



CÍRCULO
CATÓLICO
estamos con vos



MÉDICA
URUGUAYA

Efectos adversos de la inmunoterapia en pacientes oncológicos.

Estudio multicéntrico en Montevideo, 2021 - 2023.

Sofía Acuña¹, Belén Ayala¹, Florencia Rivero¹, Esteban Roca¹, Felipe Sellanes¹, Matías Sosa¹.

Dahiana Amarillo², Federico García², Mathías Jeldres².

Ciclo de Metodología Científica II - 2023 - Grupo N° 3

1. Ciclo de Metodología Científica II 2023-Facultad de Medicina Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
2. Departamento de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Instituciones participantes:

- Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela".
- Médica Uruguaya.
- Círculo Católico.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
I. INTRODUCCIÓN.....	5
Ia. Definición y microambiente tumoral.....	5
Ib. Inmunoterapia: puntos de control inmunológico.....	7
Ic. Efectos adversos inmunomediados.....	8
II. OBJETIVOS.....	10
IIa. Objetivo general.....	10
IIb. Objetivos específicos.....	10
III. MATERIALES Y MÉTODOS:.....	11
IIIa. Plan de análisis de datos.....	11
IV. RESULTADOS.....	12
V. DISCUSIÓN.....	21
VI. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.....	24
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

RESUMEN

Introducción y objetivos: Existen diversas terapias para el tratamiento del cáncer, una es la inmunoterapia, que se basa en tratamientos dirigidos contra blancos específicos que modulan el sistema inmune. Un ejemplo de inmunoterapia son los anticuerpos monoclonales inhibidores del punto de control inmunológico (immune checkpoints inhibitors, ICI) bloqueadores de CTLA-4, PD-1 y PD-L1.

El principal objetivo de este trabajo consistió en evaluar los efectos adversos inmunomediados y la frecuencia de los mismos en pacientes con cáncer que recibieron tratamiento con ICI.

Métodos: Fueron incluidos pacientes mayores de edad que hayan recibido al menos un ciclo de ICI en los 3 hospitales incluidos. Obtuvimos los datos de las historias clínicas y las fichas de tratamiento de los pacientes que recibieron el tratamiento en el periodo estipulado. Se creó una tabla con variables de interés, registrando así las toxicidades que se presentaron luego de comenzado el tratamiento con ICI.

Resultados: En el estudio participaron 94 pacientes con una edad promedio de 58,44 años. De estos pacientes 57 recibieron inmunoterapia como monoterapia mientras que 37 pacientes recibieron inmunoterapia en combinación. El porcentaje de efectos adversos en total fue de 70%. El número de pacientes que presentaron EA en modalidad monodroga fue de 41 y en combinados de 25 destacando la variabilidad de efectos adversos entre estos dos grupos.

Considerando el promedio entre ciclos, las toxicidades cutáneas fueron las primeras en aparecer, diferenciándose significativamente de otros estudios, con un porcentaje cercano al 50%. La anemia fue el EA más frecuente (19%), seguido por linfopenia y neutropenia (8.5%). Los efectos endocrinológicos afectaron al 18%, siendo el hipotiroidismo el más común.

Conclusiones: La mayoría de los efectos adversos no fueron graves, demostrando así que la inmunoterapia es bien tolerada en la mayor parte de los casos. Los efectos adversos inmunomediados más frecuentes fueron astenia, hipotiroidismo, musculoesqueléticos, rash cutáneo y neumonitis.

PALABRAS CLAVES: Efectos adversos inmunomediados, immune checkpoints inhibitors, inmunoterapia.

ABSTRACT

Background: There are different approaches to treat cancer. Immunotherapy is one of many possibilities and it consists on treatments directed to specific targets modulators of the immune system. An example of immunotherapy is monoclonal antibodies to immune checkpoints inhibitors (ICI) that block CTLA-4, PD-1, and PD-L1.

The main objective of this work is to estimate immune-mediated side effects and their frequency in cancer patients who received treatment with ICIs.

Methods: We considered adult patients who had received at least one cycle of ICI in the three mentioned hospitals. We obtained data from the medical records and treatment records of the patients who received the treatment within the stipulated period. A table was created with variables of interest, thus recording the toxicities that occurred after starting treatment with ICI.

Results: 94 patients with an average age of 58.44 years took part in the research. 57 of these patients received immunotherapy as monotherapy while 37 patients received immunotherapy in combination. The percentage of total side effects was 70%. The number of patients who presented AEs in monodrug modality was 41 and in combined 25, highlighting the variability of side effects between these two groups.

Considering the average between cycles, skin toxicities were the first to appear, differing significantly from other researches, with a percentage close to 50%. Anemia was the most common AE (19%), followed by lymphopenia and neutropenia (8.5%). Endocrinological effects affected 18%, with hypothyroidism being the most common.

Conclusion: Most of the side effects were not serious, thus demonstrating that immunotherapy is well tolerated in most cases. The most frequent immune-related side effects were asthenia, hypothyroidism, musculoskeletal, skin rash and pneumonitis.

KEY WORDS: Immune-related adverse events, immune checkpoints inhibitors, immunotherapy.

I. INTRODUCCIÓN

Según la OMS, el cáncer es la principal causa de muerte en el mundo (1), mientras que en nuestro país, según la comisión honoraria de lucha contra el cáncer, las muertes por cáncer constituyen un cuarto (25%) del total de las defunciones registradas en Uruguay cada año (2), ocupando el segundo lugar luego de las enfermedades cardiovasculares.

1a. Definición y microambiente tumoral

El cáncer representa un conjunto de enfermedades con una evolución natural y respuestas terapéuticas variadas. El cáncer no es solo un grupo celular con capacidad de proliferar, generar invasión y metástasis, sino que además forma un tejido complejo, con interacciones heterotípicas entre sí, y capaces de reclutar de una gran diversidad celular no maligna y diversos componentes, que forman el llamado microambiente tumoral (3).

