

## Artículos de Interés

### **Eventos adversos oftálmicos asociados con inhibidores de puntos de control inmunitarios: comprensión actual de sus mecanismos, diagnóstico y manejo.**

*Extraído de Yu-Wen Zhou, Qian Xu, Yan Wang, Ruo-Lan Xia, Ji-Yan Liu, Xue-Lei. 2022 Apr 18;15(4):646-656. doi: 10.18240/ijo.2022.04.19. eCollection 2022.*

Los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI) que se dirigen al antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos y el receptor/ligando de la proteína 1 de muerte celular programada han revolucionado el tratamiento del cáncer, logrando una eficacia sin precedentes en numerosas neoplasias malignas. A pesar de los excelentes efectos terapéuticos de los ICI, los medicamentos, como pembrolizumab, ipilimumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab y durvalumab, generalmente causan un amplio espectro de eventos de toxicidad denominados eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAE). De todos los irAE, los eventos adversos oftálmicos ocurren con poca frecuencia y no se reconocen de manera integral. La comprensión actual de los irAE oftálmicos se deriva principalmente de informes de casos y series de casos.

La comunicación efectiva con un equipo multidisciplinario y un médico de atención primaria es esencial para el rápido reconocimiento y manejo de eventos oftálmicos relacionados con ICI. En la era de

las inmunoterapias contra el cáncer, en primer lugar, es de gran importancia que los médicos distingan los eventos relacionados con la ICI de las posibles causas autoinmunes asociadas y los eventos adversos tóxicos comunes. En segundo lugar, es vital que los oftalmólogos no confundan las manifestaciones similares a la uveítis con puramente inflamatorias. En el contexto de una respuesta sistémica completa a la terapia, puede ser vulnerable a las metástasis. Dos informes de casos publicados describieron melanoma cutáneo metastásico a la cavidad vítrea y la retina en pacientes tratados con ICI. Estos estudios dilucidaron cómo tales manifestaciones pueden confundirse con uveítis inflamatorias pero requieren un manejo diferente y pueden tener un impacto importante en el pronóstico.

En tercer lugar, en el contexto de un dilema diagnóstico, es fundamental obtener antecedentes de irAE sistémicos y comprender los irAE oftálmicos que rara vez se aíslan.

### **Eventos adversos cardiovasculares en pacientes con leucemia linfocítica crónica que reciben monoterapia con acalabrutinib: análisis combinado de 762 pacientes.**

*Extraído de Jennifer R Brown, John C Byrd, Paolo Ghia, Jeff P Sharman, Peter Hillmen, Deborah M Stephens, Clare Sun, Wojciech Jurczak. 2022 Jun 1;107(6):1335-1346. doi: 10.3324/haematol.2021.278901.*

Las toxicidades cardiovasculares (CV) del inhibidor de la tirosina quinasa (BTK) de Bruton, ibrutinib, pueden limitar el uso de esta terapia eficaz en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC). Acalabrutinib es un inhibidor de BTK de segunda generación con mayor selectividad por BTK. Este análisis caracteriza los datos agrupados de eventos adversos (EA) cardiovasculares

en pacientes con LLC que recibieron monoterapia con acalabrutinib en ensayos clínicos (identificador clínico de ensayos clínicos: NCT02029443, NCT02475681, NCT02970318 y NCT02337829). Acalabrutinib se administró por vía oral en dosis diarias totales de 100-400 mg, luego se cambió a 100 mg dos veces al día y se continuó hasta la progresión de la enfermedad

o toxicidad. Se analizaron los datos de 762 pacientes (mediana de edad: 67 años [rango, 32-89]; mediana de seguimiento: 25,9 meses [rango, 0-58,5]). Se informaron EA cardíacos de cualquier grado en 129 pacientes (17 %; grado  $\geq 3$ ,  $n = 37$  [5 %]) y condujeron a la interrupción del tratamiento en siete pacientes (1 %). Los EA cardíacos de cualquier grado más comunes fueron fibrilación/aleteo auricular (5 %), palpitaciones (3 %) y taquicardia (2 %). En general, el 91 % de los pacientes con EA cardíaco tenían factores de riesgo CV antes del tratamiento con acalabrutinib. Entre los 38 pacientes con eventos de fibrilación/aleteo auricular, siete (18 %) tenían antecedentes de arritmia o fibrilación/aleteo auricular. Se informaron

EA de hipertensión en 67 pacientes (9%), 43 (64%) de los cuales tenían antecedentes preexistentes de hipertensión; ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a la hipertensión. No se informaron muertes cardíacas súbitas.

