



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**EFFECTOS ADVERSOS DE LA
INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL
CÁNCER**

Autor: ANA RODRIGO CURIEL

Tutor: ANA SIERRA MUÑOZ

Convocatoria: FEBRERO 2019

ÍNDICE

RESUMEN	3
PALABRAS CLAVE	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	4
OBJETIVOS	5
METODOLOGÍA	5
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	6
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFÍA	20

RESUMEN

Se ha abierto una nueva línea terapéutica en el tratamiento de varios tipos de cáncer metastásicos, o en pacientes no aptos para quimioterapia convencional, arrojando luz a una investigación constante en la lucha contra el cáncer. Prueba de ello son los numerosos ensayos clínicos con anticuerpos antiPD-1 y PD-L1 que se están llevando a cabo, con resultados prometedores para el campo de la oncología.

Mediante los anticuerpos monoclonales tenemos una nueva alternativa para el tratamiento de varios tipos de tumores como melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer urotelial, células escamosas de cabeza y cuello y linfoma Hodgkins.

Las reacciones adversas de la inmunoterapia son menores a las de la quimioterapia convencional, pero algunas son de gravedad como las reacciones infusionales, la toxicidad cutánea, alteraciones electrolíticas, alteraciones renales o incluso hepáticas y pancreáticas.

En el presente estudio se pone de manifiesto la estadística de las reacciones adversas más frecuentes en el tratamiento con pembrolizumab y atezolizumab.

A new line of research has been opened for the treatment of several types of metastatic cancers, or in patients not suitable for conventional chemotherapy, shedding light on a constant research in the fight against cancer. Proof of it there are numerous clinical trials with antiPD-1 and PD-L1 antibodies that are being carried out, with promising results within the oncology field.

Through monoclonal antibodies there is a new alternative for the treatment of several types of tumours such as melanoma, non-microcitic lung cancer, urotelial cancer, head and neck squamous cells and Hodgkins lymphoma.

Side effects in immunotherapy are less than with conventional chemotherapy. but some of them can be serious such as infusional reactions, cutaneous toxicity, electrolytic alterations and renal impairment or even related to the liver or pancreas.

In the present study, the statistics of the most frequent side effects in the treatment with pembrolizumab and atezolizumab are brought to light.

PALABRAS CLAVE

atezolizumab, pembrolizumab, anticuerpo monoclonal, toxicidad, reacción infusional, inmunoterapia.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Cáncer es un término que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo. La característica principal que define al cáncer es la rápida multiplicación de sus células anormales, que son capaces de extralimitarse e invadir otras partes del cuerpo cercanas o incluso otros órganos. Este proceso se denomina metástasis, y constituye la principal causa de muerte por cáncer.

El cáncer es una de las causas principales de muerte alrededor del mundo. En el año 2012 hubo 14 millones de casos nuevos, así como 8,2 millones de muertes relacionadas¹.

El objetivo en estos últimos años ha sido la búsqueda y desarrollo de nuevos fármacos antitumorales con el fin de aumentar su actividad antitumoral y disminuir la toxicidad asociada a éstos².

La investigación en la inmunología del cáncer es uno de los campos en los que se ha avanzado de manera progresiva en los últimos años, tanto en la comprensión de los mecanismos y vías de activación y respuesta, como en el diseño de inmunoterapia frente a la que se han hecho numerosos avances en el tratamiento de algunos tipos de cáncer³.

Cuando los receptores de los linfocitos T reconocen a los receptores presentes en las células tumorales, éstos se activan para intentar combatirlos. Una vez los L_T son activados y se ha producido la respuesta inmune, también existe una vía de terminación de la señal para evitar una sobrerrespuesta inmunológica.

Una de las vías por las que se termina la respuesta inmune linfocitaria, es mediante receptores de inhibición como el PD-1 (receptor de muerte programada). PD-1 es una proteína transmembrana que se expresa en L_T, L_B y células NK. Este receptor se une a los ligandos PD-L1 y PD-L2, expresados en los distintos tipos de tumores como mama, pulmón, riñón, entre otros. La interacción de los ligandos con la proteína transmembrana inhibe directamente la apoptosis de la célula tumoral, además de promover la terminación de la acción de los L_T efectores⁴.

Este es el mecanismo por el que las células tumorales evaden el Sistema Inmune, expresando en su superficie las proteínas PD-L1 y PD-L2, logrando escapar así de la acción del sistema inmune y continuar proliferando⁵.

Los siguientes fármacos son capaces de bloquear el receptor PD-1 presente en la superficie de los linfocitos, o bien los ligandos PD-L1 y PD-L2 expresados por las células cancerosas, esto impediría la unión de ambos bloqueando la señal inmunomoduladora y permitiendo que las células T continúen activas contra el tumor.

La diana terapéutica del pembrolizumab y el nivolumab, es PD-1, la proteína receptora de PD-L1 en células inmunitarias. El resto de las moléculas aprobadas para distintos tipos de cáncer como atezolizumab, avelumab o durvalumab actúan sobre la proteína PD-L1 que es expresada en concentraciones altas en algunas células cancerosas.

¹ (El cáncer del pulmón: algunas consideraciones epidemiológicas, del diagnóstico y el tratamiento, 2018)

² (Anticuerpos monoclonales en Oncología, 2002)

³ (Cortiñas, 2015)

⁴ (Innovación farmacológica en terapias antineoplásicas, 2017)

⁵ (Abyntek, 2017)

Los inhibidores del punto de control ofrecen una alternativa efectiva a los pacientes para los que anteriormente había pocas opciones de respuestas duraderas, incluidos aquellos que no son elegibles para recibir quimioterapia o que están en riesgo de toxicidad significativa⁶.

Prueba de ello son los numerosos ensayos clínicos con anticuerpos antiPD-1 y PD-L1 que se están llevando a cabo, con resultados prometedores para el campo de la oncología especialmente en cáncer de pulmón no microcítico, melanoma, carcinoma renal y cáncer de vejiga⁵.

