

FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID



TRABAJO FIN DE GRADO 2017:

***Toxicidad asociada a la inmunoterapia en el tratamiento contra el cáncer:
Nivolumab***

Autores:

Manuel Cortijo de Paz

Mariano Daniel Suárez Aparicio

Tutor: Benito García Díaz. Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Severo Ochoa

Convocatoria: Julio 2017

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO	6
CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES	8
CARCINOMA ESCAMOSO DE CABEZA Y CUELLO	9
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
RESULTADOS.....	10
DISCUSIÓN	15
CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFÍA	17

RESUMEN

Objetivo: evaluar y describir el perfil toxicológico de nivolumab en los pacientes del Hospital Universitario Severo Ochoa y comparar la frecuencia de aparición de reacciones adversas con lo descrito en los ensayos clínicos.

Método: estudio observacional retrospectivo anterógrado de 20 meses de duración (septiembre 2015 – abril 2017) en el que se incluyeron todos los pacientes en tratamiento con nivolumab en un hospital de segundo nivel. Las variables recogidas fueron: sexo, edad al diagnóstico, duración del tratamiento, tipo de cáncer y estadio al diagnóstico, hábito tabáquico, reacciones adversas y gravedad de las mismas y medidas utilizadas para paliarlas.

Resultados: se incluyeron un total de 15 pacientes. El 87% experimentaron reacciones adversas. Los efectos adversos detectados más comunes fueron: hiperglucemia (67%) y uremia (40%), seguido de toxicidad hepática (33%), astenia (33%), anemia (27%) y artromialgias (27%). El 68% de los efectos adversos detectados fueron de carácter leve, mientras que un 15% fueron de carácter moderado, un 15% de carácter grave, y tan solo un 1% de carácter muy grave. No se detectaron efectos adversos mortales.

Conclusiones: nivolumab es un fármaco que provoca eventos adversos en un porcentaje muy alto de pacientes, pero en una proporción baja de carácter grave o muy grave. Aquellas que requieren intervención se resuelven en todos los casos.

Palabras clave: *cáncer de pulmón no microcítico, metástasis, inmunoterapia, PD-1, nivolumab, reacciones adversas*

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El cáncer comprende un grupo de enfermedades que se caracterizan por el crecimiento de células anormales en el cuerpo, ignorando los mecanismos de control del ciclo celular. Cuando el crecimiento celular se produce de manera localizada se denomina tumor. Sin embargo, si dicho tumor se extiende e invade otros tejidos y órganos, se dice que ha metastatizado.⁽¹⁾

El tratamiento recibido para el cáncer vendrá determinado por el estadio de la enfermedad y por la histología del tumor. La estadificación de la enfermedad indica la progresión, tamaño y localización del tumor y es importante en el momento del diagnóstico para determinar el tratamiento que recibirá el paciente.

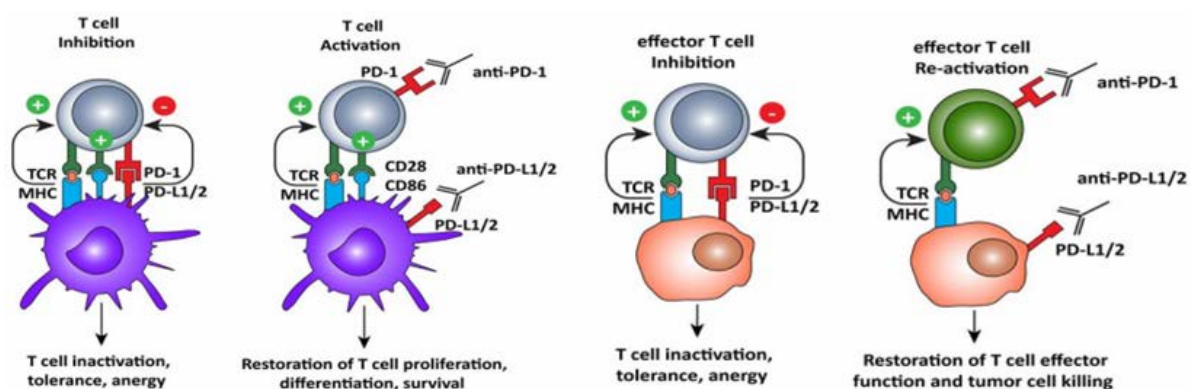
- Estadio 0: hay células anormales presentes pero no se han diseminado al tejido cercano. Se denomina carcinoma in situ. No es cáncer pero tiene potencial tumoral.
- Estadio I: el cáncer es pequeño y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos.
- Estadio II: el cáncer se ha diseminado a algunos ganglios linfáticos cerca del tumor original.
- Estadio III: el cáncer se ha diseminado a tejidos cercanos o se ha diseminado a ganglios linfáticos distantes. Se le denomina cáncer localmente avanzado y se subdivide en dos estadios: IIIa y IIIb.
- Estadio IV: el cáncer se ha diseminado a otros órganos del cuerpo y se denomina cáncer metastático.^(2,3)