Durante el proceso de carcinogénesis suelen darse diversos cambios a nivel celular que otorgan ventaja evolutiva al tumor. Uno de ellos es la supresión del sistema inmune (SI) (3). Se ha visto que los tumores desencadenan respuestas inmunitarias adaptativas específicas con la intención de erradicar las células malignas. Estudios histopatológicos han mostrado que muchos tumores están rodeados de infiltrados de células mononucleares efectoras, como linfocitos T, células NK y macrófagos, y que hay linfocitos activados y macrófagos en los ganglios linfáticos que drenan los lugares en que crece un tumor. Estas respuestas inmunitarias con frecuencia no son suficientes para impedir el crecimiento tumoral, debido a que generalmente los tumores desarrollan mecanismos especializados para evadir la respuesta inmune del huésped, generando un ambiente tolerogénico (4).

Los mecanismos que los tumores desarrollan para la evasión de la respuesta inmunitaria se clasifican como intrínsecos (mecanismo ligado a las propias células tumorales) y extrínsecos (mediados por otras células, por ejemplo, macrófagos) (4).

El escape del reconocimiento del sistema inmune se puede dar a través de diversos mecanismos, como la pérdida de la expresión de antígenos o por una inhibición activa de la respuesta inmunitaria (5).

La pérdida de la expresión de antígenos está mediada por la inmunoección tumoral, que es un proceso mediante el cual *“las respuestas inmunitarias frente a las células tumorales*

imponen presiones selectivas que dan lugar a la supervivencia y al crecimiento excesivo de variantes de células tumorales con una menor inmunogenicidad” (4). Se producen mutaciones o eliminación de genes que codifican antígenos tumorales, debido al gran índice mitótico que presentan las células tumorales lo que conduce a su inestabilidad génica, es así que ante la ausencia de la expresión de antígenos, las células tumorales tienen mayor probabilidad de evadir el SI del anfitrión (4).

También se puede inhibir la expresión de moléculas de MHC I en las células tumorales, generando que los linfocitos T citotóxicos (CTL) no puedan reconocer a las células tumorales y así permitir que las mismas escapen a las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T (4).

Por otra parte, se ha visto que los tumores también generan mecanismos inhibidores de las respuestas inmunitarias.

El CTLA 4 regula de forma negativa la respuesta inmunológica evitando respuestas excesivas o inapropiadas inhibiendo la activación no deseada de las células T, manteniendo la homeostasis. Así se limita la respuesta inmunológica cuando la amenaza ya no está presente, previniendo la respuesta autoinmunitaria. El bloqueo de las acciones de este receptor tiene acciones terapéuticas, permite que las células T se activen de manera más efectiva para atacar las células cancerígenas. Se ha demostrado que los anticuerpos neutralizantes anti CTLA 4 mejoraron la inmunidad antitumoral en ratones y frente a la reexposición se ha visto que induce una memoria inmunológica de larga duración en tumores inmunogénicos, no así en los cánceres menos inmunogénicos donde no respondieron tan favorablemente. Ejemplos de estos son el Ipilimumab y el Tremelimumab, que han demostrado eficacia clínica en varios tipos tumorales, como por ejemplo, melanoma (6).

El PD-1 es un receptor de superficie celular presente en varios tipos celulares, entre ellos las células T, con función de inhibir su activación cuando se une a su ligando PD-L1 o PD-L2. El PD-L1, es una proteína de la familia del B7 que se expresa en varias células para regular la respuesta inmunitaria. *“Estudios realizados en animales indican que las respuestas de linfocitos T antitumorales se ven alteradas por la expresión de PD-L1 por parte de las células tumorales”.* El PD-L1 situado en las APC también puede inhibir la activación del linfocito T específica frente al tumor (4). La sobreexpresión de PDL1 o PDL2 en células malignas restringe la respuesta antitumoral citotóxica de las células T CD8 +.

Al bloquear el eje PD1 / PD-L1 con ICI se vió que las células T fueron más efectivas en la eliminación de las células cancerígenas (6). A su vez, la inhibición de PD1 no solo aumenta la inmunidad antitumoral sino que también limita la siembra hematológica de metástasis de algunos tipos de cáncer como el melanoma y carcinoma de colon en modelos de ratón. Esto se ha trasladado a la clínica, con resultados revolucionarios en muchos tipos tumorales (4).

Ib. Inmunoterapia: puntos de control inmunológico

En las últimas dos décadas ha ocurrido un cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer, con terapias dirigidas contra blancos específicos y la modulación del SI, aprovechando las características del mismo para atacar a las células neoplásicas, lo que se denomina inmunoterapia. Dentro de la misma han cobrado relevancia los anticuerpos monoclonales inhibidores de puntos de control inmunológico (immune checkpoints inhibitors, ICI) destacándose los ICI que bloquean a CTLA-4, PD-1 y PD-L1 (4).

Los ICI son anticuerpos monoclonales reguladores de la activación de las células T que se dirigen a los puntos de control inmunitarios e intentan restaurar la inmunidad antitumoral, revertiendo así la evasión del sistema inmune y promoviendo la muerte de las células tumorales (6). En otras palabras bloquean los “frenos” que pone el tumor sobre la respuesta antitumoral.

“La Inmunoterapia contra el cáncer tiene como objetivo potenciar la respuesta inmunitaria débil del anfitrión frente a los tumores o administrar anticuerpos o linfocitos T específicos frente al tumor” (4). Estas respuestas que se desarrollan frente a los tumores pueden ser específicas de los antígenos tumorales y no lesionar a la mayoría de las células normales, evitando así el perfil de toxicidad de los tratamientos tradicionales como la quimioterapia.

Los ICI se pueden clasificar según su blanco molecular. Como dijimos los ICI más conocidos son los que bloquean a CTLA-4 o el eje PD1-PDL1. Sin embargo en la actualidad existen anticuerpos que bloquean otros puntos de control y con resultados clínicos demostrados como TIGIT o LAG3. (Tiragolumab y Relatlimab respectivamente).

En Uruguay, los fármacos utilizados que actúan mediante el bloqueo de PD-L1 son Atezolizumab, Durvalumab y Avelumab, los que bloquean el receptor PD-1 son Pembrolizumab, Cemiplimab y Nivolumab y el fármaco disponible bloqueador del CTLA-4 es el Ipilimumab.