DIANA TERAPÉUTICA	ANTICUERPO	NOMBRE COMERCIAL	LABORATORIO
PD – 1	PEMBROLIZUMAB	KEYTRUDA	MERK
PD – 1	NIVOLUMAB	OPDIVO	BRISTOL-MYERS SQUIBB
PD-L1	ATEZOLIZUMAB	TECENTRIQ	ROCHE
PD – L1	AVELUMAB	BAVENCIO	MERK/PFIZER
PD – L1	DURVALUMAB	IMFINZI	ASTRAZENECA

Tabla 1. Resumen de inhibidores de puntos de control inmunológicos “checkpoints”

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es evaluar la seguridad de atezolizumab y pembrolizumab en pacientes con distintos tipos de tumores en un hospital de tercer nivel.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, sobre los efectos adversos derivados del tratamiento con los fármacos pembrolizumab y atezolizumab en el Hospital Universitario La Paz (HULP).

Estos datos pertenecen a los registros de los pacientes tratados con estos fármacos hasta el mes de diciembre de 2018. Los pacientes a los que se les administraron estos tratamientos eran pacientes oncológicos que recibieron la medicación en el Hospital de Día de Oncohematología.

Para la identificación de los pacientes y recogida de datos se utilizaron los programas de historia clínica HCIS y de prescripción oncológica Oncofarm.

⁶ (Inmunoterapia contra el cáncer y la ruta del punto de control PD-1/PD-L1, 2018)

Las variables recogidas fueron las siguientes:

- Demográficas: sexo y edad
- Diagnósticas: tipos de tumor
- Terapéuticas: tratamientos previos, duración del tratamiento con inmunoterapia y reacciones adversas del fármaco estudiado.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4/isotipo kappa con una alteración de la secuencia estabilizadora en la región Fc) frente a la muerte celular programada-1 (PD-1), producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Es un medicamento de uso hospitalario, con una dosis recomendada de 200mg, y que se administra en perfusión intravenosa durante 30 minutos, cada 3 semanas. Está aprobado para su uso en diferentes tipos de tumores:

- En monoterapia, está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico)
- En monoterapia, para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico.
 - o En combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico.
 - o También está indicado para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo.
- Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y a brentuximab vedotina (BV), o que no son candidatos a trasplante y no han respondido a BV.
- Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que hayan recibido quimioterapia previa basada en platino, o que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino.
- Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) recurrente o metastásico⁷.

⁷ (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018)

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de la inmunoglobulina G1 (IgG1) modificado mediante ingeniería genética, anti-ligando del receptor de muerte programada 1 (antiPD-L1), producido en células de ovario de hámster chino por tecnología del ADN recombinante.

La dosis recomendada de atezolizumab es de 1.200 mg administrados por vía intravenosa cada tres semanas. Entre las indicaciones encontramos:

- En monoterapia está indicado para el tratamiento de carcinoma urotelial (CU) localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa que contenga platino o en los que no son considerados aptos para el tratamiento con cisplatino.
- En monoterapia, está indicado para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico, después de quimioterapia previa. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales positivas de ALK deben haber sido tratados también con terapia dirigida antes de ser tratados con atezolizumab⁸.

Ambos inmunoterápicos están sujetos a seguimiento adicional (calificados con un triángulo negro invertido ▼). Cuando un medicamento está marcado con el triángulo negro significará que está sujeto a un seguimiento aún más intensivo que los demás medicamentos. Generalmente se debe a que se dispone de menos información sobre estos medicamentos que sobre otros, por ejemplo, porque se trata de un medicamento comercializado recientemente o porque la información de la que se dispone sobre su uso a largo plazo es limitada. Las características por las que se le otorga seguimiento adicional son las siguientes:

- Contienen un nuevo principio activo autorizado por primera vez en la UE después del 1 de enero de 2011.
- Se trata de medicamentos biológicos autorizados posteriormente al 1 de enero de 2011.
- Las empresas farmacéuticas que los comercializan deben realizar estudios adicionales con el fin de aportar más datos sobre el uso a largo plazo del

⁸ (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018)

medicamento o bien obtener mas información sobre un efecto adverso observado durante los ensayos clínicos⁹.

Y entrando ya a descubrir los resultados, durante el periodo de estudio de un total de 84 pacientes tratados con pembrolizumab, 26 fueron mujeres y 58 hombres. Esto representa aproximadamente el 30% de mujeres y el 70% de hombres.

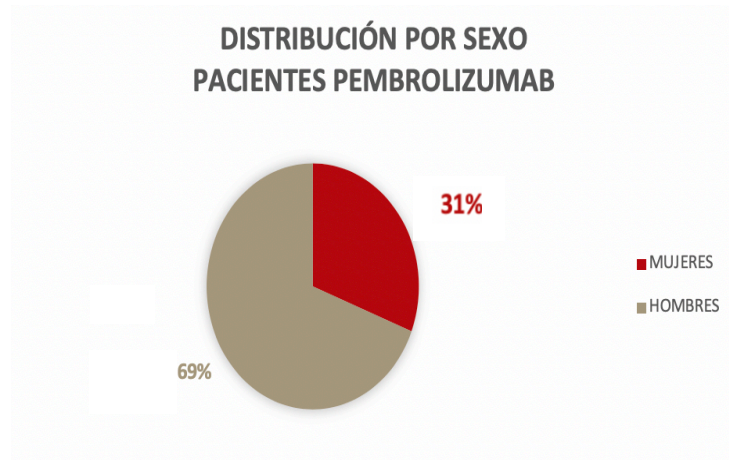


Figura 1. Distribución porcentual de pacientes en función del sexo.

La distribución de los tipos de cáncer tratados con Pembrolizumab fue la siguiente: en primer lugar, la neoplasia de pulmón no microcítico **61,9%**, melanoma **25%**, cáncer gástrico **4,76%**, neoplasia de vejiga urinaria **3,57%**, y con **1,2%** carcinoma de endometrio, neoplasia de esófago, neoplasia de ovario y Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA).

