



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: PERFIL DE EFECTOS ADVERSOS
RELACIONADOS CON LA INMUNOTERAPIA
EN PACIENTES REALES EN EL HOSPITAL
UNIVERSITARIO INFANTA CRISTINA**

Autor: MARIO CAZALLA GARCÍA

Fecha: FEBRERO 2020

Tutor: RAQUEL MORENO DÍAZ

INDICE

- Resumen:
- Objetivos.
- Introducción:
 - o Inmunoterapia
 - o Inmunología tumoral: inmuno-edición y mecanismos de escape.
 - o Anticuerpos monoclonales: mecanismos de acción.
 - o Bases del tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario
 - o Puntos de control inmunitario
- Material y métodos
- Resultados y discusión: reacciones adversas
- Conclusiones
- Bibliografía

RESUMEN

La inmunoterapia ha supuesto un cambio en el tratamiento de ciertos tumores. Sin embargo, va acompañado de diversas toxicidades que surgen por el desequilibrio del sistema inmunológico del paciente. Se han revisado estas toxicidades en aquellos que se encuentran o encontraban en tratamiento con anti-PDL1 y anti-PD1 en el Hospital Universitario Infanta Cristina entre el 10 de septiembre 2019 al 15 de noviembre 2019. Se han obtenido datos útiles para el hospital y se utilizarán para realizar mejoras en los protocolos en este tipo de terapia.

PALABRAS CLAVE:

- Inmunoterapia, anti-PDL1, anti-PD1, irAE, CTCAE.

OBJETIVOS

- Comparar la incidencia de toxicidades relacionadas con la inmunoterapia en pacientes en tratamiento con Atezolizumab, Durvalumab, Nivolumab y Pembrolizumab.
- Revisar el manejo de las reacciones adversas en el hospital según lo establecido.

INTRODUCCION A LA INMUNOTERAPIA

- Inmunoterapia:

La inmunoterapia hace referencia a los tratamientos que utilizan el sistema inmunitario del propio paciente para hacer frente a diferentes enfermedades. La inmunooncología tiene como objetivo potenciar el sistema inmune para tratar específicamente el cáncer, reconociendo las células tumorales y destruyéndolas. A diferencia del resto de tratamientos quimioterápicos, la inmunoterapia en cáncer tiene como objetivo las células inmunes, no las células cancerosas. Teniendo como objetivo las células inmunes en pacientes que viven con cáncer, han conseguido una respuesta tumoral duradera, específica y con capacidad de

producir memoria inmunológica¹. Sin embargo, debido al desequilibrio del sistema inmune que se genera por este tipo de tratamientos se van a producir efectos adversos inmuno relacionados (IRAEs) en los que principalmente se ven afectados el intestino, la piel, las glándulas endocrinas, el hígado y los pulmones. Sin dejar de lado toxicidades minoritarias pero que son de alta gravedad como la cardiotoxicidad, neumonitis, hepatitis, hipofisitis y neurológicas².

Un antígeno es cualquier molécula propia o ajena que puede ser reconocida por el Sistema Inmune (SI) adaptativo. La inmunogenicidad es la habilidad de un antígeno de inducir una respuesta inmune humoral o una mediada por células. No todos los antígenos son capaces de desarrollar una respuesta inmune, en estos casos se le denomina antígeno no inmunogénico (. Los antígenos tumorales se expresan en las células neoplásicas y son capaces de provocar una respuesta inmunitaria. Por lo que la detección y análisis de antígenos tumorales tiene mucha importancia para el desarrollo de tratamientos basados en la inmunoterapia contra el cáncer. Se diferencian dos antígenos tumorales: antígenos específicos tumorales (solo están en las células tumorales y son proteínas nuevas para el organismo y son normalmente el resultado de mutaciones. Encontramos el K-Ras, p53, EGFR, BCR-ABL, antígenos tumorales codificados por genes virales), antígenos asociados a tumores (son antígenos con expresión asociada pero no exclusivos de tumores, tienen tolerancia incompleta. Encontramos la expresión de genes previamente silentes como p53 sanoVm corta vs p53 tumoral Vm larga, hTERT. O antígenos de diferenciación glucolípidos o glucoproteínas, están sobre expresados, PSA, HER2, CD4, EGFR. Antígenos embrionarios como el CEA y AFP. Antígenos TCR y BCR importantes en leucemias o linfomas).

El Sistema inmune debería ser capaz de reconocer como algo extraño a los antígenos asociados a tumor y desencadenar una respuesta inmunitaria antitumoral en lo que se conoce como inmunovigilancia. Sin embargo, las células tumorales poseen una serie de mecanismos que permiten al tumor evitar la respuesta inmunitaria y por ello, progresar. El fallo de la respuesta inmunitaria antitumoral se debe al entorno inmunosupresor del tumor y a la presentación subóptima de antígenos consiguiente (cuando falla la inmunovigilancia nuestro organismo no reconoce al tumor como algo extraño y por ello, lo tolera). Un tumor no es algo completamente extraño, sino que comienza desde un número pequeño de células que va creciendo y va cambiando progresivamente. Por estas características, los tumores son capaces de evitar la inmunovigilancia, sus antígenos se incorporan como una variante más de lo propio. Esta tolerancia produce la potencialidad de escape de los tumores ante el sistema inmunitario. Por todo esto, potenciar el reconocimiento y el rechazo a las células tumorales es uno de los frentes de la inmunoterapia. La terapia antitumoral debe tener la adecuada presentación del antígeno y la transducción de la señal de activación del linfocito T para generar la respuesta antitumoral efectiva.

- Inmunología tumoral:

Se ha comprobado que los pacientes con inmunodeficiencias primarias o congénitas o pacientes con inmunodeficiencias adquiridas presentan una tasa mayor de cáncer. También, la importancia del sistema inmune en relación con el control de los tumores, en los pacientes

¹ «ONCOVIDA_29_Inmuno_oncologia.pdf».

² Wang et al., «Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors».

trasplantados que reciben tratamiento inmunosupresor se observa una relación entre esta inmunosupresión y el aumento del riesgo en diferentes tipos de tumores.

Otras características que apoyan la importancia del sistema inmune en cáncer son que las células cancerosas tienen mutaciones que dirigen a la generación de neoantígenos, los cuales son específicamente reconocidos por el SI adaptativo. Estas mutaciones se acumulan selectivamente para evitar la destrucción inmunológica. La cantidad y calidad del filtrado de células inmunitarias en los tumores primarios representan un factor pronóstico independiente para la supervivencia del paciente, la modificación del SI a través de distintos tipos de inmunoterapias tiene un beneficio clínico en la supervivencia de los pacientes oncológicos.

- **Inmunoedición de los tumores:** este proceso define las tres situaciones que se pueden producir una vez empieza el cáncer: eliminación (inmunovigilancia), equilibrio (estado de reposo) y evasión (escape tumoral). Esta Inmunoedición tiene lugar durante la progresión natural de los tumores, pero también se cree que se repite en respuesta al tratamiento. Por ello, los tumores que están en una fase de evasión tumoral, tras el tratamiento con inmunoterapia pueden volver a una fase de equilibrio o incluso volver a una fase de eliminación.

Fases de la Inmunoedición:

- **Fase de Eliminación del cáncer:** el SI innato y adaptativo coopera para reconocer y destruir las células transformadas que han escapado de los mecanismos intrínsecos de supresión tumoral. En esta fase se produce la eliminación neta de células tumorales a través de la activación del SI, en la que están involucrados las citocinas (IFN alfa y beta, gamma, IL-12 y TNF), células de la inmunidad innata (NK, células dendríticas y macrófagos), células de la inmunidad adaptativa (células T CD4+ y CD8+) y moléculas efectoras inmunitarias (FasL, TRAIL y perforina). Las células NK, macrófagos y células dendríticas son capaces de destruir algunas de estas células tumorales. A la vez, las células presentadoras de antígenos como las células dendríticas y los macrófagos activan los linfocitos citotóxicos (CTL) específicos en los ganglios linfáticos cercanos, migran al tumor y destruirán las células tumorales. Los tumores cuando alcanzan cierto tamaño producen alteraciones en el entorno que conducen a la inducción de señales inflamatorias y al reclutamiento de células del SI innato. Esta muerte celular favorece el procesamiento de los restos celulares por las células dendríticas locales que se dirigen a los ganglios linfáticos locales y van a reducir su capacidad de capturar antígenos y aumentan su capacidad de presentación antigénica. Al llegar a los ganglios, las células dendríticas activan linfocitos T CD4+ (Th1) específicos del tumor, que producen IFN gamma y facilitan el desarrollo de linfocitos T CD8+ citotóxicos específicos del tumor. Las células T CD8+ pueden inducir apoptosis de las células tumorales interactuando con los receptores Fas y TRAIL en las células tumorales o por secreción de perforinas y granzimas. En la fase de eliminación se produce un círculo de muerte tumoral, presentación antigénica y activación-reclutamiento del SI, que conduce a la eliminación completa de todas las células transformadas, descartando la posibilidad de una enfermedad con manifestación clínica.
- **Fase de equilibrio:** se entiende como el periodo durante el cual nuestro SI y el Cáncer viven en una aparente armonía en el cuerpo. Aunque el SI no es capaz de eliminar las células tumorales por completo, si puede mantener estable su número evitando que el tumor progrese o se generen nuevas metástasis. Este control incompleto genera una

selección sobre las células tumorales presentes, en la que muchas variantes se destruyen, pero se seleccionan otras con una mayor resistencia al ataque inmunológico.

