

Artículos de Interés

Resultados clínicos y económicos en pacientes con carcinoma urotelial metastásico que reciben tratamiento sistémico de primera línea (Estudio IMPACT UCI).

Extraído de Mehmet A. Bilen, Scott B. Robinson, Amy Schroeder, Jing Peng, Ruth Kim, Frank X. Liu, Abhijeet Bhanegaonkar. *The Oncologist*, 2023 <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad174>.

El estudio IMPACT UC I ha evaluado los patrones de tratamiento en el mundo real, el uso de recursos sanitarios (URS) y los costes en pacientes con carcinoma urotelial metastásico (CUM) que reciben tratamiento sistémico de primera línea (1L) tras la aprobación de la FDA del tratamiento en monoterapia con los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI, sus siglas en inglés) en 1L.

Este estudio retrospectivo utilizó el 100% de las reclamaciones de pago por servicio de Medicare del 1/1/2015 al 30/06/2019 para identificar a los pacientes de edad ≥ 18 años diagnosticados con CU con evidencia de enfermedad metastásica, reclutados durante 6 meses antes y después del diagnóstico inicial. Los pacientes se agruparon según el tratamiento de 1L: quimioterapia con cisplatino, quimioterapia con carboplatino, monoterapia con ICI o terapia que no contiene platino. El tiempo no ajustado de tratamiento en 1L, la supervivencia global (SG), la URS y los costes totales de atención médica se analizaron. De 18.888 pacientes con CUM, 8.630 (45,7%) habían recibido tratamiento sistémico

de 1L; la quimioterapia que contenía platino fue el tratamiento más común (quimioterapia con cisplatino, 37,6 %; quimioterapia con carboplatino, 30,2 %). La quimioterapia que contenía cisplatino y carboplatino tuvo el tiempo más corto hasta el inicio del tratamiento (mediana, 1,7-3,0 meses) y tiempo no ajustado de tratamiento en 1L más largo (mediana, 4,0-4,3 meses). La mediana de SG fue mayor con la quimioterapia basada en cisplatino (20,0 meses) y menor con monoterapia con ICI (7,6 meses). La quimioterapia que contiene cisplatino y carboplatino se asoció con la URS más alta; los costes sanitarios totales fueron aproximadamente 2 veces mayores con ICI monoterapia vs otros tratamientos de 1L.

La quimioterapia basada en platino en 1 L dio lugar a la mediana de SG mayor y a la URS más alta, mientras que el tratamiento con ICI en 1 L tuvo la mediana de SG menor y los costes más elevados. Más del 50% de los pacientes diagnosticados con CUM no recibieron terapia sistémica, lo que destaca la importancia de las decisiones óptimas de tratamiento de 1L en esta enfermedad.

¿Qué sabemos de la fosfomicina? Resumen de los aspectos más interesantes.

Dr. Tomás García Lozano Médico Adjunto en Microbiología. Facultativo Especialista en Microbiología y Parasitología. Laboratorio de Diagnóstico Clínico.

Para reevaluar este fármaco y conocer las nuevas perspectivas debemos conocer los siguientes datos que considero de interés.

Es un fármaco bactericida que interfiere en la síntesis de la pared celular y amplio espectro bacteriano en grampositivos y gramnegativos. La fosfomicina fue descubierta y sintetizada en España en la fundación Medina de Granada a partir de *Streptomyces fradiae* y *Pseudomonas syringae*. Actúa inhibiendo la UDP-

N-acetilglucosamina-enolpiruvil transferasa (MurA) (enzima responsable de la catalizar la formación de N-acetilmurámico, precursor del peptidoglicano) (fig.1) provocando lisis celular bacteriana. Tiene actividad frente a los géneros *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Enterobacteriales*, *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp. (1,2,3,4,5).

Los mecanismos de resistencia implicados son, entre otros, la disminución del transporte intracelular

(mutación de genes transportadores, reguladores o del ampC para glpT), alteración de la diana por alteraciones en la expresión de murA y la inactivación directa del antibiótico por metaloenzimas (fosA, fosB y fosX) o quinasas (formA y formB) (6,7,8).

Con respecto a los puntos farmacológicos, radica especial interés en que existen tres formulaciones de fosfomicina. Una disódica para infusión endovenosa y dos formas orales, una cálcica y una trometamol. El cociente farmacodinámico de efectividad posológica es AUC/CMI, sin embargo, se podría optimizar el cociente PK/PD en la práctica clínica diaria en función patógeno; aspecto altamente interesante. Es un fármaco seguro, excepto en los casos de intolerancia por la sobrecarga salina que genera o casos de disnea, entre otros.

