



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



HOSPITAL DE CLÍNICAS
Dr. Manuel Quintela



Efectos adversos inmunomediados en pacientes portadores de tumores sólidos tratados con inmunoterapia:

*Actualización de la experiencia en cuatro centros
asistenciales de Montevideo (2021-2024).*

**Sofía Collares¹, Paula Ghiringhelli¹, Milena Quincke¹, Bruna
Rehermann¹, Macarena Ribeiro¹, Milena Zucca¹.**

Dahiana Amarillo², Mathías Jeldres², Clara Rodríguez².

Ciclo de Metodología Científica II - 2024 - Grupo N° 34

1. Ciclo de Metodología Científica II 2024-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”,
Servicio Médico Integral, Círculo Católico, Médica Uruguaya.**

ÍNDICE DE CONTENIDOS:

ÍNDICE DE FIGURAS.....	2
ABREVIATURAS.....	2
RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
GRAPHICAL ABSTRACT.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. OBJETIVOS.....	9
2.1 Objetivo general:.....	9
2.2 Objetivos específicos:.....	9
3. METODOLOGÍA.....	10
3.1 Tipo y diseño de estudio.....	10
3.2 Población.....	10
3.3 Variables.....	11
3.4 Recolección de datos.....	11
3.5 Plan de Análisis.....	12
3.6 Consideraciones Éticas.....	12
4. RESULTADOS.....	13
5. DISCUSIÓN.....	22
6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.....	27
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
8. AGRADECIMIENTOS.....	29
9. APÉNDICES Y ANEXOS.....	30

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1	14
TABLA I	15
FIGURA 2	16
TABLA II	17
FIGURA 3	20
TABLA III	20
TABLA IV	21
FIGURA 4	22

ABREVIATURAS

CBP	Cáncer bronco pulmonar
EA	Efectos adversos
ICI	Inhibidores de punto de control inmunitario
irAE	Efectos adversos relacionados al sistema inmunitario
ITK	Inhibidores tirosin cinasa
OMS	Organización Mundial de la Salud
QT	Quimioterapia
SMI	Servicio Médico Integral

RESUMEN

Introducción y objetivos: La inmunoterapia es una estrategia clave en la terapia oncológica actual, con aplicaciones tanto curativas como paliativas. Su objetivo es fortalecer la inmunidad innata y adquirida del paciente contra las células tumorales, con un perfil de toxicidad diferente al de los tratamientos estándar. El principal objetivo de esta investigación fue evaluar los efectos adversos inmunomediados y su frecuencia de aparición en pacientes con tumores sólidos tratados con inhibidores del punto de control inmunológico (ICI) o combinado con otras terapias.

Métodos: Fueron incluidos 158 pacientes mayores de edad de 4 centros asistenciales de Montevideo, los cuales recibieron al menos 1 ciclo de ICI y dieron su consentimiento por vía telefónica. Los datos fueron recolectados mediante revisión de las historias clínicas para luego registrar las variables de interés y así se crearon tablas y gráficos mediante Excel.

Resultados: De los participantes del estudio, 55.1% recibieron inmunoterapia únicamente y 5.1% recibieron 2 ICI en conjunto. El 31% de los pacientes la recibieron en combinación con quimioterapia y 8.8% en combinación con inhibidores de la tirosin cinasa (ITK).

El 49.5% de los pacientes tratados solo con inmunoterapia presentaron efectos adversos, y los más frecuentes fueron astenia y los músculo esqueléticos. De los pacientes tratados en combinación con ITK, 64.3% reportaron efectos adversos siendo los más frecuentes los hematológicos junto con los endocrinológicos. Aquellos pacientes que realizaron quimioterapia junto con ICI presentaron efectos adversos en un 67.4%, predominando los hematológicos.

Conclusiones: Se han identificado efectos adversos asociados a la inmunoterapia en todas las modalidades de tratamiento, siendo un porcentaje reducido los potencialmente graves. Por esta razón, el presente estudio reafirma la importancia del registro de las toxicidades inmunomediadas asociadas a este tratamiento, dada su destacable efectividad y el crecimiento constante en su uso.

PALABRAS CLAVES: cáncer, efectos adversos, inhibidores del punto de control inmunológico.

ABSTRACT

Introduction and objectives: Immunotherapy is a key strategy in modern oncological therapy, with both curative and palliative applications. Its objective is to strengthen the patient's innate and acquired immunity, being highly specific for tumor cells and with low toxicity for healthy cells.

The main objective of this research was to evaluate immune-mediated adverse effects and their frequency of appearance in patients with solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors (ICI) as a single drug or combined with other therapies.

Methods: 158 adult patients from 4 health centers in Montevideo were included, who received at least 1 cycle of ICI and gave their consent by telephone. The data were collected by reviewing the medical records and then recording the variables of interest and creating tables and graphs using Excel.

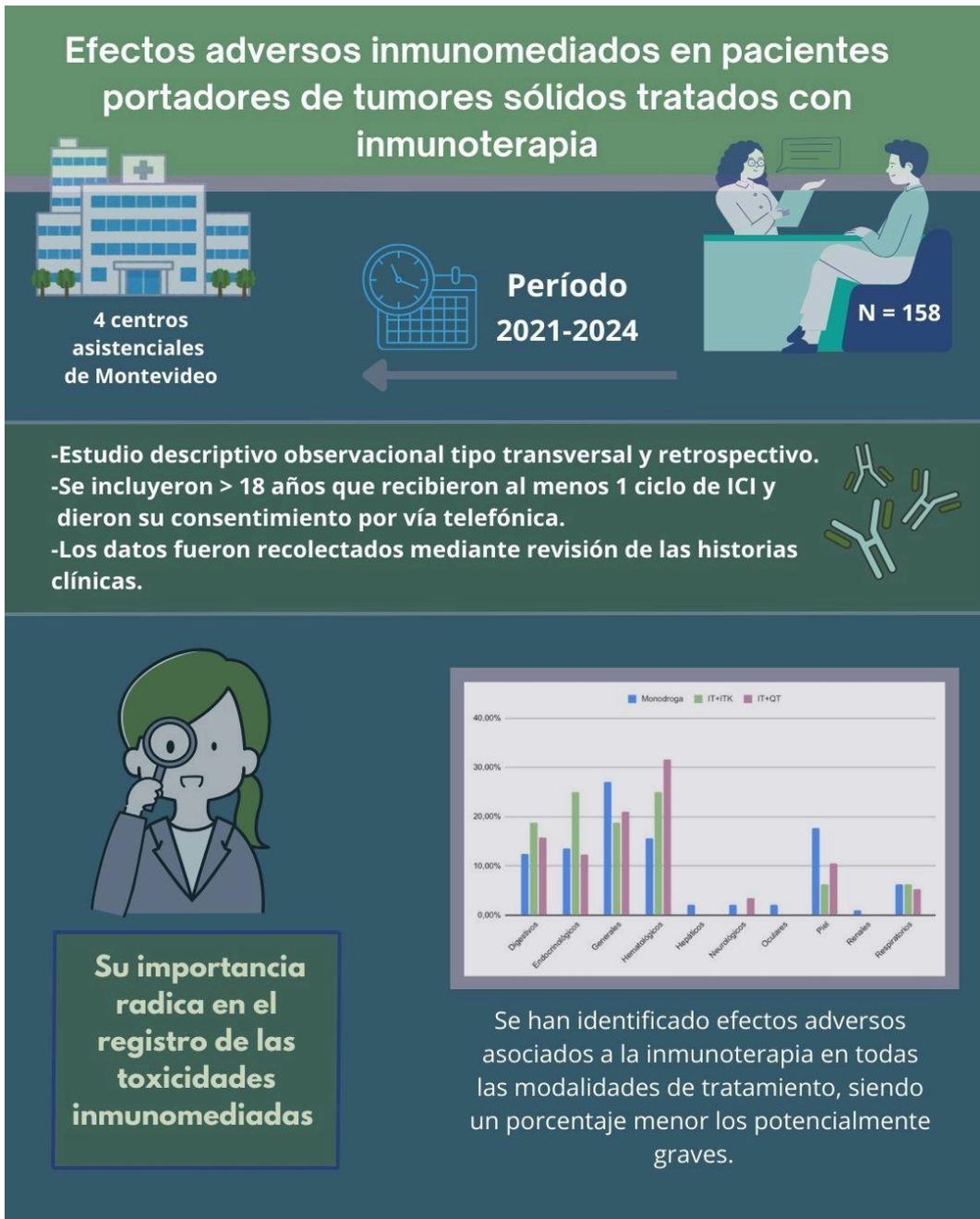
Results: Of the study participants, 55.1% received immunotherapy as a single drug and 5.1% received 2 ICIs together. 31% of patients received it in combination with chemotherapy and 8.8% in combination with tyrosine kinase inhibitors (TKI).

49.5% of patients treated with immunotherapy alone had adverse effects, the most frequent being asthenia and musculoskeletal disorders. Of the patients treated in combination with TKI, 64.3% reported adverse effects, the most frequent being hematological along with endocrinological effects. Those patients who received chemotherapy together with ICI had adverse effects in 67.4%, with hematological effects predominating.