- **Fase de evasión:** es una situación en la que el cáncer es capaz de progresar superando los controles del SI. Se va a producir un crecimiento neto del tumor debido a que el SI no es capaz de eliminar de forma eficiente las células tumorales. Las células tumorales pasan a tener una manifestación clínica y el cáncer puede ser diagnosticado. Existen numerosos mecanismos de evasión: los elementos que favorecen una pérdida de inmunogenicidad (pérdida de la capacidad de generar una respuesta inmune debido a la pérdida de antígenos tumorales, pérdida de MHC, sobreexpresión de ligandos inhibidores como PDL1, liberación de factores solubles) y los que favorecen una mayor resistencia de las células tumorales (moléculas inmunosupresoras como células T reguladoras...). En el microambiente tumoral se crea un coctel rico en citocinas inmunosupresoras como TGF beta e IL10 y pobre en nutrientes como Triptófano y Arginina esenciales para la función efectora de las células T³.

Los Mecanismos de escape que presentan las células cancerosas pueden ser algunos de los siguientes:

- Reducción de la antigenicidad (por pérdida del MHC I, pérdida de la maquinaria de presentación antigénica, pérdida de los antígenos).
- Por pérdida de moléculas coestimuladoras (ligando de NKG2D presente en las células NK y células T CD8+, B7-H6 presente en las células NK cuyos niveles en sangre están asociados a un malfuncionamiento de las células NK)
- Aumento de moléculas coinhibidoras como PD-L1 la proteína PD1 se expresa en la superficie de todas las células T activadas, cuando las células T reconoce el antígeno se generan citocinas inflamatorias que dan lugar a la expresión de PDL1 en el tejido activando la proteína PD1 en la célula T, lo que conduce a la tolerancia inmunitaria. En los tumores este mecanismo se pervierte a través de la sobreexpresión de la proteína PDL1 en las células tumorales, que va a causar una respuesta inmune antitumoral no efectiva. Esta expresión de PDL1 es un factor pronóstico negativo en tumores y un marcador predictivo de respuesta a inmunoterapia antiPD1-PDL1
- Generación de un microambiente inmunosupresor (células T reguladoras (Tregs) que regulan negativamente a las células T efectoras para prevenir respuestas aberrantes, previniendo la autoinmunidad) el microambiente tumoral es rico en estas células inmunosupresoras, existiendo un mayor número en los tumores que son activados a través de su TCR específico de autoantígenos, liberados por las células tumorales. Está asociado a un peor pronóstico en la mayoría de los cánceres.
- Células mieloides supresoras que en cáncer esta aumentada, van a migrar hacia los tumores y órganos linfoides y van a producir una actividad deficiente de las células inmunes efectoras
- TGF beta puede inhibir la proliferación y activación de células T a la vez que promueve la supervivencia de Tregs y va a evadir el sistema inmune.
- Hipoxia tumoral: es generada por la ineficiente difusión de oxígeno tras el crecimiento descontrolado, va a generar un microambiente inmunosupresor a través del reclutamiento de Tregs, MDSC (células mieloides supresoras) y macrófagos.

³ Dunn, Old, y Schreiber, «The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting».

Para intentar impedir estos mecanismos de escape de las células tumorales, se han desarrollado diversos fármacos que actúan a distintos niveles:

- Terapia de células T CAR es una terapia innovadora para tumores líquidos y son capaces de reconocer el antígeno sin la necesidad de su presentación por medio del CMH, lo cual es muy útil ya que las células tumorales son capaces de esconder este complejo.
- Para regular la presencia de las Tregs y por tanto inhibir el microambiente tumoral inmunosupresor que éstas generan, se utilizan diversos fármacos como la **ciclofosfamida**⁴.
- Numerosos estudios de investigación han contemplado la idea de bloquear la quimioquina CCL22, secretada por los tumores, o su receptor CCR4 presentes en los linfocitos T reguladores. Para ello, mediante un anticuerpo monoclonal, se bloquea la interacción citoquina-receptor evitando la quimiotaxis de las células Tregs hacia el tumor (evitan su migración).
- Existen anticuerpos monoclonales para evitar procesos angiogénicos, que se van a unir al VEGF, como el **bevacizumab**,⁵ usado en cáncer colorrectal. Una de las estrategias más exitosas en la inmunoterapia reciente ha sido el poder actuar a nivel de las moléculas inhibitoras. Esto ha sido posible gracias a la creación de los anticuerpos monoclonales inhibidores de punto de control inmunitario, entre los que destacan los anticuerpos anti-PDL1, anti-PD1 y anti-CTLA4:

Ipilimumab	CTLA-4	Hu IgG1	Bloqueo inhibición mediada por CTLA-4, activación LT	Melanoma	2011 (2011)
Pembrolizumab	PD1	Hu IgG4	Bloqueo señal inhibidora PD1, activación LT	Melanoma	2014 (2015)
Nivolumab	PD1	Hu IgG4	Bloqueo señal inhibidora PD1, activación LT	Melanoma	2014 (2015)
Cemiplimab	PD1	Hu IgG4	Bloqueo señal inhibidora PD1, activación LT	Carcinoma escamoso	2018 (NA)
Atezolizumab	PD-L1	Hu IgG1	Bloqueo unión de PD1 a PD-L1, activación LT	Cáncer vejiga	2016 (2017)
Durvalumab	PD-L1	Hu IgG1	Bloqueo unión de PD1 a PD-L1, activación LT	Cáncer vejiga	2017 (NA)
Avelumab	PD-L1	Hu IgG1	Bloqueo unión de PD1 a PD-L1, activación LT	Carcinoma de células de Merkel	2017 (2017)

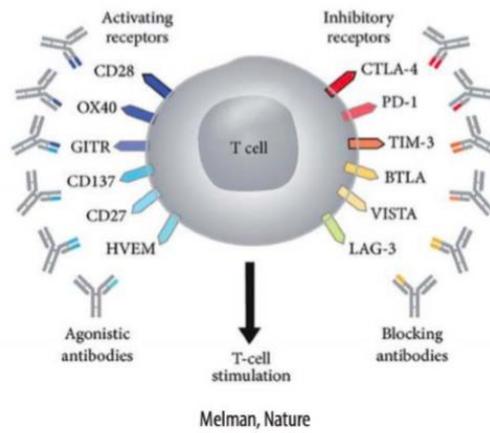
La elección del antígeno diana es crítica a la hora de desencadenar una respuesta efectiva. El antígeno tumoral ideal (antígeno que existe solo en el tumor y no en las células sanas) no existe. De hecho, los AcMo aprobados para su uso clínico reconocen antígenos sobreexpresados en ciertos tumores, por lo que esto deriva en efectos secundarios producidos por el reconocimiento del antígeno fuera del tumor (on target-off tumor).

Ahora hablaremos de las bases de los tratamientos con bloqueantes de los puntos de control inmunes:

- Las respuestas específicas frente a un antígeno mediada por células T están controladas de forma positiva y negativa por moléculas coestimuladoras o coinhibidoras respectivamente:

⁴ Verma et al., «T-Regulatory Cells In Tumor Progression And Therapy».

⁵ Gao y Yang, «Anti-VEGF/VEGFR2 Monoclonal Antibodies and Their Combinations with PD-1/PD-L1 Inhibitors in Clinic».



6

En condiciones normales, estas proteínas mantienen la respuesta inmunitaria bajo control. Es importante destacar la **teoría de las tres señales** para la correcta activación de las células T, que establece que la activación de éstas no solo requiere el reconocimiento entre el TCR y el péptido antigénico presentado por una molécula del MHC (**primera señal**), sino que también se requieren señales accesorias para su completa activación.

