

Artículos de Interés

Evaluación e impacto clínico de un servicio interdisciplinario dirigido por farmacéuticos que se centra en la educación, el control del tratamiento y el manejo de la toxicidad de los inhibidores de puntos de control inmunitarios.

Extraído de Glen Myers, Jonathan Stevens, Andrew Flewelling, Jacqueline Richard, Meagan London. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2023;29(1):145-154.

Los eventos adversos relacionados con la inmunidad son complicaciones de los inhibidores del punto de control inmunitario que requieren una sólida educación del paciente y un seguimiento proactivo para garantizar la identificación y el manejo oportunos. Los modelos de práctica farmacéutica oncológica con otras modalidades contra el cáncer están bien documentados, pero hay pruebas limitadas que evalúan el espectro de intervenciones farmacéuticas en pacientes que reciben inhibidores de puntos de control inmunitarios y el impacto de estas intervenciones en los resultados de los pacientes.

Se incluyeron para la recopilación y el análisis de datos los pacientes que iniciaron con inhibidores de puntos de control inmunitarios desde el 1 de enero de 2016 hasta el 31 de agosto de 2019. La Parte 1 presentó una cohorte de seguimiento intensivo de farmacéuticos (cohorte de estudio) e intervenciones farmacéuticas resumidas. La Parte 2 comparó los resultados de los pacientes entre la cohorte del estudio y una cohorte estándar de atención (cohorte de control) de un centro de oncología diferente. Los resultados de los pacientes incluyeron visitas al departamento de emergencias que no resultaron en una admisión, hospitalizaciones debido a eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario, ciclos de inhibidores de puntos de control inmunitarios recibidos,

interrupción del tratamiento debido a eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario, finalización de anti PD-1/ PDL-1 y finalización de ipilimumab. Los resultados clínicos se compararon mediante un diseño retrospectivo de cohortes emparejadas basado en la edad, el diagnóstico de cáncer y los inhibidores del punto de control inmunitario.

Se incluyeron un total de 143 pacientes en la Parte 1 que abarca 1664 recomendaciones de farmacéuticos en 11 categorías. La cohorte emparejada arrojó 92 coincidencias ($n=184$) con una mayor probabilidad de interrupción del inhibidor del punto de control inmunitario debido a eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario en la cohorte de control (odds ratio (OR) (intervalo de confianza (IC) del 95%)) = 5,5 (1,2–24,8), $p=0,022$).

La educación intensiva sobre eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico, el seguimiento proactivo y el manejo de eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico por parte de los farmacéuticos dan como resultado intervenciones clínicamente significativas que se correlacionan con mejores resultados para los pacientes, es decir, menores probabilidades de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico.

Efectos secundarios cardíacos del alectinib en pacientes con cáncer de pulmón positivo para ALK: resultados del seguimiento cardiológico dedicado.

Extraído de Melinda A. Pruis, Marijn Veerman, Carlijne Hassing et al. *JACC: Cardiooncology*, 2023.

El objetivo del estudio fue investigar el perfil de cardiotoxicidad y la relación exposición-toxicidad del alectinib.

Entre abril de 2020 y septiembre de 2021 se incluyeron 53 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico ALK positivo tratados con alectinib. A los pacientes que

comenzaron con alectinib después de abril de 2020 se le realizó un estudio cardíaco al inicio, a los 6 meses y al año en la consulta externa de cardiooncología. Los pacientes que ya recibían alectinib durante más de 6 meses se sometieron a 1 evaluación cardíaca. Se recopilaron datos de bradicardia, edema y toxicidad grave por alectinib (eventos adversos de grado ≥ 3 y grado ≥ 2 que dieron lugar a modificaciones de la dosis). Se utilizaron las concentraciones mínimas en estado estacionario de alectinib para los análisis de exposición-toxicidad. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se mantuvo estable en todos los pacientes que se sometieron a una evaluación cardíaca durante el tratamiento (n = 34; mediana 62%; IQR: 58% -64%). Veintidós pacientes (42%)

desarrollaron bradicardia relacionada con alectinib (6 bradicardias sintomáticas). A un paciente se le implantó un marcapasos por bradicardia sintomática grave. La toxicidad grave se asoció significativamente con una Cmín media de alectinib un 35% más alta (728 frente a 539 ng/mL, DE = 83 ng/mL; p unilateral = 0,015). Ningún paciente mostró signos de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Alectinib causó más bradicardia que la notificada anteriormente (42%), con algunos casos de bradicardia sintomática grave. Los pacientes con toxicidad grave generalmente tenían una exposición elevada por encima del umbral terapéutico.