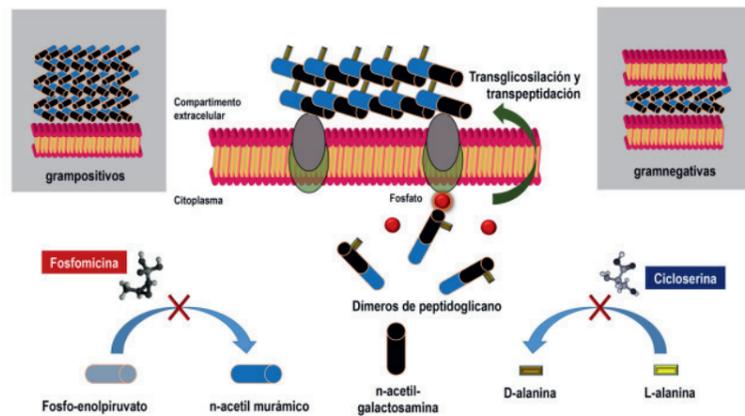
En cuanto a la aproximación de la clínica del fármaco, la fosfomicina se ha empleado para infecciones del tracto urinario, infecciones respiratorias en combinación y efecto sinérgico, meningitis, otitis e infecciones neuroquirúrgicas, endocarditis y bacteriemias, etc.

Por estas mismas razones sigue siendo un fármaco

útil, siempre teniendo en cuenta el nivel de resistencia antimicrobiana de los centros y según dosis/combinaciones.

Tiene un efecto muy beneficioso (efecto sinérgico) en combinación con imipenem o daptomicina, especialmente en las infecciones por bacterias grampositivas (9). En cuanto a las bacterias gramnegativas multirresistentes, se ha venido reforzando su uso (estudio INCREMENT) (10) que su uso combinado tiene un menor impacto sobre la mortalidad de pacientes graves en bacteriemias causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente en infecciones en tracto urinario inferior o en infecciones abdominales y partes blandas (11,12). Este factor es importante: **el uso combinado con otros fármacos y secuenciación de la terapia por vía oral, al alta.**

Por lo tanto, estamos con una molécula infrautilizada de forma endovenosa, a pesar de que cada vez existen más estudios in vitro e in vivo que su uso en combinación sinérgica con otros antimicrobianos es muy eficaz.



Bibliografía

- Rodríguez-Martínez JM, Ballesta S, Pascual A. Activity and penetration of fosfomicin, ciprofloxacin, amoxicillin/clavulanic acid and co-trimoxazole in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 366-368. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.05.005
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fosfomicin-containing-medicinal-products>
- <https://www.nabriva.com/pipeline-research>
- Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomicin. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 321-47. doi:10.1128/CMR.00068-15. DOI: 10.1128/CMR.00068-15
- Candel FJ, Cantón R. Current approach to fosfomicin: From bench to bedside. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018. doi:10.1016/j.ijggc.2010.08.005
- Dijkmans AC, Zacarías NVO, Burggraaf J et al. Fosfomicin: pharmacological, clinical and future perspectives. *Antibiotics* 2017; 6: 24. DOI: 10.3390/antibiotics6040024
- Nilsson AI, Otto B, Aspevall O, Kahlmeter G, Andersson DI. Biological Costs and Mechanisms of Fosfomicin Resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2850-8. doi:10.1128/AAC.47.9.2850.
- Falagas ME, Athanasaki F, Voulgaris GL, Triarides NA, Vardakas KZ. Resistance to fosfomicin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences. *Int J Antimicrob Agents* 2018. doi:10.1103/PhysRevB.83.075123

- Coronado-Alvarez MN, Parra D, Parra-Ruiz J. Clinical efficacy of fosfomicin combinations against a variety of gram-positive cocci. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018 Jun 12. pii: S0213-005X(18)30196-4. doi: 10.1016/j.eimc.2018.05.009
- Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al., REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17:726-734. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30228-1
- Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S et al Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomicin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Intern J Antimicrob Agents* 2014; 43: 52-59. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010
- Apisarnthanarak A, Mundy LM. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia with intermediate minimum inhibitory concentrations to doripenem: combination therapy with high-dose, 4-h infusion of doripenem plus fosfomicin versus intravenous colistin plus fosfomicin. *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 39: 271-2. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.11.012

Neumonitis después de quimiorradiación concurrente e inhibición del punto de control inmunitario en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado.

Extraído de M Altan, F Soto, T Xu, C Daniel-MacDougall, Z Liao, A Sherhadri. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2023 Oct;35(10):630-639.

