

Artículos de Interés

Impacto de los antibióticos y los inhibidores de la bomba de protones en la eficacia y tolerancia de los inhibidores del punto de control inmunitario anti-PD-1

Extraído de Quentin Giordan, Julia Salleron, Catherine Vallance. *Front Immunol.* 2021 Oct 27;12:716317.

El uso de antibióticos (ATB) e inhibidores de la bomba de protones (IBP) altera la composición y diversidad de la microbiota intestinal, lo que puede influir en el sistema inmunitario, interfiriendo en consecuencia en la respuesta a los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) anti-PD1.

Se incluyeron retrospectivamente 212 pacientes tratados con ICI anti-PD1 por carcinoma de pulmón de células no pequeñas, melanoma, carcinoma de las vías respiratorias superiores y del tracto digestivo o carcinoma de células renales. Los pacientes que habían recibido ATB dentro de los 60 días anteriores al inicio de la ICI se incluyeron en el grupo ATB+. Los pacientes que habían recibido IBP en los 30 días anteriores al inicio de la ICI se incluyeron en el grupo IBP+. Se consideraron así cuatro grupos: ATB-/IBP-, ATB+/IBP-, ATB-/IBP+, ATB+/IBP+. La tasa de respuesta se evaluó mediante RECIST v1.1. La supervivencia global (SG), la supervivencia libre de progresión (SLP) y los eventos adversos, registrados utilizando los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos, Versión 5, se compararon utilizando la probabilidad inversa de la ponderación del tratamiento para tener en cuenta el sesgo de selección.

La SLP a los 6 meses fue del 56,7 %, IC del 95 % (49,6 %; 63,2 %) y del 47,2 %, IC del 95 % (39,8 %; 54,1 %) a los 12 meses. La SG fue del 81,6 %, IC del 95 % (75,6 %; 86,2 %) a los 6 meses y del 69,4 %, IC del 95 % (61,9 %; 75,7 %) a los 12 meses. En comparación con el grupo ATB-/PPI-, la SLP fue menor para el grupo ATB+/PPI- [Hazard ratio (HR) 1,90, IC del 95 % (1,41; 2,57)] y el grupo ATB-/PPI+ [HR 1,51, IC del 95 % (1,11; 2,05)], y el más bajo en el grupo ATB+/PPI+ [HR 3,65, IC del 95 % (2,75; 4,84)]. Para SG, el uso de ATB solo o IBP solo o en combinación fue un factor de riesgo de muerte, cada uno de los cuales aumentó los valores de HR en una magnitud similar, y la combinación de ATB e IBP no aumentó más el riesgo. Se observaron EA en 78 casos (36,8%) sin impacto significativo del uso de ATB o IBP. Este estudio revela que el uso de ATB y/o IBP puede alterar la respuesta a los ICI anti-PD1 y el pronóstico de los pacientes con cáncer. Se deben investigar los mecanismos de la microbiota involucrados en la respuesta a la ICI para optimizar el manejo del paciente.

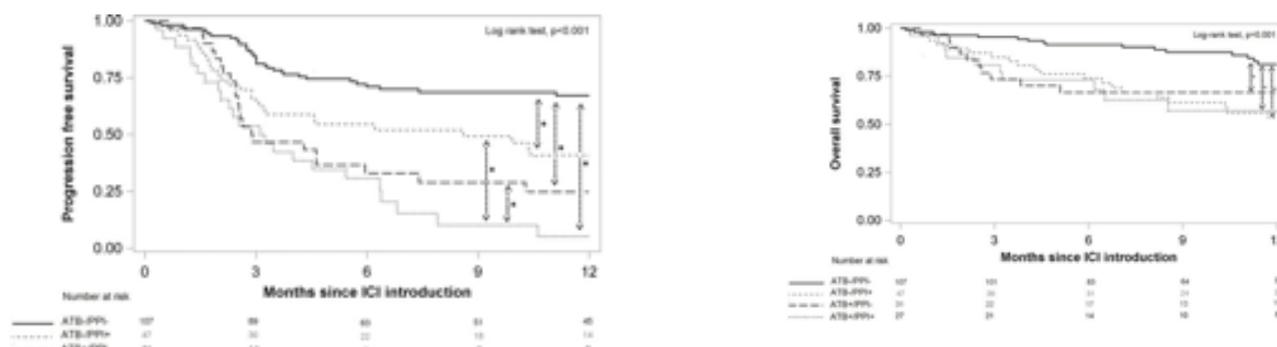


Figura 1. SLP y SG según el grupo de ATB e IBP.

