

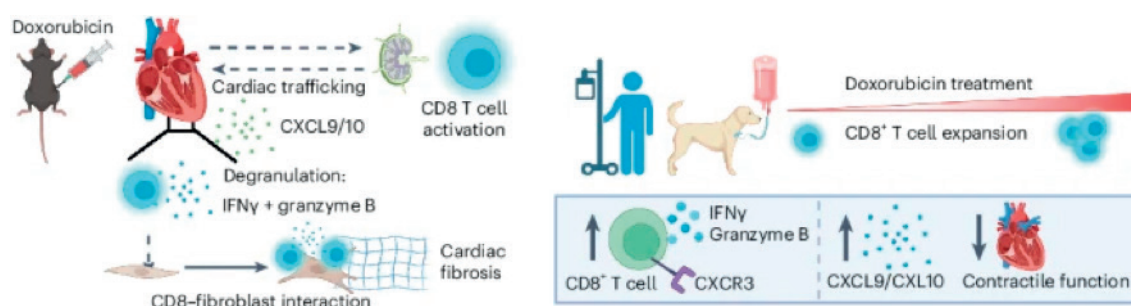
Artículos de Interés

Las células T citotóxicas provocan fibrosis cardíaca y disfunción sistólica inducidas por doxorubicina.

Extraído de Abraham L. Bayer, Maria A. Zambrano, Sasha Smolgovsky et al. *Nat Cardiovasc Res.* 2024 Aug;3(8):970-986. doi: 10.1038/s44161-024-00507-y.

La doxorubicina, el fármaco quimioterapéutico más prescrito, causa cardiotoxicidad dosis dependiente e insuficiencia cardíaca. Sin embargo, nuestro conocimiento de la respuesta inmunitaria que provoca la doxorubicina es limitado. En este trabajo, demostramos que una respuesta inmunitaria aberrante de las células T CD8+ tras una lesión cardíaca inducida por doxorubicina provoca una remodelación adversa y una miocardiopatía. El tratamiento con doxorubicina en ratones no portadores de tumores aumentó las células T CD8+ circulantes y cardíacas IFN γ + y activó las células T CD8+ efectoras en los tejidos linfoides. Además, la doxorubicina promovió la infiltración de células T CD8+ cardíacas y la depleción de células T CD8+ en ratones tratados con doxorubicina disminuyó

la fibrosis cardíaca y mejoró la función sistólica. El tratamiento con doxorubicina indujo la expresión de ICAM-1 por fibroblastos cardíacos, lo que dio como resultado una mayor adhesión y transformación de células T CD8+, desgranulación de CD8+ dependiente del contacto y liberación de granzima B. Los pacientes caninos con linfoma y los pacientes humanos con neoplasias hematopoyéticas mostraron un aumento de células T CD8+ circulantes después del tratamiento con doxorubicina. En pacientes humanos con cáncer, las células T expresaron IFN γ y CXCR3, y los niveles plasmáticos de los ligandos CXCR3 CXCL9 y CXCL10 se correlacionaron con una función sistólica disminuida.



Toxicidades cutáneas inducidas por inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico y su influencia en los ajustes del tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón.

Extraído de Ji Su Lee, Jimin Woo, Tae Min Kim, et al. *Acta Derm Venereol.* 2024 Aug 28;104:adv40555. doi: 10.2340/actadv.v104.40555.

Las toxicidades cutáneas causadas por inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico pueden afectar la calidad de vida del paciente y dar lugar a ajustes del tratamiento, incluida la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Este estudio retrospectivo tuvo como objetivo perfilar las toxicidades cutáneas y su impacto en los ajustes del tratamiento. Se incluyó un total de 288 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del

factor de crecimiento epidérmico de primera, segunda o tercera generación. Las toxicidades cutáneas, incluida la erupción papulopustulosa, la xerosis, la paroniquia y el prurito, se evaluaron en función de los registros médicos, y su gravedad se evaluó en función de la intervención dermatológica requerida. La erupción papulopustulosa fue la toxicidad más común (74,3%), seguida del prurito (61,1%), la xerosis (52,4%) y la paroniquia (39,6%). La erupción papulopustulosa fue más común en los hombres y más grave en los pacientes más jóvenes. La erupción papulopustulosa fue más frecuente en pacientes tratados con inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico de primera y segunda generación, mientras que la paroniquia fue notablemente frecuente en el caso de los inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico de segunda generación. Los

inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico de segunda generación causaron con frecuencia múltiples toxicidades cutáneas. Es importante destacar que las toxicidades cutáneas llevaron a ajustes del tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico en el 26,7 % de los casos, y los inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico de segunda generación demostraron tasas de ajuste más altas. La erupción papulopustulosa y la paroniquia fueron las principales causas de los ajustes del tratamiento, e incluso la paroniquia leve se relacionó con los ajustes del tratamiento. El manejo eficaz de las toxicidades cutáneas es esencial para optimizar los resultados del tratamiento en pacientes que reciben inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Riesgo de neoplasias malignas secundarias de células T asociado a terapias CAR-T.

Extraído de nota de seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. MUH (FV), 03/2024.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa del riesgo de neoplasias malignas secundarias de células T asociado a terapias CAR-T (por su nombre en inglés, Chimeric Antigen Receptor T-Cell). Actualmente existen seis de estas terapias autorizadas en la Unión Europea e indicadas para ciertas neoplasias hematológicas: axicabtagén ciloleucl (Yescarta), brexucabtagén autoleucl (Tecartus), ciltacabtagén autoleucl (Carvykti), idecabtagén vicleucl (Abecma), lisocabtagén maraleucl (Breyanzi) y tisagenlecleucl (Kymriah). A fecha de emisión de esta nota informativa cuatro de ellas se encuentran comercializadas en España.

Desde finales de 2023, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) ha evaluado 38 casos de neoplasias malignas secundarias, en su mayoría linfoma o leucemia de células T, notificados entre 42.500 pacientes que han recibido alguna de las terapias mencionadas. En la mitad

de los casos se realizaron pruebas adicionales, obteniendo resultados positivos en siete de ellas para el transgén CAR, lo que sugiere que las propias células que se encuentran en las terapias administradas podrían estar involucradas en el desarrollo de la enfermedad. Las neoplasias secundarias tardaron en aparecer desde algunas semanas hasta años después de la administración de la terapia CAR-T.

Estas terapias se administran solamente en los centros autorizados por el Ministerio de Sanidad, sin embargo, es posible que el seguimiento de estos pacientes se realice en su centro de origen. La AEMPS informa de la importancia de realizar una vigilancia durante toda la vida del paciente para detectar estas posibles neoplasias secundarias, es decir, diferentes al diagnóstico del cáncer original del paciente. Esta recomendación es aplicable también a las terapias de fabricación no industrial.

Síndrome de Sjögren inducido por el tratamiento anti PDL-1 para el cáncer de mama triple negativo (CMTN): a propósito de un caso y revisión de la literatura.

Extraído de Pellegrino C, D'Antonio C, Ierinò D, et al. Sjögren syndrome induced by anti PDL-1 treatment for TNBC: case report and review of literature. Front Immunol. 2024;15:1417444. Published 2024 Oct 7. doi:10.3389/fimmu.2024.1417444.

Antecedentes: se ha observado toxicidad reumatológica asociada a la inmunoterapia, en particular al síndrome de Sjögren (SjS), con incidencia variable en pacientes tratados con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICIs). Aunque la SjS es una enfermedad autoinmune

bien conocida, su aparición como un evento adverso relacionado con el sistema inmunitario (EAir) durante el tratamiento del cáncer es menos conocida. La literatura actual documenta una variedad de tasas de incidencia y manifestaciones clínicas de SjS en pacientes sometidos

a tratamiento con ICI, lo que destaca la necesidad de un diagnóstico temprano y un manejo multidisciplinario. Presentación del caso: mujer de 40 años sometida a mamografía, que reveló una masa de 43 mm en la mama izquierda. La biopsia con aguja gruesa confirmó la presencia de carcinoma ductal triple negativo de grado 3 con MIB-1 alto. Recibió quimioterapia neoadyuvante, seguida de cirugía y radioterapia. La tomografía computarizada realizada en septiembre de 2022 mostró afectación de nódulos pulmonares y ganglios linfáticos. La biopsia de pulmón confirmó metástasis de cáncer de mama. Inició tratamiento con atezolizumab y nab-paclitaxel con evidencia de respuesta parcial. Se suspendió el tratamiento con nab-paclitaxel debido a los efectos secundarios y se continuó con atezolizumab como tratamiento de mantenimiento. Después de cuatro ciclos, el paciente desarrolló síntomas compatibles con el SJS, que fueron confirmados por pruebas diagnósticas. Se inició tratamiento con prednisona, pilocarpina e hidroxicloroquina junto con la inmunoterapia. El paciente

continúa recibiendo atezolizumab con enfermedad estable y buena calidad de vida.

