidencia general de EPID fue de 0,77% (grado 3 o 4, 0,31%), la mediana del tiempo hasta la aparición fue de 1,4 meses y la razón de posibilidades de la radioterapia en combinación con agentes moleculares dirigidos o agentes citotóxicos fue 11,39 (intervalo de confianza del 95%: 3,408–38,076).

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed utilizando las palabras clave "cáncer de mama y enfermedad pulmonar intersticial" y "cáncer de mama y neumonía intersticial" el 30 de septiembre de 2021. También se verificaron las referencias citadas en los artículos originales y excluyeron algunos artículos en los que los autores confirmaron que era más probable que otros fármacos fueran agentes causales. Finalmente se identificaron 26 casos de EPID después de la administración de antraciclinas para el cáncer de mama, incluido este caso. En todos los casos se detectaron hallazgos anormales en la TC y se administró antraciclinas hasta el diagnóstico confirmado de EPID. Sin embargo, 14 pacientes (53,8%) experimentaron EPID varias veces después de la administración de paclitaxel o docetaxel tras antraciclinas. En estos casos, los taxanos fueron la posible causa del desarrollo de EPID. La mayoría de los pacientes fueron tratados con esteroides, lo que resultó en remisión. Solo 1 paciente falleció por EPID y 2 pacientes experimentaron simultáneamente neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

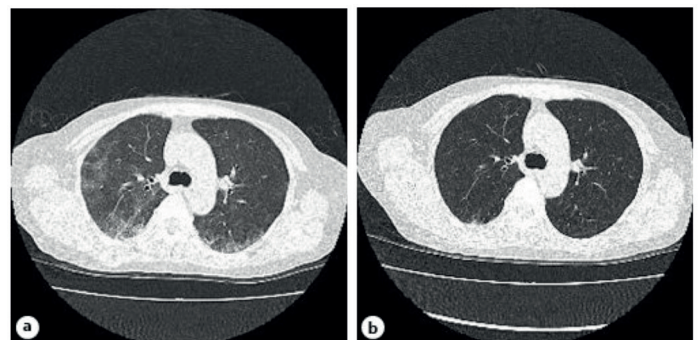


Figura 1. Imagen de tomografía computarizada de tórax que muestra enfermedad pulmonar intersticial no regional (a). Después de la administración de prednisolona durante 14 días, estos signos radiográficos casi desaparecieron (b).