En general, estos datos demuestran una baja incidencia de EA cardíacos de nueva aparición con acalabrutinib en pacientes con LLC. Los resultados del ensayo aleatorizado directo de ibrutinib y acalabrutinib en pacientes con LLC de alto riesgo (identificador clínico de ensayos clínicos: NCT02477696) evalúan de forma prospectiva las diferencias en la toxicidad CV entre los dos agentes.

## Terapias contra el cáncer y toxicidad vascular.

*Extraído de Hazim Bukamur, Heather Katz, Mohamed Alsharedi, Akram Alkrekshi, Yousef R Shweihat, Nancy J Munn. Southern Medical Journal 2020 Nov;113(11):600-605.*

Los eventos vasculares se han convertido en un tema importante en el manejo general de los pacientes con cáncer. Por lo general, resultan de una combinación de toxicidad directa o indirecta de los tratamientos contra el cáncer, una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con cáncer y exposición prolongada a los tratamientos debido a una tasa de supervivencia del paciente en aumento. Además de las quimioterapias y radioterapias convencionales, se han desarrollado terapias dirigidas e inmunoterapias que mejoran el pronóstico de los pacientes con cáncer, pero a veces a costa de toxicidad vascular, que puede conducir a hipertensión sistémica o pulmonar y eventos tromboembólicos arteriales/venosos. La disfunción endotelial, el estado procoagulante y los trastornos metabólicos son los tres patrones fisiopatológicos principales

que conducen a la toxicidad vascular relacionada con el tratamiento del cáncer. Este problema es un desafío porque los eventos adversos vasculares graves pueden hacer necesario suspender o detener el tratamiento del cáncer, lo que podría comprometer la supervivencia del paciente. Además de aumentar el riesgo de eventos adversos tromboóticos, las terapias contra el cáncer pueden conducir a un mayor riesgo de hemorragia, especialmente en tratamientos con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular. Si bien el nivel de evidencia es bajo con respecto al manejo de la toxicidad vascular durante la terapia del cáncer, los cardiólogos y especialistas en enfermedades vasculares deben colaborar estrechamente con oncólogos y hematólogos para determinar la estrategia óptima para cada paciente.

## Cardiotoxicidad asociada a los inhibidores del punto de control inmunitario.

*Extraído de Chenghui Li, Sajjad A Bhatti, Jun Ying. 2022 Feb 23;14(5):1145. doi: 10.3390/cancers14051145.*

Los grandes estudios basados en la población que examinan las diferencias en la cardiotoxicidad asociada a los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI) entre los tipos de cáncer y los agentes utilizados son limitados. Los datos de 5518 pacientes con cáncer que recibieron al menos un ciclo de ICI se extrajeron de una gran red de organizaciones de atención médica. Los grupos de tratamiento de ICI se clasificaron por el primer agente de ICI (ipilimumab,

nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, avelumab, atezolizumab o durvalumab) o su clase (inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de CTLA4 o su combinación). Se analizó el tiempo hasta el primer evento cardíaco adverso (CAE) (arritmia, infarto agudo de miocardio, miocarditis, miocardiopatía o pericarditis) desarrollado en el plazo de un año después del inicio de ICI mediante un modelo de regresión de riesgos competitivos que se ajustó para los grupos

de tratamiento de ICI, las características clínicas y demográficas de los pacientes y sitios de cáncer. A los 12 meses, el 12,5% desarrolló cardiotoxicidad. La cardiotoxicidad más frecuente fue la arritmia (9,3%) y el 2,1% desarrolló miocarditis. Después de ajustar por las características del paciente y los sitios del cáncer, los pacientes que iniciaron monoterapia con ipilimumab (Hazard Ratio ajustado (aHR): 2,00; IC del 95 %: 1,49-2,70;  $p = 0,001$ ) o pembrolizumab (aHR: 1,21; IC del 95 %: 1,01-1,46;  $p = 0,040$ ) tenían un mayor

riesgo de desarrollar EAC en el plazo de un año en comparación con la monoterapia con nivolumab. El uso de ipilimumab y pembrolizumab puede aumentar el riesgo de cardiotoxicidad en comparación con otros agentes. Avelumab también estimó un riesgo muy elevado (aHR: 1,92; IC 95 %: 0,85-4,34;  $p = 0,117$ ) en comparación con nivolumab y otros agentes PD-L1, aunque la estimación no alcanzó significación estadística, lo que justifica futuros estudios.