Este caso pone de manifiesto la importancia de reconocer el SJS como un potencial evento adverso (EA) en pacientes tratados con ICI, en particular en aquellos con CMTN. La colaboración multidisciplinaria es esencial para el diagnóstico precoz y el tratamiento eficaz del SJS para mantener tanto el control del cáncer como la calidad de vida del paciente. Dada la reciente aparición de estos eventos y la falta de directrices específicas, este caso puede proporcionar información valiosa sobre el tratamiento de un EA poco conocido y allanar el camino para una mayor recopilación de datos en vida real sobre el tratamiento de estas toxicidades raras pero significativas que afectan la calidad de vida del paciente. Se necesita más investigación para optimizar los protocolos de tratamiento y los resultados de los pacientes que experimentan EA reumatológicos durante la inmunoterapia contra el cáncer.

Desarrollo y validación de un modelo de predicción clínica para la reacción de hipersensibilidad al paclitaxel sobre una base de datos en vida real: Pac-HSR Score.

Extraído de Sa-Nguansai, S., & Sukphinetkul, R. (2024). Development and Validation of a Clinical Prediction Model for Paclitaxel Hypersensitivity Reaction on the Basis of Real-World Data: Pac-HSR Score. JCO global oncology, 10, e2400318. <https://doi.org/10.1200/GO-24-00318>.

Paclitaxel es una quimioterapia eficaz contra varios tipos de cáncer, pero puede causar reacción de hipersensibilidad (HSR). Este estudio tuvo como objetivo identificar los predictores asociados con la HSR de paclitaxel y desarrollar un modelo de predicción clínica para guiar las decisiones clínicas.

Los datos se recogieron de la base de datos de historias clínicas del Hospital Rajavithi. Se incluyeron pacientes con cáncer tratados con paclitaxel entre 2015 y 2022, y un análisis de regresión logística múltiple identificó diferentes predictores asociados con la HSR de paclitaxel. El sistema de puntuación se transformó y calibró sobre la base de parámetros de diagnóstico. Se evaluaron los rendimientos de discriminación y calibración. La validación interna se llevó a cabo mediante remuestreo de bootstrap con 1.000 réplicas.

En este estudio participaron 3.708 pacientes con cáncer, con una incidencia de HSR de paclitaxel del 10,11%. Se desarrolló un sistema de puntuación Pac-HSR basado en 11 predictores, que involucró los siguientes factores: menor edad; mal estado de desempeño del Eastern Cooperative Oncology Group; antecedentes de HSR de paclitaxel; antecedentes de alergia a medicamentos; enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias;

cáncer de pulmón y cuello uterino; dosis alta de paclitaxel; no premedicado con difenhidramina; nivel bajo de hemoglobina; alto recuento de glóbulos blancos; y alto recuento absoluto de linfocitos. El estadístico C fue de 0,73 (IC 95%, 0,70 a 0,76), lo que indica una discriminación aceptable. El valor de P de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow fue de 0,751. La relación entre los valores observados y esperados fue de 1,00, lo que indica una buena calibración. En un punto de corte de 8, la especificidad fue del 75,28% y la sensibilidad del 57,07%. La validación interna indicó un buen rendimiento con un sesgo mínimo, y el análisis de la curva de decisión demostró una mejor predicción con el uso de este sistema de puntuación en la toma de decisiones clínicas. En este estudio se desarrolló el sistema de puntuación Pac-HSR basado en 11 predictores para la HSR de paclitaxel en pacientes con cáncer. Los pacientes de alto riesgo identificados por esta puntuación deben ser priorizados para un seguimiento estrecho y una profilaxis temprana del tratamiento.

Panuveítis bilateral después del tratamiento del cáncer de endometrio con dostarlimab: a propósito de un caso.

Extraído de Enríquez-Fuentes, Jacobo Emilio et al. "Bilateral Panuveitis After. Endometrial Cancer Treatment with Dostarlimab: A Case Report." *Ocular immunology and inflammation*, 1-3. 16 Sep. 2024, doi:10.1080/09273948.2024.2404515.