Durante la presentación antigénica, entre el linfocito T y la célula presentadora de antígeno (APC) se ponen en marcha numerosas interacciones entre moléculas que funcionan como parejas ligando-receptor, que modulan la respuesta inmune de forma activadora o inhibidora. Estas parejas forman parte de los puntos de control de la activación linfocitaria (checkpoints). Todas estas interacciones son los componentes de la **segunda señal** y el resultado dependerá del predominio de unas u otras.

La **segunda señal** ocurre tras la interacción de una molécula coestimuladora presente en la membrana de las células presentadoras de antígeno, como CD80 y CD86 con el receptor CD28 presente en la membrana de las células. Si esta segunda señal no se produce y un linfocito T se activa solo a partir de su TCR (primera señal), en ausencia de coestimulación CD28 (segunda señal), no se activa correctamente, entrando en un estado de anergia y no se produce una respuesta adaptativa eficaz.

La **tercera señal** consiste en la secreción de citocinas por parte de las APC, las cuales dirigen la diferenciación de los linfocitos activados hacia un efector. El ambiente específico de citocinas creado por las APC es crítico para la determinación de una respuesta inmune apropiada. Para que no haya una activación excesiva y pueda dañarse el organismo, en la célula T se produce un aumento de la expresión de CTLA-4. Tras la activación del linfocito, se expresan en la membrana otros receptores, incluido el CTLA4. Éste tiene homología con CD28, aunque la afinidad por CD80/86 es mayor, generando una señal de inhibición de la célula T e inhibiendo la liberación de IL-2, necesaria para la expansión del clon de linfocitos T activados. Su función final será frenar la respuesta inmune una vez producida la activación de los linfocitos T para mantener la homeostasis. Además del freno en la activación de linfocitos T, hay un mecanismo adicional mediante el cual se produce una inhibición de la función de los linfocitos T, el cual está mediado por PDL1, molécula expresada en APC. Este PDL1 se une a PD1, expresado en linfocitos T activados, va a inhibir la proliferación inducida por la unión MHC(Ag)-TCR y la producción de citocinas. En condiciones normales CTLA4 y PD1 mantienen

⁶ Mellman, Coukos, y Dranoff, «Cancer Immunotherapy Comes of Age», 21 de diciembre de 2011.

la respuesta inmunitaria bajo control como mecanismo para prevenir una reacción demasiado fuerte que pudiera dañar las células normales al igual que las células malignas.

En pacientes con cáncer, la expresión de estas proteínas reguladoras en las células tumorales está asociada a una evasión por parte del tumor de la respuesta inmunitaria específica. El proceso que se produce en la interacción del SI con el tumor se llama Inmunoedición: es un proceso dinámico en el que el sistema inmune elimina las células tumorales, pero también puede propiciar que los clones más resistentes y menos inmunogénicos persistan y finalmente se produzca el crecimiento tumoral. La clave de que la inmunoterapia pueda funcionar es que se haya generado una respuesta inmunitaria frente al tumor, que esta se haya visto frenada y que pueda ser reactivada. El conocimiento del papel de CTLA4 y PD1 en el control de la respuesta inmune generó la hipótesis de que su bloqueo podría permitir al sistema inmune que se quedase habilitado de nuevo para reconocer a las células tumorales y destruirlas.

Los receptores de coinhibición son necesarios para el mantenimiento de la homeostasis inmunológica, van a funcionar como frenos de la respuesta inmune adaptativa y sirven como puntos de control que las células efectoras deben contrarrestar para ejercer su actividad. Son necesarios para evitar respuestas inmunes exageradas y autoinmunidad a través del proceso de agotamiento del linfocito T. Esto se produce por una exposición crónica al antígeno, lo que genera la pérdida progresiva de la producción de citocinas proinflamatorias (TNFalfa, IFNgamma), la pérdida de la capacidad citotóxica, la disminución del potencial de proliferación y un aumento de la apoptosis.

Hay otras moléculas que bloquean la función de las células T, como son PD1, LAG3 y TIM3, que se expresan en linfocitos T activados (también se expresan en las Tregs e inhiben la función de las células T, por lo que se han seleccionado como dianas terapéuticas para revertir una situación de inmunotolerancia en el microambiente tumoral) y pueden activar la respuesta inmunitaria generada. Su expresión en linfocitos del microambiente tumoral está asociada a una baja respuesta antitumoral.

Los fármacos aprobados para combatir estas moléculas conhibidoras son anticuerpos que bloquean la actividad de CTLA4 como ipilimumab tienen buenos resultados en pacientes con melanoma avanzado y en pulmón; los que bloquean la actividad de PD1 tienen resultados prometedores en melanoma, cáncer de pulmón y renal.

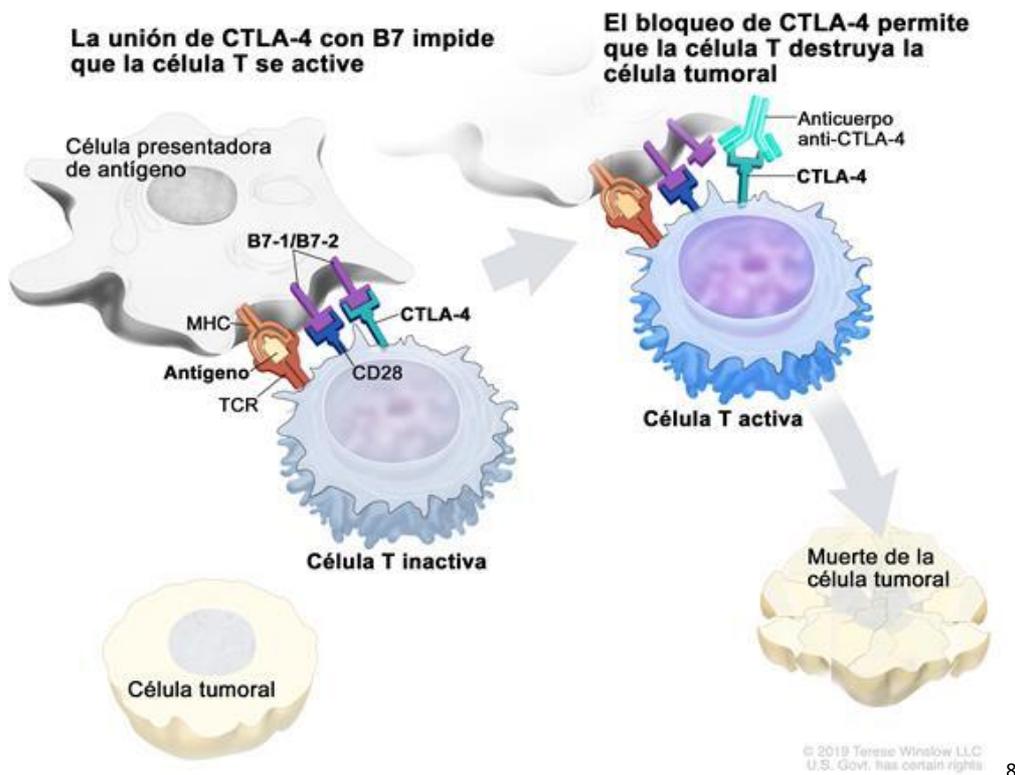
Los inhibidores de puntos de control inmunitario (los ICI -Inmune checkpoints inhibitors) han sido uno de los mayores avances de la inmunoterapia hasta el momento desde que se contempló la idea de utilizar el sistema inmunitario para tratar ciertos tumores. Los ICI han cambiado la manera de afrontar el tratamiento de ciertos tipos de tumores, siendo una terapia cuyo uso está aumentando de manera exponencial con el tiempo debido a los excelentes resultados que están teniendo. Existen pacientes que responden de forma duradera y satisfactoria al tratamiento, pero otros pacientes no responden aun expresando los biomarcadores como PDL1.⁷

Los tratamientos inmunoterápicos restauran o intensifican la capacidad del sistema inmune para combatir el cáncer mediante la estimulación de sus componentes antitumorales o mediante el bloqueo de las señales producidas por las células tumorales que inhiben la respuesta antitumoral eficaz. Destacan los nuevos anticuerpos monoclonales que bloquean

⁷ Davis y Panikkar, «Checkpoint Inhibitors, Palliative Care, or Hospice».