Estos fármacos han demostrado resultados favorables en cuanto a la regresión del tumor y la supervivencia de los pacientes en ensayos clínicos, razón por la cual se utilizan cada vez con mayor frecuencia en la práctica clínica (7). Por otra parte, si bien estos fármacos no presentan el perfil de toxicidad de los tratamientos convencionales, generan eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAE), de etiología autoinmune e inflamatoria que limitan su uso en muchos pacientes (8).

Ic. Efectos adversos inmunomediados

La mayoría de los irAEs se dan mediante inmunostimulación inespecífica al desencadenar activación de células T, y la producción de citoquinas proinflamatorias como el interferón alfa y el factor de necrosis tumoral. Se genera así, una inflamación excesiva fuera del tumor y consecuentemente autoinmunidad (9). A su vez los neoantígenos tumorales presentan una alta similitud con los del tejido sano, por lo que los ICI pueden producir reactividad cruzada dando como resultado los efectos adversos inmunomediados en determinados órganos, simulando enfermedades autoinmunes (8).

Se ha visto que los efectos adversos reportados varían en incidencia y gravedad según el eje que se está inhibiendo, siendo mayores en aquellos fármacos que se dirigen al CTLA-4. A su vez, la toxicidad está relacionada con la dosis, y además los pacientes que reciben terapia combinada con ICI parecen tener una mayor incidencia y severidad de toxicidad (7). Por último, se vio que las características específicas de cada paciente también influyen en los mismos (4).

En relación a los efectos adversos descritos en ensayos clínicos, se pueden clasificar teniendo en cuenta el órgano o sistema afectado y el curso del tiempo desde que se suministra el fármaco hasta la aparición de dicho evento. Considerando ambos criterios, el efecto adverso (EA) más temprano suelen ser los cutáneos presentes en más del 50% de los pacientes en tratamiento con ICI, dentro de ellos se destaca la erupción cutánea, el prurito (68%), mucositis (40%) (6) y el vitiligo (5-25%) siendo similares en los pacientes que reciben anticuerpos anti CTLA-4 y los que reciben anticuerpos anti PD-1/PD-L1 (4). Las toxicidades graves, como el síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SJS/NET) o DRESS, son más comunes con una combinación de ICI (10).

En relación a los EA gastrointestinales la colitis es el de mayor frecuencia ocurriendo en el 10-20% de los pacientes y la enteritis difusa está presente en una cuarta parte de los pacientes (6).

Con respecto a los EA hepáticos, la hepatitis ocurre en el 5-10% de los pacientes durante la monoterapia con ICI y en el 25-30% durante la terapia combinada anti-PDL1 y anti-CTLA-4. La incidencia de EA pancreáticos son de aproximadamente el 4% y más frecuente cuando se utilizan anti PD-L1 junto con CTLA-4 (11).

La neumonitis es la toxicidad más común dentro de la esfera respiratoria en los pacientes bajo tratamiento con ICI; si bien la incidencia general de neumonitis es baja, aproximadamente 4% para las terapias con anti PD-1 y menor a 1 para inhibidores anti PD-L1, es grave y potencialmente mortal por lo que debe considerarse ante cualquier paciente con síntomas respiratorios (10) (11).

Las endocrinopatías son relativamente frecuentes, el hipotiroidismo primario es la endocrinopatía más común y ocurre en entre el 6-9% de los pacientes tratados con terapia anti-PD-1 y/o PDL1, en el 4% tratados con anti CTLA-4 y en un 16% tratados con terapia combinada anti-PD-L1 y anti-CTLA-4 (11). El hipertiroidismo ocurre con menos frecuencia entre 2-5% de los pacientes tratados con monoterapia ICI y en el 10% tratados con terapia combinada anti-PD-L1 y anti CTLA-4. Menos frecuentes son la tiroiditis, hipofisitis, insuficiencia suprarrenal primaria y diabetes mellitus insulino dependiente.

De aparición más tardía se encuentran los EA del sistema nervioso con una incidencia del 1 al 5%. Dentro de los EA del sistema nervioso central se encuentra la encefalitis y la meningitis aséptica. En relación a los EA del sistema nervioso periférico se destaca la polineuropatía desmielinizante inmunitaria aguda, polineuropatía desmielinizante inmunitaria crónica, neuropatías de nervios craneales, síndromes miasténicos y miositis. Los trastornos neuromusculares tienen una incidencia de 50%, incluye principalmente la miositis, miastenia grave (MG), polirradiculoneuropatía desmielinizante y síndromes superpuestos (11).

Otros sistemas afectados por estos fármacos son el sistema cardiaco, renal, hematológico, oftalmológico y reumatológico. Presentan una menor incidencia y frecuencia pero son potencialmente mortales.

Con respecto a la evidencia sobre los EA cardiacos, la miocarditis inducida por ICI es poco frecuente pero muy temida debido al alto riesgo de mortalidad. En un estudio retrospectivo de datos de 8 centros, se estimó una prevalencia de miocarditis inducida por ICI del 1,14%. Otro estudio reveló que la incidencia de esta enfermedad es mayor en los pacientes que recibieron una combinación de Nivolumab e Ipilimumab siendo de 0,27% que los que recibieron Nivolumab solo que fue de 0,06% (4).

En relación a la incidencia de disfunción renal es del 2 al 7% y es más prevalente en pacientes que reciben terapia combinada anti-PDL-1 y anti-CTLA-4 (5%) (11). La patología que se ha observado más frecuentemente en las biopsias de riñón fue la Nefritis Intersticial Aguda (4).

Los EA hematológicos son raros <5% pero pueden asociarse a una mortalidad significativa (4).

La toxicidad ocular es rara <1% pero puede comprometer la visión si no se diagnostica y trata de inmediato. La presentación clínica incluye ojos secos, con picazón o llorosos, dolor y cambios en la visión, como visión borrosa o doble (4).