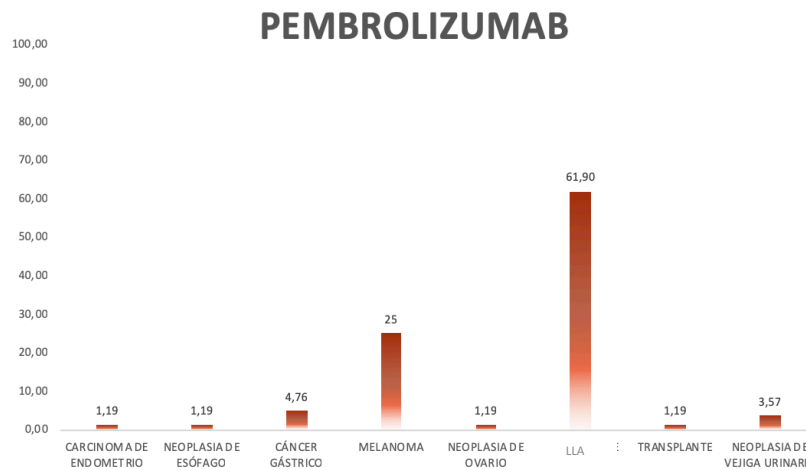


Figura 2. Distribución porcentual de pacientes en tratamiento con pembrolizumab en función del tipo de cáncer presentado.

⁹ (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2016)

De todos los pacientes tratados con pembrolizumab, 20 (23,8%) pertenecieron a ensayo clínico y 64 (76,2%) no pertenecían a ningún ensayo clínico.

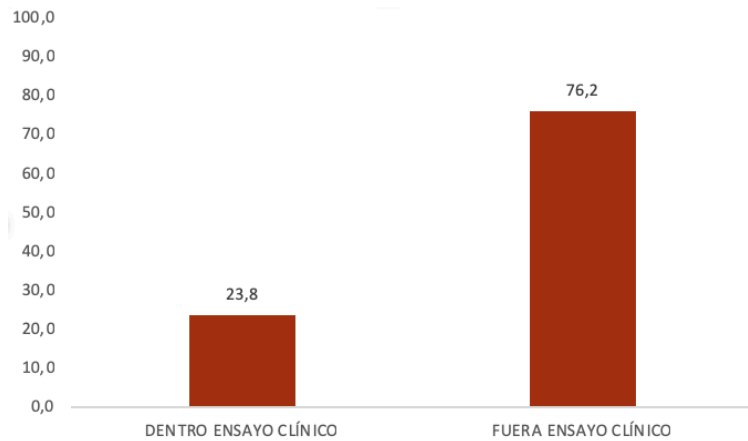


Figura 3. Distribución porcentual de pacientes en tratamiento con pembrolizumab en función de si estuvieron en EECC o no.

QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL

- NO QUIMIOTERAPIA PREVIA
- SI QUIMIOTERAPIA PREVIA

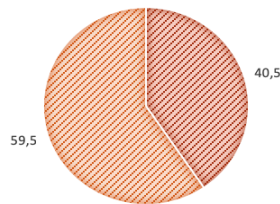


Figura 4. Distribución porcentual de pacientes en tratamiento con pembrolizumab en función de si recibieron quimioterapia convencional antes del tratamiento con el inmunoterápico en estudio.

Con respecto al tipo de tratamiento recibido previamente al inmunoterápico, casi un 60% habían recibido quimioterapia basada en platinos y aproximadamente un 40% no fueron aptos para recibir quimioterapia previa y fueron tratados con pembrolizumab en primera línea.

Por otro lado, con respecto a los pacientes en tratamiento con atezolizumab en el Hospital Universitario La Paz, de un total de 26 individuos, 10 fueron mujeres y 16 hombres. Aproximadamente se distribuye el 38% de mujeres y el 62% de hombres.

DISTRIBUCIÓN POR SEXO PACIENTES ATEZOLIZUMAB

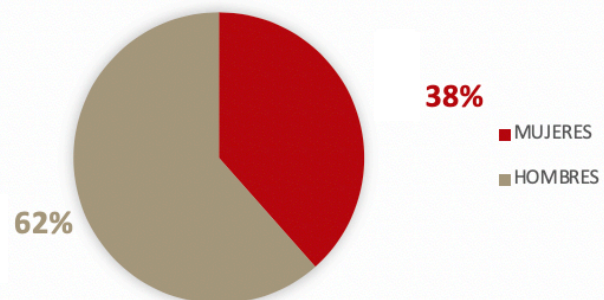


Figura 5. Distribución porcentual de pacientes en función del sexo.

La distribución de los tipos de cáncer tratados con atezolizumab fue la siguiente: en primer lugar, la neoplasia de pulmón no microcítico **46,2%**, neoplasia de vejiga urinaria **23,1%**, neoplasia de ovario y neoplasia de mama **11,5%**, melanoma y linfoma de células del manto **3,8%**.

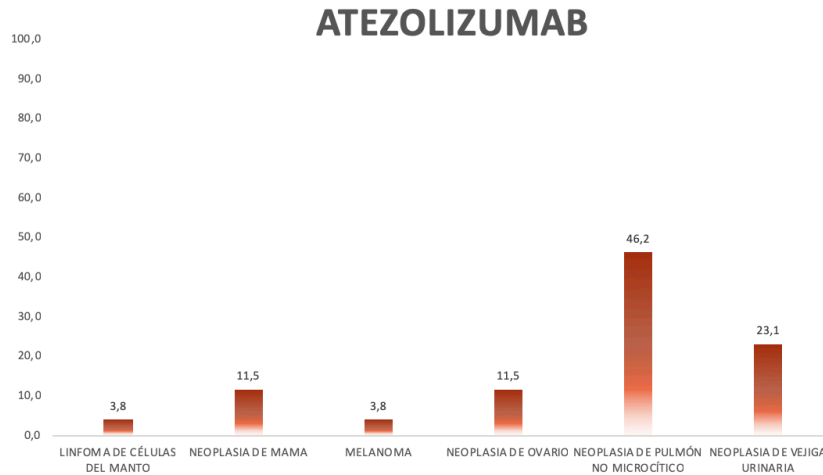


Figura 6. Distribución porcentual de pacientes en tratamiento con atezolizumab en función del tipo de cáncer presentado.

De todos los pacientes tratados con atezolizumab, 20 (**80,8%**) pertenecieron a ensayo clínico y 6 (**19,2%**) no pertenecían a ningún ensayo clínico.