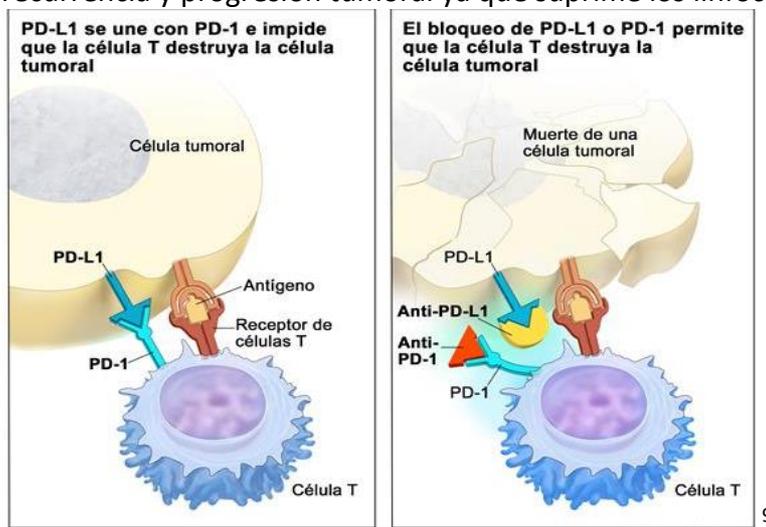
las moléculas que regulan la respuesta inmunitaria como son: CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, TIM-3, LAG-3, IDO-1, B7H3, B7H4, VISTA, ICOS, KIR y TIGIT.

- CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4): es una inmunoglobulina con dos ligandos (B7.1 y B7.2 que se encuentran en la APC) con alta afinidad. Es una proteína situada en el linfocito T que actúa al inicio de la activación del linfocito T naive y es un mediador fundamental de la activación de los Tregs. Cuando el TCR se une al antígeno y a las proteínas del MHC y CD28, se une a B7.1/B7.2 en la APC, es posible que se active la célula T. Sin embargo, la unión de B7.1/B7.2 con CTLA4 mantiene las células inactivas de manera que no pueden destruir las células tumorales. La presencia de CTLA4 en la membrana desplaza y sustituye a CD28 para poder contactar con los dos ligandos con el resultado de detener la activación linfocitaria. En los linfocitos Tregs (al contrario que en las células T convencionales) el CTLA4 se expresa de forma constitutiva y es esencial para sus funciones inmunosupresoras y el mantenimiento de la tolerancia periférica. El resultado de la interacción entre CTLA4 y sus dos ligandos CD80 y CD86 de la APC es la inhibición de la proliferación, activación y síntesis de IL por parte del linfocito T (clave para evitar autoinmunidad, proliferación y la infiltración linfocitaria de órganos y tejidos). La respuesta con estos fármacos se suele presentar más tardíamente que con la quimioterapia y al inicio del tratamiento se observa un aumento del tamaño del tumor, una pseudoprogresión, perteneciente a la infiltración de todas las células inmunes que originará una disminución inmediatamente después. El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal antiCTLA4, primer bloqueante de un checkpoint inhibitor.



⁸ «Diccionario de cáncer». <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/inhibidor-de-puntos-de-control-inmunitario>

- PD1 (programmed cell death protein1): es un receptor transmembranario del linfocito T que tiene un importante papel en la tolerancia periférica, es un freno natural que protege al organismo de respuestas inmunes exageradas y de la autoinmunidad. La alteración de la vía de señalización de PD1 tiene un gran impacto en la homeostasis inmunológica. Esta vía va a regular la función de linfocitos T previamente activados. Se va a expresar en todas las poblaciones de linfocitos T durante su activación, en linfocitos B, células NK y algunos tipos de células mieloides y células tumorales. Esta expresión de PD1 aumenta según avanza el agotamiento de las funciones efectoras del linfocito T. PD1 (actuará en la zona del tumor) ejerce su señal inhibidora por la presentación de sus ligandos por el MHC. Estos ligandos son PD-L1 (B7-H1, CD724) y PD-L2 (B7-DC, CD273) los cuales se expresan en células tumorales. PD1 y PDL1 tienen gran importancia en la recurrencia y progresión tumoral ya que suprime los linfocitos y las células NK.

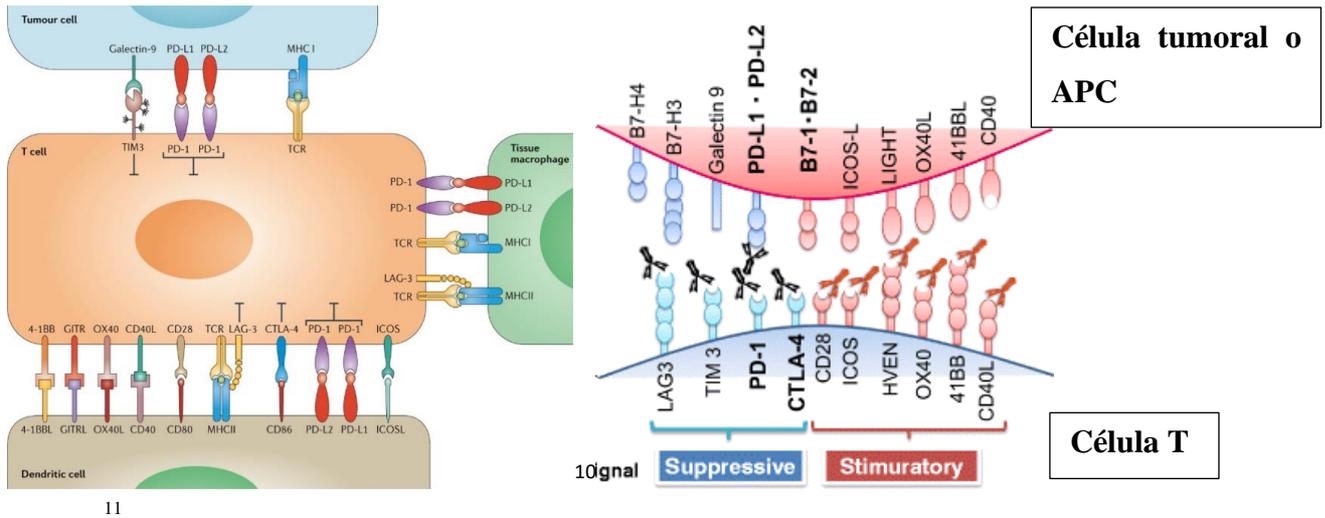


La expresión aberrante de PDL1 en los tumores para frenar la activación de la célula T da lugar a uno de los mecanismos más eficaces de inmunoevasión. Cuando la célula tumoral expresa PDL1 en su superficie, el receptor PD1 que se encuentra en el linfocito T se une de forma que se activa el freno de la acción de los linfocitos impidiendo que no destruya la célula tumoral.

Los anticuerpos bloqueantes de la interacción de PD1 con sus ligandos son anti-PD1 (nivolumab y pembrolizumab) o anti-PDL1 (durvalumab y atezolizumab). Estos se van a unir a PD1 o PDL1, bloqueándolos e impidiendo que la célula tumoral sea capaz de evadir la respuesta inmune y así ser destruida por el linfocito T.

Aprobados en melanoma, cáncer renal, NSCLC, cáncer de cabeza y cuello, cáncer urotelial, linfoma de Hodkings, carcinoma de célula de Merkel, cáncer esofágico y gástrico. Tienen una menor toxicidad que los antiCTLA4.

⁹ «Diccionario de cáncer». <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/inhibidor-de-puntos-de-control-inmunitario>



El agotamiento de los linfocitos T, como resultado a la exposición crónica a un antígeno, es motivo de resistencia a las terapias antitumorales. La expresión inducida de PD1 en linfocitos T CD8 y CD4 limita su capacidad efectora.

Los pacientes sometidos a tratamiento con inmunoterapia deben llevar consigo una tarjeta física identificatoria del fármaco con el que está siendo tratado en la que se detalla la información de contacto del médico prescriptor, información de contacto del paciente y enlaces a páginas web para notificar de cualquier reacción adversa, información más detallada del medicamento e información de las reacciones adversas más comunes. Con esta completa información sobre el fármaco en cuestión, si el paciente sufre un problema de salud ya sea relacionado con el tratamiento o por otro motivo, la actuación del personal sanitario de urgencias se haría de una forma más específica y adecuada.

OPDIVO®
(nivolumab)

Tarjeta de Información para el paciente

Esta tarjeta contiene información importante sobre seguridad con la que usted deberá familiarizarse antes de empezar el tratamiento con nivolumab.

Lleve esta tarjeta consigo en todo momento, incluso en sus visitas al hospital. Asegúrese de mostrársela a todos los profesionales sanitarios que le atiendan (incluyendo enfermeros, farmacéuticos y dentistas) y a cualquier médico que participe en su tratamiento.

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es importante comunicar los efectos adversos que pudiera usted tener. Puede consultar la forma de hacerlo en el prospecto del medicamento.

OPDIVO® es un medicamento biológico

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión: junio 2019

Disponible en la web de la AEMPS
www.aemps.gob.es

Bristol-Myers Squibb

¹⁰ Nishino et al., «Monitoring Immune-Checkpoint Blockade».
¹¹ Iwai et al., «Cancer Immunotherapies Targeting the PD-1 Signaling Pathway».
¹² «1525.pdf».

