

Artículos de Interés

En busca de la “pista genética” frente a la infección del SARS-COV-2

Tras la pandemia es impresionante la cantidad de expertos, entidades, hospitales y centros de investigación las que buscan una explicación a la susceptibilidad de la infección por SARS-CoV-2.

El Hospital Universitario Infanta Leonor de Madrid está llevando a cabo un ensayo clínico internacional denominado Medicina genómica para identificar los genes de susceptibilidad/causantes debidos a la infección por SARS-CoV-2. Su hipótesis de partida es que los receptores celulares del virus, que constituye la entrada en células ACE2, no se expresan o lo hacen de una manera diferente en determinadas personas, en comparación con el resto de la población. Esta investigación se enmarca dentro del consorcio internacional COVIDHGE (COVID Human Genetic Effort), liderado por el Dr. Jean-Laurent Casanova, Ph. D., pediatra e inmunólogo y en coordinación con la Dra. Aurora Pujol del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (Idibell) de Barcelona y del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Se ha propuesto aportar conocimiento en el diagnóstico genómico e identificación de nuevos genes causantes de enfermedades raras del cerebro mediante el uso de algoritmos computacionales. Este método, según comenta el grupo de investigación, variando los algoritmos de detección genética, podrían detectar defectos del sistema inmune y de esta manera entender los mecanismos de respuesta a este virus y mejorar tratamientos.

El Dr. Jesús Troya, médico internista de este mismo hospital, indica junto al equipo de investigación que los anticuerpos neutralizantes contra los interferones de tipo I (inmunidad innata e intrínseca viral) y cuya deficiencia puede ser útil en la propagación viral,

desencadenan inflamación excesiva en persona infectadas por SARS-CoV-2. El Dr. Jesús Troya comenta “hasta el momento no disponemos de evidencia científica que demuestre la existencia de determinantes genéticos que protejan frente a esta infección. La información disponible se extrapola a infecciones parecidas con otros virus y en deficiencias genéticas como la autosomía recesiva del receptor de quimiocinas 5, como es el caso del VIH”.

El Dr. Jesús Troya añadió que los primeros estudios genéticos realizados en pacientes hospitalizados, se han detectado errores congénitos y autoanticuerpos dirigidos contra los interferones de tipo I (20%) de los casos críticos por COVID19. Estos estudios desarrollados mostraron que los anticuerpos que neutralizan los interferones de tipo I están presentes en alrededor del 4% de las persona no infectadas mayores de 70 años, al menos el 15% de los casos de COVID19 grave con neumonía y un 20% de infecciones graves en todas las edades. Por lo tanto, es un factor de riesgo o factor pronóstico de gravedad.

La Dra. Pujol añadió que en estos estudios se identificaron mutaciones en genes de la vía del interferón, como primera barrera de defensa frente a la infección por virus. Sugiere que las mutaciones TLR7 parecen ser uno de los genes de la vía del interferón más específico de predisposición a COVID19 grave.

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.

Reacciones adversas psiquiátricas a los inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico en el cáncer de pulmón de células no microcítico: análisis de informes espontáneos enviados al sistema de informes de eventos adversos de la FDA

Extraído de Monia Sisi, Michele Fusaroli, Andrea De Giglio, Francesco Facchinetti, Andrea Ardizzoni, Emanuel Raschi, Francesco Gelso-mino. *Target Oncol.* 2022 Jan;17(1):43-51.

El desarrollo de los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) ha mejorado los resultados de supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con reordenamiento de ALK. Los eventos adversos (EA) relacionados con los inhibidores de ALK son bastante conocidos; en particular, alrededor del 20 % de los pacientes que recibieron lorlatinib experimentaron efectos cognitivos y alteraciones del comportamiento en ensayos clínicos. Por lo tanto, los trastornos psiquiátricos podrían representar EA de especial interés para todos los TKI de ALK, y merecen una evaluación cuidadosa en el entorno posterior a la comercialización.

Se realizó un estudio de farmacovigilancia sobre eventos adversos psiquiátricos con inhibidores de ALK comercializados en sujetos con CPNM avanzado.

Se llevó a cabo un análisis observacional retrospectivo de informes espontáneos enviados al Sistema de Informes de Eventos Adversos de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FAERS, a partir de diciembre de 2020), seleccionando EA psiquiátricos para ALK TKI aprobados en CPNM (crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib). Estos EA fueron examinados de forma independiente por tres oncólogos aplicando criterios de exclusión predefinidos.

Entre los 584 EA psiquiátricos informados, 95 casos fueron seleccionados como potencialmente relacionados con el tratamiento, con mayor frecuencia de notificación para lorlatinib (26, 2,8 %), seguido de brigatinib (10, 1,2 %), alectinib (18, 0,7 %), ceritinib (12, 0,6 %) y crizotinib (29, 0,3 %). Los síntomas

psiquiátricos informados fueron trastornos del estado de ánimo (39), trastornos psicóticos (24) y ansiedad, agitación e irritabilidad (25). En la mayoría (74 %) de los casos, los EA psiquiátricos fueron graves y requirieron hospitalización en alrededor del 32 % de los pacientes; El 15,8% de los casos se consideraron como altamente probables y el 69,5% como probables. La suspensión del fármaco se registró en el 31,6% de los casos notificados, con la mayor proporción para lorlatinib (65,4%).

A pesar de las limitaciones, este estudio encontró una mayor proporción de eventos adversos psiquiátricos con lorlatinib, pero también planteó la hipótesis de reacciones psiquiátricas como un efecto de clase de los inhibidores de la tirosina quinasa ALK.

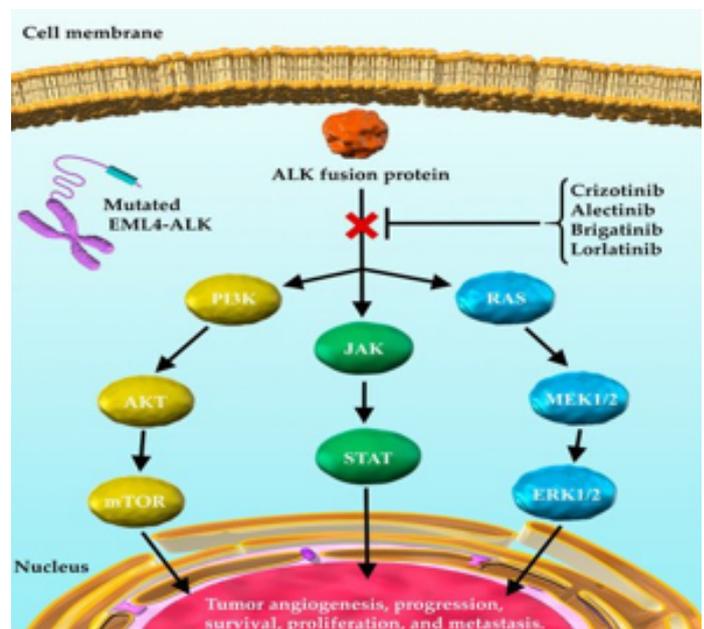


Figura 1. Mecanismo de acción inhibidores de ALK. Extraído de <https://doi.org/10.3390/cancers13153704>

El uso concomitante de inhibidores de la tirosina kinasa e inhibidores de la bomba de protones: prevalencia, predictores e impacto en la supervivencia y la interrupción de la terapia en adultos mayores con cáncer

Extraído de Manvi Sharma, Holly M Holmes, Hemalkumar B Mehta, Hua Chen Rajender R Aparasu, Ya-Chen T Shih, Sharon H Giordano, Michael L. Johnson. *Cáncer*. 2019 Abr 1;125(7):1155-1162.

El uso concomitante de inhibidores de la tirosina kinasa (TKI) e inhibidores de la bomba de protones (IBP) es una preocupación importante debido a la posible interacción fármaco-fármaco que reduce la absorción del TKI, lo que reduce potencialmente la eficacia de los TKI. El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia y los predictores de la recepción concomitante de TKI-IBP y su impacto en la supervivencia y la interrupción del tratamiento en adultos mayores con cáncer.

Este estudio retrospectivo utilizó datos vinculados de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales-Medicare para los años 2007 a 2012. En total, se incluyeron 12.538 pacientes con cáncer de pulmón, cáncer de células renales, leucemia mieloide crónica, cáncer de hígado o cáncer de páncreas. La variable de exposición primaria fue la recepción concomitante de TKI-IBP, definida como al menos 30 días de uso de IBP en los primeros 90 días desde el inicio del TKI (período de exposición). Los resultados medidos

fueron la supervivencia general y la interrupción del tratamiento en 90 días y 1 año después del final del período de exposición. Se utilizó la regresión de riesgos proporcionales de Cox con probabilidad inversa de ponderación del tratamiento para evaluar la asociación entre la exposición y el resultado.

La prevalencia global de pacientes que recibieron TKI-IBP fue del 22,7%. Los predictores que se asociaron con un mayor uso incluyeron la polifarmacia y la recepción previa de IBP. El uso de TKI-IBP disminuyó la supervivencia en 90 días (HR 1,16; intervalo de confianza del 95%, 1,05-1,28) y en 1 año (HR 1,10; intervalo de confianza del 95%, 1,04-1,18), pero no se asoció con la interrupción de la terapia con TKI.

Casi 1 de cada 4 adultos mayores con cáncer que reciben TKI también reciben IBP concomitantemente, y el uso simultáneo se asocia con un mayor riesgo de muerte. Se necesitan esfuerzos coordinados para identificar y reducir la administración de IBP cuando se inician los TKI.

Casos Clínicos

Durvalumab induce Gastritis Severa. Caso clínico

Extraído de Masaya Otohara, Kazuma Kawamoto, Yusuke Tanaka and Masaya Taniwaki. *Intern Med Advance Publication December 28, 2021*

Un hombre de 60 años con adenocarcinoma de pulmón (cT4N2M0, estadio IIIA) fue tratado con el inhibidor del punto de control inmunitario (ICI) durvalumab como terapia de mantenimiento tras la quimiorradioterapia. Las lesiones no mostraron crecimiento al completar 23 ciclos de durvalumab. Cinco meses después, el paciente se presentó con anorexia y dolor epigástrico. La exploración reveló una fuerte sensibilidad abdominal. No tenía antecedentes de erradicación de *Helicobacter pylori*. El valor de los anticuerpos IgG anti-H. pylori fue de 6,9 U/mL, y la prueba de antígeno en heces fue negativa. La tomografía computarizada abdominal con contraste (TC) demostró un marcado

engrosamiento difuso de la pared gástrica. Durante la gastroscopia, antes de lavar la mucosa gástrica, la membrana blanca estaba fuertemente adherida a la mucosa del cuerpo inferior gástrico (Figura 2A). La gastroscopia mostró enrojecimiento y edema de la mucosa (Figura 2B). No había atrofia, erosión o úlcera en la mucosa gástrica (Figura 21C). Una biopsia en la curvatura mayor del cuerpo medio gástrico mostró una inflamación severa y epitelio regenerativo que acompañaba a la infiltración linfocítica en la periglándula. No se identificó *H. pylori* ni metaplasia intestinal.

Se sospechó como causa de la gastritis severa el

evento adverso inmunológico (EAI) provocado por el durvalumab. Por lo tanto, se le trató con metilprednisolona (500 mg/día por vía intravenosa durante 3 días) seguido de corticoides orales (0,5 mg/kg/día). Al cabo de un mes, tanto los síntomas como los resultados del TC habían mejorado. Los EAI pueden afectar a cualquier sistema de órganos y ocurrir en cualquier momento después de un tratamiento con ICI. La colitis es un EAI gastrointestinal típico, mientras que la gastritis es extremadamente rara. Los EAI gastrointestinales suponen el 1,5% de ellos, de los

cuales la gastritis representa el 20%. En los pacientes con gastritis inducida por ICI, los corticosteroides están indicados. Ocasionalmente, también los inmunosupresores son necesarios.

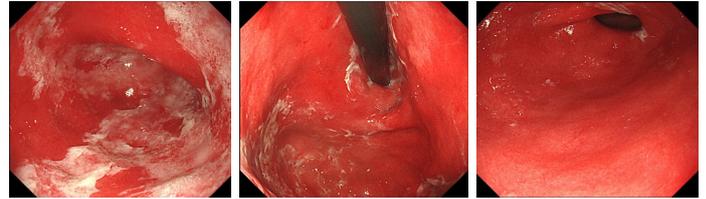


Fig. 2. A, B y C. La gastroscopia mostró enrojecimiento y edema de la mucosa.

Cetoacidosis diabética inducida por alpelisib. Caso clínico

Extraído de Paul Nguyen, Aya Musa, Julie Samantray. *Cureus*. 2021 May 1;13(5):e14796.

Alpelisib es un agente antineoplásico que inhibe la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), que desempeña un papel clave en múltiples procesos biológicos como la diferenciación, la proliferación y la supervivencia de las células. Portanto, la inhibición de esta vía debería provocar una actividad antitumoral. El alpelisib fue aprobado para su uso en el cáncer de mama con mutación PIK3CA. Esta mutación es un indicador común de mal pronóstico y es también el gen más comúnmente mutado en el cáncer de mama avanzado con receptor hormonal (RH) positivo y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo.

Presentamos un caso poco frecuente de cetoacidosis diabética inducida por alpelisib en una mujer blanca de 73 años sin antecedentes personales ni familiares de diabetes. Tenía antecedentes de carcinoma ductal de mama metastásico (sensible a los estrógenos; receptor HER2 negativo y PI3K mutado) con afectación pulmonar, hepática y ósea. El tratamiento inicial fue con fulvestrant y palbociclib, pero con la progresión de la enfermedad el tratamiento cambió a capecitabina y posteriormente a alpelisib a 300 mg diarios más fulvestrant. Cuatro días después de iniciar el alpelisib, la paciente presentó astenia, poliuria, polidipsia, náuseas y vómitos. Después de tres días más, tenía una glucosa plasmática en ayunas (FPG) de 404 mg/dL y una hemoglobina A1C (HbA1C) de 8,1%. Cuatro días después, volvió a la clínica con una erupción maculopapular difusa y se encontró que tenía una FPG de 707 mg/dL, bicarbonato 13, brecha aniónica de 22 mEq/L, beta-hidroxibutirato 58,3, y HbA1c de 9,1%. Fue ingresada en la unidad de cuidados intensivos para el tratamiento de la hiperglucemia aguda y la cetoacidosis.

Se la trató con una infusión de insulina intravenosa (84 ud. de dosis diaria total) y luego se pasó a una dosis de insulina subcutánea en 24 h. El día 2 del ingreso,

la paciente tenía resultados de péptido C de 1,9 ng/mL y glucosa de 230 mg/dL. Su necesidad de insulina disminuyó con el tiempo. La erupción maculopapular difusa persistió a pesar del uso regular de hidrocortisona tópica, y la paciente comenzó a recibir prednisona oral el día 5 durante un total de ocho días con una dosis decreciente y la resolución completa de la erupción. Los anticuerpos contra las células de los islotes pancreáticos fueron negativos y no se dispuso de otros anticuerpos. Se suspendió el alpelisib y su perfil de glucosa se normalizó, y dejó de recibir insulina. Fue dada de alta después de seis días con metformina 1000 mg dos veces al día. En visitas posteriores al oncólogo, comenzó un régimen con vinorelbina, que ha tolerado bien. Desde entonces, su nivel de azúcar se encuentra en el rango no diabético (Fig. 3).

Dado que la mutación PIK3CA en el cáncer de mama es bastante común, se prevé un mayor uso de los inhibidores de PI3K, como el alpelisib, éste puede causar una diabetes de nueva aparición y/o exacerbar una diabetes preexistente. La hiperglucemia provocada por este agente es, afortunadamente, reversible con la interrupción del fármaco. El reconocimiento precoz de los síntomas, la monitorización de la glucosa y la atención multidisciplinaria son la clave del éxito en el tratamiento de la cetoacidosis.

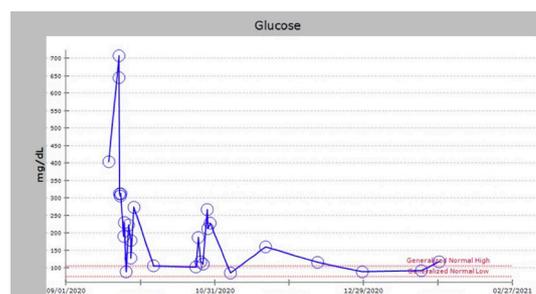


Figura 3 Representación de la glucemia capilar desde el inicio del alpelisib y a lo largo de la estancia hospitalaria y posterior.