Conclusions: Adverse effects associated with immunotherapy have been identified in all treatment modalities, with a lower percentage being potentially serious. For this reason, the present study reaffirms the importance of recording immune-mediated toxicities associated with this treatment, given its notable effectiveness and the expected growth of its use in the future.

KEY WORDS: cancer, adverse effects, immune checkpoint inhibitors.

GRAPHICAL ABSTRACT



1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial según la OMS y nuestro país no es la excepción. Según la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, en Uruguay esta enfermedad ocupa el segundo lugar como causa de defunciones, luego de las enfermedades cardiovasculares; constituyendo un cuarto del total de los fallecimientos registrados.¹ Una de cada cuatro personas muere por cáncer en nuestro país y una de cada tres, desarrollará esta enfermedad.²

El cáncer es un término muy extenso, que según la OMS "se utiliza para designar un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo"³. Esta enfermedad es consecuencia de la multiplicación descontrolada de células anormales, debido principalmente a alteraciones moleculares que regulan la progresión o detención del ciclo celular⁴. Esto provoca la pérdida de control sobre su capacidad de proliferación, pudiéndose extender e invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, lo que se conoce como metástasis.³

El proceso de desarrollo de esta enfermedad se denomina carcinogénesis, siendo éste el proceso en el que las células sanas se transforman en células cancerosas.⁵ El proceso anteriormente mencionado se desarrolla en tres etapas: iniciación, promoción y progresión.⁶ La transformación maligna y la capacidad de metástasis es propia de la etapa de progresión. Las células contienen genes que controlan la división celular, mutaciones en dichos genes pueden llevar a cambios en el fenotipo celular y transformar a la célula en una neoplásica. El cáncer es una enfermedad de causa multifactorial, las alteraciones son el resultado de la interacción entre factores genéticos con carcinógenos físicos (radiaciones ultravioletas o ionizantes), químicos (amianto, aflatoxinas, arsénico) o biológicos (virus, bacterias, parásitos).³ La edad también es un factor de riesgo, ya que la incidencia del cáncer aumenta con la edad, lo cual podría deberse a la acumulación de distintos factores de riesgo, sumado a la menor eficacia de los mecanismos de reparación celular que suele ocurrir con el transcurso de los años.³

En la actualidad, hay diversos tratamientos para el cáncer, los cuales pueden ser utilizados tanto combinados como de forma independiente. Esto dependerá, entre otras cosas, del tipo de cáncer y en qué estadio se encuentre el tumor. Los tratamientos más utilizados son la cirugía, quimioterapia, hormonoterapia, radioterapia e inmunoterapia, siendo esta última la más reciente y en la cual estará centrada esta investigación.⁷

Inmunología tumoral e inmunoterapia

El sistema inmune es un sistema compuesto por células, moléculas, tejidos y órganos que actúan como defensa del organismo, tanto de forma innata (inespecífica) como adaptativa (específica).⁸ Diversos tipos de células como las células B, T CD4⁺ y T citotóxicos CD8⁺ integran este sistema, además de moléculas como los anticuerpos (proteínas) que actúan uniéndose a marcadores específicos (antígenos) de microorganismos dañinos como pueden ser virus, bacterias o células tumorales "marcándolos" para lograr su destrucción mediada por células del sistema inmunitario.⁸ Los linfocitos T, especialmente debido a su gran capacidad citotóxica dirigida por antígenos, se han convertido en la actualidad en un foco central para los tratamientos de inmunoterapia para la lucha contra el cáncer.⁹

Desde el siglo pasado, se utilizan terapias no dirigidas destinadas a atacar todas las células con capacidad de multiplicación, involucrando no solo a las células tumorales sino que también a numerosas células sanas de múltiples órganos y sistemas. Debido a la limitada especificidad celular de estas terapias, sus efectos adversos son generalizados, afectando y debilitando, entre otras, a las células del sistema inmunológico del paciente.

Con el avance de la medicina, han surgido nuevas terapias con un enfoque dirigido e individualizado con el fin de evitar estos efectos adversos masivos. Entre ellas, surge la inmunoterapia la cual tiene como fin potenciar el sistema inmune, utilizando su poder y comunicación para controlar y eliminar las células neoplásicas.^{10,11}

La inmunoterapia revolucionó el tratamiento del cáncer, logrando prolongar la sobrevivencia de pacientes con diferentes tipos tumorales y con el paso del tiempo

el número de pacientes elegibles para este tipo de tratamiento aumenta, acercándose a ocupar la primera línea de tratamiento en varios tipos de cáncer.⁹

Los agentes de inmunoterapia más relevantes son los conocidos como inhibidores del punto de control inmunológico (ICI). Son anticuerpos monoclonales, principalmente de tipo IgG, que actúan sobre las interacciones entre las células tumorales y las células del sistema inmunológico, con el objetivo de restaurar la función inmunitaria y permitir que el sistema inmune reconozca y destruya las células neoplásicas. Estos fármacos interrumpen las señales inhibitorias que las células tumorales utilizan para evadir la vigilancia inmunológica, reactivando así las células T efectoras, lo que permite una respuesta inmune antitumoral más eficaz.¹²

Los puntos de control inmunológico son mecanismos naturales de regulación que modulan la actividad del sistema inmunitario, evitando respuestas autoinmunes excesivas y manteniendo la homeostasis. Sin embargo, los tumores han evolucionado para aprovechar estos puntos de control para su propio beneficio, creando un entorno inmunosupresor que inhibe la acción de las células T contra las células tumorales. Los ICI bloquean los receptores de puntos de control específicos en las células T, permitiendo que estas últimas sigan su función efectora de eliminación de células tumorales.

Los principales objetivos terapéuticos de los inhibidores del punto de control son dos, que se sobreexpresión en microambientes tumorales.¹² En primer lugar CTLA-4 (Antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos) que es una proteína de la superficie de las células T que, cuando se une a sus ligandos, suprime la activación de las células T. ICI como el ipilimumab bloquean CTLA-4, promoviendo la activación de células T en los ganglios linfáticos, un paso inicial en la respuesta inmune. En segundo término PD-1 (Receptor de muerte programada 1) y PD-L1 (Ligando de PD-1). PD-1 es un receptor de las células T que, cuando interactúa con su ligando PD-L1, inhibe la función de las células T y promueve la tolerancia inmunológica. Muchas células tumorales expresan PD-L1 para evadir la destrucción por parte de las células T. Los inhibidores como nivolumab y pembrolizumab bloquean la interacción entre PD-1 y PD-L1, restaurando la actividad de las células T en el microambiente tumoral.

Este enfoque terapéutico ha demostrado ser altamente efectivo en ciertos tipos de cáncer, como el melanoma, el cáncer de pulmón no microcítico y el carcinoma renal, entre otros. La capacidad de los ICI para inducir respuestas duraderas y a veces completas en pacientes con tumores refractarios a tratamientos convencionales ha revolucionado el tratamiento del cáncer.

Efectos adversos de la inmunoterapia

Todos los tratamientos pueden presentar efectos adversos, siendo éstos efectos no deseados que afectan tejidos u órganos sanos. Un ejemplo puede ser la neutropenia en pacientes tratados con quimioterapia.¹³

Si bien los ICI mostraron grandes beneficios, no están exentos de presentar efectos adversos, los cuales dependen del fármaco utilizado pero también de las características de cada paciente. Se desarrollan por la estimulación del sistema inmune, lo cual puede causar inflamación contra órganos específicos, daño tisular, autoinmunidad e incluso llegar a causar efectos adversos mortales, aunque esto último no es lo más frecuente (0.3-1.3%) y suelen aparecer temprano en el curso del tratamiento. A pesar de esto, el riesgo de efectos adversos presentado por los ICI es menor al asociado con otros tratamientos convencionales como la quimioterapia.^{12,14}

Los efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAE) aparecen frecuentemente en un promedio de 6-12 semanas desde la dosis inicial aunque en algunas ocasiones pueden ocurrir hasta luego de 1 año de la última dosis. Entre los primeros irAE que se desarrollan están los dermatológicos y gastrointestinales, mientras que otros como los endocrinos pueden presentarse hasta más de 6 semanas desde la última dosis.¹²

Antecedentes de la propuesta y justificación del problema

Este es el primer análisis de efectos adversos inmunomediados en datos de vida real en Uruguay. Dada la alta incidencia del cáncer en nuestro país y el creciente uso de esta terapia a nivel mundial y en nuestro medio, buscamos dar continuidad a esta investigación iniciada en el marco del Ciclo de Metodología

Científica II en 2023. El objetivo es conocer la incidencia y severidad de los iRAE en la población uruguaya. Para ello, se incluyeron cuatro centros asistenciales, tanto públicos como privados, con el fin de obtener una muestra heterogénea y representativa de la población.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general:

Evaluar los efectos adversos inmunomediados y su frecuencia en pacientes con tumores sólidos tratados con inmunoterapia o combinada en cuatro centros públicos y privados de Montevideo.