Tras haber descrito el escenario terapéutico relacionado con el tema del trabajo de investigación procedo a describir de forma específica la información recogida.

Material y Métodos:

Es un estudio retrospectivo, descriptivo no intervencionista en el que se han incluido todos los pacientes que recibieron Durvalumab, Nivolumab, Pembrolizumab y Atezolizumab en el Hospital Universitario Infanta Cristina entre 10 de septiembre 2019 a 15 de noviembre 2019 para el tratamiento de diferentes tumores.

La recogida de datos se realizó mediante la revisión de las historias clínicas informatizadas (SELENE) y programas de gestión de farmacia hospitalaria (FarmaTools).

Se recogieron variables de sexo, edad, variables clínicas (diagnóstico, nivel de expresión de PDL1, antecedentes, tratamiento previo con Quimioterapia-Radioterapia, tratamiento concomitante, fecha de inicio y fin de tratamiento con inmunoterapia, ciclos recibidos y motivo de discontinuación) así como datos relacionados con la toxicidad (tipo de efecto adverso, grado según Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)).¹³

A pesar de los importantes beneficios que trae consigo la inhibición de los puntos de control inmunitario, éstos están asociados a un amplio espectro de reacciones adversas (IRAEs) como las tratadas anteriormente. Para manejar de forma correcta estas IRAEs es necesario realizar una clasificación según el grado de gravedad de la reacción adversa (atendiendo a la clasificación de CTCAE). En esta clasificación, el grado se refiere a la severidad del evento adverso. Nos va a mostrar Grados desde 1 hasta el 5:

- Para grado 1 se refiere a eventos adversos asintomáticos o que presenten síntomas leves o solo se presentan alteraciones de laboratorio leves; en este nivel no es necesaria ninguna intervención.
- Para Grado 2, se refiere a sintomatología moderada, en la que estaría indicada una intervención mínima, local y no invasiva.
- Para Grado 3 hace referencia a reacciones severas o significante clínicamente hablando pero no pone en riesgo la vida en un tiempo cercano. Es necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta.
- Para Grado 4 indica que se producen reacciones que como consecuencia pone en peligro la vida, siendo de máxima urgencia una intervención.
- Para Grado 5 indica que se ha producido la muerte relacionada con la reacción adversa ocurrida.¹⁴

Una vez establecido el grado, la forma de actuar será modificando la dosis (cuando hablamos de IRAEs leves-moderadas) o bien interrumpir temporalmente el tratamiento y si es necesario el tratamiento con corticoides (generándose una inmunosupresión). Además de esto, los pacientes deben ser monitorizados durante el tratamiento si existe evidencia de reacciones adversas de grado 1 pero no es necesario suspender el tratamiento. Si se establece una IRAE de grado 2, se deberá detener temporalmente el tratamiento y no deberá ser readministrado hasta que los síntomas sean de grado 1 o menor (si los síntomas no mejoran, deberá administrarse una dosis de corticoide de 0.5mg/kg/día). Cuando los pacientes experimentan toxicidad de grado 3-4, el tratamiento deberá ser retirado definitivamente y se deberá

¹³ «Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)».

¹⁴ «Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)».

administrar una dosis de corticoides de 1-2mg/kg/día hasta que los síntomas lleguen a ser de grado 1, cuando se podrá ir retirando los corticoides gradualmente. En los pacientes tratados con corticoides se ve el efecto a los pocos días. Pero en ciertos casos los síntomas no mejoran, por lo que se deberá administrar infliximab (5mg/kg), evitando así una administración prolongada de corticoides que puede suponer una pérdida de eficacia del tratamiento y otras complicaciones. Si siguen los síntomas, se podrá administrar una segunda dosis de infliximab (5mg/kg).¹⁵

Se analizó también el tratamiento adicional de cada paciente. Este tratamiento incluía la medicación que el paciente recibía para tratar diarrea (Loperamida (Fortasec)), estreñimiento (Movicol, Micralax y lactulosa) y/o vómitos (Ondansetron, Aprepitant y Metoclopramida (Primperan)).

Tras el estudio de las historias clínicas de los pacientes, en algunos casos es difícil diferenciar las IRAEs de la propia sintomatología de la enfermedad. Por tanto, para este trabajo solo se han valorado como IRAEs los síntomas que no guardan relación con cada cáncer estudiado y que, por consiguiente, fueron asociados a la inmunoterapia por los médicos, dejándolo reflejado en las historias clínicas.

Resultados

Se incluyeron 40 pacientes (30 hombres y 10 mujeres) cuya mediana de edad fue de 66,45 años (40-83). El porcentaje de fumadores fue del 75% y de exfumadores, del 25%.

Las patologías tratadas fueron un 80% cáncer de pulmón (32 pacientes, 65.6% de ellos con EGFR y ALK negativos; y el 34.4% con EGFR y ALK no valorable), un 10% de vejiga (4 pacientes, 75% con carcinoma urotelial de vejiga y 25% carcinoma renal derecho) y un 10% melanoma (4 pacientes, 75% metastásicos y 25% melanoma nodular de cuero cabelludo).

El número promedio de fármacos concomitantes al tratamiento de inmunoterapia fue de 2,1 fármacos por paciente.

El promedio de ciclos recibidos fue de 13,1 (92-1). El promedio de ciclos recibidos siendo de primera línea la inmunoterapia (PDL1 positivo 55,66%) fue de 11,85; siendo de segunda línea (PDL1 positivo 21,72%) fue de 14,13 y de tercera línea (PDL1 todos negativos) fue de 2. El estudio del nivel de PDL1 de los pacientes es útil ya que es uno de los biomarcadores que se utilizan para predecir la efectividad del tratamiento antiPD1 y anti PDL1. En el HUIC existen dos casos en los que el PDL1 es negativo y la inmunoterapia ha funcionado correctamente y uno en el que es positivo y sin embargo no ha tenido buen resultado. Esto es debido a que cuando se realiza el análisis de la muestra anatomopatológica, la expresión de PDL1 no es homogénea y por tanto pueda no ser representativa de la expresión real del tumor Este hecho puede haber condicionado, en sí mismo, un error en la clasificación de los pacientes tal y como se describe en el artículo de Casadevall et al 2017¹⁶

El 47.5% de los pacientes discontinuaron el tratamiento con ICI, cuya causa de discontinuación fue por progresión (con un 22,22% del total), por toxicidad (con un 27,77% del total) y el

¹⁵ Brahmer et al., «Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy».

¹⁶ Casadevall et al., «Heterogeneity of Tumor and Immune Cell PD-L1 Expression and Lymphocyte Counts in Surgical NSCLC Samples».

33.33% por fallecimiento. En el 16,66% de los pacientes la información recogida sobre la discontinuación del tratamiento en los pacientes era incompleta.

En ciertos pacientes (en concreto 9), la corticoterapia estaba contraindicada. Se realizó un estudio de la bibliografía del por qué se debería evitar la corticoterapia y se vio que el uso de altas dosis de corticoides durante un tiempo prolongado en pacientes en tratamiento con anti-PDL1 puede asociarse a unos resultados más pobres a nivel de tasa de respuesta.¹⁷

Existen 4 pacientes en los que se ha retrasado el ciclo por mala tolerancia (diarrea, astenia, alteraciones hematológicas, infecciones urinarias, infecciones respiratorias con disnea progresiva y tos). También se ha visto que el 17,5% (7 pacientes) de los pacientes fallecieron unos días después de recibir el ciclo. De ellos, 2 pacientes recibieron únicamente el primer ciclo y otros dos pacientes recibieron sólo 2 ciclos y fallecieron entre 2 y 10 días después del último ciclo.