Los cánceres localizados son tratados habitualmente con radioterapia y cirugía. En cambio, cuando el cáncer ha metastatizado, se utiliza quimioterapia y terapia dirigida. En la actualidad, se tiende cada vez más a individualizar el tratamiento según criterios moleculares.⁽⁴⁾ La última línea de tratamientos antitumorales desarrollada es la inmunoterapia. Se recurre a este tipo de terapia cuando ha habido fracaso terapéutico con el resto de tratamientos. La inmunoterapia es un tipo de terapia biológica que utiliza moléculas moduladoras del sistema inmunitario. La inmunoterapia puede actuar en tres niveles diferentes: deteniendo o retrasando el crecimiento de las células cancerosas, impidiendo la diseminación del cáncer a otros tejidos y órganos, o potenciando la capacidad del sistema inmunitario para destruir las células cancerosas. Existen varios tipos de inmunoterapia en el tratamiento del cáncer: la inmunoterapia no específica, la terapia con virus oncolíticos, la terapia con células T, las vacunas, y los anticuerpos monoclonales. Estos últimos son los más empleados y los que a priori presentan una mayor perspectiva de futuro en el tratamiento del cáncer.^(5,6)

Son los anticuerpos monoclonales que actúan potenciando la capacidad del sistema inmune (puntos de control inmunitario) los que se están empleando mayoritariamente en la inmunoterapia antineoplásica. Las vías CTLA-4 y PD-1/PD-L1 son dos de las vías más estudiadas en este tipo de tratamientos. Ipilimumab es el fármaco principal que actúa sobre la vía CTLA-4.⁽⁷⁾

Los fármacos desarrollados que actúan sobre la vía PD-1/PD-L1 son nivolumab y pembrolizumab. Nivolumab, comercializado bajo la marca Opdivo®, es un anticuerpo

monoclonal humano de tipo IgG4 producido en las células del ovario del hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. Se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) bloqueando su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 está implicado en la activación y modulación de los linfocitos T en tejido periférico y es expresado en dichas células. Su ligando PD-L1 es expresado en células tumorales, células presentadoras de antígeno y otras células endoteliales y epiteliales en el microambiente del tumor. La unión PD-1/PD-L1 y PD-1/PD-L2 produce la inhibición de la proliferación de linfocitos T y de la secreción de citoquinas. Por tanto, nivolumab, al bloquear esta unión, potenciará la respuesta de los linfocitos T, incluida la respuesta antitumoral.^(8,9)



Nivolumab está indicado en monoterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico de histología escamosa y no escamosa estadios IIIb y IV, siempre que haya habido quimioterapia previa. Únicamente está indicado en pacientes adultos. También está indicado en el carcinoma de células renales en monoterapia en estadios III y IV en adultos, en el melanoma en monoterapia o en combinación con ipilimumab estadios III y IV en adultos, y en el linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Se encuentra en fase de ensayos clínicos para la indicación de carcinoma de cabeza y cuello.⁽¹⁰⁾

Nivolumab es utilizado en monoterapia o en combinación con el ipilimumab en el tratamiento del melanoma metastático. Sin embargo, se ha demostrado que la combinación de ambos fármacos en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico no es segura debido a las potentes reacciones adversas que aparecen en un alto porcentaje de los pacientes.⁽⁸⁾

La dosis recomendada de nivolumab es de 3mg/kg administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 14 días.⁽¹⁰⁾

Cáncer de pulmón no microcítico

El cáncer de pulmón es aquel cuyo origen tiene lugar en estos órganos. Es el segundo tipo de cáncer más incidente en varones y el cuarto en mujeres y la primera causa de mortalidad por cáncer en varones y la tercera en mujeres. Más del 50% de los cánceres de pulmón son diagnosticados en pacientes de más de 65 años.⁽¹¹⁾

El envejecimiento es el factor de riesgo más importante para la mayoría de cánceres. Sin embargo, los antecedentes o el consumo actual de tabaco es el factor de riesgo principal para desarrollar un tumor pulmonar (riesgo 10 veces superior en fumadores que en no fumadores). Los exfumadores siguen teniendo durante años un riesgo mucho más alto que los no fumadores de desarrollar cáncer de pulmón. Sin embargo, el riesgo es menor que en fumadores, pues el abandono del hábito tabáquico se ha relacionado con una disminución en la aparición de lesiones precancerosas.⁽¹²⁾

Otros factores de riesgo son: exposición pasiva al humo de tabaco, exposición ocupacional a sustancias como el amianto, el níquel, el berilio, el cobre o el arsénico, exposición a fuentes de radiación (radioterapia dirigida a mama o tórax, exposición a radón, sometimiento frecuente a pruebas médicas por imagen), exposición a la contaminación ambiental, infección por VIH y consumo de complementos de β -caroteno.⁽⁴⁾

Existen dos tipos de cáncer de pulmón: el cáncer de pulmón microcítico (CPM) y el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). La gran mayoría (80%) son cánceres de pulmón no microcíticos o cánceres de pulmón de células no pequeñas. A su vez, existen tres subtipos principales de cánceres de pulmón no microcíticos:

- Adenocarcinoma. Se originan en células inmaduras secretoras de moco y constituyen el 40% de los cánceres de pulmón. Es el más común en personas fumadoras y no fumadoras, siendo la incidencia mayor en los primeros y tiene la incidencia más alta entre la población joven. El crecimiento celular es lento y suele producirse en las partes externas del pulmón.
- Carcinoma de células escamosas. Representa el 25% del total de cánceres de pulmón. Se origina en las células escamosas todavía indiferenciadas, las cuales cubren el interior de las vías respiratorias. Se inician en la zona central del pulmón y están estrechamente relacionados con el tabaquismo.