Presentación del caso: mujer de 73 años con antecedentes de cáncer de endometrio, previamente tratada con dostarlimab (inhibidor de punto de control inmunitario), que acudió al servicio de urgencias de oftalmología con disminución de la agudeza visual en el ojo izquierdo. Su historial médico incluía afectación tiroidea inmunomediada, lo que llevó a la interrupción del tratamiento con dostarlimab. Posteriormente, desarrolló neumonitis y pancreatitis. En la exploración inicial en la sala de urgencias, presentaba mala visión (movimiento de la mano en el ojo derecho y 20/200 en la tabla de Snellen en el ojo izquierdo), una reacción inflamatoria en la cámara anterior, con células 1+, precipitados queráticos pequeños y sinequias posteriores anchas en ambos ojos. El examen del polo posterior reveló vitritis 3+, lo que dificultó la evaluación de la retina. Se inició tratamiento

con corticoides orales y tópicos, lo que resultó en una mejoría de los síntomas y la resolución de la inflamación intraocular en varias semanas.

Los inhibidores de puntos de control inmunitario se utilizan en el tratamiento de varios tipos de cáncer, y su eficacia ha sido demostrada en diferentes ensayos clínicos. Sin embargo, también se asocian con una variedad de reacciones adversas. Hasta la fecha, no se han publicado reacciones adversas oculares relacionadas con el uso de dostarlimab.

Desvelando los riesgos ocultos: Un análisis actualizado a lo largo de una década de los eventos adversos (EA) relacionados con el paclitaxel-albúmina en la base de datos FAERS.

Extraído de Zhao, Yue-Chen et al. «Unveiling the Hidden Risks: An Update Decade-Long Analysis of Paclitaxel-albúmina-Related Adverse Events from the FAERS Database». *Revista internacional de nanomedicina* vol. 19 11847-11858. 14 nov. 2024, doi:10.2147/IJN.S490400.

Paclitaxel-albúmina es un quimioterapéutico empleado habitualmente para el tratamiento de diversos tipos de cáncer, como el cáncer de mama, el cáncer de pulmón de células no pequeñas y el adenocarcinoma pancreático. Aunque tiene propiedades clínicamente beneficiosas, paclitaxel-albúmina se acompaña de múltiples eventos adversos (EA) que requieren una estrecha observación. Este estudio tiene como objetivo evaluar el perfil de EA de paclitaxel-albúmina utilizando datos disponibles desde enero de 2004 hasta diciembre de 2023 en el Sistema de Notificación de Efectos Adversos de la FDA (FAERS).

El conjunto de datos incluía las características demográficas de los pacientes, así como información sobre los tipos y resultados de los EA notificados. Se calcularon las odds ratio de notificación (ROR) y las proportional reporting ratio (PRR), teniendo en cuenta la definición utilizada de agente anticanceroso y EA, para investigar cualquier asociación con paclitaxel-albúmina. Se identificaron un total de 10.310 informes asociados a EA de paclitaxel-albúmina. Los trastornos hematológicos y del sistema linfático fueron los más frecuentes (ROR 6,44), seguidos de los hepatobiliares (ROR 3,16), las infecciones (ROR 1,45) y los trastornos gastrointestinales (ROR 1,42). Los EA graves incluyeron hospitalización en el

36,35% y muerte en el 29,76% de los casos. Las principales reacciones adversas coincidieron con los perfiles conocidos, incluida la neuropatía sensorial periférica (ROR: 49,48). El análisis también halló nuevas reacciones adversas, como reacciones similares a la esclerodermia (ROR: 95,4) y roturas de pseudoaneurismas vasculares (ROR: 87,71).

Nuestros resultados vuelven a enfatizar la importancia de un sistema robusto de vigilancia postcomercialización y sugieren que este análisis basado en la base de datos FAERS proporciona una información actualizada e independiente sobre los EA relacionados con paclitaxel-albúmina para enriquecer su perfil de seguridad. Es imperativo un proceso de vigilancia continua e investigaciones adicionales en áreas específicas que puedan presentar algunos acontecimientos no deseados para aumentar nuestros conocimientos sobre cómo debe manejarse paclitaxel-albúmina en términos de su seguridad.