De los 40 pacientes, 8 no sufrieron reacciones adversas relacionadas causalmente con los fármacos de inmunoterapia estudiados, ya que la sintomatología que presentaban se relacionaba de forma más contundente con la progresión de la enfermedad, por lo que no se contabilizaron como reacciones adversas relacionadas con el tratamiento; y el 80% de ellos (32 pacientes) sí presentaron algún tipo de reacciones adversas desde leves a graves relacionadas con el ICI. La media fue de 2.15 IRAEs/paciente. Tras realizar el desglose por reacción adversa a inmunoterapia se obtuvo, de un total de 61 reacciones adversas registradas, 15 casos de astenia, 3 casos de alteraciones hematológicas, 8 pacientes con alteraciones en la piel (uno de ellos tuvo complicaciones a varios niveles), 7 con complicaciones renales (dos de los cuales tuvieron más de un síntoma), 1 con alteraciones cardiovasculares (con sintomatología que puso en peligro su vida), 4 con alteraciones pulmonares, 8 pacientes con alteraciones digestivas (dos de ellos con varios síntomas), 3 con alteraciones hepáticas (uno de ellos con dos alteraciones, aumento de dos enzimas hepáticas (de AST y de ALT)), 5 con alteraciones endocrinas, 4 con alteraciones neurológicas (de los cuales uno desarrolló dos síntomas, hipoestesia y parestesia) y 3 complicaciones por artropatías (refiriéndonos a dolores osteoarticulares en miembros inferiores y espondiloartritis inflamatoria en cervicales)

A continuación, se realiza el estudio por fármaco en relación con los efectos adversos ocasionados por éstos:

1. Atezolizumab: en el Hospital Universitario Infanta Cristina existen 16 pacientes (40% del total de pacientes) tratados con Atezolizumab, de los cuales 13 sufrieron algún tipo de IRAEs de cualquier grado con un total de 28 IRAEs de grado inferior a 2 (6 astenia, 3 hematológicas, 6 dermatológicas, 4 renales, 2 cardiovasculares, 2 pulmonares, 1 digestiva, 1 hepática, 1 endocrina, 2 neurológicas).
2. Durvalumab: en el Hospital Universitario Infanta Cristina existen 4 pacientes (10% del total de pacientes) tratados con Durvalumab de los cuales 4 pacientes sufrieron IRAEs con un total de 4 IRAEs de cualquier grado (una de ellas fue espondiloartritis entre las vértebras C3—C4 que originó la suspensión del tratamiento): 1 dermatológica, 1 digestiva, 1 endocrina y 1 artralgia.
3. Nivolumab: en el Hospital Universitario Infanta Cristina existen 14 pacientes (35% del total de pacientes) tratados con Nivolumab de los cuales 11 pacientes sufrieron algún tipo de IRAE con un total de 21 IRAEs de cualquier gradación y existió una toxicidad

¹⁷ Pan, Merl, y Lin, «The Impact of Corticosteroid Use during Anti-PD1 Treatment».

- hepática de grado 3 que obligó a suspender el tratamiento y comenzar tratamiento con metilprednisona): 7 astenias, 1 dermatológica, 2 renales, 1 pulmonar, 3 digestivas, 2 hepáticas, 3 endocrino, 2 artralgias.
4. Pembrolizumab: fueron tratados 6 pacientes (15% del total de pacientes), de los cuales 4 pacientes sufrieron algún IRAE de cualquier gradación-9 IRAEs en total): 2 astenias, 1 renal, 1 pulmonar, 3 digestivas, 2 neurológicas,

Discusión:

Tras el estudio en detalle de los resultados obtenidos en el HUIC se han registrado un total de 61 IRAEs. A continuación se va a realizar una comparación de estos resultados con los datos reflejados en la bibliografía, entrelazando ambos y clasificándose por los diferentes tipos de reacciones adversas:

- En la bibliografía, la toxicidad dermatológica se ha descrito en un 34-39%¹⁸, incluyendo erupción, prurito y vitíligo. En nuestro estudio la tasa de efectos adversos relacionados con la piel fue de un 20%, cifra bastante inferior a la descrita en la literatura. Este hecho puede venir condicionado por la enorme frecuencia de eventos adversos de manifestación dermatológica, que en un elevado porcentaje se presentan como manifestación leve y no quedan adecuadamente recogidos en las anotaciones de la historia clínica. Las alteraciones dermatológicas revisadas en las historias clínicas eran erupción, placas eritematosas en miembros inferiores, placas descamativas en cuero cabelludo, prurito que requirió tratamiento con antihistamínicos y vitíligo.
- La toxicidad gastrointestinal más frecuente es la diarrea, cuya incidencia del 30% con anti-CTLA4 y de una incidencia menor con los anti-PDL1¹⁹. En los resultados del hospital, la diarrea se vio en un 20% y no se describieron casos de colitis (síntoma de mayor complicación que se ha visto en la bibliografía que ocurre en un 1-3%). Esta incidencia descrita en el hospital sí coincide con la establecida en la bibliografía.
- La toxicidad endocrina se vio que estaba producida en un 0-19%.²⁰ Dentro de ésta, la IRAE más común fue el hipotiroidismo, seguida de hipertiroidismo con una incidencia de 6% y 1% respectivamente²¹. En el hospital, las alteraciones a nivel endocrino se vieron en un 8% y, concretamente, el hipotiroidismo se vio en un 7,5% de los casos y ninguno sufrió hipertiroidismo. Estas toxicidades pueden llegar a ser inespecíficas debido que la glándula tiroides está implicada en un gran número de procesos en el organismo. Se ha visto que un síntoma no específico del hipotiroidismo puede ser la fatiga²², la cual está presente en los tres pacientes que sufrieron hipotiroidismo.
- La toxicidad hepática fue descrita, según la bibliografía, en valores cercanos o inferiores al 5% de los pacientes²³. La mayoría de los episodios consisten en una elevación de niveles en sangre de las enzimas hepáticas como aumentos de AST y ALT, siendo alteraciones asintomáticas salvo ocasionalmente que puede producirse

¹⁸ Naidoo et al., «Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies», diciembre de 2015.

¹⁹ «Special considerations and toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy - UpToDate».

²⁰ González-Rodríguez y Rodríguez-Abreu, «Immune Checkpoint Inhibitors».

²¹ «Special considerations and toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy - UpToDate».

²² «Special considerations and toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy - UpToDate».

²³ Maughan et al., «Incidence of Immune-Related Adverse Events with Program Death Receptor-1- and Program Death Receptor-1 Ligand-Directed Therapies in Genitourinary Cancers», 3 de abril de 2017.

fiebre²⁴. Sin embargo, la toxicidad de grado 3-4 tiene una incidencia del 1%.²⁵ En el hospital, las alteraciones hepáticas asociadas a los inhibidores de puntos de control inmunitario tuvieron una incidencia de un 5% con aumento de las enzimas hepáticas ALT y AST en la mayoría de los casos. En el estudio de los pacientes con estas alteraciones, se describió un paciente que comenzó en primera línea con Nivolumab, sin haber sido analizado el nivel de PDL1, que sufrió una toxicidad hepática de Grado 3 y un hipotiroidismo secundario a Nivolumab dos años (37 ciclos) después de haber comenzado el tratamiento, que requirió la discontinuación de éste.

- La neumonitis tiene una incidencia de 5%, siendo más común y letal en pacientes con cáncer de pulmón²⁶. Es una complicación poco frecuente, pero puede ser potencialmente grave o letal. En diversos estudios, la neumonitis de grados 1 y 2 fue descrita en un 6% y de grado 3-4 fue mucho menor, pero llegó a ser del 3% de los pacientes produciendo la muerte en la mayoría de estos casos.²⁷ En el hospital solo un paciente, con adenocarcinoma de pulmón PDL1 negativo, sufrió neumonitis (2% del total de pacientes) de grado 2 secundaria a Nivolumab dos meses después de comenzar con el tratamiento. Fue necesaria la suspensión del tratamiento y el tratamiento con prednisona. Tuvo mejoría de los síntomas y se estableció reanudar el tratamiento cuando el paciente se encontrara en condiciones óptimas. En particular, la incidencia de neumonitis en los pacientes con cáncer de pulmón puede verse aumentada por la exposición a diferentes factores como fumar²⁸ y el paciente en cuestión fue fumador de 20 cigarrillos al día durante 15 años.
- Se comunicaron también otras alteraciones pulmonares como disnea de mínimos esfuerzos y ortopnea. Pero con menor gravedad que la neumonitis.
- La toxicidad renal tiene una incidencia de 1-2% de grado 1-2 y menor del 1% para complicaciones de grado 3-4. En el hospital se produjeron 6 alteraciones de grado 1 (muy leves y asintomáticas) relacionadas con el riñón como aumento de creatinina, edemas leves en miembros inferiores, nicturia y poliuria. Se produjo una toxicidad de grado 2, una insuficiencia renal aguda con edema en miembros inferiores en un paciente con cáncer de pulmón tratado con atezolizumab. Este paciente sufrió un fracaso renal agudo anteriormente a comenzar el tratamiento con inmunoterapia. La incidencia, por tanto, aparece en un mayor porcentaje en la práctica que en la bibliografía. Esto se podría asociar a que se haya establecido como irAE renal a alteraciones existentes al comenzar el tratamiento con inmunoterapia, por no existir un protocolo de seguimiento en el que se establezcan los valores previos al tratamiento y posteriores a éste para determinar correctamente una alteración producida por la inmunoterapia.
- La toxicidad reumatología o musculoesqueléticas se han reportado en diferentes estudios, teniendo una incidencia de entre 1-43% de los pacientes.²⁹ En el hospital, se observaron diferentes eventos adversos tales como dolores osteoarticulares de

²⁴ «Special considerations and toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy - UpToDate».