- Carcinoma indiferenciado de células grandes. Es el cáncer de pulmón no microcítico más agresivo ya que crece y metastatiza muy rápido y se puede iniciar en cualquier parte del pulmón. Representa el 15% del total de cánceres de pulmón.⁽¹³⁾

El tratamiento recibido para el CPNM, igual que para el resto de cánceres, se pautará en función del estadio de la enfermedad y de la histología del tumor (escamoso, no escamoso). El 80% de los cánceres de pulmón se detectan cuando la enfermedad ya está muy avanzada o incluso metastática.⁽¹⁴⁾ Los órganos a los que suele metastatizar el CPNM son: el otro pulmón, el cerebro, el hígado, los huesos, y las glándulas suprarrenales.^(2,3)

En los primeros estadios de la enfermedad, el tratamiento de elección es la radioterapia y, si es posible, la intervención quirúrgica con el fin de extirpar la masa o masas tumorales. Cuando el cáncer está localmente avanzado o metastático, se utiliza quimioterapia y terapia dirigida. Tradicionalmente, los pacientes con CPNM estadio IIIb o IV se trataban con combinación de agentes quimioterápicos en los que el elemento central era el platino (cisplatino, carboplatino). Sin embargo, la eficacia en cuanto a control de los síntomas, calidad de vida y prolongación de la supervivencia era baja.

Como primera línea de tratamiento, el platino puede combinarse con un agente de tercera generación tal como: gemcitabina, vinorelbina o taxanos (paclitaxel, docetaxel). Pemetrexed es una buena opción en cánceres de histología no escamosa. La adición de un tercer fármaco únicamente se ha relacionado con la aparición y/o potenciación de efectos adversos y no con el aumento de la eficacia respecto al tratamiento con una combinación de dos fármacos.

Cuando la terapia de primera línea fracasa, se recurre a la terapia dirigida. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que impide el crecimiento de los vasos sanguíneos del tumor. Únicamente está indicado en los cánceres de histología no escamosa en monoterapia o en combinación con cisplatino y paclitaxel.

Los cánceres de histología escamosa con fracaso terapéutico en el tratamiento de primera línea tienen escasas alternativas. Hasta ahora, docetaxel ha sido el tratamiento estándar empleado con una media de supervivencia de tan solo 8 meses. Docetaxel en combinación con ramucirumab también estaría indicado como tratamiento de segunda línea en el CPNM de histología escamosa.^(15,16)

Para este tipo de pacientes con escasas alternativas terapéuticas, el tratamiento en función de criterios moleculares puede ser una opción. En el caso de pacientes con mutación en el gen

EFGR (fundamentalmente pacientes no fumadores o exfumadores moderados),⁽¹⁷⁾ el CPNM se trata con inhibidores de tirosina-quinasa en monoterapia, tales como erlotinib o gefitinib. Otros biomarcadores como las translocaciones de los genes ALK (frecuente en adenocarcinoma en personas jóvenes) o ROS1, también son útiles de evaluar debido a la posibilidad de utilizar el fármaco crizotinib. La búsqueda de nuevos biomarcadores es un punto muy importante en el desarrollo de la terapia antineoplásica para poder establecer tratamientos individualizados, dirigidos y más eficaces que los actuales. La terapia dirigida puede ser una opción en los cánceres de histología no escamosa, mientras que en los de histología escamosa solo es posible en pacientes no fumadores.^(15,17)

Los anticuerpos monoclonales anti-PD-1 como nivolumab han demostrado una superioridad en segunda línea frente a los tratamientos convencionales en cuanto a eficacia (aumento en la supervivencia global en torno a 2,8 meses) y seguridad tanto en adenocarcinoma como en carcinoma de células escamosas. Además, se ha demostrado su efectividad en tercera línea y posteriores, cuando las alternativas terapéuticas ya son muy limitadas.^(18,19)

Carcinoma de células renales

El cáncer de células renales, también llamado adenocarcinoma renal o hipernefoma es aquel que se origina en el riñón y el tejido circundante. Representa un 3% de los diagnósticos oncológicos, afectando en una proporción 2:1 a hombres y mujeres respectivamente. La edad promedio de diagnóstico es de 64 años, siendo muy bajo el porcentaje de pacientes menores de 45 años.^(11,20,21)