## Manejo de eventos adversos dermatológicos asociados con el conjugado de fármaco-anticuerpo dirigido por Nectin-4 enfortumab vedotin.

Extraído de Mario E Lacouture, Anisha B Patel, Jonathan E Rosenberg, Peter H O'Donnell *Oncologist* 2022 Mar 11;27(3):e223-e232.

Enfortumab vedotin es un conjugado de fármaco-anticuerpo dirigido a Nectin-4 de primera clase aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado tratados previamente con quimioterapia y un inhibidor del receptor de muerte programada 1 (PD-1) y ligando de muerte programada 1 (PDL-1), o pacientes que no son candidatos para recibir quimioterapia basada en cisplatino y han recibido previamente una o más líneas de terapia anteriores. Enfortumab vedotin es el único fármaco que ha demostrado un beneficio de supervivencia frente a la quimioterapia en un ensayo controlado aleatorizado en este grupo de pacientes, tratados previamente con quimioterapia basada en platino

y un inhibidor de PD-1/L1. Se anticipa el desarrollo de eventos dermatológicos tras la administración de enfortumab vedotin dada la expresión de Nectin-4 en los queratinocitos epidérmicos y anexos de la piel (p. ej., glándulas sudoríparas y folículos pilosos). Existe la posibilidad de reacciones adversas cutáneas raras pero graves y posiblemente fatales, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y la necrosis epidérmica tóxica. Este artículo describe la supuesta fisiopatología y las manifestaciones de las reacciones dermatológicas relacionadas con enfortumab vedotin, y presenta recomendaciones para su prevención y tratamiento, con el fin de proporcionar a los oncólogos conocimiento sobre estos posibles eventos adversos para prevenirlos y mejorar su manejo.

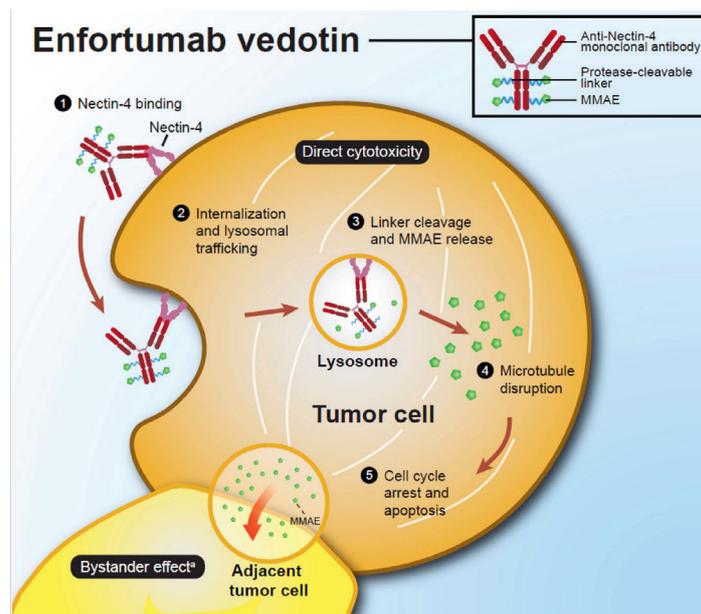


Figura 1. Mecanismo de acción propuesto de enfortumab vedotin. Se desconocen los mecanismos de acción adicionales y su potencial para complementar la citotoxicidad directa de enfortumab vedotin.

## Arritmias inducidas por quimioterapia.

Extraído de Hani Essa, Rebecca Dobson, Gregory Y H Lip *J Cardiovasc Pharmacol* 2022 Oct.