²⁵ Naidoo et al., «Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies», diciembre de 2015.

²⁶ Naidoo et al., «Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies», diciembre de 2015.

²⁷ Gettinger et al., «Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer».

²⁸ Bernard et al., «Lesiones pulmonares relacionadas con el tabaquismo. Hallazgos y diagnósticos diferenciales por tomografía computada multidetector».

²⁹ Simeone et al., «Immunotherapy in metastatic melanoma».

miembros superiores e inferiores y espondiloartritis inflamatoria de vertebras. Con una incidencia de un 7,5%. La espondiloartritis inflamatoria obligó a la suspensión del tratamiento.

A partir de aquí hablaremos de reacciones adversas relacionadas con la inmunoterapia menos comunes, pero no por ello menos graves:

- Los eventos adversos cardiovasculares asociados con la exposición de los inhibidores de puntos de control inmunitario, aunque son infrecuentes, están aumentando los datos comunicados en la bibliografía. Los oncólogos y cardiólogos tienen que ser conscientes de estos efectos adversos potencialmente graves que pueden producirse en el amplio abanico terapéutico que suponen estos ICI y sus posibles reacciones adversas. Estos fármacos se han asociado con el desarrollo de diversas toxicidades cardiovasculares como miocarditis, la más común (45%), pericarditis, derrame pericárdico y arritmias. Estas toxicidades cardiovasculares suelen ser más frecuentes y severas si el paciente tenía una patología cardiovascular preexistente al tratamiento con inmunoterapia. En varios estudios, la pericarditis fue comunicada en un 0,3% de los casos³⁰. En el hospital, fueron varios pacientes los que tuvieron sintomatología cardíaca pero únicamente en un caso se pudo relacionar causalmente el ICI con el evento adverso (sufrió un derrame pericárdico). Sin embargo, en el otro paciente, aunque no se determinó como causa principal no se pudo descartar la asociación del fármaco con el evento cardíaco. Vemos que hay un aumento de incidencia respecto a la bibliografía, por lo que se mandaron los resultados del trabajo al departamento de oncología y cardiología para que lo sometieran a estudio.
- Las alteraciones hematológicas fueron descritas en diversos estudios de pacientes en tratamiento con inhibidores de puntos de control, como por ejemplo trombocitopenia, neutropenia, anemia, aplasia de glóbulos rojos y alteración de leucocitos en sangre. En el hospital se reportaron 3 casos un aumento de los niveles de neutrófilos y leucocitos en sangre y ferropenia sin anemia.
- Alteraciones neurológicas como ansiedad, alteraciones en la memoria y comportamiento, hipoestusias, parestesias y ánimo decaído se observaron en 4 pacientes, pero no supusieron problema grave para proceder a la discontinuación de la inmunoterapia.
- Otros eventos: la astenia es un irAE muy común que se puede englobar en eventos adversos sistémicos, cuya etiología es desconocida. La incidencia se encuentra entre 16-37% con anti PD1 y entre 12-24% de anti PDL1. La astenia o fatiga puede relacionarse o estar asociada con otros efectos adversos más graves como la hipofisitis.³¹ En el hospital se describieron casos de astenia en el 25% de los pacientes, siendo una astenia de grado 1 en el 93% de ellos y de grado 2 en un 7%.

Comparando la práctica con la teoría en función de los fármacos utilizados, se observan datos interesantes: Para el atezolizumab, según la bibliografía, la incidencia de IRAEs de cualquier grado fue del 12% (versus el 80% en el hospital, 13 pacientes de 16 sufrieron alguna reacción adversa) y del 7% de IRAEs de grado 3-4 (versus 0% en el

³⁰ Ball S, Ghosh RK, Wongsangsak S, Bandyopadhyay D, Ghosh GC, Aronow WS, Fonarow GC, Lenihan DJ, Bhatt DL., «Cardiovascular Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors».

³¹ Naidoo et al., «Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies», diciembre de 2015.

hospital, ningún paciente reacción adversa de estos grados). Las IRAEs más frecuentes fueron erupción con un 3% , transaminitis con un 2% (2%), rabdomiólisis con otro 2% (2%), neumonitis con un 2% (2%), endocrinopatías³². En la práctica la irAE más común fue dermatológica (con erupción y prurito), seguida de pulmonar, cardiovascular, hematológica y finalmente con alteraciones endocrinas, hepáticas y digestivas. Se observó que 9 de los pacientes tratados fallecieron con atezolizumab, con 6 de ellos habiendo recibido solo entre 1 y 4 ciclos antes de fallecer, algunos de ellos el último ciclo antes del exitus. Respecto a Durvalumab, en diversos estudios, la incidencia de IRAEs de cualquier grado con el tratamiento fue de 23% ³³ (versus el 100% de los tratados en el centro sufrieron alguna reacción adversa) con un 3% de grado 3-4 (versus 25%, se produjo una espondiloartritis inflamatoria que obligó a suspender el tratamiento). La irAE más común fue diarrea (10%), prurito (3%) y reacción en el lugar de inyección (3.3%). ³⁴ En el hospital, tuvieron la misma incidencia las toxicidades dermatológicas, digestivas, endocrinas y la espondilitis (25% cada una). Esta diferencia de resultados puede ser debida al bajo número de pacientes que se han estudiado. Los datos relacionados con Nivolumab, según estudios, indican una incidencia total de los IRAEs es de 79% (versus 87% en la práctica) y el 19% sufrió de grado 3-4 (versus 12%, contando una neumonitis y toxicidad hepática que obligaron a suspender el tratamiento). Las más comunes fueron neumonitis (4.5%), diarrea (3%), transaminitis, hipotiroidismo (8%), reacción en el lugar de inyección (6%) erupciones (7.4%) y renales (3%). ³⁵ En los pacientes estudiados, las irAEs más comunes fueron endocrinas, digestivas, articulares y hepáticas, siendo 27%, 27%, 18%, 18% respectivamente. Respecto al Pembrolizumab, los estudios marcan una incidencia de IRAEs de cualquier grado del 25% (versus 66% en el hospital) siendo las más comunes miositis (5%), hipotiroidismo (10%), diarrea (10%), Neumonitis ocurrió en el 3% de pacientes e hipotiroidismo en un 6%.³⁶ En el hospital, las irAEs más comunes fueron las digestivas (33%), seguidas de neurológicas (22%), renal (11%) y pulmonar (11%).

La aparición de IRAEs también puede ser un indicador de que la inmunoterapia está funcionando. La utilización de IRAEs visibles como es el vitíligo puede asociarse a un beneficio clínico ya que demuestra que ha aumentado la respuesta inmune. ³⁷

Si estos pacientes son portadores en todo momento de las tarjetas identificatorias comentadas en la introducción, en el momento de sufrir una reacción adversa o una complicación de cualquier tipo y acudan a urgencias, ayudaría a los profesionales sanitarios ajenos a la situación clínica del paciente a actuar adecuadamente.

También se deben tener unas consideraciones especiales por el riesgo a sufrir infecciones oportunistas tras el tratamiento inmunosupresivo. Por lo tanto, a pacientes con dosis de

³² Maughan et al., «Incidence of Immune-Related Adverse Events with Program Death Receptor-1- and Program Death Receptor-1 Ligand-Directed Therapies in Genitourinary Cancers», 3 de abril de 2017.

³³ Maughan et al.

³⁴ Maughan et al.

³⁵ Maughan et al.

³⁶ Maughan et al.

³⁷ Hua et al., «Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab».

corticoides de 20mg/día durante al menos 4 semanas se deberá dar un tratamiento profiláctico con trimetropin-sulfametoxazol, atovacuona o pentamidina.

Otra consideración que se debe tener en cuenta es la posibilidad de existir pacientes con enfermedades autoinmunes preexistentes antes del tratamiento con ICI, es posible que se produzcan exacerbaciones de tipo oportunistas pero diversos estudios sugieren que este tipo de pacientes podrán recibir terapia antiPD1 de forma segura y que si surgen IRAEs podrán ser manejadas sin la necesidad de retirar el tratamiento permanentes. Por ello, los médicos deberán discutir los beneficios-riesgos del tratamiento con los pacientes.³⁸

Es interesante analizar la utilización de tratamientos anticancerosos en el final de la vida. En nuestro caso 7 pacientes recibieron tratamiento días previos a su fallecimiento. Si bien es cierto que el médico no puede conocer la proximidad del final de la vida, sí que existen diversas herramientas para conocer el pronóstico vital de los pacientes. La utilización de tratamientos quimioterápicos en los 30 días previos al exitus es un indicador de no calidad de vida, descrito ampliamente. Es necesario el desarrollo de futuros trabajos dirigidos a evaluar el impacto de estos tratamientos, de su suspensión o continuación, en la calidad de vida de los pacientes oncológicos en etapas terminales así como en los resultados y, por supuesto, en el uso racional del medicamento.