Los principales factores de riesgo para desarrollar cáncer renal son: el tabaquismo, la obesidad, la exposición ocupacional a sustancias como el cadmio, los herbicidas o los solventes orgánicos, ciertos medicamentos como los diuréticos o la fenacetina, y los antecedentes personales o familiares. Algunas enfermedades de base como la hipertensión arterial, la insuficiencia renal o enfermedades genéticas (leiomiomatosis hereditaria, síndrome de Birt-Hogg-Dube, enfermedad de von Piel-Lindau) también predisponen a desarrollar tumores de origen renal.⁽²²⁾

En función de la citología, encontramos distintos tipos de tumores renales. La forma más común de cáncer renal, que agrupa el 70% de los diagnósticos, es el carcinoma renal de células claras. Otros cánceres renales frecuentes son el carcinoma papilar de células renales y

el carcinoma renal de células cromóforas. La prevalencia de los otros tipos es inferior al 1% del total.⁽²³⁾

El pronóstico y las opciones de tratamiento en el cáncer renal dependen del estadio de la enfermedad y de la edad y el estado de salud general del paciente. Los niveles plasmáticos de hemoglobina, calcio y LDH determinarán el pronóstico de la enfermedad.

El carcinoma de células renales está considerado como un tumor quimiorresistente, por lo que las opciones de tratamiento son escasas. Hasta el año 2005, la terapia de elección era el uso de citocinas (IL-2 e IFN α). Desde entonces, la terapia biológica dirigida ha sido el tratamiento de primera línea en este tipo de tumores, centrándola en fármacos contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) como el bevacizumab, o inhibidores tirosina-quinasa como pazopanib o sunitinib. Si estos tratamientos fracasaban se pautaba axitinib o inhibidores del mTOR como everolimus.⁽²⁴⁾

Nivolumab ha demostrado ha demostrado una superioridad en segunda línea en el tratamiento del carcinoma renal respecto a everolimus y axitinib tanto en eficacia como en seguridad.⁽²⁵⁾

Carcinoma escamoso de cabeza y cuello

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello no es una indicación aprobada para nivolumab. Sin embargo, los pacientes con este tipo de cáncer en estadios avanzados y con fracaso a terapias de platino tienen un pronóstico malo y con opciones terapéuticas muy limitadas. Como segunda línea se utiliza docetaxel en monoterapia o cetuximab en combinación con platino y fluorouracilo. El estudio *Checkmate 141*, un ensayo de fase III en el que se valora el tratamiento de nivolumab para esta indicación frente a cetuximab/metotrexato/docetaxel demuestra que el perfil de seguridad de nivolumab es mejor y que el perfil de eficacia es ligeramente superior, por lo que podría considerarse como una opción de tratamiento.⁽²⁶⁾

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo anterógrado de 20 meses de duración (septiembre 2015 – abril 2017) en el que se incluyeron los pacientes tratados con nivolumab para cualquier indicación por el Servicio de Oncología Médica en un hospital de segundo nivel (492 camas). Los pacientes fueron seleccionados mediante la aplicación informática Farhos® y los datos clínicos se obtuvieron de la revisión de las historias clínicas recogiendo las siguientes variables: sexo, edad al diagnóstico, duración del tratamiento,

tipo de cáncer y estadio al diagnóstico, hábito tabáquico, reacciones adversas y gravedad de las mismas y medidas utilizadas para paliarlas. Las historias clínicas se obtuvieron mediante el sistema informático Selene® consultándose los evolutivos de las consultas de Oncología, los evolutivos en otras consultas de Atención Primaria y Atención Especializada, los ingresos en urgencias, y las posibles analíticas realizadas a los pacientes. Para ello se utilizaron también los sistemas informáticos Horus® y Weblab®.

El análisis de los datos se realizó de manera descriptiva y de forma estratificada en relación con los efectos secundarios comunicados por el paciente y detectados mediante pruebas diagnósticas por el personal médico. Para clasificar las reacciones adversas en función de su gravedad, se utilizó la clasificación CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 15 pacientes de los cuales 13 (87%) eran hombres. El 47% de los pacientes (7 casos) tenía más de 65 años y 8 de ellos (53%) recibieron más de 5 ciclos de nivolumab. La mediana de edad fue de 62 años (43-74) y la mediana de duración del tratamiento con nivolumab fue de 6 ciclos (1-23).

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes

	Número de pacientes	%
Sexo		
Hombres	13	87
Mujeres	2	13
Edad		
≤ 65 años	8	53
> 65 años	7	47
Duración del tratamiento con nivolumab		
≤ 5 ciclos	7	47
> 5 ciclos	8	53

En la tabla 2 se describe el diagnóstico de cada paciente y el estadio de la enfermedad al iniciar nivolumab. La indicación principal para la que fue prescrito nivolumab en el HUSO fue el cáncer de pulmón no microcítico (73%). De los 11 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con nivolumab, 7 presentaban subtipo adenocarcinoma (47%) y 4 carcinoma de células escamosas (27%). 2 pacientes (13%) recibieron tratamiento con nivolumab para el tratamiento del carcinoma renal. Finalmente, en otros 2 casos (13%) se

pautó nivolumab para el tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Nivolumab no está aprobado en España para el tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello, por lo que el tratamiento fue prescrito como fuera de ficha técnica.⁽¹⁰⁾ Todos los pacientes tratados iniciaron nivolumab cuando el cáncer estaba ya localmente avanzado o metastático. Concretamente, un 27% de los pacientes presentaban estadio IIIb al iniciar nivolumab y un 73% estadio IV. Los 2 casos de pacientes con carcinoma renal y los dos casos de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello eran pacientes metastáticos.