La neumonitis es una complicación común y potencialmente mortal de la quimiorradiación combinada con la inhibición del punto de control inmunológico (QRT-ICI) en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado. En este estudio se buscó identificar los factores de riesgo de neumonitis con la QRT-ICI en casos de CPNM localmente avanzado y determinar su impacto en la supervivencia. Se realizó una revisión retrospectiva de 140 pacientes con CPNM localmente avanzado que se sometieron a QRT-ICI con intención curativa con durvalumab entre 2018 y 2021. La neumonitis fue diagnosticada por un equipo multidisciplinario de expertos clínicos. Se utilizaron modelos de riesgo multivariables por causa específica para identificar los factores de riesgo asociados con la neumonitis de grado ≥ 2 . Se construyeron modelos multivariables de riesgo proporcional de Cox para investigar el impacto de la neumonitis en la mortalidad por todas las causas. La mediana de edad de la cohorte fue 67 años; la mayoría de los pacientes eran fumadores o exfumadores (86%).

La incidencia acumulada de neumonitis de grado ≥ 2 fue del 23%. Entre los supervivientes, 25/28 pacientes tenían cicatrices parenquimatosas persistentes. En análisis multivariables, la dosis pulmonar media (cociente de riesgo 1,14 por Gy, intervalo de confianza del 95%: 1,03 a 1,25) y la enfermedad pulmonar intersticial (cociente de riesgo 3,8, intervalo de confianza del 95%: 1,3 a 11,0) aumentaron el riesgo de neumonitis. En los modelos ajustados, la neumonitis de grado ≥ 2 (cociente de riesgo 2,5; intervalo de confianza del 95 %: 1,0 a 6,2, $p = 0,049$) y la neumonitis de alto grado (≥ 3) (cociente de riesgo 8,3; intervalo de confianza del 95 %: 3,0 a 23,0, $p < 0,001$) se asociaron con una mayor mortalidad por todas las causas.

Los factores de riesgo de neumonitis en pacientes CPNM localmente avanzado sometidos a QRT-ICI incluyen la dosis media de radiación dirigida al pulmón y la enfermedad pulmonar intersticial previa al tratamiento. Aunque la mayoría de los casos no son mortales, la neumonitis en este contexto se asocia con un aumento marcado de la mortalidad.

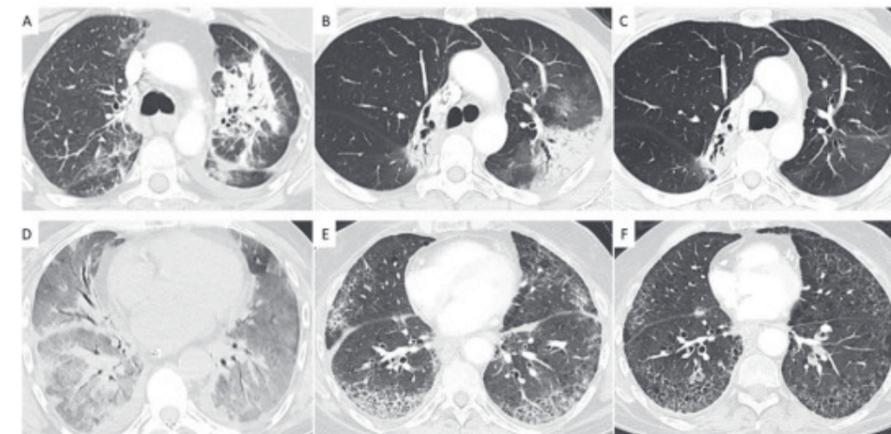


Figura 2. Imágenes representativas de neumonitis.

Asociación de nilotinib con enfermedades cardiovasculares en pacientes con leucemia mieloide crónica: un estudio nacional: Estudio de cohorte basado en la población.

Extraído de Cih-En Huang, Kuan-Der Lee, Jung-Jung Chang, Huey-En Tzeng, Shih-Hao Huang, Lennex Hsueh-Lin Yu, Min-Chi Chen. *The Oncologist*, oyad225, <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad225>.

Se ha identificado que el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) es un factor de riesgo para el síndrome metabólico y las enfermedades

cardiovasculares (ECV) en pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica (LMC). Sin embargo, la contribución específica del síndrome metabólico post-

TKI y aún no está claro si los TKI incluidos imatinib, nilotinib y dasatinib, contribuyen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Se realizó una base de datos a nivel nacional para investigar la incidencia del síndrome metabólico post-TKI, incluida la diabetes, la hiperlipidemia y la hipertensión, así como su asociación con las ECV. Para comparar el riesgo de comorbilidades post-TKI y ECV entre TKI, se utilizó la tasa de incidencia (TIR) y la tasa de riesgo de subdistribución (SHR) calculadas a partir de múltiples modelos Fine-Gray.