Conclusiones:

Tras la comparación de las incidencias de las irAEs entre la bibliografía y la práctica clínica del hospital se ha observado que en la gran mayoría coinciden salvo en casos específicos. En este ultimo caso, la razón puede radicar en el bajo número de pacientes tratados en el Hospital Universitario Infanta Cristina comparado con la gran magnitud de los estudios realizados por otras instituciones.

También se ha visto que se hace entrega de unas tarjetas identificativas como paciente bajo tratamiento inmunoterapico, las cuales son muy útiles y necesarias cuando estos pacientes sufren algún tipo de complicación relacionado con el tratamiento. Esto ayudaría a los profesionales sanitarios en urgencias a saber manejar correctamente a estos pacientes.

Una conclusión que estaba fuera de los objetivos de este trabajo, pero que ha surgido en el proceso ha sido el difícil seguimiento de los pacientes a través de sus historias clínicas debido a la ausencia de protocolos de seguimiento en el Hospital Universitario Infanta Cristina. Por ello, se deberían implantar protocolos de seguimiento específico de aquellos pacientes que estén bajo tratamiento con inhibidores de punto de control inmunitario y poder analizar los efectos adversos relacionados con la inmunoterapia y clasificarlos según el CTCAE para así determinar la manera adecuada y registrada de intervenir a estos pacientes.

Bibliografía:

Para la introducción se ha utilizado el contenido del Título Experto Inmuno-oncología e Inmunoterapia de Farmacia Clínica, de la Universidad de Francisco de Vitoria, Madrid «1525.pdf». Accedido 30 de enero de 2020. <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/16/1525>.

³⁸ «Special considerations and toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy - UpToDate».

- Ball S, Ghosh RK, Wongsangsak S, Bandyopadhyay D, Ghosh GC, Aronow WS, Fonarow GC, Lenihan DJ, Bhatt DL. «Cardiovascular Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors». *JACC Review topic of the week*, octubre de 2019.
- Bernard, N. E., V. Pardo, A. C. Benítez Mendes, y A. Seehaus. «Lesiones pulmonares relacionadas con el tabaquismo. Hallazgos y diagnósticos diferenciales por tomografía computada multidetector». *Revista Argentina de Radiología* 81, n.º 4 (1 de octubre de 2017): 270-78. <https://doi.org/10.1016/j.rard.2017.01.005>.
- Brahmer, Julie R., Christina Lacchetti, Bryan J. Schneider, Michael B. Atkins, Kelly J. Brassil, Jeffrey M. Caterino, Ian Chau, et al. «Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline». *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 36, n.º 17 (10 de junio de 2018): 1714-68. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385>.
- Casadevall, David, Sergi Clavé, Álvaro Taus, Max Hardy-Werbin, Pedro Rocha, Marta Lorenzo, Silvia Menéndez, et al. «Heterogeneity of Tumor and Immune Cell PD-L1 Expression and Lymphocyte Counts in Surgical NSCLC Samples». *Clinical Lung Cancer* 18, n.º 6 (2017): 682-691.e5. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.04.014>.
- «Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)», 2017, 147.
- Davis, Mellar P., y Rajiv Panikkar. «Checkpoint Inhibitors, Palliative Care, or Hospice». *Current Oncology Reports* 20, n.º 1 (19 de 2018): 2. <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0659-0>.
- National Cancer Institute. «Diccionario de cáncer». NciAppModulePage, 2 de febrero de 2011. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>.
- Dunn, Gavin P., Lloyd J. Old, y Robert D. Schreiber. «The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting». *Immunity* 21, n.º 2 (1 de agosto de 2004): 137-48. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.07.017>.
- Gao, Feng, y Chun Yang. «Anti-VEGF/VEGFR2 Monoclonal Antibodies and Their Combinations with PD-1/PD-L1 Inhibitors in Clinic». *Current Cancer Drug Targets*, 13 de noviembre de 2019. <https://doi.org/10.2174/1568009619666191114110359>.
- Gettinger, Scott N., Leora Horn, Leena Gandhi, David R. Spigel, Scott J. Antonia, Naiyer A. Rizvi, John D. Powderly, et al. «Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer». *Journal of Clinical Oncology* 33, n.º 18 (20 de junio de 2015): 2004-12. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3708>.
- González-Rodríguez, Elisa, y Delvys Rodríguez-Abreu. «Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events». *The Oncologist* 21, n.º 7 (julio de 2016): 804-16. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0509>.
- Hua, Camille, Lise Boussemart, Christine Mateus, Emilie Routier, Céline Boutros, Hugo Cazenave, Roxane Viollet, et al. «Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab». *JAMA Dermatology* 152, n.º 1 (enero de 2016): 45-51. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.2707>.
- Iwai, Yoshiko, Junzo Hamanishi, Kenji Chamoto, y Tasuku Honjo. «Cancer Immunotherapies Targeting the PD-1 Signaling Pathway». *Journal of Biomedical Science* 24, n.º 1 (4 de abril de 2017): 26. <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0329-9>.
- Maughan, Benjamin L., Erin Bailey, David M. Gill, y Neeraj Agarwal. «Incidence of Immune-Related Adverse Events with Program Death Receptor-1- and Program Death

- Receptor-1 Ligand-Directed Therapies in Genitourinary Cancers». *Frontiers in Oncology* 7 (3 de abril de 2017). <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00056>.
- . «Incidence of Immune-Related Adverse Events with Program Death Receptor-1- and Program Death Receptor-1 Ligand-Directed Therapies in Genitourinary Cancers». *Frontiers in Oncology* 7 (3 de abril de 2017). <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00056>.
- Mellman, Ira, George Coukos, y Glenn Dranoff. «Cancer Immunotherapy Comes of Age». *Nature* 480, n.º 7378 (21 de diciembre de 2011): 480-89. <https://doi.org/10.1038/nature10673>.
- . «Cancer Immunotherapy Comes of Age». *Nature* 480, n.º 7378 (21 de diciembre de 2011): 480-89. <https://doi.org/10.1038/nature10673>.
- Naidoo, J., D. B. Page, B. T. Li, L. C. Connell, K. Schindler, M. E. Lacouture, M. A. Postow, y J. D. Wolchok. «Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies». *Annals of Oncology* 26, n.º 12 (diciembre de 2015): 2375-91. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv383>.
- . «Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies». *Annals of Oncology* 26, n.º 12 (diciembre de 2015): 2375-91. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv383>.
- Nishino, Mizuki, Nikhil H. Ramaiya, Hiroto Hatabu, y F. Stephen Hodi. «Monitoring Immune-Checkpoint Blockade: Response Evaluation and Biomarker Development». *Nature Reviews. Clinical Oncology* 14, n.º 11 (noviembre de 2017): 655-68. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.88>.
- «ONCOVIDA_29_Inmuno_oncologia.pdf». Accedido 30 de diciembre de 2019. https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/ONCOVIDA_29_Inmuno_oncologia.pdf.
- Pan, Eva Y, Man Yee Merl, y Katherine Lin. «The Impact of Corticosteroid Use during Anti-PD1 Treatment». *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 7 de septiembre de 2019, 1078155219872786. <https://doi.org/10.1177/1078155219872786>.
- Pardoll, Drew M. «The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy». *Nature Reviews. Cancer* 12, n.º 4 (22 de marzo de 2012): 252-64. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>.
- Simeone, Ester, Antonio M Grimaldi, Lucia Festino, Claudia Trojaniello, Maria G Vitale, Vito Vanella, Marco Palla, y Paolo A Ascierto. «Immunotherapy in metastatic melanoma: a novel scenario of new toxicities and their management». *Melanoma Management* 6, n.º 4. Accedido 12 de enero de 2020. <https://doi.org/10.2217/mmt-2019-0005>.
- «Special considerations and toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy - UpToDate», s. f. <https://www.uptodate.com/>.
- Verma, Amit, Rohit Mathur, Abdullah Farooque, Vandana Kaul, Seema Gupta, y Bilikere S Dwarakanath. «T-Regulatory Cells In Tumor Progression And Therapy». *Cancer Management and Research* 11 (24 de diciembre de 2019): 10731-47. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S228887>.
- Wang, Daniel Y., Joe-Elie Salem, Justine V. Cohen, Sunandana Chandra, Christian Menzer, Fei Ye, Shilin Zhao, et al. «Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors». *JAMA Oncology* 4, n.º 12 (diciembre de 2018): 1721-28. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923>.