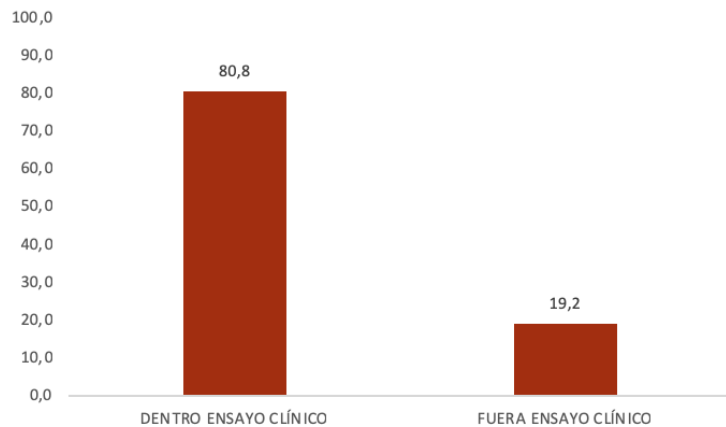


Figura 7. Distribución porcentual de pacientes en tratamiento con atezolizumab en función de si estuvieron en EECC o no.

Con respecto al tipo de tratamiento recibido previamente al inmunoterápico, la totalidad de los pacientes (**100%**) recibieron quimioterapia previa basada en platinos.

La mayor parte de las reacciones adversas registradas en este estudio están relacionadas con el sistema inmune y fueron reversibles. Se pudieron controlar con la interrupción de los ciclos de inmunoterapia, la administración de corticoides y/o terapias de soporte. Se pueden producir reacciones adversas en más de un sistema/órgano simultáneamente y persistir después del último ciclo de inmunoterapia⁷. Los eventos adversos inmunorrelacionados (irAEs) de alto grado (3-4) a menudo requieren hospitalización y tratamiento multidisciplinar especializado, como fue el caso de un paciente que presentó insuficiencia renal aguda (IRA) inmunorrelacionada.

Según numerosos ensayos clínicos, esto corresponde en torno a un 10-15% de los irAEs¹⁰. La mayoría de las toxicidades inmunorrelacionadas suelen ocurrir dentro de los primeros 4 meses de tratamiento. El tiempo medio hasta el inicio de los eventos adversos inmunorrelacionados puede variar, dependiendo del tipo de toxicidad: desde las primeras 5 semanas para los eventos adversos de la piel, a 15 semanas para eventos adversos renales¹⁰.

Con respecto a las reacciones adversas registradas en este estudio, en primer lugar, hablaremos del efecto adverso más frecuente en ambos tratamientos. En torno a **46,5%** de los pacientes en tratamiento con pembrolizumab refirieron sentir astenia, cansancio o fatiga los días posteriores a recibir los ciclos. El **50%** de los pacientes en tratamiento con atezolizumab presentaron los mismos síntomas durante el tratamiento. Se considera un efecto adverso muy frecuente, así queda registrado en las fichas técnicas de ambos medicamentos, y así queda patente en este estudio^{7,8}.

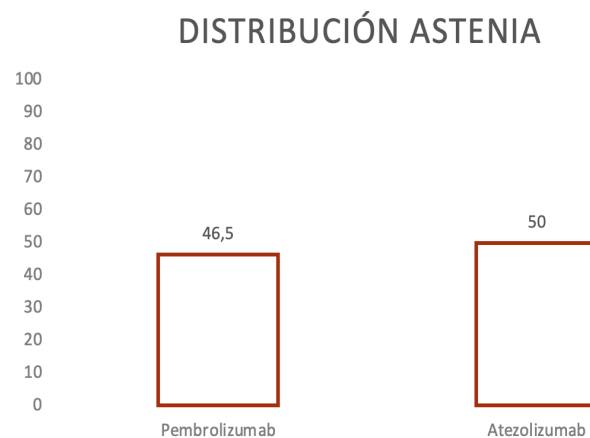


Figura 8. Distribución porcentual de pacientes que presentaron astenia, cansancio o fatiga durante los tratamientos inmunoterápicos en estudio.

Se incluye como frecuente o muy frecuente, la toxicidad cutánea asociada al tratamiento con ambos inmunoterápicos. En varios estudios¹⁰ se presenta este irAEs como el único que tuvo siempre mayor el porcentaje de casos en el brazo con tratamiento de inmunoterapia frente al brazo control.

Consideramos toxicidad cutánea asociada a pembrolizumab, a las siguientes manifestaciones: erupción (erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción vesicular y erupción genital), prurito (urticaria, urticaria papular, prurito generalizado), vitíligo, queratosis liquenoide (liquen plano y liquen escleroso)⁷.

Entre las reacciones cutáneas graves se incluyen: dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, alopecia, erupción exfoliativa, necrosis de la piel, erupción cutánea tóxica,

¹⁰ (A. Antón, 2018)

dermatosis neutropénica aguda febril, contusión, úlcera de decúbito, dermatitis psoriásica, penfigoide⁷.

El **27,4%** de los pacientes en tratamiento con pembrolizumab, presentaron cualquiera de las anteriores modalidades de toxicidad cutánea descritas. Tienen especial relevancia por su gravedad, el vitíligo, la queratosis liquenoide y el penfigoide ampuloso, por tratarse de enfermedades autoinmunes. De los 22 pacientes que tuvieron toxicidad cutánea, se registró un caso de vitíligo, dos casos de queratitis liquenoide, un caso de alopecia marcada y un caso de penfigoide ampuloso, considerándose poco frecuentes pero graves.

Se debe tener precaución cuando se considere el uso de pembrolizumab en un paciente que haya tenido previamente reacciones adversas cutáneas graves o potencialmente mortales con un tratamiento previo con otros medicamentos anticancerígenos inmunoestimuladores⁷.

No se tuvo sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET) en los pacientes en tratamiento con pembrolizumab. Dichas reacciones adversas se consideran muy graves.

La toxicidad cutánea, también es una reacción adversa muy frecuente en el tratamiento con atezolizumab⁸. Un **27%** de los pacientes en tratamiento con atezolizumab

experimentaron alguna modalidad de toxicidad cutánea, de los cuales, **15,4%** tuvieron prurito (considerada como una reacción adversa frecuente y leve). Dentro de las reacciones adversas cutáneas graves, cabe destacar que hubo un paciente con necrosis epidérmica tóxica o Síndrome de Lyell. Esto consiste en una toxicodermia muy grave, que se caracteriza por una necrosis epidérmica con posterior desprendimiento de ésta¹¹.

DISTRIBUCIÓN TOXICIDAD CUTÁNEA

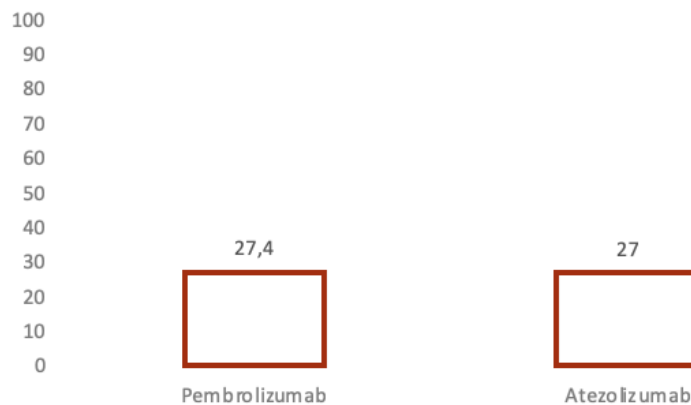


Figura 9. Distribución porcentual de pacientes que presentaron toxicidad cutánea durante los tratamientos inmunoterápicos en estudio.

¹¹ (Tratamiento de necrólisis epidérmica tóxica con ciclosporina A, 2011)

También debido a la toxicidad cutánea asociada al tratamiento con atezolizumab, se ha dado un caso de lupus eritematoso cutáneo. El LEC es una enfermedad autoinmune que cursa con inflamación cutánea, y es una variante del LE sistémico limitada a la piel¹².

DISTRIBUCIÓN ARTRALGIAS Y/O MIALGIAS



Figura 10. Distribución porcentual de pacientes que presentaron artralgias y/o mialgias durante los tratamientos inmunoterápicos en estudio.

Continuando con efectos adversos frecuentes, aproximadamente un **17%** de los pacientes tratados con pembrolizumab y **7,7%** de los tratados con atezolizumab, presentaron dolores musculares y articulares (mialgias y artralgias) considerándose un efecto adverso frecuente, pero de poca gravedad.

Las náuseas y los vómitos también se consideran un efecto adverso bastante frecuente en el tratamiento de pembrolizumab, con **13%** de las reacciones adversas registradas. No reviste gravedad, porque suele remitir en unos días post-administración. Pero las náuseas y los vómitos continuados pueden llevar a complicaciones como deshidratación y pérdida electrolítica, que sí pueden tener consecuencias más graves. También hubo un paciente que presentó dolor de estómago. **11,5%** de los pacientes en tratamiento con atezolizumab presentaron náuseas relacionadas con el tratamiento.

DISTRIBUCIÓN MOLESTIAS GÁSTRICAS



Figura 11. Distribución porcentual de pacientes que presentaron molestias gástricas durante los tratamientos inmunoterápicos en estudio.

¹² (Tratamiento del lupus eritematoso cutáneo resistente, 2012)

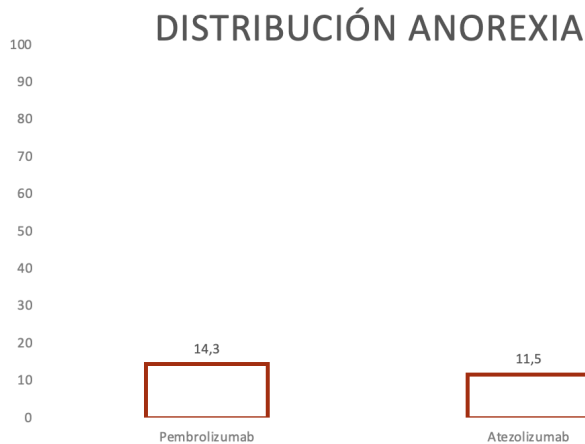


Figura 12. Distribución porcentual de pacientes que presentaron anorexia durante los tratamientos inmunoterápicos en estudio.

Es muy frecuente encontrar también una marcada pérdida de apetito, que en la mayoría de los casos deriva en anorexia y una amplia pérdida de peso. Se registró alrededor de un **14,3%** de casos en tratamientos con pembrolizumab y **11,5%** en tratamientos con atezolizumab.

Es común manifestar reacciones de tipo infusional. Las reacciones de infusión se definen como cualquier efecto adverso que ocurre en relación con la administración del fármaco y pueden manifestarse en forma inmediata o retardada. Normalmente son de intensidad leve a moderada, se desarrollan durante la infusión o algunas horas después, y comúnmente se asocian con un complejo de escalofríos, fiebre, náusea, astenia, dolor de cabeza, erupción cutánea y prurito¹³.

En este grupo, vamos a hablar de las reacciones de tipo gripal asociadas al uso de pembrolizumab, que cursan con escalofríos o fiebre, y se presentan en este estudio en un porcentaje relativamente alto, **12%**. No suelen presentar gravedad, y remiten a los días de la infusión.

La fiebre, pirexia o sensación de resfriado se presenta en un **23%** de los pacientes en tratamiento con atezolizumab y **15,4%** de los pacientes presentaron tiritona. Se denominan reacciones adversas frecuentes o muy frecuentes, descritas en ficha técnica. Algunos pacientes refirieron tener dolor de cabeza durante el tratamiento con atezolizumab (menos de **10%**).

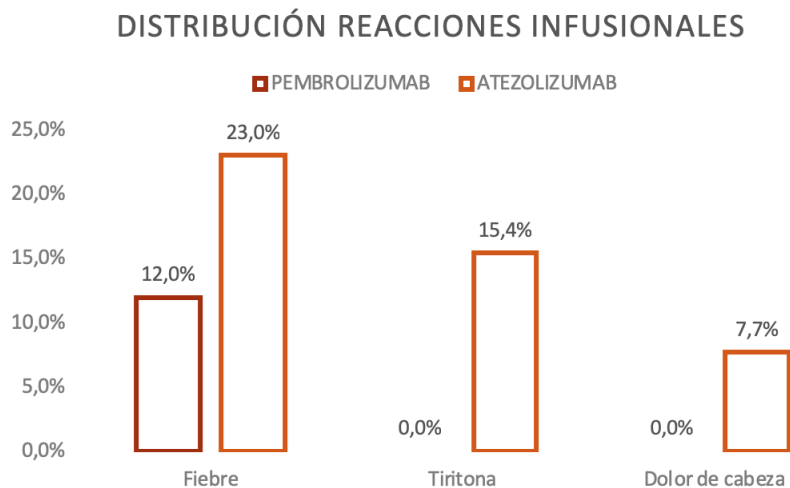


Figura 13. Distribución porcentual de pacientes que presentaron reacciones de tipo gripal durante los tratamientos inmunoterápicos en estudio.

¹³ (Roldán, 2017)

DISTRIBUCIÓN ALTERACIONES HEMOSTASIA



Figura 14. Distribución porcentual de pacientes que presentaron alteraciones en la hemostasia durante los tratamientos inmunoterápicos en estudio.

Casi el **11%** de los pacientes en tratamiento con pembrolizumab presentaron anemia, neutropenia y/o trombocitopenia en combinación con quimioterapia. Se consideran reacciones adversas graves, y además muy frecuentes (como se recoge en la ficha técnica). Los pacientes que presentaron dichas RA estaban en tratamiento con pembrolizumab, y además alguno/os de los siguientes fármacos quimioterápicos: carboplatino, gemcitabina, vinblastina, ciclofosfamida, bevacizumab, capecitabina y 5-FU.

También en un porcentaje muy alto, más de **23%** de los pacientes en tratamiento con atezolizumab y quimioterapia, presentaron trombocitopenia y/o leucopenia. Se trata de una reacción adversa frecuente y muy grave, en ocasiones obliga a la interrupción del tratamiento con inmunoterapia. En el caso de los tratamientos con atezolizumab se ve incrementada el doble, dicha reacción adversa.

También con un porcentaje similar, se presenta diarrea y/o estreñimiento con **11%** de los pacientes en tratamiento con pembrolizumab, al igual que en ficha técnica. Se puede presentar diarrea o estreñimiento, o incluso ambas a la vez en un mismo paciente, con periodos alternos. Diarrea y estreñimiento son reacciones comunes en ambos inmunoterápicos. En atezolizumab, inciden en un **7,7%** de los pacientes.

DISTRIBUCIÓN DIARREA Y/O ESTREÑIMIENTO

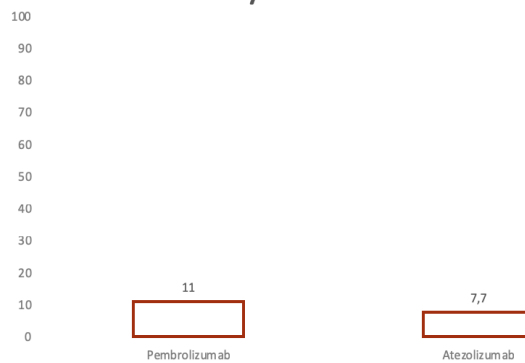


Figura 15. Distribución porcentual de pacientes que presentaron diarrea y/o estreñimiento durante los tratamientos inmunoterápicos en estudio.

DISTRIBUCIÓN HIPONATREMIA



Figura 16. Distribución porcentual de pacientes que presentaron diarrea y/o estreñimiento durante los tratamientos inmunoterápicos en estudio.

5 pacientes (6%) de los pacientes en tratamiento con pembrolizumab presentaron niveles de sodio en plasma inferiores a 135 mEq/L, y 1 paciente (4%) de los tratados con atezolizumab, considerando un estado de hiponatremia¹⁴. Se diagnosticó de SIADH (Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética) a este paciente durante el tratamiento, y se calificó dicha patología como “probablemente relacionada” con el tratamiento de atezolizumab.

La sintomatología de la hiponatremia es grave, pudiendo abarcar desde náuseas y/o vómitos, hasta alteraciones del SNP (calambres, alteraciones visuales) y SNC (convulsiones, coma), por lo que es muy importante monitorizar las concentraciones plasmáticas de este catión.

En cuanto a la homeostasis iónica, dos pacientes presentaron hipercalcemia e hipopotasemia, respectivamente debido al tratamiento concomitante de pembrolizumab con quimioterapia basada en platino. Es un efecto adverso frecuente en este caso, y hay que monitorizar las concentraciones de dichos iones para evitar complicaciones. Con respecto al tratamiento con atezolizumab, otros dos pacientes presentaron hipercalcemia e hipomagnesemia respectivamente.

Se debe vigilar a los pacientes en tratamiento con inmunoterápicos, en cuanto a cambios en la función tiroidea (al comienzo del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado de acuerdo con la evaluación clínica) y en cuanto a signos y síntomas clínicos de trastornos tiroideos.

Dentro del grupo de reacciones adversas de tipo endocrino relacionadas con la glándula tiroides incluimos una serie de acontecimientos, más que una reacción adversa de manera aislada: hipotiroidismo, aumento y disminución de TSH en sangre, tiroiditis, mixedema, prueba de función tiroidea anormal, disminución de la tiroxina, hipertiroidismo, oftalmopatía endocrina y exoftalmos.

El hipotiroidismo como reacción adversa, se puede manejar con tratamiento sustitutivo sin interrupción del tratamiento con inmunoterapia y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Se debe vigilar la función tiroidea y los niveles hormonales

¹⁴ (Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia, 2017)

para asegurar que la terapia hormonal sustitutiva es la adecuada. Se han notificado trastornos del tiroides, como hipotiroidismo mixedematoso (6%), hipertiroidismo (1,2%) y tiroiditis autoinmune (1,2%) en pacientes en tratamiento con pembrolizumab.

En pacientes tratados con atezolizumab, destacamos inflamación de la hipófisis, tiroiditis, hipotiroidismo e hipertiroidismo, con una incidencia representada la siguiente tabla:

15,4%	Hipotiroidismo
4%	Hipertiroidismo
4%	Tiroiditis
7,7%	Infl. hipófisis

Tabla 2. Distribución alteraciones endocrinas relacionadas con la glándula tiroidea en pacientes en tratamiento con atezolizumab.