2.2 Objetivos específicos:

- Describir la población de estudio y sus características epidemiológicas.
- Describir los EA inmunomediados en los pacientes estudiados y cómo afectan los diferentes órganos y sistemas.
- Caracterizar y comparar los efectos adversos inmunomediados más frecuentes tanto en pacientes tratados únicamente con ICI como en aquellos tratados en combinación con quimioterapia u otras terapias dirigidas.
- Determinar el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de los efectos adversos en pacientes tratados con ICI.
- Evaluar los factores que pueden influir en la aparición de los efectos adversos en cada grupo de tratamiento. (Ej. edad, sexo, criterio del tratamiento, comorbilidades de interés).

3. METODOLOGÍA

3.1 Tipo y diseño de estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional, de carácter descriptivo, y dentro de estos de tipo transversal y retrospectivo. Se desarrolló a través del análisis de datos de pacientes portadores de tumores sólidos que recibieron tratamiento con inmunoterapia en 4 centros asistenciales diferentes de Montevideo, Uruguay, en el periodo comprendido entre 2021-2024.

3.2 Población

Se incluyeron 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 el Hospital de Clínicas, Médica Uruguaya, SMI y Círculo Católico entre el 2021 y el 2024. La elección de centros del sector público y privado se realizó con la finalidad de darle más validez al estudio.

La muestra fue seleccionada por conveniencia de acceso, incluyendo a todos los pacientes que otorgaron su consentimiento para participar, y que cumplieran con los criterios de inclusión y de exclusión establecidos.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años con tumores sólidos, que hayan firmado el consentimiento informado (anexo 1 y 2) y que hayan recibido tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario, ya sea como monoterapia o en combinación con quimioterapia o terapia dirigida, en cuatro centros de Montevideo (SMI, Círculo Católico, Médica Uruguaya y Hospital de Clínicas) entre 2021 y mayo de 2024.

Los criterios de exclusión incluyeron: pacientes menores de 18 años y aquellos que no otorgaron su consentimiento informado.

Para conformar la muestra partimos de una base de datos de la investigación del 2023 donde se incluyeron 94 pacientes de 3 centros asistenciales (Hospital de Clínicas, Médica Uruguaya y Círculo Católico). Se realizó la actualización de los centros mencionados y se incluyó un nuevo centro (SMI).

3.3 Variables

En cuanto a las variables de interés, se incluyeron:

Características epidemiológicas: edad; sexo; tipo y características histológicas del tumor; estadificación TNM; número de metástasis; sitio de metástasis. Antecedentes personales: cardiovasculares, respiratorios, neurológicos, nefrourológicos, gastrointestinales, hematológicos, metabólicos,

otras neoplasias, VIH, tóxicos (alcohol, tabaco). Antecedentes familiares oncológicos.

Tratamiento recibido: tipo de inmunoterapia recibida (anti PD-1, anti PD-L1, anti CTLA-4), tratamiento concomitante o previo con quimioterapia, suspensión del tratamiento y su causa.

Tiempo bajo tratamiento: el evento que se presentó fue la suspensión del tratamiento, ya sea por fallecimiento, EA, progresión o abandono de tratamiento.

Tiempo de aparición de los efectos adversos. Efectos adversos: neumonitis, rash cutáneo, prurito, vitiligo, mialgia, artralgia, fatiga, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipofisitis, insuficiencia suprarrenal, hiperglucemia, polineuropatía, miocarditis, colitis, transaminitis, disminución del apetito, dolor abdominal, vómitos, náuseas, diarrea, anemia, trombocitopenia, nefritis, insuficiencia renal.

3.4 Recolección de datos

Los datos se recolectaron a través de la revisión de historias clínicas, la recolección de datos personales, clínicos y epidemiológicos de los pacientes tratados bajo estos regímenes, luego de asegurar anteriormente el consentimiento informado de cada paciente o familiar (en caso de pacientes fallecidos) (anexo 1 y 2).

3.5 Plan de Análisis

Se desarrolló un análisis descriptivo de los resultados. Representamos las variables cualitativas mediante frecuencias absolutas y relativas, y posteriormente en gráficas de barra. Con respecto a las variables cuantitativas, se utilizaron medidas de resumen como son la mediana, la media y el desvío estándar. Para el contraste de variables cualitativas correspondientes a la **tabla IV** se utilizó el test de Chi Cuadrado con el programa estadístico JASP.

En el proceso de recolección de datos, se analizaron las historias clínicas del total de 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 así las diferentes tablas y gráficas mediante Excel.

Se utilizó el programa estadístico SPSS® versión 25 para realizar la curva de Kaplan-Meier con el objetivo de calcular la mediana de tiempo bajo tratamiento hasta la suspensión o fallecimiento por cualquier causa.

3.6 Consideraciones Éticas

Para la realización de la investigación, uno de los pasos primordiales y obligatorios fue contar con el consentimiento informado de sus respectivos participantes.

Para la obtención del mismo, la institución correspondiente nos brindó una lista extraída de su base de datos de los pacientes que recibieron tratamiento con inmunoterapia, únicamente con nombre, apellido y un número de contacto para así lograr comunicarnos y solicitar el consentimiento informado para acceder a la historia clínica (anexo 1 y 2).

El mismo fue comunicado con un lenguaje claro, apropiado culturalmente con toda la información correspondiente a dicha investigación. El objetivo fue dar a conocer los objetivos y fines de dicho estudio, recalcando que en todo momento se mantendrá el anonimato y privacidad del participante ya que solo los investigadores podrán acceder a su información personal, utilizando los datos clínicos relevantes para la investigación durante el período estricto que dure la misma. Cabe resaltar que en ningún momento y bajo ninguna circunstancia se usaron datos identificatorios.

Se comunicó a los participantes que pueden retirarse en cualquier momento, sin mediar explicaciones y sin consecuencias para el mismo ya que su participación es completamente voluntaria.

La recolección de datos se realizó posterior a la autorización del paciente mediante el consentimiento informado verbal a través de una llamada telefónica. En caso de querer acceder a la historia clínica de un paciente fallecido, el equipo se comunicó con un familiar para obtener el consentimiento.

Tanto para pacientes como para familiares, de solicitarse, el mismo fue enviado vía email o texto para que puedan tener acceso al documento cuando así lo deseen. Se dejó un correo electrónico (*monografia34.2024@gmail.com*), así como el teléfono del servicio de oncología (2487 2075) para evacuar dudas.

Para poder llevar a cabo esta investigación, la misma fue registrada previamente en el MSP bajo el número de referencia 9063703. Se envió a los comité de ética de todas las instituciones involucradas y se comenzó con la investigación una vez recibida la aprobación. Se incluyeron los criterios tanto nacionales como internacionales en cuanto a las normas éticas para las investigaciones biomédicas; El decreto número **158/019** el cual remite en su fundamentación a la *declaración de Helsinki del año 2000*, a la *Declaración Universal de Derechos Humanos*, a los *artículos 44 y 72 de la Constitución de la República*, la *Ley No 9202 del artículo 44 del Anexo del Decreto número 379/008*, la *Ley 18331*, la *Ley 18335* y el *Artículo 339 de la Ley 18362*.

4. RESULTADOS

Caracterización de la población de estudio y del tratamiento recibido

La población de estudio consistió en 158 pacientes pertenecientes a 4 centros de Montevideo; Hospital de Clínicas, Médica Uruguaya, Círculo Católico y SMI, cuyas características se encuentran caracterizadas en la **Tabla I**. Del total de pacientes, 74 (46.8%) fueron de sexo femenino y 84 (53.2%) de sexo masculino. La media de edad de los pacientes fue de 60.9 años con una desviación estándar de 12.5 años (**Tabla I**). Con respecto al tipo de tratamiento (**Figura 1**), 87 (55.1%) pacientes recibieron únicamente inmunoterapia, 8 (5.1%) recibieron dos tipos de inmunoterapia combinada, mientras que 49 (31%) recibieron inmunoterapia en combinación con quimioterapia y 14 (8.8%) la recibieron asociada a inhibidores de la tirosin cinasa (ITK).

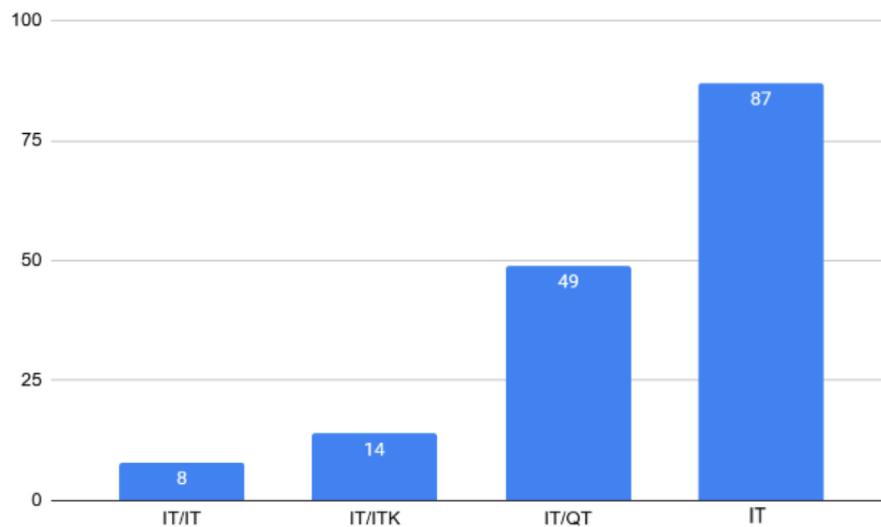


Figura 1. Distribución de los pacientes según el tratamiento recibido.