Las arritmias se reconocen cada vez más como una característica adversa de muchos agentes quimioterapéuticos. Esta relación está mal definida y estudiada en la literatura en comparación con otros efectos secundarios de la quimioterapia. En esta revisión, se evalúa la literatura publicada sobre las consecuencias arritmogénicas de los agentes quimioterapéuticos y se resume la evidencia disponible. La fibrilación auricular (FA) y otras taquicardias supraventriculares se observan con frecuencia en pacientes que reciben quimioterapia. Se observan altas tasas de FA con ciertos agentes, como los inhibidores de la tirosina quinasa, por ejemplo, ibrutinib, y el mecanismo para esto no está bien definido, pero probablemente esté relacionado con efectos fuera del objetivo. El manejo de la FA en oncología es similar al del paciente no oncológico con ciertos matices. Principalmente porque las herramientas de estratificación del riesgo de hemorragia y accidente cerebrovascular no

están validadas en la población con cáncer. En esta cohorte de pacientes, las decisiones de tratamiento generalmente se basan en evidencia anecdótica en lugar de una base de evidencia. Esto conduce a la heterogeneidad del tratamiento entre los médicos. Además, varias interacciones farmacológicas pueden limitar la elección de la terapia, particularmente con respecto a los fármacos anticoagulantes. Muchos agentes quimioterapéuticos han sido implicados en el intervalo QT. De estos, el trióxido de arsénico y varios inhibidores de la tirosina quinasa son culpables clásicos. En pacientes que reciben estos agentes, es recomendable realizar un electrocardiograma basal y monitorear el intervalo QT. Si el (intervalo QT corregido por frecuencia cardíaca) aumenta en 60 milisegundos desde el inicio o es superior a 500 milisegundos, se recomienda suspender el tratamiento temporalmente. En el futuro, se requieren más ensayos para comprender mejor la relación entre los agentes quimioterapéuticos y la arritmia.

## Impacto clínico, económico y organizativo de las intervenciones farmacéuticas en prescripciones antineoplásicas inyectables: un estudio observacional prospectivo.

Extraído de Céline Zecchini, Thi-Ha Vo1, Sébastien Chanoine, Marion Lepelley, Mathieu Laramas, Aude Lemoigne, Benoît Allenet, Isabelle Federspiel y Pierrick Bedouch. *BMC Health Services Research* (2020) 20:113 <https://doi.org/10.1186/s12913-020-4963-7>.

Los farmacéuticos juegan un papel clave para garantizar el uso seguro de los antineoplásicos inyectables, que son considerados como medicamentos de alto riesgo. El análisis farmacéutico de las prescripciones de antineoplásicos inyectables tiene como objetivo detectar y prevenir problemas relacionados con los medicamentos proponiendo intervenciones farmacéuticas (IF). El impacto de esta actividad para pacientes, centros de salud y otros profesionales de la salud no se conoce por completo.

Este estudio tuvo como objetivo describir los impactos clínicos, económicos y organizativos de las IF realizados por farmacéuticos en una unidad de preparación de quimioterapia.

Se realizó un estudio prospectivo de 10 semanas sobre IF relacionadas con prescripción de antineoplásicos inyectables. Cada IF fue evaluada por uno de cuatro comités multidisciplinares de expertos usando una herramienta multidimensional con tres dimensiones independientes: clínica, económica y organizativa. Se realizó una evaluación cuantitativa del ahorro en costo de medicamentos.

En total, se incluyeron 185 pacientes (edad media: 63,5±13,7 años; 54,1% eran hombres) y con 237

IF. Veintiún IF (8,9%) tuvieron un impacto clínico importante (es decir, hospitalización evitada o incapacidad permanente), 49 IF (20,7%) tuvieron un impacto clínico moderado (es decir, previnieron daños que habrían requerido seguimiento/tratamiento adicional), 62 IF (26,2 %) tuvieron un impacto clínico menor, 95 IF (40,0 %) no tuvieron impacto clínico y 9 IF (3,8%) tuvieron un impacto clínico negativo. Para una IF (0,4%) no se determinó el impacto clínico debido a información insuficiente. En cuanto al impacto organizativo, el 67,5% de las IF tuvo un impacto positivo en el manejo del paciente desde la perspectiva de los proveedores de salud. Se observó un impacto económico positivo para 105 IF (44,3%), lo que llevó a un ahorro en costes directos de medicamentos de 15.096 €. 38 IF (16,0%) tuvieron un impacto económico negativo, aumentando el consumo directo del coste por 11.878 €. El ahorro total de costes fue de 3.218€. En conclusión, las IF se asocian con impactos clínicos, económicos y organizativos positivos. Este estudio confirma el beneficio del análisis farmacéutico de las prescripciones de antineoplásicos inyectables para la seguridad del paciente con un beneficio general para el sistema de salud.