De los 15 pacientes del estudio, únicamente 4 (27%) eran fumadores habituales en el momento del diagnóstico. En cambio, 5 (33%) eran exfumadores y 6 (40%) eran personas no fumadoras. Los dos pacientes diagnosticados con carcinoma escamoso de cabeza y cuello eran fumadores en el momento del diagnóstico. De los pacientes diagnosticados con CPNM solo 2 eran fumadores al diagnóstico, mientras que 5 eran ex fumadores y otros 4 no lo eran. Ninguno de los dos pacientes diagnosticados con carcinoma renal habían sido fumadores. Como factor de riesgo secundario, el 33% de los pacientes (5 casos) tenían antecedentes familiares en primer grado de procesos oncológicos.

Tabla 2. Diagnóstico de los pacientes y factor tabáquico

	Tipo de cáncer	Estadio enfermedad al iniciar nivolumab	Fumador al diagnóstico
Paciente 1	Carcinoma renal	IV	No
Paciente 2	Carcinoma escamoso cabeza y cuello	IV	Sí
Paciente 3	Carcinoma escamoso cabeza y cuello	IV	Sí
Paciente 4	CPNM – adenocarcinoma	IV	No
Paciente 5	CPNM – adenocarcinoma	IV	Ex fumador
Paciente 6	CPNM – adenocarcinoma	IIIb	Ex fumador
Paciente 7	CPNM – células escamosas	IV	Ex fumador
Paciente 8	CPNM – adenocarcinoma	IV	No
Paciente 9	CPNM – adenocarcinoma	IIIb	No
Paciente 10	CPNM – adenocarcinoma	IV	No
Paciente 11	CPNM – adenocarcinoma	IV	Sí
Paciente 12	CPNM – células escamosas	IIIb	Sí
Paciente 13	CPNM – células escamosas	IV	Ex fumador
Paciente 14	CPNM – células escamosas	IIIb	Ex fumador
Paciente 15	Carcinoma renal	IV	No

Todos los pacientes recibieron nivolumab en segunda línea o posteriores para el tratamiento del cáncer. Los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de ambas histologías habían recibido tratamiento previo con quimioterapia de platino en combinación (carboplatino/cisplatino más taxano/gemcitabina/vinorelbina/pemetrexed) o docetaxel en

monoterapia como línea de tratamiento anterior al inicio de nivolumab. La línea de tratamiento que motivó el cambio a nivolumab en los dos pacientes con carcinoma renal fue el pazopanib en monoterapia y en los dos pacientes con carcinoma de cabeza y cuello la combinación de platino más cetuximab más fluorouracilo. Las causas que condicionaron el cambio de tratamiento previo vienen descritas en la tabla 3. Únicamente en un caso (7%) se pautó el cambio a nivolumab por reacciones adversas graves a la quimioterapia. En el resto de casos (93%), el cambio se debió a progresión de la enfermedad.

Los pacientes siempre fueron tratados con nivolumab en monoterapia a una dosis de 3 mg/kg. Ninguno de ellos motivaron un cambio de tratamiento debido a reacciones adversas, aunque en tres (20%) se disminuyó la dosis debido a los eventos adversos asociados a nivolumab. En los tres casos se disminuyó la dosis tras 1 o 2 ciclos de nivolumab. Respecto a los cambios de tratamiento de nivolumab, en 5 casos (33%) se debió a progresión de la enfermedad. El resto de los pacientes continuaban en tratamiento con nivolumab en la fecha de fin del estudio (33%) o habían fallecido mientras estaban en tratamiento (33%).

Tabla 3. Cambio de tratamiento y motivos

	Número de ciclos	Motivo de cambio a nivolumab	Motivo de cambio de nivolumab
Paciente 1	2	Progresión enfermedad	Tratamiento actual
Paciente 2	4	Progresión enfermedad	Tratamiento actual
Paciente 3	4	Progresión enfermedad	Tratamiento actual
Paciente 4	8	Progresión enfermedad	Tratamiento actual
Paciente 5	23	Progresión enfermedad	Tratamiento actual
Paciente 6	4	Progresión enfermedad	Progresión enfermedad
Paciente 7	6	Progresión enfermedad	Progresión enfermedad
Paciente 8	6	Progresión enfermedad	Progresión enfermedad
Paciente 9	7	Progresión enfermedad	Progresión enfermedad
Paciente 10	20	Progresión enfermedad	Progresión enfermedad
Paciente 11	1	Progresión enfermedad	Éxito
Paciente 12	2	Progresión enfermedad	Éxito
Paciente 13	5	Progresión enfermedad	Éxito
Paciente 14	12	RAM	Éxito
Paciente 15	13	Progresión enfermedad	Éxito

Todos los pacientes excepto dos (87%) experimentaron reacciones adversas a nivolumab. En la tabla 4 se citan las distintas reacciones adversas asociadas a nivolumab detectadas en el HUSO, así como su incidencia y la gravedad de dichas reacciones.