La tiroiditis autoinmune cursó con hipertiroidismo en primer lugar, e hipotiroidismo

después con destrucción de la glándula tiroides. Un paciente experimentó esta reacción adversa.

La hipofisitis se considera según ficha técnica un efecto adverso raro, pero en este estudio se presenta en un 7,7% de los casos (dos casos). Se debe suspender atezolizumab en hipofisitis de Grado 2 o Grado 3, debiéndose iniciar el tratamiento con corticoides intravenosos e iniciar el tratamiento hormonal de sustitución según sea necesario, en este caso no fue necesario.

DISTRIBUCIÓN ALTERACIONES ENDOCRINAS DE LA GLÁNDULA TIROIDEA

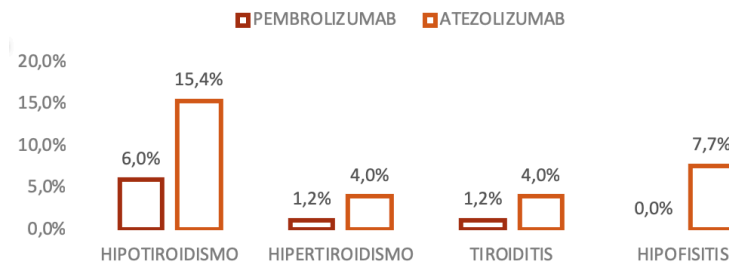


Figura 17. Distribución porcentual de pacientes que presentaron alteraciones endocrinas relacionadas con la glándula tiroidea durante los tratamientos inmunoterápicos en estudio.

Con respecto a las alteraciones en el hígado y vesícula, 8 pacientes en tratamiento con pembrolizumab, o lo que es lo mismo, un 9,5% del total, experimentaron elevación de enzimas de diagnóstico hepático, denominadas transaminasas. Por otro lado, un 11,5% de los pacientes tratados con atezolizumab experimentaron esta reacción adversa.

La elevación de fosfatasa alcalina (FA), glutámico transaminasa (GTP) / alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) / glutámico-oxalacetato transaminasa (GOT) y gammaglutamil transpeptidasa (GGT) son la expresión de alteraciones a nivel hepático

DISTRIBUCIÓN ALTERACIONES HÍGADO Y VESÍCULA BILIAR

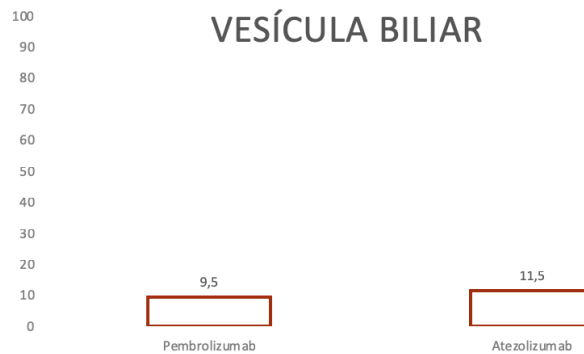


Figura 18. Distribución porcentual de pacientes que presentaron alteraciones hepáticas y/o en las vías biliares durante los tratamientos inmunoterápicos en estudio.

o de los conductos biliares. FA y GGT intuyen daño colestásico. La elevación de ambos tipos puede dar a entender que existe un daño mixto. Además, un paciente en tratamiento con pembrolizumab presentó colestasis propiamente dicha, teniendo que suspender el tratamiento¹⁵.

El **2,4%** de los pacientes en tratamiento con pembrolizumab presentaron elevación de enzimas pancreáticas amilasa y lipasa pudiendo dejar entrever una pancreatitis aguda. No hubo complicaciones clínicas, pero es destacable ya que se considera un efecto adverso grave y poco frecuente. El paciente fue monitorizado, y disminuyeron los niveles enzimáticos de amilasa y lipasa suspendiendo un ciclo el tratamiento con pembrolizumab y reanudándolo posteriormente.

Un paciente en tratamiento con pembrolizumab presentó elevación de CPK, lo que podría estar indicando que existe una degradación de la musculatura o afectación del corazón y/o pericardio. Por otro lado, también un paciente en tratamiento con atezolizumab presentó miocarditis inmunorrelacionada, y otro paciente presentó crisis hipertensivas, probablemente relacionadas con el tratamiento.

Un **1,2%** de los pacientes en tratamiento con pembrolizumab experimentaron insuficiencia renal aguda (IRA) con fallo renal, en este caso en combinación con quimioterapia. En ficha técnica se considera poco frecuente la aparición de cualquier modalidad de nefritis (nefritis autoinmune, nefritis tubulointersticial y fallo renal, fallo renal agudo o lesión renal aguda con evidencia de nefritis, síndrome nefrótico) en monoterapia, pero aumenta su frecuencia asociando pembrolizumab con quimioterapia, como es este caso. Se considera una reacción adversa muy grave que compromete la vida del paciente.

La inflamación de la mucosa oral o mucositis se presentó en **2,4%** de los pacientes en tratamiento con pembrolizumab, y no se considera de gravedad.

Casi un **6%** de los pacientes en tratamiento con pembrolizumab presentaron neumonitis, y en comparación con la información recogida en la ficha técnica, se considera una reacción inmune poco frecuente con una incidencia aproximada de 1%, sin embargo, en varios ensayos clínicos se vio una incidencia de hasta 3,6%

La neuropatía periférica también es otro trastorno que suele aparecer, y en muchas ocasiones cuando se administra pembrolizumab en combinación con quimioterapia. El **8,3%** de los pacientes presentaron dicha reacción adversa, y, además, se encontraban con los tratamientos concomitantes.

Se mostró una incidencia de **11,5%** de molestias orofaríngeas en pacientes en tratamiento con atezolizumab, como orofaringe eritematosa, afonía, sequedad, picor e inflamación.

¹⁵ (¿Cómo evaluar la elevación de las enzimas hepáticas en personas aparentemente sanas? Su importancia para el médico general , 2013)

7,7% de los pacientes tratados con atezolizumab tuvieron sequedad, picor y/o molestias nasales.