Psoriasis y reacciones psoriasiformes secundarias a inhibidores de puntos de control inmunitarios

Extraído de Paola Cutroneo, Ylenia Ingrassiotta, Valentina Isgrò, Emmanuele Venanzi Rullo, Massimiliano Berretta, Francesco Fiorica, Gianluca Trifirò, Claudio Guarneri. *Dermatol Ther.* 2021 Mar;34(2):e14830.

La incorporación de los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI) como estándar de tratamiento para varios tipos de cáncer, incluido el melanoma y el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, ha cambiado el enfoque terapéutico de estas afecciones, llamando al mismo tiempo la atención sobre algunos problemas de seguridad relacionados con su uso. Se evaluó la incidencia de la psoriasis como un evento adverso cutáneo específico relacionado con el sistema inmunitario atribuible a los ICI mediante el sistema de notificación Eudravigilance. Todos los informes de reacciones adversas a medicamentos (RAM) relacionadas con la exacerbación de la psoriasis o la aparición de novo de psoriasis/reacciones psoriasiformes asociadas al uso de los inhibidores del antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) ipilimumab y tremelimumab, y de los inhibidores de la proteína 1/ligando de muerte programada 1 (PD-1/PD-L1) nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab y cemiplimab,

fueron identificados y extraídos del sistema de notificación Eudravigilance, durante el período comprendido entre la fecha de la licencia de comercialización (para cada fármaco del estudio) y el 30 de octubre de 2020. Se han registrado 8213 notificaciones de RAM cutáneas asociadas con al menos uno de los medicamentos del estudio, de las cuales 315 (3,8 %) notificaron psoriasis y/o reacciones psoriasiformes como RAM. En el 70,8% de los informes los pacientes tenían enfermedad preexistente. La toxicidad cutánea relacionada con los ICI es un fenómeno bien establecido sustentada por un fondo inmunitario basado en la actividad de algunas células (células T CD4+/CD8+, neutrófilos, eosinófilos y plasmocitos), mediadores inflamatorios, quimiocinas, y anticuerpos específicos de tumor. En este contexto, la psoriasis representa probablemente el modelo más paradigmático de estas reacciones, por lo que requiere un reconocimiento adecuado ya que actualmente no se dispone de guías de manejo.

Toxicidades gastrointestinales asociadas con los inhibidores de puntos de control inmunitarios

Extraído de Sifu Huang, Xuefeng Bai, Taiyong Fang, Yanta Guo, Kainan Zheng, Xiahong Lin. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2021 Feb 15;22(2):156-164.

Con la mejora del nivel de vida de las personas, las reacciones adversas gastrointestinales causadas por diversos factores adversos han atraído cada vez más la atención de las personas. Un estudio reciente indicó que la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) también podría invadir el tracto gastrointestinal y provocar reacciones adversas gastrointestinales (Song et al., 2020). En los últimos años, la inmunoterapia ha proporcionado ciertos efectos para algunos pacientes con tumores malignos avanzados. Se informó que una microencapsulación de inmunoglobulina Y (IgY) proporciona una forma eficaz de preservar la IgY y mejorar su desempeño en el tracto gastrointestinal (Zhang J et al., 2020). Los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI) pueden mejorar significativamente la supervivencia de algunos tumores malignos avanzados, especialmente el melanoma maligno metastásico

y el cáncer de pulmón (Afzal et al., 2018; Madden y Kasler, 2019). Incluyen anticuerpos contra el antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (anti-CTLA-4) (ipilimumab y tremelimumab), anticuerpos contra la proteína de muerte celular programada 1 (anti-PD-1) (nivolumab y pembrolizumab) y anticuerpos contra la proteína de muerte celular programada 1 (anti-PD-1). anticuerpos ligando 1 de muerte programada (anti-PD-L1) (atezolizumab, avelumab y durvalumab) (Baxi et al., 2018). Estudios anteriores han demostrado que la terapia de combinación ICI, como nivolumab más ipilimumab, tiene una eficacia particular en el cáncer de pulmón, el carcinoma de células renales y el melanoma maligno (Wolchok et al., 2017; Derosa et al., 2018; Doroshov et al., 2019). Sin embargo, las ICI también pueden provocar muchos eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (EAri), incluso causando

complicaciones graves en ciertos casos. Las toxicidades mejor establecidas de la terapia con ICI son las EAri gastrointestinales, que incluyen enteritis, enterocolitis, colitis microscópica y gastritis, que han atraído la atención del público en los últimos años; también han aumentado los informes de tales eventos asociados con la terapia

ICI (Tandon et al., 2018; de Malet et al., 2019). Estos EAri gastrointestinales generalmente pueden responder bien a los corticosteroides e infliximab (Haanen et al., 2017). Aunque la mayoría de estos EAri son de bajo grado, la falta de detección y tratamiento oportuno puede generar complicaciones graves o fatales.

El papel de la activación de AMPK para la cardioprotección en la cardiotoxicidad inducida por doxorubicina

Extraído de Kerstin N Timm, Damian J Tyler. Cardiovasc Drugs Ther 2020 Apr;34(2):255-269.

La doxorubicina es un agente quimioterapéutico de uso común para el tratamiento de una variedad de cánceres, pero a pesar de su éxito en mejorar las tasas de supervivencia, es cardiotoxica y puede provocar insuficiencia cardíaca congestiva. Las opciones terapéuticas para este grupo de pacientes se limitan a los medicamentos estándar para la insuficiencia cardíaca y el único fármaco específico para la cardiotoxicidad de la doxorubicina que logró la aprobación de la FDA es el dexrazoxano, un agente quelante del hierro que se dirige al estrés oxidativo. Sin embargo, el dexrazoxano no ha estado a la altura de las expectativas de los estudios preclínicos y también ha planteado preocupaciones sobre su seguridad. A pesar de décadas de investigación, los mecanismos moleculares de la cardiotoxicidad de la doxorubicina aún no se comprenden bien y el estrés oxidativo ya no se considera la única causa. También se ha demostrado que el deterioro mitocondrial, el aumento de la apoptosis, la autofagia desregulada y el aumento de la fibrosis son factores cruciales en la cardiotoxicidad de la doxorubicina. Todos estos procesos

celulares están vinculados por una quinasa intracelular altamente conservada: la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK). AMPK regula la biogénesis mitocondrial a través de la señalización de PGC1 β , aumenta el metabolismo mitocondrial oxidativo, disminuye la apoptosis a través de la inhibición de la señalización de mTOR, aumenta la autofagia a través de ULK1 y disminuye la fibrosis a través de la inhibición de la señalización de TGF β . Por lo tanto, la AMPK se encuentra en el punto de control de muchos mecanismos que se han demostrado que están involucrados en la cardiotoxicidad de la doxorubicina y se ha demostrado que la propia señalización de la AMPK cardíaca se ve afectada por la doxorubicina. En esta revisión, se presentan diferentes agentes que se sabe que activan la AMPK (metformina, estatinas, resveratrol, tiazolidinedionas, activadores específicos de la AMPK), así como la restricción del ejercicio y la dieta, y se discute la evidencia existente sobre su papel potencial en la protección de la cardiotoxicidad por doxorubicina.

Casos Clínicos

Erupción maculopapular medicamentosa por apalutamida: reporte de un caso

Extraído de Hiroki Katayama, Hidehisa Saeki, Shin-Ichi Osada. J Nippon Med Sch 2021 Sep 14.

Apalutamida, un inhibidor oral de la señalización del receptor de andrógenos, está aprobado para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la

castración no metastásico y el cáncer de próstata metastásico. En los ensayos clínicos internacionales aleatorizados y controlados con placebo, la apalutamida

se asoció con una mayor tasa de erupción cutánea que el placebo. Sin embargo, dado que los informes desde una perspectiva dermatológica son limitados, las manifestaciones cutáneas y la histopatología de las lesiones cutáneas causadas por apalutamida son en gran parte desconocidas. Aquí, se informa de un caso de erupción medicamentosa inducida por apalutamida. Un hombre de 66 años desarrolló un eritema maculopapular pruriginoso en el tronco y las extremidades 10 semanas después de comenzar con apalutamida por un cáncer de próstata en progresión. Una muestra de biopsia mostró dermatitis de interfaz con infiltración linfocítica perivasculosa en la dermis superior. La prueba de transformación de linfocitos fue positiva para apalutamida. Las manifestaciones cutáneas mejoraron tras la suspensión de apalutamida y el tratamiento con corticoides tópicos y prednisolona sistémica. Una

revisión de la literatura dermatológica sobre la erupción medicamentosa inducida por apalutamida arrojó solo seis casos, incluido este caso. Dermatológicamente hubo cuatro casos de exantema maculopapular y dos de necrólisis epidérmica tóxica e histopatológicamente hubo tres casos de dermatitis de interfaz, dos de necrosis epidérmica y uno de dermatitis espongiótica. Cuatro pacientes tenían eosinofilia periférica. Se realizó test de transformación de linfocitos en tres casos y fue positivo para apalutamida en todos los casos. Salvo los dos casos de necrólisis epidérmica tóxica, que fueron mortales, las erupciones cutáneas aparecieron a las 10 semanas de iniciar apalutamida. Teniendo en cuenta el número cada vez mayor de pacientes con cáncer de próstata que reciben tratamiento con apalutamida, es necesario acumular y analizar los casos de erupción medicamentosa inducida por ésta.

Dermatomiositis identificada durante el manejo de cuidados paliativos para el dolor asociado a la quimioterapia: reporte de un caso

Extraído de Hiroshi Hamada, Tadashi Tanoue, Osamu Saito, Mitsufumi Endo, Kanako Miyazaki, Akime Miyasato et al. J Palliat Care 2021 Nov 25;8258597211030382.

Los trastornos de la piel y la neuropatía a menudo ocurren como efectos secundarios de la quimioterapia. Nos encontramos con un paciente que fue tratado por síntomas cutáneos inducidos por medicamentos, pero los síntomas no mejoraron y finalmente se le diagnosticó dermatomiositis.

Un hombre de 71 años se sometió a quimioterapia con regorafenib en febrero de 2020 por la recurrencia posoperatoria de un cáncer de colon sigmoide, pero se suspendió el tratamiento después de aproximadamente 2 meses debido a la aparición de síntomas cutáneos, que se pensaba que eran efectos secundarios de regorafenib. Posteriormente, sus síntomas empeoraron y fue hospitalizado 3 semanas después de la aparición de los síntomas cutáneos iniciales. Se solicitó un equipo de cuidados paliativos para aliviar el dolor de espalda causado por los síntomas cutáneos. El eritema se observó ampliamente en la parte inferior de la espalda y las extremidades y experimentó un dolor similar al pinchazo de una aguja. Además, el paciente presentaba dificultad para levantar ambos miembros superiores. Como el paracetamol era efectivo para su dolor, la dosis se aumentó lentamente con una observación cuidadosa. La causa de la debilidad muscular del paciente no estaba clara y tras una cuidadosa valoración de las posibles causas

entre especialistas en dermatología, neurología y artritis reumatoide, se realizó un diagnóstico de dermatomiositis asociada con el tumor maligno aproximadamente 10 días después de su ingreso. Los síntomas del paciente mejoraron gradualmente con tratamiento con pulsos de esteroides (metilprednisolona 1 g/día durante 3 días) seguido de tratamiento con gammaglobulina a dosis altas (2,5 g/día durante 5 días) y el paciente fue dado de alta a los 48 días de su ingreso.

Debido a que este paciente fue derivado a un equipo de cuidados paliativos con el fin de aliviar el dolor causado por los síntomas cutáneos asociados con la quimioterapia, un punto crucial es que los síntomas se trataron como efectos secundarios de la quimioterapia desde el principio. Como la neuropatía puede ocurrir como resultado de la quimioterapia, el dolor y la debilidad muscular podrían explicarse en ese momento; sin embargo, los síntomas continuaron empeorando incluso después de suspender la quimioterapia. Debido a que los síntomas no eran típicos de polimiositis/dermatomiositis, el diagnóstico del paciente se retrasó, a pesar de que fue atendido en cada servicio especializado. Nuestro caso actual indica que el síndrome paraneoplásico siempre debe tenerse en cuenta cuando se trata a pacientes con cáncer.