Tabla 4. Gravedad de las reacciones adversas asociadas a nivolumab en el HUSO

Reacciones adversas	Número total	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Trastornos del sistema inmunitario					
Reacción a la perfusión	3	3			
Trastornos endocrinos					
Hiperglucemia	10	3	3	4	
Hipertiroidismo	2	2			
Trastornos del metabolismo y la nutrición					
Disminución del apetito	3	2		1	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Disnea	3	2	1		
Tos	1	1			
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	1	1			
Estreñimiento	1	1			
Náuseas	2	2			
Vómitos	1	1			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artromialgias	4	2	1	1	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Astenia	5	3	1	1	
Fatiga	3	3			
Dolor torácico	2	2			
Irritabilidad	1	1			
Distermia	1	1			
Exploraciones complementarias					
Uremia	6	4	1	1	
Hipercolesterolemia	3	3			
Hipertrigliceridemia	2			2	
Anemia	4	2	2		
Linfopenia	2	2			
Hipocalcemia	3	2		1	
Hipomagnesemia	2	1	1		
Hiponatremia	2	2			
Hipercalcemia	2	1		1	
Aumento GGT	5	3	1		1
Aumento ALT	3	3			
Aumento AST	1	1			
Aumento FA	1		1		

Grado 1: evento adverso leve. No requiere intervención clínica. Grado 2: evento adverso moderado. Indicadas intervenciones clínicas de carácter local o no invasivo. Grado 3: evento adverso grave. Requiere hospitalización o prolongación de la estancia hospitalaria. Grado 4: evento adverso con riesgo de mortalidad o de discapacidad. Requiere intervención clínica urgente. Grado 5: muerte asociada con un evento adverso.⁽²⁷⁾

Las reacciones adversas más frecuentes fueron:

a) hiperglucemia (67%), que precisó tratamiento en el 40% de los casos; b) uremia (40%), con disminución del ácido úrico en orina y que se resolvió de manera natural; c) toxicidad hepática (33%), para la cual en un paciente se recomendó cambios en la dieta (restricción de alcohol, supresión alimentos grasos y/o procesados y aumento de la ingesta de agua); d) astenia (33%), que no requirió intervención y que se resolvió de manera natural; e) anemia (27%), que en la mitad de los casos requirió tratamiento con hierro intravenoso; y f) artromialgias (27%), que en todos los casos fueron tratadas con AINEs.

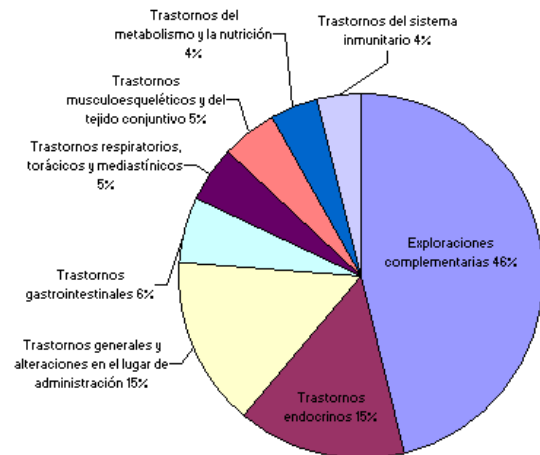


Gráfico 1. Distribución RAM asociadas a nivolumab.

Respecto a la gravedad de las reacciones adversas detectadas en el Hospital Universitario Severo Ochoa tal y como refleja la Tabla 5, la gran mayoría son reacciones leves de grado 1 (68%). Únicamente se produjo intervención en este grado para tratar las artromialgias y el dolor torácico (7%). Sin embargo, el 15% de las RAM son de moderada relevancia y otro 15% son reacciones graves que requieren hospitalización o seguimiento clínico en atención especializada. Únicamente dos reacciones de grado 2 (17%) requirieron intervención: un caso de artromialgias y un caso de hipomagnesemia. La hipomagnesemia de grado 2 detectada en un paciente fue tratada mediante la administración de magnesio. Todas las reacciones de carácter grave requirieron intervención farmacéutica excepto las relacionadas con episodios de astenia y uremia (83%). Las hipertrigliceridemias se trataron con atorvastatina en los 2 pacientes que la desarrollaron. Estos dos pacientes además presentaron hipercolesterolemia leve. En uno de los dos casos se pautó también furosemida para prevenir el desarrollo de hipertensión arterial. Los dos pacientes que presentaron reacciones graves relacionadas con los niveles de calcio plasmáticos, requirieron ingreso hospitalario, dándose de alta tras la resolución del evento adverso. En el caso de hipercalcemia, el paciente fue tratado con denosumab. En el paciente que presentó grado 3 en disminución del apetito, hubo una pérdida significativa del peso corporal (10% en 2 meses), por lo que se le ingresa y se le administra nutrición individualizada con seguimiento dietético al alta y prescripción de suplementos vitamínicos.