El 4% de pacientes tratados con atezolizumab presentaron retinopatía serosa o desprendimiento de retina asociada al tratamiento.

Se presentaron 3 casos de Síndrome de Raynaud, uñas quebradizas y perniosis (sabañones) respectivamente, en pacientes que estaban en tratamiento con atezolizumab.

Por último, el 6% de los pacientes en tratamiento con pembrolizumab y el 7,7% de los pacientes tratados con atezolizumab no presentaron ninguna reacción adversa.

Esto quiere decir, que más del 90% de los pacientes en tratamiento con estos dos inmunoterápicos presentaron algún tipo de reacción adversa de mayor o menor gravedad, considerándose un porcentaje muy alto pudiendo determinar que prácticamente la totalidad de los pacientes presentaron reacciones adversas al medicamento.

DISTRIBUCIÓN SIN REACCIONES ADVERSAS

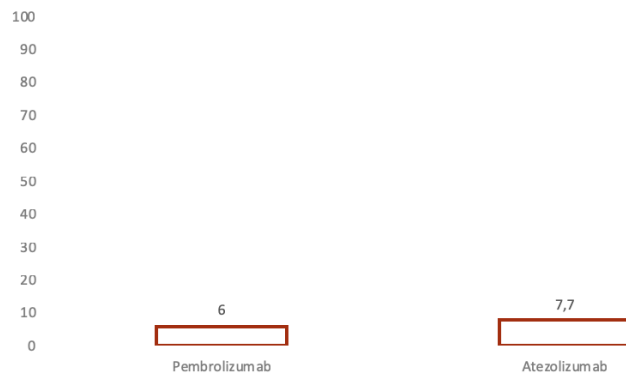


Figura 19. Distribución porcentual de pacientes que no presentaron ninguna reacción adversa durante los tratamientos inmunoterápicos en estudio.

CONCLUSIONES

La inmunoterapia presenta menos efectos adversos que la quimioterapia convencional, pero en ocasiones se produce una toxicidad inaceptable y obliga a la suspensión del tratamiento.

Son fármacos biológicos, de reciente comercialización que están en seguimiento adicional y aún se están registrando nuevos datos de reacciones adversas en los distintos ensayos clínicos.

Las reacciones adversas de pembrolizumab y atezolizumab son comunes en la mayoría de los casos, inmunorrelacionadas y reacciones relativas a la perfusión del medicamento.

Algunas de las reacciones adversas registradas en este estudio, se han presentado con mayor incidencia que las registradas en ficha técnica de ambos principios activos.

BIBLIOGRAFÍA

A. Antón, A. Anel, L. Martínez-Lostao, J. Pardo, R. mPazo. 2018. *INMUNOLOGÍA TUMORAL E INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER*. ZARAGOZA : AMAZING BOOKS, 2018.

Abyntek. 2017. ANTICUERPOS ANTI PD-1 Y PD-L1 E INMUNOTERAPIA. *ABYNTEK BIOPHARMA*. [En línea] 9 de FEBRERO de 2017. WWW.ABYNTEK.COM.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2016. Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. *Medicamentos sujetos a seguimiento adicional*. [En línea] 26 de ENERO de 2016. www.aemps.gob.es.

Anticuerpos monoclonales en Oncología. **N. CREUS, J. MASSÓ, C. CODINA, J. RIBAS. 2002.** 1, MADRID : ARÁN EDICIONES, S. L., 2002, Vol. 26.

Cortiñas, Paula. 2015. PEMBROLIZUMAB: UNA NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA. *BLOG INTERVALOLIBRE*. [En línea] WORDPRESS, 19 de ABRIL de 2015.

El cáncer del pulmón: algunas consideraciones epidemiológicas, del diagnóstico y el tratamiento. **Rodríguez, M. E. García, y otros. 2018.** 5, CAMAGÜEY, CUBA : ARCHIVO MÉDICO CAMAGÜEY, 2018, Vol. 22.

Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia. **Goce Spasovskia, Raymond Vanholderb, Bruno Allollioc, Djillali Annaned, Steve Balle, Daniel Bichetf...** 2017. 4, Madrid : Elsevier España, 2017, Revista de la Sociedad Española de Nefrología, Vol. 37.

Inmunoterapia contra el cáncer y la ruta del punto de control PD-1/PD-L1. **BARCLAY J, CRESWELL J, LEÓN J. 2018.** 4, s.l. : ARCHIVOS ESPAÑOLES DE UROLOGÍA, 2018, Vol. 71.

Innovación farmacológica en terapias antineoplásicas. **Cortés, Constanza. 2017.** 1, SANTIAGO, CHILE : REVISTA ELECTRÓNICA CIENTÍFICA Y ACADÉMICA DE CLÍNICA ALEMANA, 2017, Vol. 7.

¿Cómo evaluar la elevación de las enzimas hepáticas en personas aparentemente sanas? Su importancia para el médico general. **García, Waldo Orlando. 2013.** 3, Perú : Revista Gastroenterología Perú, 2013, Vol. 33.

Roldán, Juan. 2017. Reacciones de infusión. *BOLETÍN DE FARMACOVIGILANCIA N°9*. [En línea] Instituto de Salud Pública, Gobierno de Chile, ENERO de 2017. <http://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/09/images/parte04.pdf>.

Tratamiento de necrólisis epidérmica tóxica con ciclosporina A. **A. Fernández, A. Díaz, L. Olivencia, A. Garzón, J. C. Frías, J.L. Ballesteros. 2011.** 7, España : Elsevier, 2011, Medicina Intensiva, Vol. 35.

Tratamiento del lupus eritematoso cutáneo resistente. **M.V. Reyes, F. Vanaclocha. 2012.** 3, Madrid, España : Elsevier, 2012, Vol. 13.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2018. Ficha técnica de Keytruda®. *Centro de información online de medicamentos de la AEMPS*. [En línea] 2018. <https://cima.aemps.es/>.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2018. Ficha técnica de Tecentriq®. *Centro de información online de medicamentos de la AEMPS*. [En línea] 2018. <https://cima.aemps.es/>.