La mayoría de los pacientes 138 (87.3%), recibieron tratamiento con criterio paliativo mientras que 20 (12.7%) bajo criterio curativo (**Tabla I**). A su vez, el 60.1% de los pacientes realizaron tratamiento y el 39.9% lo recibieron en combinación con ITK o QT. El fármaco más utilizado fue pembrolizumab en 101 pacientes, tanto (58.4% y 41.6% respectivamente), le sigue nivolumab con 28 pacientes (17.7%), atezolizumab con 21 (13.3%) y durvalumab con 4 (2.5%), mientras que el menos aplicado fue cemiplimab (1.9%) junto con la combinación de nivolumab-ipilimumab (0.6%).

En cuanto a la localización del tumor primario, la misma se muestra en la **Tabla I**. Los más frecuentes fueron cáncer bronco pulmonar (CBP) con un total de 66 (41.8%) pacientes, cáncer de riñón con 32 (20.2%) y melanoma con 16 (10.1%).

Tabla I. Características de la población sometida a estudio: los resultados expresan n (%) o media \pm desviación estándar y en porcentajes.			
	Todos n=158	Pacientes con n=95	Pacientes con combinado n=63
Edad (años)	60.9 \pm 12.5	60.8 \pm 12.6	60.7 \pm 12.6
Sexo (n) M/F (%)	84 / 74 (53/47)	53 / 42 (33/27)	31 / 32 (20/20)
Criterio de tratamiento			
Paliativo	138 (87.3)	82 (59.4)	56 (40.6)
Curativo	20 (12.7)	13 (65)	7 (35)
Agente de IT			
Pembrolizumab	101 (63.9)	59 (58.4)	42 (41.6)
Atezolizumab	21 (13.3)	10 (47.6)	11 (52.4)
Nivolumab	28 (17.7)	20 (71.4)	8 (28.6)
Durvalumab	4 (2.5)	3 (75)	1 (25)
Cemiplimab	3 (1.9)	2 (66.7)	1 (3.3)
Nivolumab + ipilimumab	1 (0.6)	1 (100)	0 (0)
Distribución de tumor primario			
CBP	66 (41.8)	39 (59.1)	27 (40.9)
Riñón	32 (20.2)	22 (68.8)	10 (31.3)
Melanoma	16 (10.1)	15 (93.8)	1 (6.3)
Ginecológico	14 (8.9)	2 (14.3)	12 (85.7)
ORL	9 (5.7)	4 (44.4)	5 (55.6)
Vejiga	6 (3.8)	4 (66.7)	2 (33.3)
Colorrectal	6 (3.8)	4 (66.7)	2 (33.3)
Piel no melanoma	4 (2.5)	3 (75)	1 (25)
Esófago	3 (1.9)	1 (33.3)	2 (66.7)
Hígado	2 (1.3)	1 (50)	1 (50)

En este estudio, un 56.3% (n=89) de los pacientes presentaron algún efecto adverso.

El 49.5% (n=47) de los pacientes tratados (ICI, ICI+ICI) presentaron efectos adversos, 64.3% (n=9) de aquellos tratados con ICI en combinación con

ITK y 67.4% (n=33) de quienes recibieron ICI en combinación con QT (**Figura 2**).

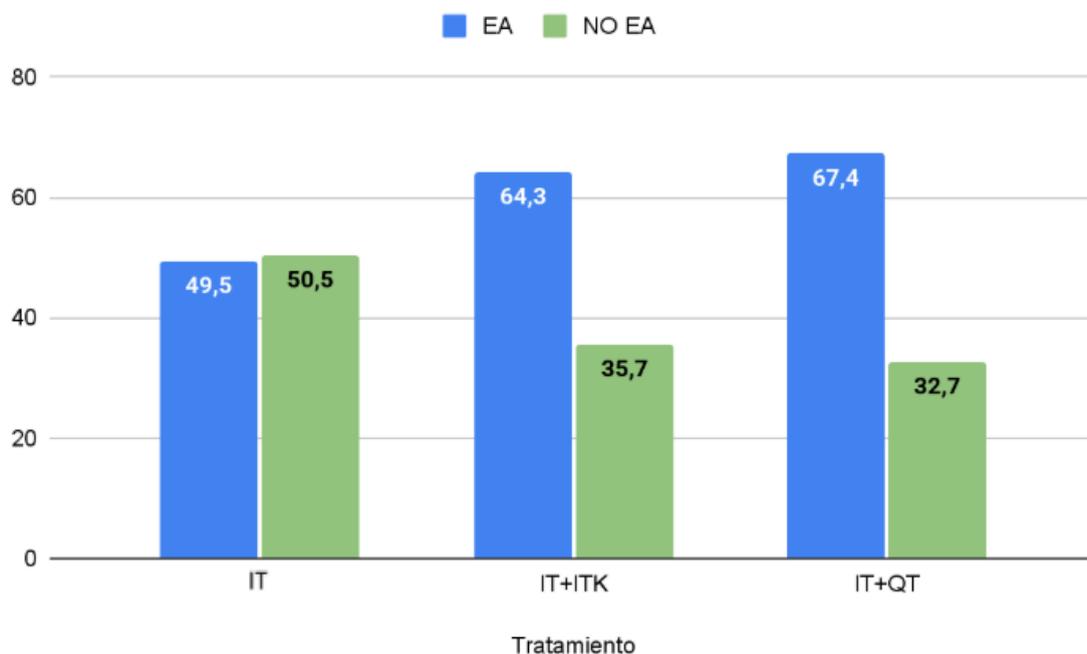


Figura 2. Presencia de efectos adversos en los diversos tipos de tratamiento.

Efectos adversos

En la **tabla II** se describen los efectos adversos reportados divididos por sistema. Los efectos adversos hematológicos fueron los más frecuentes, presentes en un 31% (n=49) de la población de estudio, el más frecuente fue la anemia en un 16% (n=26).

En segundo lugar están las toxicidades generales, que se presentaron en un 30% (n=48). Dentro de estas, la más prevalente fue la astenia con el 18%, los eventos músculo esqueléticos en un 9%, seguido de "otros" con 3%.

El tercer grupo más frecuente fueron los efectos adversos digestivos, reportados en un 19% (n=29), siendo náuseas el más frecuente con el 7%.

En cuarto lugar, los efectos adversos endocrinos estuvieron presentes en 26 pacientes, representando un 16.6% de la población estudiada. El hipotiroidismo y el hipertiroidismo fueron los más frecuentes con el 15%.

Los efectos adversos en la piel fueron reportados en 17 pacientes, un 11% de la población. En orden decreciente de frecuencia se reportaron: rash, prurito, vitiligo, psoriasis y "otros".

Con lo que respecta al sistema respiratorio, estos fueron poco frecuentes, siendo el único EA reportado la neumonitis en un 3%.

Por último, tanto las toxicidades hepáticas como las oculares fueron las menos frecuentes. Hubo dos casos de cada una, representando un 1% de la población. Se estudió hepatitis y ojo seco respectivamente.

Tabla II. Registro total de efectos adversos. Resultados expresados en frecuencia absoluta (n) y relativa (%).		
Sistema	Efecto adverso	Frecuencia
Digestivo	Diarrea	8 (5%)
	Vómitos	6 (4%)
	Náuseas	11 (7%)
	Otros	4 (3%)
General	Astenia	29 (18%)
	Musculoesquelético	15 (9%)
	Otros	4 (3%)
Piel	Vitiligo	3 (2%)
	Psoriasis	2 (1%)
	Rash	6 (4%)
	Prurito	4 (3%)
	Otros	2 (1%)
Endócrino	Hipo/hipertiroidismo	23 (15%)
	Diabetes	1 (0.6%)
	Otros	2 (1%)
Hepático	Hepatitis	2 (1%)
Respiratorio	Neumonitis	8 (3%)
Ocular	Ojo seco	2 (1%)
Hematológicos	Plaquetopenia	9 (6%)
	Neutropenia	4 (3%)
	Anemia	26 (16%)
	Otros	10 (6%)

En la **tabla III**, se describe la mediana de tiempo de aparición de efectos adversos en semanas sólo con IT, IT+QT e IT+ITK para cada sistema.

La mediana de tiempo de aparición de los EA para toda la población y para cualquier efecto adverso fue de 9 semanas. Luego se analizó separando por sistemas y se encontró que los efectos adversos en piel tuvieron una mediana de 6 semanas, los endocrinológicos de 12, 9 semanas para los digestivos, respiratorios (incluyendo únicamente neumonitis) 8 semanas, hematológicos 9, generales (incluyendo únicamente astenia) 6 y musculoesqueléticos 18.

En la **figura 3** podemos observar la distribución de los efectos adversos clasificados por sistema de acuerdo al tratamiento recibido.

Inhibidores del punto de control

En los pacientes que recibieron solo ICI , los efectos adversos más prevalentes fueron los generales con un 27.1% (n=26). Le siguen las toxicidades en piel, con una frecuencia de 17.7% (17 pacientes). En tercer lugar, los efectos adversos hematológicos estuvieron presentes en un 15.6% (n=15), siendo la anemia el más frecuente. Las toxicidades en el sistema endocrino se vieron en 13.5% (13 pacientes), seguidos por los efectos adversos en el sistema digestivo que estuvieron presentes en un 12.5%. Por último, las toxicidades respiratorias, hepáticas, neurológicas, oculares y renales fueron las menos frecuentes, estando presentes en un 6.3%, 2.1% (hepáticas, neurológicas y oculares, cada una) y 1% respectivamente.

La mediana de aparición de cualquier evento adverso fue de 6 semanas. Analizando nuevamente por sistemas y en semanas, los efectos adversos en la piel aparecieron a las 6 semanas, los endocrinológicos a las 15, los del sistema digestivo a las 6, respiratorios (incluyendo únicamente neumonitis) 8 semanas, hematológicos 6, generales (incluye sólo astenia) 6 y músculo esquelético 16.5.

ICI más QT

En los pacientes que recibieron ICI en combinación con quimioterapia, los efectos adversos más frecuentes fueron los hematológicos con 31.6% (n=18) seguidos por los generales con 21.1% (n=12). Los siguientes en presentarse

fueron los digestivos con 15.8% (n=9) y las toxicidades del sistema endocrino con 12.3% (n=7). Los menos frecuentes fueron los efectos adversos en piel con 10.5% (n=6), en el sistema respiratorio con 5.3% (n=3) y los neurológicos en un 3.5% (n=2). En estos pacientes no se reportaron toxicidades oculares, renales ni hepáticas.

La mediana de aparición de cualquier evento adverso en esta modalidad de tratamiento fue de 9 semanas. Para los hallados en piel la mediana de aparición fue de 6 semanas, para los endocrinológicos 12 semanas, los digestivos 15 semanas, los hematológicos 6 semanas, y de los generales: astenia 7.5 y musculoesqueléticos 21 semanas.

ICI más ITK

Observando los resultados de aquellos que recibieron combinación con inhibidores de la tirosin quinasa (ITK), los efectos adversos más prevalentes en este grupo fueron en el sistema endocrinológico y hematológico, ambos en un porcentaje 25% (n=4). Le siguen en prevalencia las toxicidades generales y digestivas con un porcentaje del 18.8% (n=3). Y por último, en un menor porcentaje las toxicidades de piel y del sistema respiratorio con el 6.3% (n=1). No se han encontrado en este grupo toxicidades en los sistemas neurológico, hepático, renal y ocular.

La mediana de aparición de cualquier evento adverso en este grupo fue de 12 semanas. Se decidió no calcular las toxicidades por sistemas dado el bajo tamaño de la muestra.

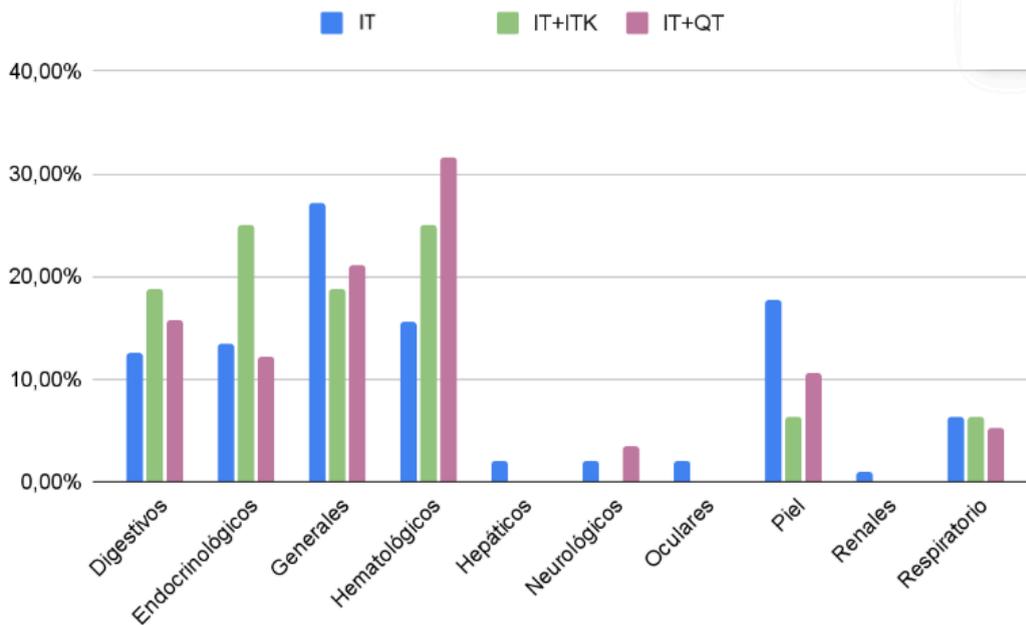


Figura 3. Efectos adversos por sistema según el tratamiento recibido (%).

Tabla III. Mediana de tiempo de aparición en semanas de efectos adversos sólo con IT, IT+QUIMIO e IT+ITK para cada sistema				
	Muestra Total	Solo IT	Combinado con Quimio	Combinado con ITK
Sistema	Mediana			
General (Astenia)	6	6	7.5	-
Musculoesquelético	18	16.5	21	
Digestivo	9	6	15	-
Piel	6	6	6	-
Endócrino	12	15	12	-
Respiratorio	8	8	-	-
Hematológicos	9	6	6	-

De acuerdo a la relación de los EA en función del sexo, enfermedad tabaco dependiente y criterio de tratamiento, los mismos se detallan en los anexos 3 a 7.

Los pacientes con enfermedad autoinmune (hipotiroidismo, hipertiroidismo y diabetes) presentaron mayor frecuencia de efectos adversos de piel (17.9%),

endocrinos (29.4 %), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (anexo 5, tabla IV).

Los pacientes mayores a 65 años presentaron una mayor incidencia de efectos adversos generales (26.9%), digestivos (14%) y en piel (14%) estadísticamente significativa (anexo 6, tabla IV). A pesar de esto, la prevalencia fue similar en ambos grupos etarios.

En la **tabla IV** se realizó un análisis estadístico para evaluar si la relación de las variables era estadísticamente significativa.

Los valores obtenidos con las variables de sexo, enfermedades tabaco dependientes y criterio de tratamiento no fueron estadísticamente significativos. No así con lo que respecta a las enfermedades autoinmunes que mostraron una influencia en la probabilidad de aparición de toxicidades a nivel de la piel (valor p: 0,012), sistema endocrino (valor p: 0,012) e hígado (valor p: <0,001). Otra de las variables que demostró ser significativa fue la edad, observándose que los menores de 65 años tienen mayor probabilidad de presentar EA digestivos (valor p: 0,033), generales (valor p: 0,003) y cutáneos (valor p: 0,039). Con respecto a esto último, no hay evidencia suficiente para concluir que la edad es un factor predisponente para los EA ya que ambos grupos etarios los presentan, y las diferencias están en los sistemas afectados, no en la prevalencia.

Tabla IV. Análisis estadístico de las variables.

Efecto adverso	Sexo			Enf tabaco dep			Enf autoinmune			Edad			Criterio de tto			
	F	M	Valor-p	Si	No	Valor-p	Si	No	Valor-p	≤65	>65a	Valor-p	Paliativo	Curativo	Valor-p	
Digestivo	Si	8	10	0,829	9	9	0,605	1	17	0,227	15	3	0,033	16	2	0,834
	No	66	74		79	61		2	138		80	60		122	18	
General	Si	16	24	0,316	21	19	0,638	1	39	0,747	32	8	0,003	36	4	0,558
	No	58	60		67	51		2	116		63	55		102	16	
Piel	Si	13	11	0,434	12	12	0,542	2	22	0,012	19	5	0,039	22	2	0,489
	No	61	73		76	58		1	133		76	58		116	18	
Endocrino	Si	10	14	0,582	14	10	0,778	2	22	0,012	17	7	0,245	22	2	0,489
	No	64	70		74	60		1	133		78	56		116	18	
Hepático	Si	1	1	0,928	1	1	0,87	1	1	<0,001	2	0	0,246	2	0	0,588
	No	73	83		87	69		2	154		93	63		136	20	
Respiratorio	Si	7	4	0,247	7	4	0,583	1	10	0,07	8	3	0,376	9	2	0,568
	No	67	80		81	66		2	145		87	60		129	18	
Ocular	Si	2	0	0,123	2	0	0,204	0	2	0,843	2	0	0,246	2	0	0,588
	No	72	84		86	70		3	153		93	63		136	20	
Hematológicos	Si	19	18	0,529	24	13	0,2	1	36	0,682	26	11	0,15	34	3	0,342
	No	55	66		64	57		2	119		69	52		104	17	

El tiempo que estuvieron todos los pacientes bajo tratamiento tuvo una mediana de 51 semanas (EE: 6.980, IC:95%).

De los 158 pacientes que participaron del estudio, 40.5% de ellos continuaban en tratamiento al momento de finalizar el estudio, mientras que el 59.5% restante fallecieron o suspendieron el tratamiento.

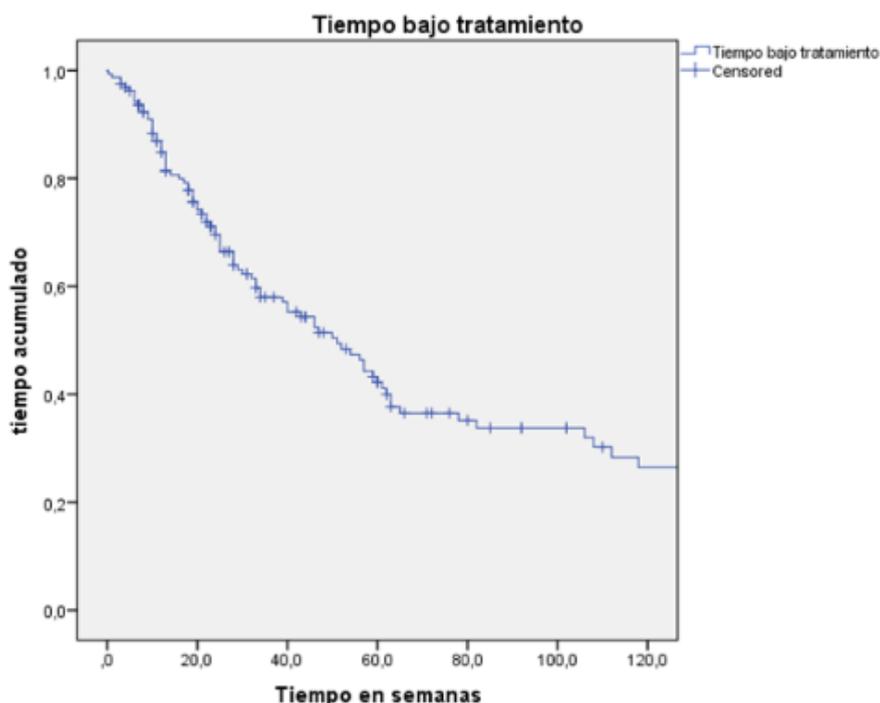


Figura 4. Curva de supervivencia bajo tratamiento según ocurrido el evento.

5. DISCUSIÓN

La relevancia de este estudio descriptivo multicéntrico, llevado a cabo en cuatro centros asistenciales de Montevideo, radica en su contribución al conocimiento local sobre los efectos adversos inmunomediados asociados al tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI). Este trabajo, continuación de la monografía del grupo 3 del Ciclo de Metodología Científica II del año 2023, es el primero en describir y analizar dichas toxicidades en nuestro medio. La actualización y difusión de estos datos resultan fundamentales para tomar decisiones informadas al considerar esta modalidad terapéutica, sopesando cuidadosamente sus riesgos y beneficios.

En este estudio observamos una elevada prevalencia de CBP, cáncer de riñón y melanoma entre los pacientes analizados. Estos últimos dos tipos de cáncer no se encuentran entre los más prevalentes en nuestro país, aun así son tumores en los que la inmunoterapia se ha considerado como "gold estándar" en el tratamiento.

Según el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (18), los efectos secundarios en pacientes tratados con ICI son entre leves y moderados y afectan frecuentemente la piel, colon, sistema endócrino, hígado, pulmones, corazón, osteomuscular y sistema nervioso central. A su vez, en un estudio descriptivo realizado sobre 100 participantes en el "Hospital 12 de octubre de Madrid" (16) el cual tenía como objetivo describir los principales efectos inmunomediados, se observó que los más prevalentes fueron los generales, hepáticos, cutáneos y del sistema endocrino.

Estos resultados son concordantes con los de nuestro estudio donde los de más prevalencia fueron los generales, de piel y hematológicos.

De los EA en piel, se registró una prevalencia de 17.7% para el grupo de IT , 6.3% para el grupo IT+ITK y 10.5% para el grupo IT+QT.

En comparación con otros estudios, nuestro trabajo sí coincide en que en promedio, el prurito comienza antes que el rash (tabla III) (17). Así como también se puede afirmar que las toxicidades de piel más frecuentes fueron prurito y vitiligo (tabla II) (19).

Las toxicidades de piel se pudieron observar en promedio a partir de las 6 semanas para el grupo en combinación con quimioterapia y 6 para IT , concordante con lo observado en otros estudios donde los mismos aparecían de 3 a 8 semanas posterior al inicio del tratamiento (tabla III) (19).

En consonancia con la bibliografía consultada (19), nuestro estudio también observa que efectos adversos como diabetes mellitus son menos frecuentes (0.6%) que los distiroidismos como hipotiroidismo e hipertiroidismo (15%), los cuales fueron agrupados para este análisis (Tabla II).

En otros trabajos (17) consultados se evidencia que los efectos adversos endocrinológicos en particular el hipotiroidismo aparecen en los primeros 3 meses de terapia. Esto concuerda con los resultados obtenidos en el estudio, siendo 12 semanas para el grupo combinado con quimioterapia y 15 semanas para el grupo de inmunoterapia .

Acerca de los EA hepáticos, resaltamos dos conceptos. En primer lugar, observamos que fueron poco frecuentes ya que solo se registraron en un 1% de la población estudiada, pertenecientes al grupo tratado solo con IT . Por esta razón vemos una posible asociación con un mecanismo inmunomediado. En segundo lugar y en comparación a trabajos anteriores, observamos que es ligeramente menor a lo visto en ellos, donde los EA hepáticos ocurrían en un 4% de los pacientes (19).

Se menciona en otros trabajos que los EA oculares (17) en pacientes con ICI son menores al 1%, siendo el más frecuente el ojo seco. Esto coincide con nuestro trabajo, en el cual pudimos observar un 1% de pacientes con dicho EA (tabla II).

En cuanto a la esfera respiratoria, el tiempo de latencia de aparición de los efectos adversos fue de 8 semanas en los pacientes del grupo tratado con inmunoterapia . Este resultado es ligeramente menor a lo presentado en otros trabajos donde el tiempo medio de aparición fue de 10 a 12 semanas desde el inicio de la terapia con ICI (19).

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 porcentaje de presentación de un 1-4% (19). Los resultados del presente trabajo son coincidentes con esta tendencia, registrándose un porcentaje de presentación de 3%.

En esta actualización, fue relevante analizar el papel de la inmunoterapia en los efectos adversos hematológicos, evaluando la influencia de la quimioterapia cuando se utilizan en combinación. Es de conocimiento previo que la quimioterapia genera con frecuencia toxicidades hematológicas que muchas

veces comprometen la vida del paciente y que son menos frecuentes en la inmunoterapia.

La anemia continúa siendo el EA hematológico más frecuente con un 16%, seguido por la plaquetopenia 6%. Estos valores fueron analizados por separado en base a la terapia que recibieron los pacientes para demostrar que aunque la quimioterapia causa efectos adversos hematológicos, la inmunoterapia de forma individual también produce un número significativo de 15.6% de toxicidad en este sistema. Como es de esperar, en los pacientes tratados con inmunoterapia y quimioterapia, esta proporción fue de 18%. Cabe destacar que este valor es superior al observado en otros reportes con inmunoterapia, pero que la incidencia de este efecto también se relaciona con factores como el tipo de cáncer, el estado general del paciente y no solo la combinación de tratamientos utilizados. Sería de interés realizar un análisis multivariado.

Las toxicidades generales las encontramos en un número elevado, siendo representadas por astenia en un 18%. En lo que representa el porcentaje de prevalencia de toxicidad neurológica y renal, en un análisis específico de la inmunoterapia en estos sistemas, los encontramos en porcentajes bajos siendo un 2.1% efectos adversos neurológicos y un 1% los renales.

Basándonos en la tabla IV, concluimos que a pesar de haber obtenido resultados estadísticamente no significativos, no se puede descartar relación entre las variables en estudio, tales como la presencia de efectos adversos respiratorios en pacientes con enfermedad tabaco dependiente. Esto se podría explicar por una limitante en el tamaño de la población estudiada.

En línea con lo reportado en otras publicaciones, que documentan un tiempo promedio de aparición de efectos adversos inmunomediados entre las 6 y 12 semanas (19), en nuestro estudio se observó una mediana de aparición de cualquier EA inmunomediado de 9 semanas. Los EA en los pacientes tratados exclusivamente con inmunoterapia tienden a manifestarse más precozmente (6 semanas) versus aquellos que reciben el tratamiento en combinación (ICI + ITK 12 semanas y ICI + QT 9 semanas).

Es importante remarcar la necesidad de realizar estos estudios para aportar más conocimiento sobre los efectos adversos que se puedan presentar en la inmunoterapia con pacientes de vida real, que generalmente no presentan las condiciones óptimas de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos. Es necesaria la constante actualización e investigación de los diferentes riesgos y beneficios en población real, para ajustar las indicaciones a los pacientes de la práctica clínica cotidiana.

En nuestra población estudiada, la mayoría recibió un tratamiento con criterio paliativo, esto es algo que se encuentra en constante crecimiento y que ha demostrado muy buenos resultados. Igualmente, es crucial tener en cuenta los costos, el estado del paciente, sus patologías previas y el balance con otras terapias. Es fundamental recordar que el criterio paliativo busca mejorar la calidad de vida del paciente, y que los EA deben reducirse para cumplir con ese objetivo.

Para finalizar, es de gran importancia aportar a nuestro país una investigación de esta índole, basada en la población local, ya que esto permite que los resultados sean de mayor utilidad y confianza al momento de tomar decisiones en el tratamiento de los pacientes.

Dentro de las limitaciones en el estudio podemos destacar dos aspectos. Por un lado, el reducido tamaño muestral no es representativo de ciertas características en la población general. Por otro lado, existe un contraste respecto a los pacientes de la bibliografía consultada ya que se encuentran bajo el marco de un ensayo clínico, en cambio en este trabajo se recabó información de historias clínicas en las que los datos pueden estar ausentes, y se depende del registro del médico tratante.

6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Para concluir este trabajo, hemos observado que se han identificado efectos adversos asociados a la inmunoterapia.

De estos efectos adversos, los más prevalentes en aquellos pacientes en tratamiento solo con IT fueron los generales y los de piel, en tratamiento en combinación con ITK fueron los del sistema endócrino y hematológico, y en tratamiento combinado con quimioterapia los más frecuentes fueron los hematológicos y los generales.

Respecto a la severidad de los efectos adversos, resulta de suma importancia evaluar la misma a futuro ya que es un factor determinante en la continuidad o suspensión del tratamiento.

Es importante seguir actualizando estos datos para lograr conocimiento más certero acerca de estas terapias, generando un registro nacional, y que esto permita mejorar la atención y tratamiento de nuestros pacientes.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Día Mundial contra el cáncer [Internet]. Fondo Nacional de Recursos. 2023 [citado el 27 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.fnr.gub.uy/noticia_slide/dia-mundial-contra-el-cancer-4/
2. Día Nacional de Lucha contra el cáncer [Internet]. Fondo Nacional de Recursos. 2023 [citado el 27 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.fnr.gub.uy/noticia_slide/dia-nacional-de-lucha-contra-el-cancer/
3. Cáncer [Internet]. Who.int. [citado el 27 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
4. Control del ciclo celular [Internet]. [citado 27 de mayo de 2024]. Disponible en: https://cima.utralca.cl/cima/html/recursos/biologia/Ana%20Carolina_Biologi%CC%81a_Control%20del%20ciclo%20celular.pdf
5. Aspectos generales de la prevención del cáncer [Internet]. Cancer.gov. 2012 [citado el 27 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/aspectos-generales-prevencion-paciente-pdq>
6. Carcinogénesis.pdf [Internet]. [citado 27 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v53n5/a08v53n5.pdf>
7. Tratamiento del cáncer [Internet]. Cancer.gov. 2015 [citado el 27 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento>
8. ¿Cómo funciona el sistema inmunitario? [Internet]. Cancer Research Institute. 2019 [citado el 27 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancerresearch.org/es/blog/abril-2019/how-does-the-immune-system-work>
9. DRG. Única inmunoterapia personalizada para cáncer disponible en Uruguay, desarrollada por ONCOCIT USA [Internet]. ONCOCIT RED CANCER. Oncocit USA; 2023 [citado el 27 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.oncocit.com/unica-inmunoterapia-personalizada-para-cancer-disponible-en-uruguay-desarrollada-por-oncocit-usa/>
10. ¿Qué es la inmunoterapia? [Internet]. Instituto de Investigaciones sobre el Cáncer. 2022 [citado el 26 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancerresearch.org/what-is-immunotherapy>
11. Chhabra N, Kennedy J. Una revisión de la toxicidad de la inmunoterapia contra el cáncer: inhibidores de puntos de control inmunológico. J Med Toxicol [Internet]. 2021 [citado el 26 de mayo de 2024]; 17(4):411–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s13181-021-00833-8>
12. Efectos secundarios del tratamiento del cáncer [Internet]. Cancer.gov. 2015 [citado el 27 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios>
13. 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 [Internet]. 2019;16(9):563–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0>
14. Pérez-Cárdenas MD, Sánchez-Castro S. Estudio de los principales efectos inmunomediados detectados en una consulta de práctica avanzada de enfermería en inmunoterapia de nueva creación. Ene [Internet]. 2022 [citado el 16 de noviembre de 2024];16(2). Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2022000200007
15. Investigación de efectos secundarios de inmunoterapia del cáncer [Internet]. Cáncer.gov. 2019 [citado el 16 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2019/cancer-inmunoterapia-investigacion-efectos-secundarios>

16. scielo.php [Internet]. [citado 16 de noviembre de 2024]. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2022000200007
17. 36270461 [Internet]. [citado 16 de noviembre de 2024]. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36270461/>
18. cancer-inmunoterapia-investigacion-efectos-secundarios [Internet]. [citado 16 de noviembre de 2024]. Disponible en:
<https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2019/cancer-inmunoterapia-investigacion-efectos-secundarios>
19. PMC8455777 [Internet]. [citado 16 de noviembre de 2024]. Disponible en:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8455777/>

8. AGRADECIMIENTOS

Nos gustaría agradecer, en primer lugar, a las personas que accedieron a participar de esta investigación, esto no hubiese sido posible sin su participación.

También por el apoyo de nuestros tutores y docentes; Dahiana Amarillo, Mathías Jeldres y Clara Rodríguez.

Extendemos nuestros agradecimientos a los Servicios de Oncología del Hospital de Clínicas, Círculo Católico, SMI y Médica Uruguaya por brindarnos el espacio y oportunidad para participar en esta investigación.

Por último y no menos importante, agradecemos a los departamentos participantes de la Unidad Curricular Metodología Científica II por contribuir con los conceptos y herramientas necesarios para poder llevar a cabo este trabajo.

9. APÉNDICES Y ANEXOS

ANEXO 1. Consentimiento informado telefónico para pacientes

Sr./Sra. (confirmar que sea la persona correcta)

Buenos días, soy [*Nombre del entrevistador*], estudiante de sexto año de medicina y junto con 5 compañeras [*Nombres*] estamos participando en un proyecto de investigación a cargo de los doctores del Servicio de Oncología [*nombre de institución a la que pertenece el paciente u Hospital de Clínicas*], Dahiana Amarillo, Matías Jeldres y Clara Rodríguez.

Lo/la estamos llamando desde el [*Hospital de Clínicas u hospital al que pertenece el paciente*], ellos nos proporcionaron su número de contacto ya que usted recibió inmunoterapia para su tratamiento del cáncer. Usted está siendo invitado/a a participar de la investigación "*Análisis de los efectos adversos inmunomediados en pacientes con cáncer tratados con inmunoterapia: actualización de la experiencia en 5 centros asistenciales de Montevideo.*"

¿Le gustaría escuchar más información acerca de esto?

[NO] Muchas gracias por su tiempo.

[SI] Muchas gracias por su tiempo.

El propósito de esta llamada es contarle de qué se trata el trabajo que vamos a realizar y así usted poder decidir si desea participar.

El objetivo de esta investigación es evaluar los efectos no deseados/dañinos generados por el sistema inmune o de defensa en pacientes con cáncer, en tratamiento con inmunoterapia o terapia combinada. Se va a hacer en varios centros de salud de Montevideo.

Este trabajo es muy importante debido a la gran cantidad de casos que hay de la enfermedad en Uruguay, y hasta el momento no contamos con este tipo de estudios en nuestro país. Profundizar en esta investigación nos ayudaría a prevenir estos efectos no deseados.

Si acepta participar, únicamente accederemos a leer su historia clínica y su paraclínica (o estudios) para evaluar si usted presentó algún efecto adverso luego de recibida la medicación y luego esa información quedará anonimizada, esto quiere decir que no se podrán relacionar sus datos con su identidad para así preservar la confidencialidad. Los datos que tomemos de su historia clínica quedarán guardados en la computadora de los investigadores y luego se eliminarán, para que nadie más tenga acceso a los mismos.

Su participación en esta investigación no tiene riesgos ni tampoco contempla beneficios personales directos. En el caso de que alguna de las preguntas le produzca incomodidad, usted puede dejar de responder en cualquier momento.

Sus datos serán manejados con suma confidencialidad.

Toda la información que usted entregue será usada exclusivamente para los propósitos de esta investigación. Los resultados obtenidos podrían ser publicados en revistas académicas o libros y/o ser presentados en conferencias, sin embargo, como ya mencionamos anteriormente le garantizamos que ninguna información que lo identifique va a ser publicada en la investigación; luego de que los reportes del estudio sean publicados, los datos tomados de su historia clínica se eliminarán.

Su participación en esta investigación es completamente voluntaria. Usted tiene derecho a no aceptar participar y terminar su participación en cualquier momento, sin mediar explicación, y sin consecuencia para usted, que podrá continuar su tratamiento de la misma forma que lo viene recibiendo hasta ahora

¿Tiene alguna pregunta o duda que nos quiera consultar? ¿Ha comprendido toda la información brindada?

Le dejamos los datos del investigador responsable para que pueda contactarse en caso de ser necesario: Dahiana Amarillo, Teléfono 2487 2075; correo electrónico: monografia34.2024@gmail.com (*esta parte debe señalarse lentamente y ofrecer al participante la opción de tomar nota*).

Toda la información que acabamos de comentarle, será enviada vía Mail o Whatsapp para que usted pueda acceder a la misma en el momento que desee.

Esta investigación ha sido revisada y aprobada por el Comité de ética en Investigación (*nombrar el comité correspondiente*) por lo que si usted tiene alguna duda, pregunta o reclamo, o si considera que sus derechos no han sido respetados, puede contactar a (*brindar datos del comité*).

¿Estaría usted interesado/interesada en participar?

[NO] Muchas gracias por su tiempo.

[SI] Muchas gracias por desear participar.

Ha comprendido la información y autorizó la revisión de su historia clínica	
No autorizó la revisión de su historia clínica	

Identificación del paciente	Nombre de quien recabó el consentimiento	Fecha

ANEXO 2. Consentimiento informado telefónico para familiares de pacientes fallecidos

Sr./Sra. me estoy comunicando con, familiar de (*para confirmar identidad*).

Buenos días, soy [*Nombre del entrevistador*], estudiante de sexto año de medicina y junto con 5 compañeras [*Nombres*] estamos participando en un proyecto de investigación a cargo de los doctores del Servicio de Oncología [*nombre de institución a la que pertenece el paciente u Hospital de Clínicas*],

Dahiana Amarillo, Matías Jeldres y Clara Rodríguez. Primero, lamentamos mucho su pérdida.

Lo/la estamos llamando desde el [*Hospital de Clínicas u Hospital en que se haya atendido el paciente*] porque para este estudio nos gustaría recabar datos de su familiar (*fallecido, poner nombre*) que recibió en (*poner fecha*) inhibidores del punto de control inmunológico como tratamiento para la enfermedad que tuvo.

La investigación tiene como nombre "*Análisis de los efectos adversos inmunomediados en pacientes con cáncer tratados con inmunoterapia: actualización de la experiencia en 5 centros asistenciales de Montevideo.*"

¿Tiene el tiempo y la disponibilidad para escuchar más información?

[NO] Muchas gracias por su tiempo.

[SI] Muchas gracias por su tiempo.

El propósito de esta llamada es contarle de que se trata el trabajo que vamos a realizar y así usted decidir si acepta brindar los datos de ---- para (2)participar en una revisión de historia clínica.

El objetivo de esta investigación es evaluar los efectos no deseados/dañinos generados por el sistema inmune o de defensa en pacientes con cáncer, en tratamiento con inmunoterapia o terapia combinada. Se va a hacer en varios centros de salud de Montevideo.

Este trabajo es muy importante debido a la gran cantidad de casos que hay de la enfermedad en Uruguay, y hasta el momento no contamos con este tipo de estudios en nuestro país. Profundizar en esta investigación nos ayudaría a prevenir estos efectos no deseados.

Si acepta brindar los datos de (*nombre del familiar*) únicamente accederemos a leer su historia clínica y su paraclínica (o estudios) para evaluar si presentó algún efecto adverso luego de recibida la medicación. Esa información quedará anonimizada, esto quiere decir que no se podrán relacionar los datos con su identidad para así preservar la confidencialidad. Los datos que tomemos

de la historia clínica de (*nombre del familiar*) quedarán guardados en la computadora de los investigadores y luego se destruirán, para que nadie más tenga acceso a los mismos. En el caso de que esta llamada le produzca incomodidad, usted puede dejar de responder en cualquier momento.

Sus datos serán manejados con suma confidencialidad.

Toda la información que usted entregue será usada exclusivamente para los propósitos de esta investigación. Los resultados obtenidos podrían ser publicados en revistas académicas o libros y/o ser presentados en conferencias, sin embargo, como ya mencionamos anteriormente le garantizamos que ninguna información que lo identifique va a ser publicada en la investigación; luego de que los reportes del estudio sean publicados, los datos tomados de la historia clínica se eliminarán.

La participación en esta investigación es completamente voluntaria. Usted tiene derecho, en nombre de su familiar, a no aceptar participar y terminar su participación en cualquier momento, sin mediar explicación, y sin consecuencias para usted.

¿Estaría usted interesado/interesada en brindar la información clínica de ----- para participar?

[NO] Muchas gracias por su tiempo.

[SI] Muchas gracias por desear participar.

¿Tiene alguna pregunta o duda que nos quiera consultar? ¿Ha comprendido toda la información brindada?

Le dejamos los datos del investigador responsable para que pueda contactarse en caso de ser necesario: Dahiana Amarillo, Teléfono 2487 2075; correo electrónico: monografia34.2024@gmail.com (*esta parte debe señalarse lentamente y ofrecer al participante la opción de tomar nota*).

Toda la información que acabamos de comentarle, será enviada vía Mail o Whatsapp para que usted pueda acceder a la misma en el momento que desee.

Esta investigación ha sido revisada y aprobada por el Comité de ética en Investigación (nombrar el comité correspondiente) por lo que si usted tiene alguna duda, pregunta o reclamo, o si considera que sus derechos no han sido respetados, puede contactar a (brindar datos del comité).

¿Estaría usted interesado/interesada en participar?

[NO] Muchas gracias por su tiempo.

[SI] Muchas gracias por desear participar.

Ha comprendido la información y autorizó la revisión de la historia clínica de su familiar fallecido	
No autorizó la revisión de la historia clínica de su familiar fallecido	

Identificación del paciente fallecido	Identificación del familiar que autoriza la participación	Nombre de quien recabó el consentimiento	Fecha

ANEXO 3.

Anexo 3: Relación de los EA con el sexo.		
Sistema	Sexo Femenino	Sexo Masculino
Digestivo	12 (13.6%)	17 (16.4%)
General	23 (26.1%)	28 (26.9%)
Piel	9 (10.2%)	13 (12.5%)
Endócrino	13 (14.8%)	13 (12.5%)
Hepático	1 (1.1%)	1 (1%)
Respiratorio	5 (5.7%)	6 (5.8%)
Ocular	0 (0%)	2 (1.9%)
Hematológicos	25 (28.4%)	24 (23.1%)
TOTAL	88	104

ANEXO 4.

Anexo 4: Relación de los EA con la presencia de enfermedad tabaco dependiente.		
Sistema	Enfermedad tabaco dependiente	No enfermedad tabaco dependiente
Digestivo	17 (15.3%)	12 (14.8%)
General	26 (23.4%)	25 (30.9%)
Piel	11 (9.9%)	11 (13.6%)
Endócrino	15 (13.5%)	11 (13.6%)
Hepático	1 (0.9%)	1 (1.2%)
Respiratorio	8 (7.2%)	3 (3.7%)
Ocular	2 (1.8%)	0 (0%)
Hematológicos	31 (27.9%)	18 (22.2%)
TOTAL	111	81

ANEXO 5.

Anexo 5: Relación de los EA con la presencia de enfermedad autoinmune.		
Sistema	Enfermedad Autoinmune	No enfermedad autoinmune
Digestivo	1 (5.9%)	17 (16%)
General	2 (11.8%)	49 (28%)

Piel	3 (17.7%)	19 (10.9%)
Endócrino	5 (29.4%)	21 (12%)
Hepático	0 (0%)	2 (1.1%)
Respiratorio	1 (5.9%)	10 (5.7%)
Ocular	1 (5.9%)	1 (0.6%)
Hematológicos	4 (23.5%)	45 (25.7%)
TOTAL	17	175

ANEXO 6.

Anexo 6: Relación de los EA con la edad.		
Sistema	Menores a 65	Mayores a 65
Digestivo	16 (16.2%)	13 (14%)
General	26 (26.3%)	25 (26.9%)
Piel	9 (9.1%)	13 (14%)
Endócrino	14 (14.1%)	12 (12.9%)
Hepático	2 (2%)	0 (0%)
Respiratorio	6 (6.1%)	5 (5.4%)
Ocular	0 (0%)	2 (2.2%)
Hematológicos	26 (26.3%)	23 (24.7%)
TOTAL	99	93

*El grupo "menores a 65" incluye a los pacientes con 65 años.

ANEXO 7.

Anexo 7: Relación de los EA con el criterio de tratamiento.		
Sistema	Curativo	Paliativo
Digestivo	4 (21.1%)	25 (14.5%)
General	5 (26.3%)	46 (26.6%)
Piel	2 (10.5%)	20 (11.6%)
Endócrino	2 (10.5%)	24 (13.9%)
Hepático	0 (0%)	2 (1.2%)
Respiratorio	2 (10.5%)	9 (5.2%)
Ocular	0 (0%)	2 (1.2%)
Hematológicos	4 (21.1%)	45 (26%)
TOTAL	19	173

