

LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER DE PÁNCREAS... ¿MEDIANTE LA TERAPIA GÉNICA?

El cáncer de páncreas –y, más concretamente, el adenocarcinoma ductal– es uno de los tumores con más difícil diagnóstico, peor pronóstico y menores opciones de tratamiento eficaces (es, por ejemplo, resistente a inmunoterapia). No son frecuentes las notificaciones de casos de éxito en su tratamiento, de modo que, aunque sea en fases preliminares de la investigación clínica, merece una reseña un trabajo publicado hace escasas semanas referente a un caso clínico individual.

Una paciente de 71 años de edad con un tumor pancreático que no respondía a otros tratamientos fue tratada con una infusión única de $16,2 \times 10^9$ células T autólogas que habían sido genéticamente modificadas para expresar dos receptores de células T restringidos para HLA-C*08:02 y diseñados para reconocer y unirse específicamente a la proteína mutante KRAS G12D, comúnmente expresada por el tumor pancreático. Cinco días antes de la infusión, la paciente recibió una sola inyección intravenosa de tocilizumab (600 mg) a fin de prevenir el síndrome de liberación de citocinas; también fue pretratada con ciclofosfamida y, a las 18 h posteriores a la infusión de las células T modificadas, se le administró por vía intravenosa una dosis elevada de interleucina-2 a fin de favorecer la expansión clonal de las células perfundidas.

Tras un mes de seguimiento, los análisis por tomografía axial computarizada demostraron una regresión de las metástasis pulmonares, con una respuesta parcial del 62% según los criterios de evaluación RECIST, versión 1.1. De modo interesante, los investigadores constataron una respuesta parcial del 72% mantenida al menos 6 meses. En ese momento, los análisis bioquímicos demostraron que las células modifica-

das representaban más del 2% del total de células T periféricas circulantes. Emerge, pues, la prometedora posibilidad de un tratamiento personalizado del cáncer de páncreas mediante terapia génica, a través de una técnica que recuerda en gran medida al fundamento de los medicamentos CAR-T que tan novedoso avance han supuesto en distintas patologías oncohematológicas.

Leidner R, Sanjuan Silva N, Huang H, Sprott D, Zheng C, Shih YP et al. Neoantigen T-Cell Receptor Gene Therapy in Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(22): 2112-9. DOI: 10.1056/NEJMoa2119662.

EL PAPEL DE LOS FÁRMACOS ESTIMULANTES EN EL TRATAMIENTO DE LA ADICCIÓN A OPIOIDES

Se ha constatado con el paso del tiempo un mayor nivel de uso de psicoestimulantes entre los adictos a opioides (sobre todo, metanfetamina, cuyo uso ha crecido desde un 2% a un 13% en la década 2008-2017), quizás con el fin de combatir los efectos sedantes de algunos opiáceos potentes, como fentanilo. Además, el número de muertes por sobredosis en que se ha confirmado la implicación tanto de opioides como de estimulantes ha crecido sustancialmente en los últimos años, hecho que ha llevado a los expertos a considerar su co-ingesta como un factor muy relevante en la *epidemia de abuso de opioides* que se vive en el mundo desarrollado.

Los autores de otro reciente trabajo se plantearon analizar cuál sería la influencia de la prescripción de estimulantes en los pacientes con trastorno por uso de opioides (TUO) –la mayor carga de muertes prematuras y años de vida sana perdidos por discapacidad relacionada con las drogas– que estaban en tratamiento con buprenorfina. Hay indicios de que esa prescripción concomitante es relativamente frecuente en práctica clínica,

pero son escasas las evidencias en su balance beneficio-riesgo.

Para ello desarrollaron un estudio de cohortes retrospectivo con un diseño de caso-cruce utilizando datos clínicos y administrativos extraídos de las bases de datos de dos aseguradoras médicas de EE.UU., extraídos para el periodo comprendido entre 2006 y 2016, y referentes a pacientes entre 12 y 64 años con diagnóstico de TUO para el cual tenían prescrito buprenorfina. Para su inclusión, los pacientes debían haber experimentado al menos una intoxicación relacionada con el fármaco (definida según los criterios de clasificación de enfermedades internacionalmente aceptados). Los investigadores evaluaron el número de días de prescripción de fármacos estimulantes; cabe recordar que algunos de ellos, como modafinilo, metanfetamina, dexanfetamina o metilfenidato, han sido usados e investigados para el trastorno por uso de cocaína.

Finalmente, se incluyeron en el estudio datos que totalizaban 13,78 millones de personas-días de tiempo de observación entre 22.946 individuos (edad media de 32,8 años, 50% hombres). Los días de tratamiento con estimulantes se asociaron con un 19% de incremento en la probabilidad de padecer una intoxicación relacionada con el fármaco (OR= 1,19; IC_{95%} 1,06-1,34) en comparación con los días sin tratamiento. Por el contrario, los días de tratamiento con buprenorfina se asociaron con un descenso del 38% en esa probabilidad (OR= 0,62; IC_{95%} 0,59-0,65). No se detectó una interacción significativa entre el uso de estimulantes y de buprenorfina. Además, los días de tratamiento con estimulantes se asociaron con una probabilidad menor de abandono del tratamiento con buprenorfina (OR= 0,64; IC_{95%} 0,59-0,65), o sea, el uso de estimulantes se asocia con un 36% más de probabilidades de retención del tratamiento¹ y, por ende, de la exposición a buprenorfina y de su

1 La persistencia del tratamiento –parámetro indicativo de adherencia terapéutica– se definió como un uso continuo hasta que se observó un lapso de 45 días sin tratamiento.