Se incluyeron un total de 1.211 pacientes sin diabetes, 1.235 pacientes sin hiperlipidemia y 1.074 pacientes sin hipertensión en el estudio. La tasa de incidencia de diabetes e hiperlipidemia post-TKI fue la más alta en pacientes tratados con nilotinib en comparación con imatinib y dasatinib ($TIR \geq 3,15$, $Ps \leq 0,047$). Después de ajustar por factores de confusión, nilotinib siguió siendo un factor de riesgo importante para la diabetes post-TKI e hiperlipidemia con una SHR de 3,83 ($p <$

0,001) y 5,15 ($p < 0,001$), respectivamente. En cuanto a la aparición de ECV, los pacientes tratados con nilotinib tuvieron más probabilidades de desarrollar enfermedades cardiovasculares que aquellos tratados con imatinib en el grupo sin hiperlipidemia ($TIR = 3,21$, $P = 0,020$) preexistente

y se encontró que la hiperlipidemia post-TKI tenía una asociación más fuerte con las ECV, con valores de SHR de 5,81 ($P = 0,034$) y 13,21 ($P = 0,001$) respectivamente. Los hallazgos de este estudio indican que el tratamiento con nilotinib se asocia con mayores riesgos de diabetes e hiperlipidemia siendo la hiperlipidemia el riesgo más importante de ECV. Por lo tanto, recomendamos que los pacientes con leucemia mieloide crónica que reciben nilotinib se sometan a detección de diabetes e hiperlipidemia antes de iniciar el tratamiento con TKI. Además, son cruciales el monitoreo regular de los perfiles de lípidos durante la terapia con TKI e implementar estrategias de manejo efectivas para controlar la hiperlipidemia.

Pembrolizumab más olaparib para pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, previamente tratado y no seleccionado con biomarcadores: ensayo de fase III, aleatorizado y abierto KEYLYNK-010.

Extraído de Emmanuel S. Antonarakis, MD1,2; Se Hoon Park, MD, PhD3; Jeffrey C. Goh Journal of Clinical Oncology Volume 41, Issue 22

Existe una necesidad de opciones terapéuticas que prolonguen la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) muy pretratado. El estudio abierto de fase III KEYLYNK-010 evaluó pembrolizumab más olaparib versus un agente hormonal de nueva generación (NHA) para mCRPC no seleccionado con biomarcadores y previamente tratado.

Los participantes elegibles tenían mCRPC que progresó con o después de abiraterona o enzalutamida (pero no ambas) y docetaxel. Los participantes fueron asignados aleatoriamente (2:1) a pembrolizumab más olaparib o NHA (abiraterona o enzalutamida). Los criterios de valoración primarios duales fueron la supervivencia libre de progresión radiológica (rPFS) mediante una revisión central independiente ciega según RECIST 1.1 modificado por el Prostate Cancer Working Group y la supervivencia general (SG). El tiempo hasta la primera terapia posterior (TFST) fue un criterio de valoración secundario clave. La seguridad y la tasa de respuesta objetiva (TRO) fueron criterios de valoración secundarios.

De los participantes, 529 fueron asignados aleatoriamente a pembrolizumab más olaparib y 264 a NHA. En el análisis final, la mediana de la rPFS fue de 4,4 meses (IC del 95 %: 4,2 a 6,0) con pembrolizumab más olaparib y de 4,2 meses (IC del 95 %: 4,0 a 6,1) con NHA (cociente de riesgo [HR], 1,02 [IC del 95 %: 0,82 a 1,25]; $p = 0,55$); la mediana de OS fue de 15,8 meses (IC del 95 %: 14,6 a 17,0) y 14,6 meses (IC del 95 %: 12,6 a 17,3), respectivamente (HR, 0,94 [IC del 95 %: 0,77 a 1,14]; $P = 0,26$); la mediana de TFST fue de 7,2 meses (IC del 95 %: 6,7 a 8,1) versus 5,7 meses (IC del 95 %: 5,0 a 7,1), respectivamente (HR, 0,86 [IC del 95 %: 0,71 a 1,03]). La TRO fue mayor con pembrolizumab más olaparib versus NHA (16,8% frente a 5,9%). Se produjeron eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado ≥ 3 en el 34,6% y el 9,0% de los participantes, respectivamente.

Pembrolizumab más olaparib no mejoró significativamente la rPFS o la SG versus NHA en participantes con mCRPC muy pretratado y no seleccionado con biomarcadores. El estudio se detuvo por ineficacia.