Únicamente un 1% de las reacciones adversas detectadas fueron de grado 4. En este caso, el paciente presentó unos niveles de GGT en sangre 50 veces superiores a lo habitual, por lo que se le ingresó y se le pautó tratamiento dietético, que continuó tras el alta. No se detectaron efectos adversos de grado 5 o mortales.

Tabla 5. Distribución por gravedad RAM asociadas a nivolumab e intervenciones

	Total	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Número de RAM	79	54	12	12	1
% RAM		68%	15%	15%	1%
Número de Intervenciones	17	4	2	10	1
% Intervenciones atribuibles a cada grado		24%	12%	59%	6%
% Intervenciones respecto al total de RAM del mismo grado	22%	7%	17%	83%	100%

DISCUSIÓN

Los datos de seguridad se basan en los estudios: CA209025, CA209066 y CA209037 principalmente. La mediana de edad varía en los estudios entre los 60 y los 62 años, siendo aproximadamente la proporción de sexo varón/mujer de 3:1. La duración de tratamiento fue de 8 ciclos.

En los datos agrupados de los ensayos de fase 2 y 3 para CPNM y carcinoma renal de células claras en los que se empleó nivolumab en monoterapia a dosis de 3 mg/kg las reacciones más frecuentes (>10%) fueron: fatiga (34%), erupción cutánea (19%), prurito (14%), diarrea (13%), náuseas (13%) y disminución del apetito (10%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada (grado 1 o 2).

El motivo más frecuente de suspensión de tratamiento fue la progresión de la enfermedad (70%). Aproximadamente un 5% de los pacientes suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas. Casi la totalidad de los pacientes (98%) experimentaron acontecimientos adversos de algún grado, representado los de grado 3 o 4 un 10,5% del total. En ningún caso se produjeron efectos adversos de grado 5. Todas las reacciones adversas se resolvieron tras la suspensión de nivolumab o pautando tratamiento médico adecuado. No hay diferencias en los efectos adversos detectados para las distintas indicaciones. ^(18,19,25)

La población estudiada en el Hospital Universitario Severo Ochoa es muy similar en cuanto a edad, sexo y duración de tratamiento respecto a la estudiada en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas detectadas calificadas como muy frecuentes (>10%) tienen todas un porcentaje de aparición similar a los ensayos publicados. Sin embargo, las reacciones detectadas en una proporción más alta (hiperglucemia, uremia, toxicidad hepática, anemia, artromialgias) aparecen calificadas como frecuentes (1%-10%) en ficha técnica y en los estudios publicados, mientras que en este estudio tendrían la consideración de eventos adversos muy frecuentes.

Se observan diferencias sustanciales entre este estudio y los ensayos publicados en cuanto a los motivos de suspensión del tratamiento con nivolumab. Mientras que en los ensayos, hasta un 5% de los pacientes abandonaban el tratamiento debido a las reacciones adversas, en nuestro estudio no se observó ningún caso de suspensión por dicho motivo. Un 33% de los pacientes evaluados en el Hospital Universitario Severo Ochoa motivaron un cambio por progresión de la enfermedad, frente a un 70% detectado en los estudios. Estas diferencias son justificables debido a que el tamaño de población de este estudio es muy pequeño y a que no se trata de un estudio retrospectivo puro puesto que no todos los pacientes estudiados habían finalizado el tratamiento con nivolumab en el momento del estudio, sino que es ambispectivo debido a que parte de la población continúa en tratamiento al finalizar el periodo de estudio.

También se observan diferencias en las intervenciones realizadas para tratar los eventos adversos. Mientras que en ensayos clínicos todos aquellos eventos de grado 3 o 4 precisaron de intervención mediante suspensión de nivolumab o pauta de tratamiento dietético/farmacológico, únicamente un 83% de los eventos adversos de grado 3 requirió de intervención.

CONCLUSIONES

- Nivolumab es un fármaco que provoca eventos adversos en un porcentaje muy alto de pacientes, pero en una proporción baja de carácter grave o muy grave.
- Las reacciones adversas catalogadas como frecuentes en los ensayos clínicos tienen la misma frecuencia de aparición en este estudio.
- Las principales reacciones adversas detectadas en el Hospital Universitario Severo Ochoa en pacientes tratados con nivolumab aparecen descritas en ficha técnica y en

ensayos clínicos en proporciones mucho más bajas (inferiores al 10%), posiblemente debido al bajo tamaño de muestra de este estudio.