Por último, los EA reumatológicos y musculoesqueléticos tienen una gran variabilidad de incidencias informadas en los diversos estudios, oscilando entre el 1% al 43% en pacientes que presentaron artralgias y entre el 1% y 20% en aquellos pacientes que reportaron mialgias, lo que deja en evidencia las dificultades de los médicos para informar estos EA (4).

En este trabajo se pretende evaluar los efectos adversos de estos tratamientos, considerando que su uso en medicina es cada vez más frecuente y no se cuenta con trabajos locales ni regionales que tengan registro sobre la incidencia y prevalencia de los EA, ni la experiencia en cuanto al manejo de los mismos. Es relevante ya que si los EA son tratados de manera oportuna, se podría continuar con el tratamiento con ICI para que así el paciente obtenga los beneficios del mismo.

II. OBJETIVOS

Ila. Objetivo general

Evaluar los efectos adversos inmunomediados y la frecuencia de los mismos en pacientes con cáncer en tratamiento con ICI en 3 centros públicos privados de Montevideo.

Ilb. Objetivos específicos

- Describir la población de estudio y sus características clínico epidemiológicas.
- Determinar la frecuencia y severidad de los efectos adversos inmunomediados.
- Registrar los efectos adversos inmunomediados del tratamiento con ICI en los diferentes órganos y sistemas.

III. MATERIALES Y MÉTODOS:

Fueron incluidos en el estudio pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer que reciben o recibieron un mínimo de un ciclo de tratamiento de inmunoterapia con ICI, en Hospital de Clínicas, Círculo Católico y Médica Uruguaya, durante el período comprendido entre el 01/01/2021 y el 03/06/2023.

Este estudio se llevó a cabo mediante un diseño de carácter observacional y descriptivo, recabando los datos pertinentes de la historia clínica y las fichas de tratamiento de los pacientes que se ajustaron a los criterios de inclusión mencionados anteriormente.

El muestreo fue realizado por conveniencia de acceso, siendo incluidos todos los pacientes que hayan otorgado su consentimiento. La consideración de ambos sectores, público y privado, se planteó con la finalidad de dotar al estudio de un valor superior en comparación con aquel que considera únicamente uno de ellos.

En cuanto a las variables de interés, las mismas incluyeron el sexo, la edad, antecedentes familiares oncológicos, antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes, tipo tumoral, histología tumoral, fecha de diagnóstico, fecha de inicio de tratamiento, estadificación, mutaciones, número de metástasis, sitio de metástasis, tratamiento concomitante con quimioterapia o con radioterapia, cirugías, suspensión del tratamiento, paraclínica previa al inicio de ICI, paraclínica al final de cada ciclo de tratamiento con ICI, antecedentes personales patológicos (HTA, arritmias, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, dislipemia, hipotiroidismo, hipertiroidismo, enfermedad renal crónica, tabaquismo, EPOC, asma, enfermedad intersticial, enfermedades autoinmunes, enfermedades neurológicas, enfermedad inflamatoria intestinal, VIH, piel, patologías articulares y hematológicas) y fecha de fallecimiento.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Hospital de Clínicas, de la Médica Uruguaya y del Círculo Católico.

IIIa. Plan de análisis de datos

En el proceso de recolección de datos, se analizaron las historias clínicas de los 94 pacientes, para poder registrar y crear una tabla con las variables de interés mencionadas anteriormente. A partir de la misma se estandarizaron los valores de las variables para ser extraídos y utilizados, generando las diferentes tablas y gráficas mediante Excel.

Se caracterizó a la población de estudio según edad, sexo y antecedentes personales. Se calculó la media y desvío estándar para los mismos.

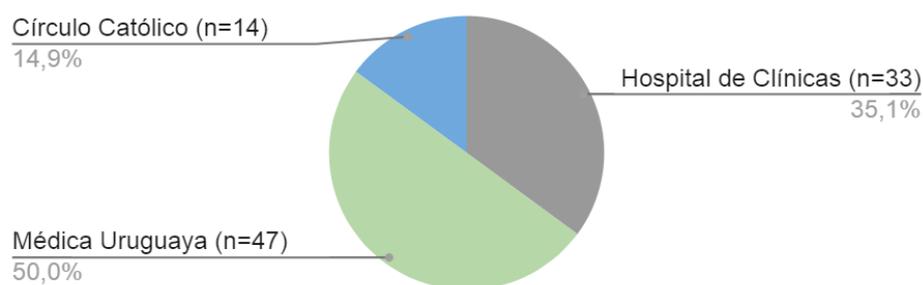
Se utilizó Excel para calcular las frecuencias relativas y absolutas de los efectos adversos presentados en la población de estudio.

IV. RESULTADOS

Caracterización de la población de estudio:

Fueron incluidos en el estudio una totalidad de 94 pacientes pertenecientes a 3 hospitales de Montevideo, el Hospital de clínicas, la Médica Uruguaya y el Círculo Católico (**Figura 1**). De ellos 44 pacientes fueron del sexo femenino y 50 pacientes del sexo masculino. La media de edad de los participantes fue de 58,44 años. De la totalidad de los pacientes, 57 recibieron inmunoterapia como monodroga mientras que 37 recibieron inmunoterapia en combinación con quimioterapia o inhibidores de la tirosin cinasa (ITK).

Figura 1. Distribución de pacientes en los diferentes hospitales.



Las características de la población de estudio y estadificación por grupo en tratamiento monodroga o concomitante se presentan en la **Tabla 1**. Los pacientes incluidos en este estudio, presentaron diversos tipos de tumores (**Tabla 2**), 67 fueron debut de su enfermedad mientras que los otros 27 pacientes fueron tratados a la recaída, de 3 pacientes no se encontró la información. Un 80,9% se encontraban en estadio IV, un 17% en estadio III y en menor proporción se registraron pacientes con estadio II siendo un 2,1%.

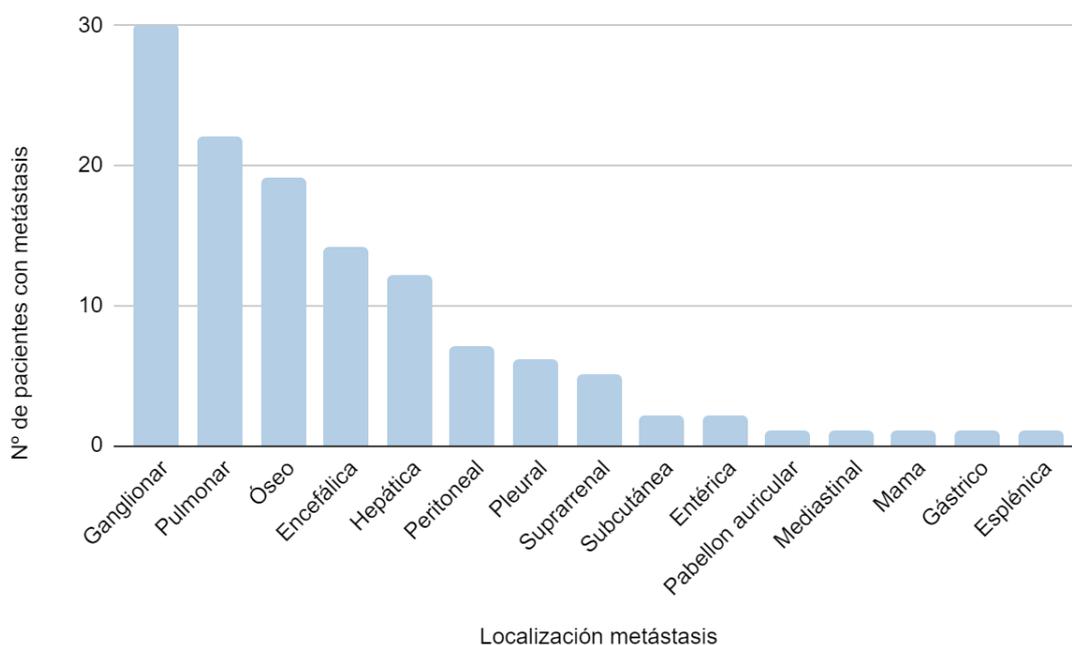
Tabla 1: Características de la población sometida a estudio: los resultados expresan n (%) o media \pm desviación estándar y en porcentajes.

	<i>Todos n = 94</i>	<i>Pacientes con monodroga n = 65</i>	<i>Pacientes con combinado n = 29</i>
Edad (años)	58,44 \pm 13,45	59,15 \pm 13,09	56,83 \pm 14,32
Sexo (n) M/F (%)	50 / 44 (53/47)	34 / 31 (52/48)	16 / 13 (55/45)
Antecedentes personales:			
HTA	36 (38)	27 (42)	9 (31)
Arritmias	3 (3)	1 (2)	2 (7)
IAM	7 (7)	3 (5)	4 (14)
DM	8 (9)	6 (9)	2 (7)
Dislipemia	10 (11)	5 (8)	5 (17)
Hipotiroidismo	8 (9)	8 (12)	0
ERC	7 (7)	5 (8)	2 (7)
Tabaquismo	30 (32)	21 (32)	10 (34)
Ex tabaquismo	32 (34)	22 (34)	10 (34)
EPOC	7 (7)	5 (8)	2 (7)
Asma	5 (5)	4 (6)	1 (4)
Autoinmune	1 (1)	1 (2)	0
Neurológico	5 (5)	3 (5)	2 (7)
HIV	0	0	0
Piel	5 (5)	0	0
Articular	2 (2)	5 (8)	0
Hematológicos	4 (4)	0	2 (7)

Referencias. HTA: hipertensión arterial IAM: infarto agudo de miocardio DM: diabetes mellitus ERC: enfermedad renal crónica EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Los pacientes que se encontraban en estadio IV, presentaron con mayor frecuencia secundarismo a nivel ganglionar (30), seguido de pulmón (22), óseo (19), encefálica (14) y hepática (12). La totalidad de las localizaciones de metástasis se presentan en la **Figura 2**.

Figura 2: Distribución de las metástasis.



El tratamiento fue indicado con criterio paliativo en 86 pacientes, mientras que 6 lo recibieron como terapia adyuvante. Solo 2 de los pacientes tuvieron indicación del tratamiento con criterio radical.

Del total de pacientes, 37 personas se beneficiaron del fármaco mediante el Fondo Nacional de Recursos, 46 personas lo obtuvieron por Recurso de Amparo, y de 11 personas no se logró acceder a esta información.

Los fármacos fueron utilizados en un esquema de ciclos cada 3 semanas para Pembrolizumab y 2 semanas para Nivolumab, en dosis habituales según los ensayos clínicos (ningún paciente recibió el tratamiento cada 6 o 4 semanas).

En ambas modalidades el ICI más utilizado fue el Pembrolizumab, abarcando una totalidad de 41 pacientes en la modalidad de monodroga y 19 en la modalidad de combinación (**Tabla 3**).

Tabla 2: Distribución de los diferentes tipos de cáncer.

Tipo de cáncer	Nº de pacientes
CBP	40
Riñón	17
Melanoma	11
ORL	6
Cuello de útero	6
Cáncer de vejiga	5
Colorrectal	5
Endometrio	2
Esófago	1
Piel no melanoma	1
Total	94

CBP: cáncer bronco pulmonar

ORL: otorrinolaringológico

Tabla 3: Distribución de los fármacos en monodroga/combinados.

Fármacos	Monodroga	Combinados	Total
Pembrolizumab	41	19	60
Atezolizumab	6	8	14
Nivolumab	15	1	16
Cemipilimab	2	1	3
Durvalumab	1	0	1
Total	65	29	94

Efectos adversos totales reportados:

En este estudio, un 70% (n=66) de los pacientes presentaron efectos adversos.

El efecto adverso en **piel** fue de 10,64% (n=10), el reportado con mayor frecuencia fue el Rash cutáneo con una prevalencia de 5,3% (n=5), seguido de prurito y psoriasis con una frecuencia de 2,12% (n=2). Menos frecuente fue el vitiligo, presentando una prevalencia de 1,06% (n=1).

El tiempo de aparición de los EA cutáneos tuvo un promedio de 6,25 ciclos, siendo los primeros efectos adversos en presentarse en todo el estudio.

En relación a los efectos adversos **endocrinos** se presentaron en el total del estudio en un 18% (n=17) de pacientes y se presentaron en promedio a partir del ciclo 10.39, el más frecuente fue el hipotiroidismo con una prevalencia de 16% (n=15). La prevalencia del hipertiroidismo fue de 2% (n=2). El efecto endocrino de menor frecuencia fue la diabetes, con una prevalencia de 1.06% (n=1). En este estudio no se reportó ninguna hipofisitis como efecto adverso.

Las toxicidades **digestivas** reportadas con mayor frecuencia fueron náuseas, vómitos y diarrea con una prevalencia de 10.6% (n=10), 9.57% (n=9), 7.45% (n=7), respectivamente. Con menor prevalencia se reportó un 5.3% (n=5) de casos de constipación. El efecto adverso digestivo menos frecuente fue la mucositis con una prevalencia 1.06% (n=1). La mayoría de los pacientes que presentaron toxicidades digestivas se encontraban en tratamiento combinado (**Tabla 4**). No se reportó ninguna toxicidad en forma de colitis.

La hepatitis fue la única toxicidad **hepática** reportada con una prevalencia de 2.13% (n=2).

El único efecto adverso **respiratorio** reportado fue la neumonitis con una prevalencia de 5.31% (n=5). En donde fue necesario interrumpir el tratamiento con ICI en el 100% de los casos debido a la gravedad. El ciclo promedio de aparición de la neumonitis fue en el 7,75.

La astenia, fue la toxicidad **general** más frecuente en todo el estudio, reportando una prevalencia de 33% (n=31) seguido de los efectos adversos musculoesqueléticos, con una prevalencia de 9.57% (n=9).

La toxicidad **ocular** hallada en el estudio fue ojo seco con una prevalencia de 3.19% (n=3).

Dentro de las toxicidades **hematológicas** el efecto adverso con mayor prevalencia fue la anemia con un 19% (n=18), seguido de la linfopenia y la neutropenia con una prevalencia de 8.5% (n=8) y 5.31% (n=5) respectivamente. La plaquetopenia presentó una prevalencia menor de 4.26% (n=4). Estos EA se observaron principalmente en pacientes que recibieron tratamiento combinado con quimioterapia (**Tabla 4**), pudiendo no corresponder a un EA inmunomediado por el tratamiento con ICI.

De los EA **renales**, en este estudio se presentó un caso de nefritis asociado al fármaco, donde fue necesaria la reducción de dosis y tratamiento específico. Este EA se presentó en un paciente que recibía terapia en monodroga. Este fue el único EA registrado en este sistema.

En este estudio no se registró ninguna toxicidad **neurológica**.

Con respecto a los EA registrados estos se presentaron en 66 pacientes, de estos se constataron un total de 41 pacientes en la modalidad de monodroga que presentaron al menos un EA y un total de 25 pacientes en la modalidad de combinación que presentaron al menos un EA.

La totalidad de los efectos adversos en ambos grupos (monodroga / combinados) se encuentran representados en la **Tabla 6**.

Los fármacos seleccionados fueron Pembrolizumab, Atezolizumab, Nivolumab, Cemipilimab y Durvalumab, siendo la cantidad de pacientes con EA reportados 43, 9, 9, 3 y 1, respectivamente.

Tabla 4: Efectos adversos con posible justificación por tratamiento combinado con quimioterapia.

		Pembrolizumab		Atezolizumab		Nivolumab		Cemipilimab		Durvalumab
Sistema	Efecto adverso	Monodroga	Combinado	Monodroga	Combinado	Monodroga	Combinado	Monodroga	Combinado	Monodroga
Digestivo	Diarrea	2	3	0	1	1	0	0	0	0
	Hepatitis	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Vómitos	4	5	0	0	0	0	0	0	0
	Náuseas	3	3	2	2	0	0	0	0	0
	Constipación	2	2	0	0	0	0	1	0	0
	Mucositis	1	0	0	0	0	0	0	0	0
General	Astenia	14	7	3	4	1	1	1	0	0
	Músculoesq.	4	2	1	1	0	0	1	0	0
Hematológicos	Anemia	2	10	1	1	3	0	1	1	0
	Plaquetopenia	0	2	0	1	1	0	0	0	0
	Neutropenia	0	4	0	1	0	0	0	0	0
	Linfopenia	1	3	0	1	3	0	0	0	0
TOTAL		35	41	7	12	9	1	4	1	0

Tabla 5: Efectos adversos inmunomediados de todos los fármacos monodroga. Resultados expresados en n.

<i>Efecto adverso</i>	<i>Pembrolizumab</i>	<i>Atezolizumab</i>	<i>Nivolumab</i>	<i>Cemipilimab</i>	<i>Durvalumab</i>
Piel					
Vitiligo	1	0	0	0	0
Psoriasis	0	1	1	0	0
Prurito	2	0	0	0	0
Rash	4	0	0	0	0
Endocrino					
Hipotiroidismo	6	0	3	0	0
Hipertiroidismo	2	0	0	0	0
Diabetes	0	0	0	0	0
Digestivo					
Diarrea	2	0	1	0	0
Constipación	2	0	0	1	0
Mucositis	1	0	0	0	0
Hepáticos					
Hepatitis	2	0	0	0	0
Respiratorios					
Neumonitis	3	0	0	0	1
Generales					
Musculoesq.	4	1	0	1	0
Ocular					
Ojo seco	2	0	1	0	0
Total	31	2	6	2	1

Tabla 6: Registro total de efectos adversos según fármaco y modalidad de tratamiento. Resultados expresados en número de efectos adversos y su frecuencia relativa.										
Sistema	Efecto adverso	Pembrolizumab		Atezolizumab		Nivolumab		Cemipilimab		Durvalumab
		Monodroga	Combinado	Monodroga	Combinado	Monodroga	Combinado	Monodroga	Combinado	Monodroga
Piel	Vitiligo	1 (0,007)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Psoriasis	0	0	1 (0,007)	0	1 (0,007)	0	0	0	0
	Prurito	2 (0,014)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Rash	4 (0,027)	0	0	1 (0,007)	0	0	0	0	0
Endocrino	Hipotiroidismo	6 (0,041)	5 (0,034)	0	1 (0,007)	3 (0,02)	0	0	0	0
	Hiperpertiroismo	2 (0,014)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Diabetes	0	1 (0,007)	0	0	0	0	0	0	0
Digestivo	Diarrea	2 (0,014)	3 (0,02)	0	1 (0,007)	1 (0,007)	0	0	0	0
	Hepatitis	2 (0,014)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Vómitos	4 (0,027)	5 (0,034)	0	0	0	0	0	0	0
	Náuseas	3 (0,02)	3 (0,02)	2 (0,014)	2 (0,014)	0	0	0	0	0
	Constipación	2 (0,014)	2 (0,014)	0	0	0	0	1 (0,007)	0	0
	Mucositis	1 (0,007)	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratorio	Neumonitis	3 (0,02)	1 (0,007)	0	0	0	0	0	0	1 (0,007)
General	Astenia	14 (0,095)	7 (0,047)	3 (0,02)	4 (0,027)	1 (0,007)	1 (0,007)	1 (0,007)	0	0
	Musculoesquelético	4 (0,027)	2 (0,014)	1 (0,007)	1 (0,007)	0	0	1 (0,007)	0	0
Hematológicos	Anemia	2 (0,014)	10 (0,068)	1 (0,007)	1 (0,007)	3 (0,02)	0	1 (0,007)	1 (0,007)	0
	Plaquetopenia	0	2 (0,014)	0	1 (0,007)	1 (0,007)	0	0	0	0
	Neutropenia	0	4 (0,027)	0	1 (0,007)	0	0	0	0	0
	Linfopenia	1 (0,007)	3 (0,02)	0	1 (0,007)	3 (0,02)	0	0	0	0
Ojo	Ojo seco	2 (0,014)	0	0	0	1 (0,007)	0	0	0	0
Renal	Renal	1 (0,007)	1 (0,007)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Total (Frec. abs.)	Frec. abs.	56	49	8	14	14	1	4	1	1
Frec. rel.	Frec. rel.	0,378	0,331	0,054	0,095	0,095	0,007	0,027	0,007	0,007

V. DISCUSIÓN

Este estudio descriptivo multicéntrico realizado en tres centros asistenciales de Montevideo, describe los efectos adversos inmunomediados presentados en una cohorte de pacientes. Si bien la inmunoterapia ha demostrado ser prometedora para el tratamiento del cáncer, no está exenta de efectos adversos, resaltando la importancia de conocer los mismos para equilibrar los riesgos y beneficios a la hora de prescribir esta modalidad terapéutica.

El presente estudio revela una incidencia notablemente más elevada de CBP, cáncer de riñón y melanoma entre los pacientes incluidos, en consonancia con estos hallazgos los fármacos más utilizados para el tratamiento de estos tipos de cáncer fueron el Pembrolizumab, Atezolizumab y Nivolumab.

Al igual que estudios de la vida real donde se analizaron pacientes con melanoma sometidos a tratamiento con ICIs (12), nuestros resultados concuerdan con la alta incidencia de EA inmunitarios a corto plazo. En consonancia con la literatura existente aproximadamente el 70% de los participantes experimentaron EA.

De igual manera que los estudios y bibliografía consultada, en el presente trabajo se constató que los EA en piel fueron los primeros en presentarse cronológicamente con un promedio de 6,25 ciclos. Con respecto al número reportado de EA de piel, los mismos difieren con la tendencia registrada en otros trabajos, presentando en estos últimos un porcentaje cercano al 50%. En el presente estudio se registró un promedio de 10,64%, destacándose diferencias de presentación de EA puntuales como el prurito (68% y 2,12% entre los estudios citados en la introducción y el presente trabajo, respectivamente).

No se registraron EA de piel graves, como es el caso del síndrome de Steven-Johnson o el DRESS, probablemente debido a que los mismos se presentan principalmente en las terapias que implican la combinación de dos ICIs diferentes, que no contamos en este estudio.

Con respecto a los EA gastrointestinales, los registros que se obtuvieron presentan diferencias en comparación con los trabajos citados anteriormente. En estos últimos, se constató una frecuencia de presentación de colitis de 10-20% del total de participantes, siendo el EA gastrointestinal más frecuente. En el presente trabajo no se constató ningún caso de colitis dentro de la población participante, una de las razones que podrían explicar esta diferencia es que en el estudio no se incluyó ningún ICIs dirigido a CTLA 4, blanco terapéutico que se ha vinculado con mayor frecuencia a la aparición de este EA.

En relación a los otros EA de la esfera gastrointestinal que se incluyeron en el estudio, los mismos presentaron una frecuencia de presentación mayor, como es el caso de las náuseas, vómitos y diarrea con una prevalencia de 10.6% (n=10), 9.57% (n=9), 7.45% (n=7), respectivamente. El análisis de los EA gastrointestinales en el presente estudio revela una notoria similitud entre los grupos tratados con inmunoterapia como monodroga y aquellos que recibieron tratamiento concomitante con QT o ITK. La falta de diferenciación entre los grupos podría atribuirse a la presencia de otras variables no consideradas en este estudio tales como el consumo concurrente de otros fármacos o factores inherentes a la propia enfermedad.

La neumonitis es el EA respiratorio que se ha registrado con mayor frecuencia dentro de las investigaciones, no obstante, su incidencia general es baja, constatándose un promedio de presentación del 4% para las terapias que incluyen un anti-PD-1 y menor a 1% para inhibidores anti PD-L1. Los resultados del presente trabajo son coincidentes con esta tendencia, registrándose un porcentaje de presentación de 5,31%.

Se trata de un EA grave, capaz de comprometer la vida del paciente. Esto se puede ver reflejado en el hecho de que todos aquellos pacientes que lo presentaron, debieron interrumpir su tratamiento con ICIs.

Los EA endocrinológicos en el presente estudio se presentaron con relativa frecuencia, abarcando el 18% de los pacientes. Al igual que la serie de estudios citados en este trabajo, el EA endocrinológico más frecuente fue el hipotiroidismo, afectando al 16% de pacientes, valor que se condice con el presentado en estos. De la misma manera, el porcentaje de pacientes que presentó hipertiroidismo fue del 2%, dato que se asemeja a los presentados por los trabajos citados, donde la prevalencia ronda entre 2 y 5%. Se presentó en el estudio con una frecuencia superior para los pacientes tratados con monodroga, con una prevalencia del 64.7%,

siendo Pembrolizumab la droga que más frecuentemente dio efectos adversos en la esfera tiroidea con una prevalencia del 76.5%.

Dentro del apartado de EA hematológicos las consideraciones pueden variar de un estudio a otro. Habitualmente, los trabajos se centran en registrar EA hematológicos poco frecuentes, que muchas veces comprometen la vida de los pacientes. En el presente trabajo se incluyeron pacientes que concomitantemente recibieron otros tratamientos, por lo cual la prevalencia de los mismos resultó ser más elevada. En cuanto a la anemia, la misma resultó ser el EA hematológico más frecuente con una prevalencia de 19%, seguido por linfopenia y neutropenia con una prevalencia de 8.5% y 5.31% respectivamente. La plaquetopenia presentó una prevalencia menor de 4.26%. Es importante destacar que la mayoría de estos EA se presentaron en pacientes que estaban siendo tratados con la modalidad de combinación, esta discrepancia sugiere que los EA hematológicos están más estrechamente relacionados con la quimioterapia que con la inmunoterapia en sí.

Finalmente, este trabajo ha contribuido a conocer y describir los EA más frecuentes que se presentan en los pacientes recibiendo ICIs. Habitualmente los estudios se centran en comprobar y poner a prueba la eficacia terapéutica de los nuevos fármacos, no obstante, muchas veces se omite el análisis en profundidad de los EA que los mismos presentan. Al tratarse de un aspecto fundamental a la hora de evaluar la calidad de vida de los pacientes, un estudio centrado en los mismos puede brindar datos de utilidad para lograr solventarlos de la menor manera. Además, la ventaja de ser desarrollado con integrantes de la población local, permite obtener información fiable.

Sin embargo, se debe destacar que quedaron por fuera de este estudio otras variables que influyen en la frecuencia de presentación y gravedad de EA. La revisión sistemática *“Real world data in the era of Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs): Increasing evidence and future applications in lung cancer”* evalúa la eficacia y la seguridad del tratamiento con ICIs en cáncer de pulmón a células no pequeñas en poblaciones que por sus características suelen ser excluidas de los trabajos de investigación. Con respecto a los pacientes añosos, esta revisión mostró que la tolerabilidad al tratamiento con ICIs no presentó diferencias entre personas jóvenes y ancianos, no siendo así en pacientes con infecciones virales crónicas, donde se

constató una mayor incidencia de EA en estos que en la población que no presentaba infecciones virales crónicas (13).

Los EA crónicos, o a largo plazo, configuran otro aspecto fundamental a la hora de evaluar la posibilidad de instaurar un tratamiento con ICIs en un paciente. Si bien los mismos suelen ser de leve entidad, en muchos de ellos se desconoce cuánto tiempo persisten luego de haber finalizado el tratamiento, no existiendo en la actualidad un método o herramienta que permita predecir si un paciente desarrollará o no un EA a largo plazo ni cuán grave será el mismo (12).

VI. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

En conclusión el estudio demuestra la presencia de efectos adversos asociados con la inmunoterapia en el tratamiento para el cáncer. Se observó que en su mayoría estos no fueron graves, evidenciando que la inmunoterapia es bien tolerada en la gran mayoría de los casos.

Los efectos adversos inmunomediados más frecuentes fueron astenia, hipotiroidismo, musculoesqueléticos, rash cutáneo y neumonitis. Es de interés señalar que algunos efectos adversos, principalmente los hematológicos, presentaron una frecuencia más elevada en pacientes que recibieron el tratamiento combinado con quimioterapia y/o ITK, por lo que es primordial en estudios posteriores tenerlos en cuenta y profundizar en los mecanismos subyacentes en la interacción de estos.

Si bien la inmunoterapia ha demostrado ser generalmente segura, estudiar los efectos adversos e identificarlos nos permite tomar decisiones clínicas informadas y buscar métodos para el diagnóstico temprano de los mismos para evitar EA severos y así continuar con el beneficio del tratamiento.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cáncer [Internet]. [citado 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Cáncer CH de L contra el. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer [Internet]. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. [citado 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/home>
3. Douglas Hanahan. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov* 2022;12:31–46.
4. Abbas. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai. *Cellular and Molecular Immunology* Octava Edición. Elsevier Saunders. 2015
5. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases — elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2014;27:16–25
6. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol*. noviembre de 2020;20(11):651-68.
7. Chhabra N, Kennedy J. A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity: Immune Checkpoint Inhibitors. *J Med Toxicol*. 1 de octubre de 2021;17(4):411-24.
8. Chhabra N, Kennedy J. A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity: Immune Checkpoint Inhibitors. *J Med Toxicol*. 1 de octubre de 2021;17(4):411-24.
9. Hussaini S, Chehade R, Boldt RG, Raphael J, Blanchette P, Maleki Vareki S, et al. Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors - A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2021;92(102134):102134. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102134>
10. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. septiembre de 2019;16(9):563-80. 13
11. Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(2):86-104.
12. Long-term side effects of immune checkpoint inhibitors [Internet]. National Cancer Institute. 2021 [citado el 14 de noviembre de 2023]. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2021/immune-checkpoint-inhibitors-melanoma-long-term-side-effects>

13. Pasello G, Pavan A, Attili I, Bortolami A, Bonanno L, Menis J, et al. Real world data in the era of Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs): Increasing evidence and future applications in lung cancer. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2020;87(102031):102031. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102031>.