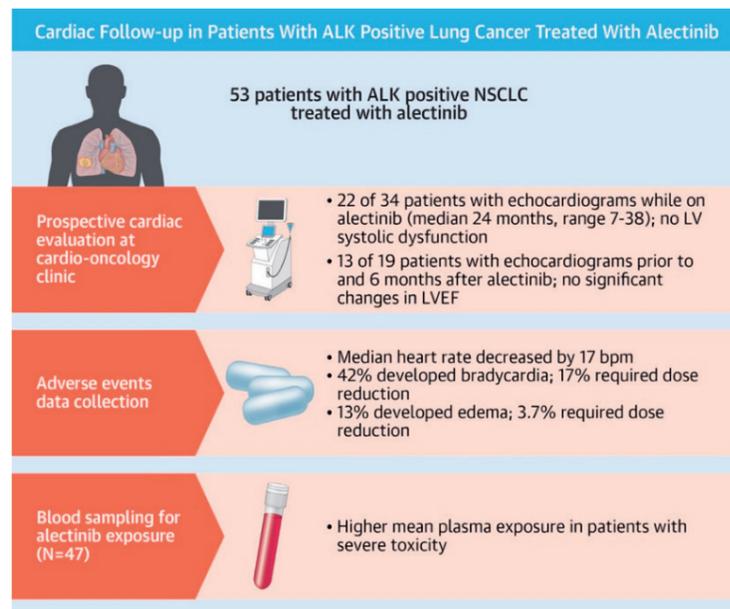


Imagen 1. Toxicidad cardíaca con Alectinib.

Toxicidad pulmonar limitante de la dosis en un estudio de fase I/II de radiación y quimioterapia con ipilimumab seguido de nivolumab para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas irresecable en estadio III.

Extraído de Casey L Liveringhouse, Kujtim Latifi, Amalin G Asous, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023 Jan 16;S0360-3016(23)00046-9.

Creíamos que ipilimumab concurrente con quimio-radioterapia (quimioRT) seguido de nivolumab de mantenimiento sería seguro para pacientes con NSCLC en estadio III irresecable. Nuestro objetivo fue evaluar la seguridad (fase I) y la supervivencia libre de progresión (PFS) de 12 meses (fase II) en un ensayo prospectivo de múltiples instituciones. Los pacientes elegibles tenían NSCLC en estadio III no resecable. El tratamiento incluyó quimioterapia doble

con platino con radioterapia torácica concurrente a 60 Gy en 30 fracciones e ipilimumab (1 mg/kg) administrado en las semanas 1 y 4. Después de la quimioRT, se administró nivolumab de mantenimiento (480 mg) cada cuatro semanas hasta 12 ciclos. Los eventos adversos (EA) se evaluaron de acuerdo con CTCAE v5.0. Los análisis de supervivencia se realizaron con métodos de Kaplan Meier (KM) y pruebas de rango logarítmico.

El ensayo se interrumpió antes de tiempo después de inscribir a diecinueve pacientes sin pasar al componente de fase II debido a una toxicidad inaceptable. Dieciséis pacientes (84%) tenían una posible toxicidad relacionada con el tratamiento de grado ≥ 3 (G3+), más comúnmente AA pulmonares (n=8, 42%). Catorce pacientes (74%) interrumpieron el tratamiento del estudio antes de tiempo debido a eventos adversos (n=12, 63%) o elección del paciente (n=2, 11%). Once pacientes (58%) experimentaron toxicidad pulmonar G2+ con una mediana de tiempo hasta el inicio de 4,1 meses (95% intervalo de confianza (IC) 2,6-no alcanzado (NR)), y 12 meses libres de toxicidad pulmonar G2+ 37% (95% IC 16 -59). Cinco pacientes tenían EA G5, incluidos tres

con EA pulmonares G5 (1-insuficiencia respiratoria con neumonitis y embolia pulmonar, 1-neumonía/exacerbación de la EPOC, 1-fibrosis pulmonar). A pesar de las toxicidades, la mediana de SLP fue de 19,2 meses (95% CI 6,1-NR) y la mediana de SG fue NR (95% CI 6,1-NR) con una mediana de seguimiento de 30,1 meses mediante el método KM inverso. Ipilimumab concurrente con quimioRT para NSCLC en estadio III no resecable se asocia con toxicidad pulmonar que puede limitar las oportunidades de mejores resultados. Los estudios futuros que tengan como objetivo incorporar ipilimumab u otras terapias anti-CTLA4 en el tratamiento del NSCLC en estadio III irresecable deben considerar medidas cuidadosas para minimizar el riesgo de toxicidad.

Factores humanos desencadenantes de virus nuevos o emergentes. A propósito del comportamiento humano sobre la naturaleza.

En la actualidad, las amenazas están a la orden del día en cuanto a brotes de especies olvidadas y especies nuevas, ya sean de origen vírico, bacteriano, parasitario o fúngico. Más aún, si analizamos la "actitud y comportamiento humano" sobre la naturaleza. En este bloque informativo, detallo algunos ejemplos que fueron descritos en un brillante texto de la doctora Teri Shors (1). Las características de la población juegan un papel fundamental en la aparición de patógenos emergentes (nuevos) y re-emergentes (viejos). En este sentido, el crecimiento de la población (densidad y hacinamiento) juegan un gran protagonismo. Justo en este punto, la urbanización y las megaciudades son de especial interés en el estudio o vigilancia de los patógenos emergentes. La movilidad humana por migración organizada o no planificada tiene gran trascendencia (guerras, hambrunas...). La infección por SARS-CoV-2 (COVID19) es un ejemplo, como fue el SARS del 2003 o la gripe aviar H5N1. Infecciones caracterizadas por su gran virulencia, diseminación entre personas y/o a través de las aves migratorias en el caso de H5N1, asociando constante evolución por nuevas mutaciones o variantes genéticas de gran importancia.

Los virus pueden cruzar especies como puede ser la re-emergencia del virus de la viruela del mono o la aparición de SARS del 2003. Esto sin olvidar la enorme trascendencia y brutalidad de tasas de infección por el VIH-1 relacionados con el SIVcpz (virus de la inmunodeficiencia simia) o primates no humanos o el virus Ébola (hemorrágico) en constante activación en cuanto a brotes y algo olvidado en nuestro entorno; un virus hemorrágico altamente complejo y virulento.

Se ha dado lugar a distintas zoonosis y arbovirosis (infecciones transmitidas por vectores, como son los mosquitos Aedes y Culex). Uno de los ejemplos más gráficos de la deforestación fue en Argentina ("pampas") donde se desencadenó la fiebre hemorrágica argentina por el virus Junín, la re-emergencia de un brote de rabia en el Amazonas, encefalitis por el virus Nipah en Malasia, virus Hendra (Morbilivirus equino) y síndrome respiratorio porcino (PRRS) o "enfermedad de la lengua azul" en China.

La hepatitis A, norovirus, enterovirus, astrovirus, rotavirus y coronavirus son una constante en detrimento de la salud humana. Un ejemplo muy gráfico fue el caso de las abejas melíferas o "trastorno del colapso de colonias" en EEUU, donde se implicó al virus de la parálisis israelí (IAPV), demostrado con metagenómica y cobrando alto protagonismo las técnicas de biología molecular en Entomología y biomedicina. El comercio de las especies exóticas, no dejan de sorprender, desde que en 1967 se exportaron monos verdes africanos de Marburg, infectados de virus Marburg, desencadenante de la fiebre hemorrágica del hombre. Por todo lo expuesto, la vigilancia y las redes de colaboración deben estar activas para evitar nuevos focos emergentes o reemergentes.

(1) Shors Teri. *Virus: estudio molecular con orientación clínica*. En: Shors Teri, editores. *Virus emergentes y reemergentes*. Buenos Aires; Médica Panamericana; 2009. P.513-526.

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.

Cardiotoxicidad con inhibidores del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano en el cáncer de mama: análisis de desproporcionalidad del sistema de notificación de eventos adversos de la FDA.

Extraído de Mengnan Zhao, Chen Chen, Chenyu Zhang, Xinyi Xu, Fangyuan Tian, Bin Wu, Ting Xu. *Int J Cardiol.* 2023 15 de marzo; 375: 87-93.

La cardiotoxicidad inducida por los inhibidores del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) en pacientes con cáncer de mama se ha informado ampliamente. Sin embargo, estas fuentes de datos se limitaron en gran medida a menos pacientes en ensayos clínicos e informes de casos, y carecían de un análisis más completo de los datos del mundo real.

Los casos diagnosticados con cáncer de mama desde enero de 2004 hasta diciembre de 2021 se extrajeron de la base de datos de eventos adversos de la FDA y se dividieron en 3 grupos (el grupo inhibidor de HER-2, el grupo de control positivo y el grupo de control). La asociación entre los inhibidores de HER-2 y los eventos adversos cardiovasculares se evaluó utilizando el Odds Ratio de notificación (ROR), un método de desproporcionalidad.

Se incluyeron un total de 167.639 pacientes con cáncer de mama, incluidos 18.615 casos en el grupo

del fármaco inhibidor de HER-2, 2.568 casos en el grupo de control positivo y 146.456 casos en el grupo de control. Un total de 2.529 casos (13,5%) tratados con inhibidores de HER-2 experimentaron eventos adversos cardiovasculares, principalmente informados por profesionales de la salud (81,5%). El análisis de desproporcionalidad mostró que se observó miocardiopatía en todos los inhibidores de HER-2 excepto trastuzumab deruxtecan. Los eventos adversos cardiovasculares relacionados con trastuzumab fueron los más frecuentes ($n = 2.075$) y la mediana de tiempo fue de 80,50 días (RIC: 8,00 a 206,75 días).

Basado en el análisis de datos del mundo real, el estudio demostró una asociación significativa entre los inhibidores de HER-2 y la toxicidad cardiovascular. La función cardíaca en pacientes con cáncer de mama debe monitorearse temprano durante la terapia anti-HER, especialmente dentro de los seis meses.

Toxicidad de los conjugados anticuerpo-fármaco en el tratamiento del cáncer urotelial metastásico.

Extraído de Tiago Costa de Padua, Marco Moschini, Alberto Martini, Filippo Pederzoli, Luigi Nocera et al. *Urol Oncol.* 2022 octubre; 40 (10): 413-423.

El cáncer urotelial metastásico (mUC) es una enfermedad agresiva con supervivencia global y opciones de tratamiento limitadas. Los conjugados de fármaco-anticuerpo (ADC) se diseñaron con la intención de administrar fármacos citotóxicos potentes de forma selectiva a las células tumorales que expresan antígenos mediante la unión de citotoxinas a anticuerpos monoclonales (mAb) y han surgido como nuevas opciones de tratamiento en mUC, principalmente pacientes expuestos a quimioterapia (QT) y a inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI). El objetivo fue realizar una revisión de alcance para evaluar la actividad, la eficacia, los eventos adversos relacionados con el tratamiento (TRAE) y el impacto en la calidad de vida de los ADC en mUC.

Se realizó una revisión de la literatura en enero de 2022 utilizando las bases de datos Pubmed y Embase según las recomendaciones del Instituto Joanna Briggs. El método de búsqueda implicó consultar los términos «carcinoma de vejiga» o «carcinoma urotelial» con cualquiera de los siguientes: «enfortumab vedotin» (EV), «sacituzumab govitecan» (SG), conjugado de anticuerpo y fármaco. Sólo se incluyeron ensayos clínicos prospectivos.

Finalmente, se seleccionaron para su inclusión once ensayos clínicos con 1.417 pacientes y se identificaron cinco fármacos: enfortumab vedotin (EV), sacituzumab govitecan (SG), disitamab vedotin (RC48-ADC), ASG-15ME (anti-SLITRK6) y trastuzumab deruxtecan. Los diferentes ADC se han probado principalmente en ensayos de fase 1 o fase 2, como monoterapia o en combinación con ICI.

Los TRAE de cualquier grado ocurrieron en más del 90% de los pacientes en los ensayos de fase 2 o 3, con altas tasas de eventos de grado 3 \geq que oscilaron entre el 51,4 y el 73,5% en diferentes ensayos. Los TRAE de particular interés relacionados con EV fueron erupción cutánea, neuropatía e hiperglucemia. SG se asoció con diarrea y toxicidad hematológica. Los datos de los ensayos de fase 2 y 3 de EV no sugieren un impacto en la calidad de vida, pero sí una mejora en los síntomas de dolor en comparación con el grupo de control.

Se observó una alta incidencia de eventos adversos potenciales en los ensayos de fase 2 y 3, que incluyen erupción cutánea, neutropenia, toxicidad hematológica y neuropatía. Los médicos deben conocer los posibles eventos adversos y su manejo óptimo.