- El porcentaje de suspensión de nivolumab por progresión de la enfermedad dista mucho entre este estudio y los ensayos clínicos publicados (33% vs 70%), así como el de suspensión por eventos adversos graves (0% vs 5%). Estas diferencias podría justificarse debido al tamaño muestral de este estudio.
- Los eventos adversos causados por nivolumab son en su gran mayoría de carácter leve o moderado y en ningún caso de grado 5.
- Los eventos adversos causados por nivolumab se resuelven un 100% de las veces con tratamiento dietético y/o farmacológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? [Internet]. [citado 25 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
2. NIH: Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer metastático [Internet]. National Cancer Institute. [citado 28 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cancer-metastatico>
3. MedlinePlus enciclopedia médica. Cáncer pulmonar de células no pequeñas. [Internet]. [citado 28 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007194.htm>
4. NIH: Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (PDQ®)–Versión para profesionales de salud [Internet]. National Cancer Institute. [citado 28 de marzo de 2017]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro/tratamiento-pulmon-celulas-no-pequenas-pdq#section/_1
5. ASCO. American Society of Clinical Oncology. Qué es la inmunoterapia [Internet]. Cancer.Net. 2012 [citado 26 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/qu%C3%A9-es-la-inmunoterapia>

6. NIH: Instituto Nacional del Cáncer. Inmunoterapia [Internet]. National Cancer Institute. [citado 26 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia>
7. Patrick, A., Ott, MD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer: Inhibiting CTLA-4 and PD-1/PD-L1 With Monoclonal Antibodies [Internet]. [citado 25 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.onclive.com/publications/contemporary-oncology/2014/february-2014/immune-checkpoint-blockade-in-cancer-inhibiting-ctla-4-and-pd-1pd-l1-with-monoclonal-antibodies>
8. Tanvetyanon T, Gray JE, Antonia SJ. PD-1 checkpoint blockade alone or combined PD-1 and CTLA-4 blockade as immunotherapy for lung cancer? Expert Opin Biol Ther. 4 de marzo de 2017;17(3):305-12.
9. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Informe_SEOM_de_Nivolumab.pdf [Internet]. [citado 25 de marzo de 2017]. Disponible en: http://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/Informe_SEOM_de_Nivolumab.pdf
10. Ficha Técnica de Opdivo® [Internet]. [citado 25 de marzo de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf
11. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. El Cáncer en España 2016 [Internet]. [citado 25 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2016?showall=1>
12. Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, Miller DS, Rosenberg HM, Shopland DR, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. J Natl Cancer Inst. 21 de abril de 1999;91(8):675-90.
13. ACS: American Cancer Society. ¿Qué es el cáncer de pulmón no microcítico? [Internet]. [citado 25 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcitico/acerca/que-es-cancer-de-pulmon-no-microcitico.html>
14. (ACR) RS of NA (RSNA) and AC of R. Radiological Society of North America (RSNA) and American College of Radiology. Detección temprana del cáncer de pulmón [Internet]. [citado 1 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=screening-lung>

15. D'Addario G, Früh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1 de mayo de 2010;21(suppl_5):v116-9.
16. Rossi A, Maione P, Santabarbara G, Sacco PC, Casaluce F, Sgambato A, et al. The safety of second-line treatment options for non-small cell lung cancer. *Expert Opin Drug Saf*. abril de 2017;16(4):471-9.
17. ESMO: European Society for Medical Oncology. Patient guide series. ES-Cancer-de-Pulmon-de-Celulas-no-Pequeñas-Guia-para-Pacientes.pdf [Internet]. [citado 26 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.esmo.org/content/download/7253/143223/file/ES-Cancer-de-Pulmon-de-Celulas-no-Pequeñas-Guia-para-Pacientes.pdf>
18. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y productos sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de nivolumab en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico de histología escamosa. [Internet]. [citado 26 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-opdivo-cancer-pulmon.pdf>
19. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y productos sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de nivolumab en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico de histología no escamosa. [Internet]. [citado 26 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo-cancer-pulmon-NMHNE.pdf>
20. NIH: Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer de células renales [Internet]. National Cancer Institute. [citado 1 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/rinon/pro/tratamiento-rinon-pdq>
21. ACS: American Cancer Society. ¿Qué indican las estadísticas principales acerca del cáncer de riñón? [Internet]. [citado 1 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-rinon/acerca/estadisticas-clave.html>
22. ACS: American Cancer Society. ¿Cuáles son los factores de riesgo del cáncer de riñón? [Internet]. [citado 1 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-rinon/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
23. ACS: American Cancer Society. ¿Qué es el cáncer de riñón? [Internet]. [citado 1 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-rinon/acerca/que-es-el-cancer-de-rinon.html>

24. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. Guía Clínica sobre el carcinoma renal. European Association of Urology. 2010. [Internet]. [citado 1 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/02-GUIA-CLINICA-SOBRELA-CARCINOMA-RENAL.pdf>
25. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y productos sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en carcinoma de células renales [Internet]. [citado 1 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo-cancer-renal.pdf>
26. Ferris RL, Blumenschein GJ, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1602252>. 2016 [citado 1 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602252>
27. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) [Internet]. [citado 29 de abril de 2017]. Disponible en: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf