

**EFFECTOS ADVERSOS CON EL USO DE INHIBIDORES DE PUNTO DE CONTROL  
INMUNOLÓGICO**

**EFFECTOS ADVERSOS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO ADULTO EN  
TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO:  
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

**DIANA ALEJANDRA SILVA CALDERÓN. RN**

**LAURA JULIANA ROMERO MORENO. RN**

**LEIDYS PAMELA CAMARGO OROZCO. RN**

Trabajo de grado presentado a la Facultad de Enfermería

Como requisito parcial para optar al Grado de

Maestría en Enfermería Oncológica

Pontificia Universidad Javeriana

Enero, 2020

HILDA MARÍA CAÑÓN ABUCHAR. RN, MSc

Asesora

CARMEN LUCÍA NIÑO CARDOSO. RN, MSc

Directora Programas de Posgrado Facultad de Enfermería. PUJ

MARÍA ELIZABETH GÓMEZ NEVA. RN, MSc

Profesora asignatura de Investigación Facultad de Enfermería. PUJ

## Contenido

	<b>Pág.</b>
1. Introducción .....	14
2. Planteamiento del problema .....	16
3. Justificación.....	21
4. Pregunta de investigación.....	26
5. Objetivos .....	27
5.1. Objetivo General.....	27
5.2. Objetivos Específicos .....	27
6. Abreviaturas .....	12
7. Propósito.....	28
8. Definición Operacional de los Fenómenos .....	29
8.1. Efecto Adverso .....	29
8.2. Paciente Oncológico Adulto .....	30
8.3. Inhibidores de Punto de Control Inmunitario (IPCI).....	30
8.4. Efecto secundario .....	31
8.5. Efecto adverso inmunomediado: .....	31
9. Marco Referencial .....	32
9.1. Inhibición de los Puntos de Control Mediante Anticuerpos Monoclonales .....	40
10. Metodología .....	45
10.1. Tipo de Estudio .....	45
10.2. Unidad de Análisis .....	45
10.3. Criterios de Inclusión y Exclusión.....	45

10.3.1.	Criterios de inclusión de los artículos.....	45
10.3.2.	Criterios de exclusión. ....	46
10.4.	Búsqueda y selección de los Artículos.....	46
10.4.1.	Selección de los artículos. ....	48
10.4.2.	Evaluación de la Calidad de los Artículos.....	49
10.4.3.	Registro de la información obtenida de los artículos. ....	50
10.4.4.	Consideraciones Éticas .....	50
11.	Resultados .....	52
11.1.	Características de los artículos incluidos en la Revisión .....	52
11.2.	Efectos Adversos por Sistemas Fisiológicos .....	75
11.2.1	Efectos adversos pulmonares .....	75
11.2.2	Efectos adversos dermatológicos .....	76
11.2.3	Efectos adversos gastrointestinales .....	78
11.2.4	Efectos adversos mediados por la inmunidad .....	80
11.2.5	Efectos adversos endocrinos .....	81
11.2.6	Efectos adversos Renales .....	83
11.2.7	Efectos adversos cardiacos.....	84
11.2.8	Efectos adversos metabólicos.....	86
11.2.9	Efectos adversos Oftalmológicos .....	87
11.2.10	Efectos adversos neurológicos .....	88
11.2.11	Efectos adversos hematológicos.....	91
11.2.12	Efectos adversos musculoesqueléticos y reumatológicos .....	93
11.3.	Identificación y Manejo de los Efectos Adversos.....	95

12.	Conclusiones .....	101
13.	Recomendaciones.....	105
14.	Utilidad de los Resultados para la Práctica Clínica o para la Investigación .....	107
15.	Bibliografía.....	109

### Lista de Tablas

Tabla 1. Metaanálisis y Revisiones Sistemáticas con metaanálisis incluidos en el estudio.....	52
Tabla 2. Ensayos Clínicos (ECA) .....	56
Tabla 3. Reporte de casos/Series de casos, Estudios observacionales prospectivos y Revisiones de temas incluidos en el estudio.....	58
Tabla 4. Distribución de estudios incluidos por tipo de diseño. ....	61
Tabla 5. Resultados de la evaluación de calidad CASPE de los artículos de Revisión .....	63
Tabla 6. Resultados de la evaluación de calidad CASPE de los artículos de Ensayos Clínicos....	69
Tabla 7. Evaluación de estudios epidemiológicos transversales.....	71
Tabla 8 Identificación temprana de efectos adversos.....	96
Tabla 9 Manejo de efectos adversos .....	97

### Lista de Figuras

Figura 1. Linfocitos T citotóxicos .....	39
Figura 2. Inhibidores de los puntos de control .....	40
Figura 3. Diagrama del procedimiento de selección de Artículos .....	49

## Lista de Anexos

Anexo 1. Búsqueda evidencia efectos adversos inmunoterapia puntos de control .....	122
Anexo 3. Artículos primarios incluidos .....	129
Anexo 4 Artículo Revisiones y metaanálisis incluidos .....	134
Anexo 5 Tipo de Inhibidores de punto de control inmunitario usados en el estudio .....	140
Anexo 6. Limitaciones informadas en los estudios .....	146
Anexo 7. Características de las revisiones y metaanálisis .....	150
Anexo 8. Efectos adversos reportados de los estudios incluidos .....	176
Anexo 9. Efectos Adversos Dermatológicos.....	191
Anexo 10. Efectos adversos a la infusión .....	195
Anexo 11. Efectos adversos gastrointestinales .....	196
Anexo 12. Efectos adversos neurológicos.....	209
Anexo 13. Efectos adversos oftalmológicos .....	214
Anexo 14. Efectos adversos endocrinológicos.....	216
Anexo 15 Efectos adversos metabólicos.....	223
Anexo 16 Efectos adversos cardiovasculares.....	227
Anexo 17 Efectos adversos hematológicos .....	229
Anexo 18 Efectos adversos nefrológicos .....	235
Anexo 19 Efectos adversos respiratorios .....	238
Anexo 20 Efectos adversos musculoesqueléticos .....	248
Anexo 21 Efectos adversos Inmunomediados .....	254
Anexo 22 Descripción de estudios de series de casos.....	260
Anexo 23 Descripción de estudios descriptivos.....	269

Anexo 24 Descripción de ensayos clínicos .....	275
Anexo 25 Identificación y manejo .....	286
Anexo 26 Identificación temprana de efectos adversos .....	295
Anexo 27 Efectos adversos por sistemas .....	296
Anexo 28 Manejo general de efectos adversos .....	297
Anexo 29 Manejo general de efectos adversos .....	298
Anexo 30 Manejo general de efectos adversos .....	299

## Resumen

La terapia de bloqueo del punto de control inmunitario difiere de las terapias tradicionales en su mecanismo de acción, respuesta y perfil de efectos adversos.

Las Palabras claves usadas fueron: inhibidores de punto de control, muerte programada, ligando PD-L1, CTLA-4, PD-1, agente antineoplásico, inmunológico, efecto adverso, evento adverso.

El objetivo general fue describir los efectos adversos relacionados con el uso de inhibidores de punto de control inmunitario en cáncer según la clasificación de los criterios comunes de terminología para eventos adversos.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura de estudios en pacientes en tratamiento con agentes anti PD-1, PD-L1 y CTLA4, que informaron efectos adversos con el uso de este tipo de terapia. Se incluyeron 54 artículos los cuales se analizaron mediante un instrumento de lectura crítica y, con la información extraída, se diligenciaron las matrices para su posterior análisis, de estos artículos 27 corresponden a estudios integrativos y 27 a estudios primarios. Los efectos adversos más reportados fueron: prurito, erupciones maculopapulares, colitis, neumonitis, hipertiroidismo y fatiga, los cuales son descritos como poco frecuentes en comparación con otras terapias, pero pueden ser potencialmente mortales. En consecuencia, la educación con respecto a estos perfiles de toxicidad a pacientes, familia, cuidadores y personal de salud en atención primaria, es de importancia para el éxito de la terapia.

Finalmente, se pudo concluir que la inmunoterapia es una nueva estrategia en el tratamiento del cáncer, la cual no es ajena a la presencia de efectos adversos y debido a la novedad de su utilización es necesario un seguimiento en el tiempo con respecto a su perfil de toxicidad.

## Abstract

Immune checkpoint block therapy differs from traditional therapies in its mechanism of action, response and adverse effects profile.

The keywords used were: control point inhibitors, programmed death, ligand PD-L1, CTLA-4, PD-1, antineoplastic agent, immunological, adverse effect, adverse event.

The general objective was to describe the adverse effects related to the use of immune control point inhibitors in cancer according to the classification of common terminology criteria for adverse events.

A systematic review of the study literature was conducted in patients treated with anti-PD-1, PD-L1 and CTLA4 agents, who reported adverse effects with the use of this type of therapy. 54 articles were included, which were analyzed using a critical reading instrument and matrices were filled out with the information extracted for later analysis.

27 articles corresponding to integrative studies and 27 to primary studies. The most reported adverse effects were: pruritus, maculopapular rashes, colitis, pneumonitis, hyperthyroidism and fatigue. They are rare compared to other therapies, but they can be life threatening. The education to patients, family, caregivers and health personnel in primary care, about this toxicity profile, is of importance for the success of the therapy.

It could be concluded that immunotherapy is a new strategy in the treatment of cancer. It is no stranger to the presence of adverse effects and being of recent use, it is necessary to track its toxicity profile over time.

## Abreviaturas

AEOsI:	Immune-mediated adverse events of specific interest: efectos adversos de especial interés
ASCO:	American Society of Clinical Oncology: Sociedad Americana de Oncología Clínica
Atezolizumab:	Anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1), proporciona un bloqueo doble de los receptores PD-1 y B7.1, generando la inhibición mediada por PD-L1/PD-1 de la respuesta inmune.
CAPSe:	Critical Appraisal Skills program. España: Programa de habilidades en Apreciación Crítica. España
CheckMate 067:	Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma: Estudio Fase III de Nivolumab más ipilimumab o nivolumab solo versus ipilimumab solo en melanoma avanzado
CTCAE:	Common Terminology Criteria for Adverse Events: Criterios de la Terminología Común para Eventos Adversos
CTLA4:	Proteína que se encuentra en las células T que ayuda al cuerpo a mantener bajo control las respuestas inmunitarias
EA:	Efecto adverso
ESMO:	European Society for Medical Oncology: La Sociedad Europea de Oncología Médica
FDA:	Food and Drug Administration: Administración de Medicamentos y Alimentos o Administración de Alimentos y Medicamentos
IARC:	International Agency for Research on Cancer: Agencia Internacional de Investigación en Cancer.
INC:	Instituto Nacional de Cancerología
INVIMA:	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IPCI:	Inhibidor de punto de control inmunitario. Tipo de medicamento contra el cáncer
Ipilimumab:	Anticuerpo monoclonal, inhibidor del receptor CTLA-4

irAEs:	Immune-related adverse events: Efectos adversos relacionados con el sistema inmune
irAEs:	Immune related adverse events: Efecto adverso relacionado con la inmunidad
KEYNOTE – 024:	Ensayo Clínico fase III que comparo Pembrolizumab versus quimioterapia para el cáncer de pulmón no microcítico positivo para PD-L1
MAb:	Anticuerpos monoclonales
NCI:	National Cancer Institute: Instituto Nacional de Cáncer
Nivolumab:	Anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2
NSCLC:	NonSmall Cell Lung Cancer: cáncer de pulmón de células no pequeñas
ONS:	Oncology Nursing Society: Sociedad de Enfermería Oncológica
PD-1:	Proteína de las células T que ayuda al cuerpo a mantener bajo control las respuestas inmunitarias.
PD-L1:	Proteína en algunas células normales, y que está en cantidades más altas que lo normal en algunos tipos de células cancerosas y controla las respuestas inmunitarias del cuerpo.
Pembrolizumab:	Anticuerpo, que se une al receptor de la muerte programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2
TK:	Inhibidores tirosina quinasa

## 1. Introducción

La inmunoterapia es un tratamiento novedoso el cual potencia el sistema inmunológico del paciente confiriéndole una actividad antitumoral. La célula tumoral tiene la capacidad de evadir la respuesta inmune a través de distintos mecanismos y, de esta manera, lograr una proliferación y supervivencia indiscriminada. A diferencia de tratamientos previos tales como la quimioterapia o las terapias dirigidas que actúan destruyendo la célula tumoral, la inmunoterapia estimula el sistema inmunitario para que reconozca y actúe sobre el tumor. No obstante, este tipo de terapia puede desencadenar efectos adversos que deben ser conocidos e identificados de manera oportuna por parte del personal que maneja a estos pacientes (1).

Los efectos adversos producidos por la inmunoterapia pueden manifestarse en todos los sistemas fisiológicos al existir una respuesta inmunomediada ocasionada por el bloqueo de los puntos de control inmune. Dado que se ha convertido en un tratamiento estándar para un número considerable de indicaciones de manejo, existe la probabilidad de que un número creciente de pacientes expuesto a este tipo de medicamentos desarrolle toxicidades a partir de estos (2).

Las enfermeras oncólogas son parte fundamental del equipo que atiende al paciente oncológico, realizando seguimiento de la morbilidad y manejando los efectos adversos propios de los tratamientos oncológicos. La llegada de una nueva terapia, con un nuevo perfil de efectos adversos, prioriza una revisión exhaustiva de los efectos secundarios mediados por el uso de inhibidores de punto de control inmunitario en pacientes oncológicos, tal como lo recomendó la Sociedad de Enfermeras Oncólogas (ONS por sus siglas en inglés) en el 2015 (recomendación de la ONS, 2015).

En este orden de ideas es importante para la Enfermería Oncológica en Colombia unirse a este llamado internacional obteniendo la evidencia y analizando los aspectos fundamentales en la gestión de estos efectos adversos mediados por inhibidores de punto de control inmunitario.

## 2. Planteamiento del problema

La situación epidemiológica del cáncer en la actualidad ofrece una perspectiva de la magnitud de esta patología y de su impacto en la salud pública. Se estima que en el mundo hay más de 11 millones de casos nuevos de cáncer, siendo los más frecuentes los de pulmón, mama, colorrectal, próstata y estómago, cerca del 80% de estos casos se presentan en países en vías de desarrollo (1).

Esta situación ha llevado a las especialidades de la salud que tratan a estos pacientes a buscar mejores perfiles de tratamiento, tanto en su mecanismo y respuesta como en la disminución de toxicidades, con la intención de que sean cada vez más efectivos, comprometan menos la funcionalidad del paciente, sean menos incapacitantes y más seguros (3). Los avances en la investigación para conseguir dianas terapéuticas cada vez más específicas han dado origen a una nueva terapia, denominada inmunoterapia la cual, como ya se mencionó, potencia el sistema inmunológico del paciente generando una actividad antitumoral (3). A diferencia de los tratamientos dirigidos o dianas moleculares, como lo son los anticuerpos monoclonales (MAb) y los inhibidores tirosina quinasa (TK), la inmunoterapia estimula al sistema inmunitario para que reconozca y actúe sobre el tumor (5) de una manera más específica limitando, en cierto grado, la toxicidad ocasionada por la quimioterapia convencional.

La toxicidad y los efectos adversos provocados por los diferentes tipos de tratamiento a los que se someten los pacientes oncológicos terminan siendo factores que afectan su calidad de vida, su adherencia a los tratamientos y sus vínculos sociales. En este caso la enfermería oncológica, a través de la práctica, investigación y especialización, ha creado diferentes herramientas para

gestionar los efectos adversos de estas terapias, convirtiéndose en un eslabón fundamental en el adecuado manejo del paciente oncológico (4).

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por su sigla en inglés), ha aprobado cuatro inhibidores de puntos de control: ipilimumab (Yervoy®), nivolumab (Opdivo®), pembrolizumab (Keytruda®) y atezolizumab (Tecentriq®), cada uno de los cuales tiene un mecanismo diferente para inhibir los puntos de control inmunitario. Los puntos de control inmunológico conocidos que pueden ser modulados por los citados fármacos son: la proteína 4 citotóxica asociada a linfocitos T (CTLA-4), la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y el ligando de muerte programado 1 (PD-L1) (9).

Actualmente, la investigación clínica se centra en identificar patologías candidatas a este tipo de tratamiento y en encontrar esquemas combinados que mejoren los resultados terapéuticos. En el estudio CheckMate 067, de Larkin y colaboradores, se comparó la terapia combinada con la monoterapia, concluyendo que el ipilimumab y el nivolumab en combinación demostraron tasas de respuesta más altas, así como un aumento de la supervivencia libre de progresión, en comparación con la monoterapia con ipilimumab. Sin embargo, la combinación de ipilimumab y nivolumab también se asoció con una mayor proporción de toxicidad severa; el 55% de los pacientes en el grupo de terapia combinada experimentaron efectos adversos grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento (10).

Pese a que son un gran avance para el tratamiento de diversos tipos de cáncer al actuar sobre la activación de las células T citotóxicas los inhibidores del punto de control pueden afectar las células

sanas, produciendo efectos secundarios en varios sistemas orgánicos debido a una exacerbación de la respuesta inflamatoria causada por el sistema inmunitario.

El National Cancer Institute (NCI, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos ha elaborado un patrón de terminología descriptiva para la enumeración de los efectos adversos denominada Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). En este sistema los efectos adversos han sido agrupados en categorías definidas en función de su fisiopatogenia, de la anatomía, o de ambas características. Se considera un efecto adverso cualquier signo, síntoma, resultado de laboratorio o enfermedad no esperados y de repercusión desfavorable, asociado de forma temporal con un tratamiento o procedimiento, el cual puede estar, o no, relacionado con estas intervenciones. Esta definición concuerda con la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para Efecto Adverso / Experiencia Adversa (11). Para la presente investigación son de interés los efectos ocasionados por los fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario, como resultado evidente de la relación de causalidad entre la administración del medicamento y la generación del efecto adverso.

Los efectos adversos relacionados con tratamientos del sistema inmune generalmente comienzan en las primeras semanas o meses después del inicio del procedimiento, pero pueden ocurrir en cualquier momento, incluso después de la interrupción y cese de la terapia de bloqueo del punto de control inmune.

Dado que la inmunoterapia con inhibidores de punto de control inmunológico es de aparición reciente, tanto el personal médico como de enfermería que se encargue del control de este tipo de toxicidad deben estar familiarizados con el cuidado y vigilancia de estos efectos, como se viene

realizando con otros tipos de terapias ya existentes, como es el caso de la quimioterapia. El riesgo potencial de los efectos adversos relacionados con terapias del sistema inmune requiere una gestión colaborativa y multidisciplinaria por parte del personal de oncología que trabaja y se encarga del cuidado de estos pacientes, sobre todo con respecto a la vigilancia de tales efectos, su identificación, manejo, educación y el seguimiento de su toxicidad en los pacientes (14).

Las enfermeras oncólogas hacen parte fundamental del equipo que atiende al paciente oncológico realizando la consulta de morbilidad, la cual tiene como objetivo el manejo de los efectos adversos propios de los tratamientos a los que son sometidos, así como priorizando las dificultades y necesidades del paciente, valorando la presencia de síntomas y generando las intervenciones. Estas acciones han aumentado de manera significativa la calidad de vida de pacientes tratados con quimioterapia citotóxica al convertirse, a través de la investigación, en idóneas en el manejo de neutropenia febril, fatiga, náusea, vómito y otros efectos adversos inducidos por quimioterapia (16). Si bien es cierto que en este ámbito la Enfermería Oncológica es ampliamente reconocida, la llegada de una nueva terapia con un nuevo perfil de efectos adversos impulsa a proponer una revisión completa de los efectos adversos provocados por los inhibidores de punto de control inmunitario en los pacientes oncológicos que reciben este tratamiento. Estos profesionales deben seguir las mismas prácticas basadas en la evidencia para el manejo de pacientes con inmunoterapia, para convertirse en expertos en la gestión de esta nueva terapia (12).

En el 2017, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés), señaló la importancia y urgencia de generar conocimiento sobre el manejo de los efectos adversos mediados por la inmunidad que producen este tipo de terapias y desde entonces han aparecido múltiples investigaciones relacionadas con esta alerta. Desde esta perspectiva es importante para

el área de Enfermería Oncológica en Colombia unirse a este llamado internacional y extraer, con base en la evidencia, aspectos fundamentales necesarios en cuanto al conocimiento, detección temprana y manejo de los efectos adversos relacionados con los inhibidores de punto de control inmunitario en su práctica clínica. La presente investigación es la primera realizada en Colombia desde la perspectiva de la Enfermería Oncológica y prepara el camino a futuras investigaciones de intervención que promuevan el cuidado especializado en estos pacientes.

### 3. Justificación

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo ocasionando en el año 2015, 8.8 millones de defunciones, casi una de cada seis muertes en el mundo se debe a esta patología. Según reporta la International Agency for Research on Cancer, para el 2012 en el mundo se presentaron 14.1 millones de nuevos casos de cáncer, 8.2 millones de muertes por esta misma causa y 32.6 millones de personas vivían con esta enfermedad. En Colombia ocurren 71.442 casos nuevos, lo que evidencia una carga creciente del cáncer en el perfil de salud de los colombianos (17).

El Instituto Nacional de Cancerología en su “Análisis de la situación del cáncer en Colombia”, describe un aumento de casos en nuestro país y, tanto en Colombia como en el mundo, el crecimiento de la enfermedad llega a dimensiones tales que se le considera como una enfermedad crónica (18).

Debido a este impacto en la salud pública mundial con grandes repercusiones sociales, económicas y emocionales, la comunidad científica en su afán por entender el desarrollo de la enfermedad y su adecuado tratamiento ha llevado a investigaciones cada vez más minuciosas a nivel celular, logrando grandes avances en medicamentos para su control. Tal es el caso de la inmunoterapia en cáncer con anticuerpos monoclonales inhibidores de punto de control inmunitario la cual, en criterio de la Sociedad Americana de Enfermería Oncológica, corresponde a “una nueva era en el tratamiento del cáncer” y para algunos investigadores es el “nuevo paradigma de tratamiento del cáncer”, convirtiéndose en una terapia prometedora para estos pacientes.

Esta nueva terapia fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por su sigla en inglés), en diciembre de 2014, como tratamiento para el melanoma

y posteriormente en el tratamiento de cáncer de pulmón y riñón. En Estados Unidos ha llegado a constituirse en la estrategia terapéutica estándar para el melanoma metastásico (19), el tratamiento de primera línea en cáncer de pulmón no microcítico (20) y la opción más útil en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico refractarios, carcinoma de células renales, cáncer urotelial (21), cáncer de cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin (22), y otros bajo investigación. En Colombia fue aprobada en el año 2015 para el tratamiento de melanoma y cáncer de pulmón no microcítico.

Esta terapia, al igual que otras, cursa con efectos adversos conocidos en la literatura como efectos inmunomediados, que pueden ser tan serios como los ya conocidos de la quimioterapia convencional, pues al inhibir los puntos de control inmunitario los efectos inmunomediados pueden producir complicaciones en los diferentes sistemas, los cuales al progresar rápidamente y no ser identificados, pueden producir graves complicaciones con desenlaces incluso fatales, como lo describen Haanen, y colaboradores (13), quienes sostienen que con el uso de ipilimumab (inhibidor de anti-CTLA4) ocurren efectos adversos de grado 1 y 2 en el 60% -85% de los pacientes, entre 10% y 27% de los pacientes desarrollan toxicidades de grado 3 a 4, y 2.1% de muertes relacionadas con su uso. Con los inmunobloqueadores PD1 y PDL1, como el nivolumab, se documentó presencia de efectos adversos relacionado con el tratamiento en 74% -85% de los pacientes, con 12%-20% siendo grado 3 y 4 para pembrolizumab. El estudio Keynote-002 (23) comparó el pembrolizumab con la quimioterapia convencional para melanoma metastásico y mostró efectos adversos inmunomediados de grado 1 a 2 en 57% -60% y toxicidad grado 3 a 4 en el 14% de los pacientes.

En concordancia con el Plan Decenal para el control del Cáncer 2012-2020, que “considera el talento humano en oncología como un pilar para fortalecer la atención con calidad de los pacientes

con cáncer, y que orienta acciones para su formación y educación continua”, esta nueva terapia representa un reto para los profesionales de la salud en Colombia, en especial para Enfermería Oncológica, que se enfrenta a este nuevo tratamiento con pacientes oncológicos, puesto que cambia en gran medida los perfiles de efectos adversos ya conocidos y manejados ampliamente, por otros altamente exclusivos y que a menudo pueden amenazar la vida del paciente. Como lo describen Mo Z y colaboradores, “dado que estos fármacos producen efectos adversos frecuentes y graves, antes de indicarlos se debe considerar no solo la prolongación prevista de la supervivencia, sino también el posible deterioro de la calidad de vida durante el tratamiento” (24), esta afirmación la hacen luego de encontrar en una serie de pacientes que el 50% de los que recibieron ipilimumab y el 12-13% de los que recibieron cualquiera de los dos inhibidores de PD-1 presentaron efectos adversos grado 3 o 4 (25), por lo cual resulta importante identificar de manera ágil y temprana los efectos inmunomediados que puedan llevar a un desenlace fatal en el paciente. Lo anterior exige que las Enfermeras de Oncología busquen una comprensión extensa de la inmunoterapia.

En el campo de la medicina existen múltiples investigaciones sobre anticuerpos monoclonales inhibidores de punto de control que mencionan la importancia de conocer el manejo de la inmunoterapia y reconocer los efectos adversos, es así como frente a esta preocupación, la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por su sigla en inglés), la cual reúne a los 27 principales centros de atención de pacientes con cáncer, en colaboración con la American Society of Clinical Oncology (ASCO), desarrolló en 2018 la Guía de manejo de toxicidades relacionadas con la inmunoterapia: “Management of Immunotherapy-Related Toxicities (Immune Checkpoint Inhibitor-Related Toxicities) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)”, que establece las pautas para el manejo médico de las toxicidades más comunes, a nivel dermatológico,

gastrointestinal, hepático, pancreático, endocrinológico y respiratorio. Posterior a esta publicación, rápidamente se han realizado aprobaciones de esta terapia en otras patologías oncológicas con otros agentes inhibidores de punto de control, incluso en combinación con quimioterapia citotóxica, lo que exige que el personal que maneja el tema esté en una permanente actualización.

Por su parte, en el campo de la enfermería, aunque la Sociedad Americana de Enfermería Oncológica (ONS) ha sumado esfuerzos para responder a las inquietudes que surgen a partir de esta nueva terapia, es importante unificar la evidencia que oriente a la profesión en la identificación de los efectos adversos inmunomediados en estos pacientes. Así como existe una preocupación médica por el manejo de las toxicidades inmunomediadas, igualmente para las enfermeras oncológicas existe la inquietud y necesidad de conocer sobre estas toxicidades con el fin de identificarlas tempranamente y contribuir a un adecuado manejo del paciente oncológico en los diferentes escenarios, abarcando la educación al paciente, el seguimiento al tratamiento y en la práctica clínica valorando e identificando de forma ágil y temprana los efectos secundarios mediados por los inhibidores de punto de control.

A partir de 2015 la tasa de investigación en este campo ha aumentado en forma significativa en Estados Unidos, la Sociedad Americana de Enfermeras Oncólogas advierte que “las enfermeras de oncología deben desempeñar un papel fundamental en estas nuevas terapias, especialmente en la gestión de efectos adversos y educación” (25). La revista *Clinical Journal of Oncology Nursing*, publicó en abril del 2017 un suplemento en el que enfatizó sobre el rápido crecimiento de la inmuno-oncología y sus implicaciones para la práctica de enfermería e incluyó recomendaciones para esta nueva terapia. Esto nos hace pensar que la enfermería oncológica en Colombia debe

continuar creciendo hombro a hombro con las nuevas tecnologías para seguir ofreciendo el mejor cuidado a los pacientes oncológicos, quienes son el fin último de nuestros esfuerzos.

La inmunoterapia ofrece desafíos para las enfermeras que intentan brindar una atención segura y basada en la evidencia, una manera de asegurar que esto ocurra es garantizando competencias basadas en conocimientos sólidos que mantengan a las enfermeras oncólogas a la vanguardia en la identificación de los efectos de la terapia inmune y la gestión del perfil de efectos inmunomediados y así continuar fortaleciendo el cuidado seguro del paciente oncológico.

Con todas las incógnitas y la información sobre el desarrollo de la inmunoterapia una cosa es absolutamente segura: las enfermeras de oncología desempeñarán un papel enorme en la evolución de estos tratamientos, en la identificación y el manejo de los efectos secundarios y en los efectos tardíos, como en el desarrollo de la educación necesaria para el paciente. La inmunoterapia ofrece otra oportunidad para que las enfermeras de oncología aporten su experiencia y perspectiva para liderar la carga de una atención de calidad centrada en el paciente.

“

#### **4. Pregunta de investigación**

¿Cuáles son los efectos adversos en el paciente oncológico adulto en tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario?

## **5. Objetivos**

### **5.1. Objetivo General**

Describir los efectos adversos en el paciente oncológico adulto en tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario.

### **5.2. Objetivos Específicos**

- Caracterizar los estudios de efectos adversos en el paciente oncológico adulto en tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario en monoterapia o en terapia combinada.
- Describir por sistemas fisiológicos los efectos adversos según la clasificación de terminología descriptiva para la enumeración de estos, de acuerdo al patrón elaborado por el National Cancer Institute (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE), en el paciente oncológico adulto en tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario en monoterapia o en terapia combinada.
- Describir las estrategias descritas en la literatura para identificar los efectos adversos en el paciente oncológico adulto en tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario en monoterapia o en terapia combinada.

## **6. Propósito**

Aportar a la Enfermería oncológica la mejor evidencia disponible sobre los efectos secundarios mediados por los inhibidores de punto de control, con el fin de identificarlos tempranamente y contribuir a un adecuado manejo del paciente oncológico en los diferentes escenarios, abarcando la educación al paciente y el seguimiento al tratamiento, y en la práctica clínica valorando e identificando de forma ágil y temprana los efectos secundarios mediados por esta novedosa terapia.

## 7. Definición Operacional de los Fenómenos

### 7.1. Efecto Adverso

Efecto adverso / Reacción adversa. Es definido por la Organización Mundial de la Salud como una respuesta a un fármaco que es nociva e involuntaria y que ocurre usando las dosis normalmente empleadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o terapia de alguna enfermedad, o para modificación de las funciones fisiológicas (26). Para la presente investigación se utilizarán los términos evento y efecto adversos como sinónimos, en razón a que, aunque tienen diferencia en cuanto a la evidencia de relación causal entre la administración del medicamento y la generación del efecto adverso, la literatura y nomenclatura internacional utilizan con mayor frecuencia en sus publicaciones el término Evento Adverso.

Los efectos/efectos adversos son clasificados en grados y se identifican así:

- **Grado 1:** Efecto adverso leve.
- **Grado 2:** Efecto adverso moderado.
- **Grado 3:** Efecto adverso grave.
- **Grado 4:** Efecto adverso con riesgo de mortalidad o de discapacidad.
- **Grado 5:** Muerte asociada con un efecto adverso.

El National Cancer Institute (NCI) ha elaborado una terminología descriptiva para la descripción y clasificación de los efectos adversos denominada Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). De esta manera establece las categorías de los efectos adversos en función de su fisiopatogenia, de la anatomía o de ambas, definiendo: “En este modelo se considera un evento

adverso cualquier signo, síntoma, resultado de laboratorio o enfermedad no esperado y de repercusión desfavorable, asociado en forma temporal con un tratamiento o procedimiento, que puede estar o no estar relacionado con esas intervenciones”. Cada evento adverso representa un evento específico (27).

## **7.2. Paciente Oncológico Adulto**

Es aquella persona que padece un dolor y/o malestar y que por tal razón solicita atención médica donde se somete a cuidados profesionales especializados como los oncológicos para mejorar su estado de salud. Para denominarse paciente oncológico, debe pasar por etapas: poseer un diagnóstico oncológico (reflejado en una histopatología ya sea por biopsia, citometría de flujo, etc.) y estar o iniciar un tratamiento. Debe tener una serie de derechos y deberes donde se garantice su respuesta.

## **7.3. Inhibidores de Punto de Control Inmunitario (IPCI)**

Terapias contra el cáncer que funcionan en el sistema inmune para restaurar las respuestas inmunes antitumorales. Existen principalmente aquellos que actúan en la vía del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA4) y los dirigidos a la vía de muerte programada (PD1) (PDL1); estos agentes se encuentran en ensayos clínicos fase III en todos los tipos de tumores, incluidos melanoma, cáncer de pulmón y carcinoma de células renales para los que ya existe aprobación de la FDA. De acuerdo con su mecanismo de acción único estos inhibidores del punto de control inmune han mostrado patrones de respuesta tanto convencionales como no convencionales, incluida la progresión inicial aparente del tumor seguida de regresión y efectos adversos (EA), que están relacionados con la activación del sistema inmune. (152)

#### **7.4. Efecto secundario**

Es una respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en el hombre (26)

#### **7.5. Efecto adverso inmunomediado:**

Los irAEs (Immune-related adverse events), son efectos adversos relacionados con la inmunidad.

Es un término colectivo utilizado para describir los efectos secundarios que surgen en respuesta a la activación del sistema inmunitario por inmunoterapias. (73)

## 8. Marco Referencial

El tratamiento del cáncer se ha basado en el empleo aislado o en combinación con la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, en la actualidad a estos tres pilares se suman los tratamientos inmunológicos.

La cirugía oncológica es una parte primordial en el manejo multidisciplinario de los pacientes con cáncer, su papel incide en varios momentos durante el manejo de un paciente oncológico, ya sea a nivel preventivo, en el diagnóstico, en la evaluación de la extensión de la enfermedad, como tratamiento curativo o manejo de secuelas y complicaciones por el tratamiento y, así mismo, a nivel de manejo paliativo. Existen escritos que datan del año 3000 a.C., como el papiro de E. Smith, en el que ya se describían tratamientos quirúrgicos para algunos tumores, llamando la atención que en dicho escrito también se mencionaba el concepto de “conducta expectante”. Incluso a principios del siglo XX aún se consideraba a la cirugía como el único tratamiento curativo y paliativo para las neoplasias, a pesar que ya se disponía de sustancias químicas con efecto antineoplásico. En la actualidad, la cirugía exhibe una tendencia hacia procedimientos conservadores, lo cual ha sido propiciado por el avance en el diagnóstico temprano y el mejor conocimiento de la diseminación de las neoplasias (28). La cirugía oncológica, sin embargo, no está exenta de complicaciones y de efectos adversos, los cuales pueden llegar suponer un problema grave para el paciente, y alterar su calidad de vida.

Al igual que la cirugía la radioterapia es un tratamiento local, cuyo efecto citotóxico se debe a la interacción de los fotones de energía sobre las moléculas de ADN y a la alteración directa de la membrana celular y los microtúbulos por medio de la ionización del medio interno celular, lo que

genera radicales de hidroxilo (29). El uso de radiaciones ionizantes en la medicina inicia en 1895, con el descubrimiento de estas por parte del físico alemán Wilhelm Konrad von Roentgen al describir los rayos X como fuentes de radiación. Posteriormente, el físico francés Antoine-Henri Becquerel describió también la emisión de rayos X por otros elementos, como el uranio, posteriormente, el matrimonio Curie bautizó este fenómeno como radioactividad en 1898, al evidenciarlo también con elementos como el polonio, el radio y el torio.

El primer tratamiento del que se tiene registros de la aplicación de rayos X en la medicina data de 1896, cuando el médico Emil Grubbe los administró a una mujer de 55 años con cáncer de mama recurrente inoperable. La radioterapia no es ajena a la presencia de efectos secundarios los cuales pueden ser agudos o crónicos y están relacionados con la dosis y su fraccionamiento, con el tamaño del tumor y extensión, con el volumen de tejido normal irradiado, con tratamientos concomitantes y con variables individuales del paciente (30).

El descubrimiento de la quimioterapia contra el cáncer ha contribuido profundamente en el tratamiento y la supervivencia de los pacientes oncológicos (31), este tipo de tratamiento se inició a mitad del siglo XX con el uso de la aminopterina y las mostazas nitrogenadas, cuya eficacia clínica como antagonistas en el metabolismo del ácido fólico sirvió como estímulo para el desarrollo de otros medicamentos anticancerígenos (32). En 1860 Frederick Guthrie analizó y reportó los efectos del sulfuro de mostaza, compuesto que fue utilizado durante la Primera Guerra Mundial como arma química y que paradójicamente se convertiría en el pilar de la quimioterapia (33).

Edward Krumbhaar al continuar sus investigaciones en esta área evidencia que, si bien tras una exposición inicial al gas mostaza los pacientes presentaban aumento en número de leucocitos, aquellos que lograban sobrevivir algunos días desarrollaban un cuadro de leucopenia (34), hallazgos que posteriormente fueron corroborados por Goodman y Gilman en sus estudios sobre agentes químicos para el gobierno de Estados Unidos durante la Segunda Guerra Mundial. Otro suceso destacado que marcó el inicio de la quimioterapia moderna ocurrió en la ciudad italiana de Bari, cuando el buque de carga SS John Harvey, al ser bombardeado, libera su carga de gas mostaza exponiendo a cientos de habitantes de la ciudad a este agente químico, los cuales presentaron las manifestaciones comunes de la intoxicación por gas mostaza.

El médico TC Stewart F. Alexander confirmó durante la realización de las autopsias a las víctimas la presencia de lesiones medulares intensas con leucocitopenia (35). De manera similar en 1942 Goodman y Gilman realizan el primer estudio clínico con gas mostaza, encontrando una reducción transitoria en el tamaño de un linfoma avanzado, al administrar mecloetamina, una mostaza nitrogenada en dosis bajas (10 dosis intravenosas de 0,1 a 1,0 mg/kg) (36).

La quimioterapia ha confirmado extensamente ser efectiva en el tratamiento del cáncer conquistando un lugar preponderante entre las herramientas terapéuticas actuales, sin embargo, en los últimos años se ha alcanzado una meseta en la evolución de los resultados clínicos obtenidos con esta modalidad de tratamiento para el cáncer, debido al desconocimiento de los mecanismos biológicos que causan la aparición y progresión de este (37). La descripción de la estructura helicoidal del ADN por Watson y Crick en 1962 permitió generar teorías coherentes sobre la citocinética y el método de acción de los agentes que se usaban en la quimioterapia para el cáncer. Una mejor comprensión de la citocinética permitió dilucidar también la tasa de reparación

diferencial de los tejidos normales como médula ósea, el epitelio gastrointestinal principalmente y los tejidos tumorales, luego de su deterioro provocado por agentes citotóxicos (38).

Los estudios posteriores han demostrado que los regímenes o ciclos alternos con estos agentes permiten la regeneración de los tejidos normales, pero no de los tejidos tumorales (39); así mismo confirman que la combinación de medicamentos con diferentes mecanismos de acción tiene una mejor respuesta y otorgan una mayor sobrevida, y posicionan a la quimioterapia como una modalidad complementaria de tratamiento junto con la cirugía y la radioterapia (40). Durante los primeros años la utilidad de los agentes quimioterapéuticos estuvo limitada por su toxicidad, principalmente a nivel de la médula ósea y el epitelio gastrointestinal (29).

Skipper y colegas, encuentran que la efectividad del tratamiento con quimioterapia se incrementa con la disminución del número de células tumorales, hipótesis conocida como “muerte fraccional celular”, la cual busca explicar por qué cuando un tumor se trata con un régimen de quimioterapia, la fracción de células muertas es siempre la misma, independientemente del tamaño inicial de las células malignas (41). Esto permitió planificar ciclos intermitentes de tratamiento lo cual posibilitaba períodos de recuperación de los tejidos normales altamente proliferativos, dando introducción a la quimioterapia de combinación por ciclos que marcó un punto definitivo en el tratamiento de las neoplasias (42).

Los estudios posteriores de Li y colegas contribuyeron al desarrollo de la poliquimioterapia (43), fue así como a finales de los años noventa, la quimioterapia ha avanzado hacia una terapia dirigida, de manera que con el hallazgo de múltiples oncogenes, genes supresores de tumores, vías de señalización que están relacionadas con el proceso de carcinogénesis y la angiogénesis, resurgió la

idea de identificar nuevos blancos farmacológicos que guiaran el avance de los agentes quimioterapéuticos como los inhibidores de la tirosinquinasa, que como su nombre lo indica son moléculas inhibidoras de cinasas específicas, como el imatinib, dasatinib, nilotinib, sorafenib entre otros, con indicaciones de tratamiento en leucemia mieloide crónica, cáncer de células renales, cáncer hepatocelular por mencionar algunas indicaciones (44).

La concepción actual describe al tumor no solo como una colección de células tumorales, sino como una estructura similar a un órgano con una alta heterogeneidad a nivel vascular, estromal y celular, por tanto, la respuesta terapéutica a la quimioterapia estará influenciada por factores extracelulares e intracelulares (13). Esta inestabilidad genómica, común a todos los cánceres, constituye un reto continuo para los agentes quimioterapéuticos de la actualidad y caracteriza las causas fundamentales del fracaso terapéutico y recaída de la enfermedad.

Los tratamientos normalmente se dirigen a los clones dominantes dentro del tumor que resultan en una muerte celular, no obstante, pueden ejercer una presión selectiva para la expansión de las células variantes, resistentes al fármaco utilizado (45). Se han probado tratamientos que combinan fármacos citotóxicos los cuales han mostrado resultados positivos pero, como se explicó anteriormente, sólo retrasan la aparición de resistencia y rara vez la evitan (46). Esta situación impulsa la evolución de los tratamientos contra el cáncer, desde agentes citotóxicos inespecíficos hasta agentes terapéuticos dirigidos a dianas moleculares específicas.

Otra razón para el desarrollo reciente de las terapias contra el cáncer es la identificación de que los pacientes oncológicos se estabilizan frente a los tratamientos de quimioterapia, radioterapia o

terapias dirigidas mediante la inducción de una respuesta inmune anticancerígena a largo plazo (46).

Los avances en el conocimiento de la biología inmune del tumor han permitido desarrollar un nuevo pilar de manejo con el que se intenta aprovechar el potencial y la especificidad del sistema inmune para el tratamiento del cáncer. La relación entre el sistema inmune y el cáncer ha sido estudiada desde tiempo atrás, inicialmente se atribuyó como etiología de algunos tumores a posibles alteraciones inmunológicas. Sin embargo, las investigaciones actuales han evidenciado que la vigilancia que ejerce el sistema inmune constituye un mecanismo de defensa del cuerpo contra las células cancerosas, lo cual ha generado un interés en elucidar el mecanismo por el cual los tumores escapan a esta respuesta inmunológica y, así mismo, en lograr modificar el sistema inmune para controlar patologías oncológicas ya establecidas (47).

La inmunoterapia dirigida a las células cancerígenas podría superar la tolerancia inmune a los tumores y la obtención de respuestas anticancerígenas adaptativas capaces de contrarrestar la inestabilidad genómica (48); ya desde inicios del siglo XX se ha afirmado que el sistema inmune puede llevar a cabo un papel en el control y prevención del cáncer, el doctor William B. Coley, demostró que la estimulación del sistema inmune por infecciones podría estar asociada con el control del crecimiento tumoral (49), sin embargo evaluar la respuesta inmunitaria ante las células cancerígenas en seres humanos ha sido difícil de probar.

Recientemente el éxito clínico de los esquemas de inmunoterapia con inhibidores del punto de control inmunológico ha logrado en algunos pacientes oncológicos la erradicación del tumor (50), no obstante, los éxitos de la inmunoterapia son extremadamente heterogéneos, a veces asociados

con efectos secundarios dramáticos (51) e incluso se ha informado de casos de resistencia a esta línea terapéutica (52); la modulación del sistema inmunológico ha sido objeto de múltiples estudios en el tratamiento de algunos tumores como el melanoma o el tumor de células renales.

Actualmente existen varias categorías de inmunoterapia que difieren según su objetivo (53), en primer lugar, podemos distinguir inmunoterapias dirigidas directamente a las células tumorales, pero que rara vez dan como resultado una respuesta inmune antitumoral duradera. Estas incluyen anticuerpos antitumorales y la terapia celular, también conocida como de transferencia de células adoptivas, mediante el diseño de células inmunes específicas de tumores que luego se administran mediante inyección local (es decir, intratumoral) (54).

Una segunda categoría incluye inmunoterapias que estimulan el propio sistema inmune del paciente buscando la eliminación de las células cancerosas y la generación de una memoria inmune que proteja contra antígenos asociados a tumores (55), estos se administran de manera intravenosa para generar una respuesta inmune sistémica. Incluyen anticuerpos dirigidos contra moléculas inmunomoduladores presentes en células inmunes tales como CTLA-4, PD-1 y PDL-1, PDL-1 que también se expresan por las propias células tumorales (56).

En la interfaz entre estas dos estrategias están las terapias oncolíticas basadas en virus que muestran un tropismo para las células cancerosas, esta terapia citotóxica estimula tanto la destrucción de células cancerígenas como la respuesta inmune antitumoral. Finalmente, la inmunoterapia también incluye estrategias basadas en mecanismos inmunes como las vacunas que tratan el cáncer existente o previenen el desarrollo de un cáncer.

En la presente revisión nos atañe la inmunoterapia mediante inhibidores de punto de control inmunitario, estos corresponden a sitios específicos dentro del sistema inmune que permiten activar

o inactivar células iniciando así una respuesta inmunitaria específica, éstos están dados por moléculas en la superficie celular de los linfocitos T. En condiciones normales estos puntos controlan la respuesta del sistema inmune frente otras células del cuerpo, es por ello que tiene un papel como reguladores endógenos, en la limitación de las respuestas autoinmunes y ante un proceso infeccioso al inhibir las vías de señalización. Las células cancerígenas regulan estos puntos evitando así una respuesta inmune, situación que ha sido aprovechada en el contexto del tratamiento del cáncer.

Los linfocitos T citotóxicos, cuentan con dos receptores de puntos de control inmunitario: el receptor del antígeno 4 o CTLA-4 (por su sigla en inglés), y el receptor de la proteína 1 de muerte celular programada, PD-1, los cuales modulan de forma negativa la función inmune de las células T. Una vez que el receptor de la célula T (TCR) ha reconocido el antígeno las señales del CD28 mejoran la comunicación del TCR y activan las células T, sin embargo, el CTLA-4 produce una señal inhibitoria que bloquea la respuesta de las células T, de este modo contrarresta e inhibe la actividad del receptor estimulante de la célula, el CD28. El CD28 y el CTLA-4 comparten los mismos ligandos por ello compiten evitando la estimulación del linfocito T en el tejido linfático.

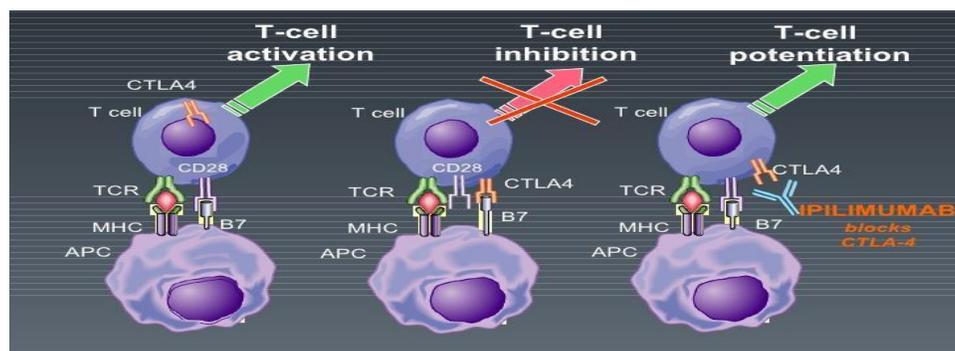


Figura 1. Linfocitos T citotóxicos, Fuente tomado de <https://www.teresewinslow.com/#!/cellular-scientific/>

[//www.teresewinslow.com/#!/cellular-scientific/](https://www.teresewinslow.com/#!/cellular-scientific/)

El otro receptor de punto de control inmunitario es el PD-1 cuyos ligandos son las células de muerte celular programada 1 (PD-L1) y 2 (PD-L2); el PD-1 se encarga de la regulación y mantenimiento del balance entre la activación de las células T y la tolerancia inmune, también puede encontrarse en las células B y las células Natural Killer (NK), su función es, entonces, la de limitar la actividad de las células T en los tejidos periféricos durante la respuesta inmune antiinflamatoria. Al evadir este punto de control los tumores generan linfocitos infiltrantes de tumor (CTLs -linfocitos T citolíticos) y células NK que han perdido la capacidad de eliminar otras células; por su parte el ligando PD-L1 se expresa generalmente en leucocitos, en células no hematopoyéticas y tejidos no linfáticos, pero también, en muchos tipos de tumores sólidos entre ellos el melanoma, el cáncer de pulmón y los tumores de ovario.

### 8.1. Inhibición de los Puntos de Control Mediante Anticuerpos Monoclonales

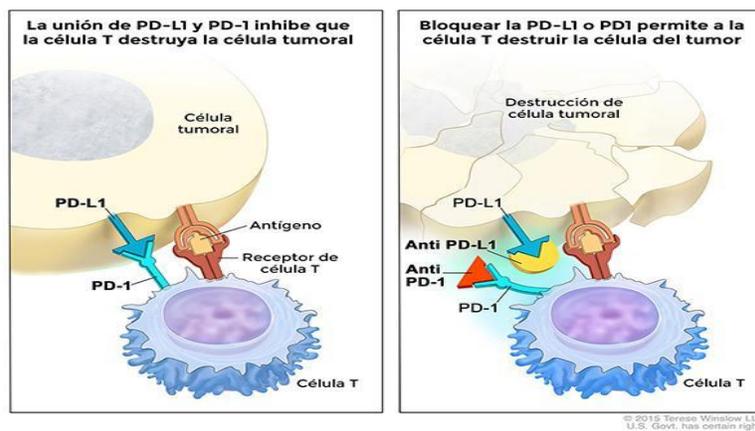


Figura 2. Inhibidores de los puntos de control, tomado de <https://www.teresewinslow.com/#/cellular-scientific/>

Con el uso de los llamados inhibidores de los puntos de control se puede crear una respuesta inmune contra el cáncer mediante una respuesta incrementada del sistema inmunitario, deteniendo o desacelerando la progresión del cáncer.

Como inhibidor del receptor CTLA-4 tenemos el ipilimumab, y como agentes anti PD-1 encontramos al nivolumab y al pembrolizumab.

**Ipilimumab:** Fue el primer inhibidor inmune que recibió la aprobación de la FDA para el tratamiento del melanoma avanzado, es un anticuerpo monoclonal potenciador de los linfocitos T al bloquear específicamente la señal inhibitoria del CTLA-4, lo cual conduce a la activación y proliferación de los linfocitos T y a la infiltración de los tumores por los linfocitos. Tenemos entonces que su mecanismo de acción es indirecto, potenciando la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T.

**Nivolumab:** Es un anticuerpo tipo Ig G4, que al unirse al receptor PD-1 bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y con el PD-L2, potencia así las respuestas de los linfocitos T incluyendo respuestas antitumorales por medio del bloqueo del receptor PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2; recordemos que este acoplamiento, PD-1/ PD-L1 y PD-L2, inhibe la proliferación de los linfocitos T y la secreción de citoquinas. El nivolumab está indicado en monoterapia o en combinación con ipilimumab para el tratamiento del melanoma avanzado en adultos, como también del carcinoma de células renales y del cáncer de pulmón no microcítico de histología escamosa y no escamosa.

**Pembrolizumab:** Este anticuerpo se une al receptor PD-1 y de esta forma bloquea la interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2, regula negativamente la actividad de los linfocitos T,

manteniendo así la homeostasis inmunitaria en condiciones fisiológicas, además provoca una respuesta aumentada de los linfocitos T, incluyendo las respuestas antitumorales. Está aprobado para el tratamiento del melanoma avanzado y del cáncer de pulmón no microcítico metastásico.

Si bien la terapia combinada tiene mayor efectividad contra el cáncer, también tiene una incidencia aumentada de efectos adversos inmunomediados, y en monoterapia es mayor con agentes anti-CTLA-4, que con agentes anti-PD-1 / anti-PD-L1, respectivamente. En modelos animales se ha observado que la deficiencia de CTLA-4 en ratones desarrolla una condición autoinmune dada por infiltración extensa de linfocitos activados en ganglios linfáticos, bazo y timo, sin evidenciarse generación de anticuerpos antinucleares, también se ha observado que la presencia en sí de un tumor puede influir en el desarrollo de autoinmunidad debido a la liberación de autoantígenos por el mismo tumor que sufre citotoxicidad. Por su parte, la desactivación de PD-1 en estos modelos, produjo una enfermedad gradual y menos agresiva.

La aparición de estos efectos inmunomediados puede relacionarse con factores tales como la edad del paciente, el tipo de cáncer, el esquema de terapia con inhibidores del punto de control inmunitario, una predisposición genética a autoinmunidad o antecedentes de enfermedades autoinmunes. Como hipótesis se ha planteado que los efectos adversos inmunomediados son el resultado de la movilización de grandes cantidades de células T las cuales al diversificarse pueden tener también actividad autorreactiva, estos cambios en la población de células T ocurren temprano después del tratamiento, lo cual se relaciona con el desarrollo posterior de estos efectos inmunomediados, es posible que estas células T “patógenas” aparezcan gradualmente luego del bloqueo del punto de control. Así mismo se ha evidenciado con el uso de anticuerpos monoclonales

anti-CTLA-4 un aumento en líneas de receptores de células T, condición que provocó una mayor incidencia de efectos adversos inmunomediados.

En cuanto a las células B se ha encontrado un aumento en la expresión de genes de inmunoglobulina y aumento de plasmoblastos y de los niveles plasmáticos de marcadores de activación de centros germinales con terapia combinada; las tasas más altas de efectos inmunomediados se relacionaron con la aparición de los primeros cambios en las líneas de células B. De este modo la autorreactividad como etiología es más clara para las afecciones tiroideas y algunas patologías reumáticas (57).

La mayoría de los efectos adversos asociados al tratamiento con IPCi se consideran, según la literatura, como inmunomediados. En su mayoría son estudiados por sistemas fisiológicos, de acuerdo con los criterios descritos en el CTCAE, como en el caso de la colitis dentro del sistema gastrointestinal, la neumonitis en el sistema respiratorio y las elevaciones de transaminasas en el sistema metabólico. Sin embargo, existen otros síntomas como la fatiga, la astenia y la adinamia, que no se encuentran dentro de los sistemas de clasificación de efectos adversos descritos, haciendo difícil su identificación y reporte y que debido a que pueden afectar directamente la calidad de vida de los pacientes y la continuidad del tratamiento son incluidos dentro de este sistema como inmunomediados.

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) ha aprobado la administración de cuatro inhibidores de puntos de control, específicamente: ipilimumab (Yervoy®), nivolumab (Opdivo®), pembrolizumab (Keytruda®) y atezolizumab (Tecentriq®), cada uno de los cuales usa un mecanismo diferente para inhibir puntos de control inmunitarios. En

Colombia el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA realizó la aprobación en primera instancia para Ipilimuman, el 28 de mayo de 2004, en melanoma metastásico irresecable, posteriormente para Nivolumab, el 13 de Diciembre de 2016, aprobado en cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas, melanoma irresecable o metastásico y carcinoma de células renales, el pembrolizumab fue aprobado el 20 de Febrero de 2017 en melanoma no resecable o metastásico, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, para melanoma no resecable o metastásico, finalmente el atezolizumab se encuentra en fase de aprobación en Colombia para carcinoma de pulmón de células no pequeñas por INVIMA el desde el 02/03/201. Las aprobaciones continúan en estudios para otros tipos de patologías oncológicas y en otros estadios de la enfermedad.

## **9. Metodología**

### **9.1. Tipo de Estudio**

Estudio secundario integrativo en el cual se identificaron, seleccionaron y analizaron estudios publicados sobre los efectos adversos en el paciente oncológico adulto que recibe tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario en monoterapia y terapia combinada, siguiendo un método sistemático para responder a la pregunta de investigación planteada.

### **9.2. Unidad de Análisis**

Artículos de investigación disponibles en la web relacionados con efectos adversos inmunomediados por el uso de agentes inhibidores de punto de control inmunitario y en monoterapia y terapia combinada, en las principales bases de datos, centros de evidencia clínica y publicaciones indexadas (Cochrane Library, Medline, Scopus, LILACS, Nursing & Allied Health Database).

### **9.3. Criterios de Inclusión y Exclusión**

#### **9.3.1. Criterios de inclusión de los artículos.**

- Estudios de investigación primaria (ensayos clínicos fase III, casos y controles, cohortes y estudios descriptivos, serie de casos) o secundaria (revisiones sistemáticas de la literatura, metaanálisis), con publicación a partir del 2014 hasta presente año, en idioma inglés, español, portugués y francés.

- Los artículos incluían alguno o todos de los siguientes términos: efectos adversos de interés especial y/o cuidado de enfermería asociados con inhibidores de punto de control inmunológico, efectos adversos/ efectos adversos inmunomediados y/o cuidados de enfermería.
- La población fueron pacientes oncológicos adultos mayores de 18 años de cualquier género que recibieron tratamiento con terapia de inhibidores de punto de control inmunitario, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab en monoterapia o terapia combinada, para patologías con aprobación FDA para esta terapia.
- Los artículos incluidos describen su metodología claramente.

#### **9.3.2. Criterios de exclusión.**

- Estudios en población pediátrica.
- Estudios en pacientes con patologías no oncológicas.
- Estudios que hagan referencia a toxicidad por error en dosificación.
- Estudios que no reportaron efectos adversos por sistemas fisiológicos.

#### **9.4. Búsqueda y selección de los Artículos**

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura disponible en la web de artículos de investigación sobre efectos adversos inmunomediados y/o cuidados de enfermería con el uso de agentes inhibidores de punto de control inmunitario en pacientes oncológicos adultos en las principales bases de datos, centros de evidencia clínica y publicaciones indexadas (Cochrane Library, Medline, Scopus, LILACS, Nursing & Allied Health Database).

Los términos que se utilizaron para la realización de esta búsqueda fueron: anti-CTLA4, Ipilimumab, Yervoy, pembrolizumab, Lambrolizumab, Nivolumab, keytruda, Opdivo, anti-PD1, tecentriq, Drug Related Side Effects, Adverse Reactions, Side Effects of Drugs, Drug Side Effects, Adverse Drug Reaction, drug reaction, Adverse Drug Event, Drug Event, Adverse Drug, Toxicities, Drug, Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Drug-Related Side Effects Adverse Reactions, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Se utilizaron los conectores booleanos AND, OR y NOT para combinar los términos de la búsqueda de los artículos en las bases de datos. Anexo N° 1 y 2.

La primera búsqueda se realizó en la base de datos de Pubmed con una primera estrategia que incluía los nombres comerciales y genéricos de los medicamentos estudiados lo que arrojó un número total de 754 artículos, posteriormente una segunda búsqueda que incluía las palabras claves anteriormente descritas referente a efectos adversos arrojó un total 862.746, al realizar la combinación de las dos estrategias (*#1 AND #2*) resultaron 52 artículos seleccionados.

Una vez identificada la estrategia de búsqueda más apropiada se obtuvieron 22 artículos seleccionados en la base de datos de Lilacs, la base de datos Cochrane inicialmente arrojó 3356 publicaciones, esta primera estrategia se cruzó con cada uno de los medicamentos y la sumatoria final de cada una de las combinaciones arrojó 17 artículos en total; en la Base de datos Nursing & Allied Health Database se usó la estrategia de búsqueda con el mismo término Mesh utilizado para Cochrane y los términos *Anti CTLA-4 and Anti PD1 and Anti PD-1* que arrojó 25 artículos; por último se realizó la búsqueda en la base de datos de Scopus que arrojó 35 artículos en total. Los términos específicos para su consulta se encuentran en el Anexo N° 1 y 2; por tanto, los artículos elegibles fueron en total 151.

#### **9.4.1. Selección de los artículos.**

El primer filtro realizado fueron los títulos y abstracts que debían contener las palabras: immune related adverse events (irAEs), adverse events or adverse effects y uno o más inhibidores de punto de control inmunitario (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, atezolizumab).

El segundo filtro para la selección de los artículos fueron los resultados los cuales debían describir los efectos adversos por sistemas de los inhibidores de punto de control inmunitario en monoterapia o terapia combinada. La selección de los artículos fue realizada por los integrantes del grupo investigador, las tres investigadoras de manera independiente examinaron los títulos y los resúmenes de los artículos según los criterios de selección y cada una registró los datos en una matriz en Excel, para que el artículo fuera incluido dos o más investigadoras debían estar de acuerdo, si este criterio no se cumplía se sometía a un juez externo quien analizaba el documento original y tomaba la decisión final; los artículos que no cumplían con los criterios de inclusión, que estaban duplicados o que tenían datos insuficientes fueron excluidos, todos los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión fueron evaluados críticamente para determinar su calidad. De los 151 artículos elegibles se excluyeron para el análisis 106 artículos: 69 por no contar con metodología, 7 por idioma, 10 duplicados, y 20 por título o resumen, adicionalmente se revisaron las referencias bibliográficas incluidas en los estudios con el fin de realizar una búsqueda manual de referencias y fueron seleccionados 21 artículos como método de búsqueda de bola de nieve, lo que arrojó un total de 66 artículos. (Ver figura 3. Diagrama del procedimiento de selección de Artículos.).

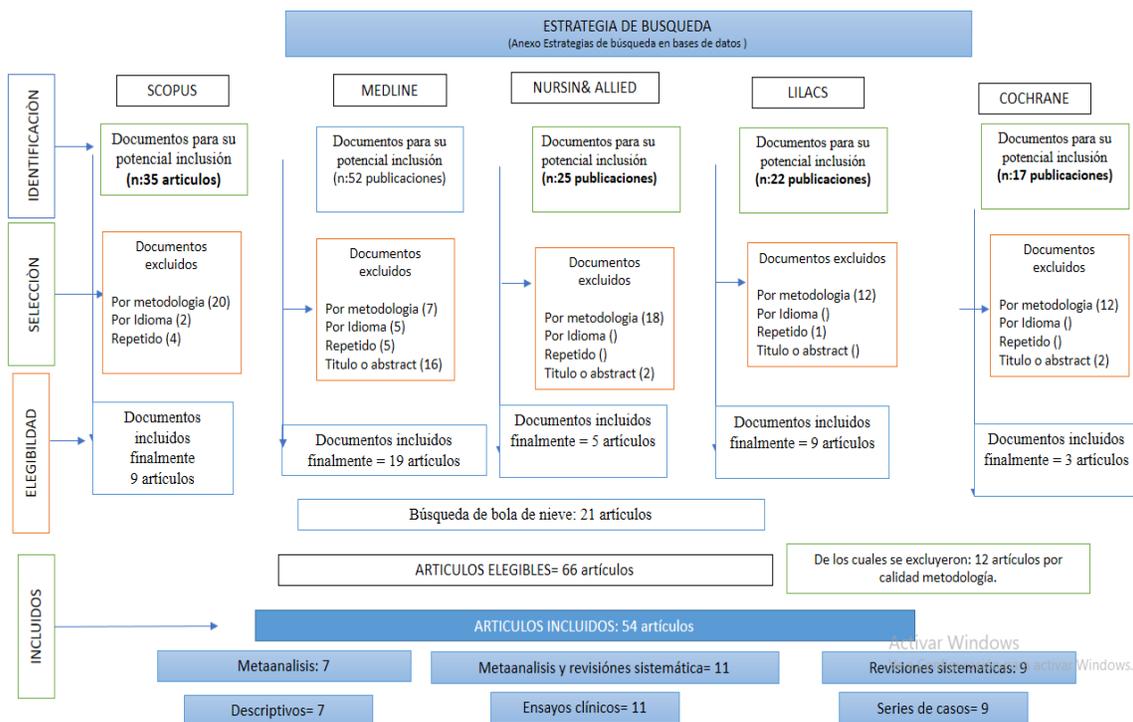


Figura 3. Diagrama del procedimiento de selección de Artículos.

Fuente: Autoría propia.

#### 9.4.2. Evaluación de la Calidad de los Artículos

Para la evaluación crítica de la calidad de los estudios incluidos en esta investigación se utilizaron las guías elaboradas por el grupo Critical Appraisal Skill Programme España – CASPe, gratuitas y disponibles en línea en <http://www.redcaspe.org/>; éstas son unas guías especializadas y validadas, creadas para la evaluación de los estudios de acuerdo con el tipo de diseño con preguntas metodológicas claves para determinar la calidad del estudio y la validez de sus resultados.

Cada guía CASPe, presenta dos “preguntas de eliminación” que corresponden a requisitos metodológicos básicos de cada diseño, si no se cumplen se excluye el estudio ya que sus resultados no son confiables porque carecen de validez interna (no aplicables a la población que participó en

el propio estudio); para el presente estudio si el artículo evaluado cumplía con los primeros criterios se continuaba con la evaluación del resto de los criterios para evaluar la validez de los resultados del estudio. De los 66 artículos elegibles se excluyeron 12 por preguntas de eliminación Caspe, al final se incluyeron 54 artículos en la presente revisión por consenso entre las investigadoras y un juez externo (Ver figura 3. Diagrama del procedimiento de selección de Artículos).

Para el análisis de la calidad de los estudios observacionales descriptivos /serie de casos se utilizó la guía de estudios observacionales en epidemiología publicado por Ciapponi (2010) quien lo adaptó de Berra S y Col.

#### **9.4.3. Registro de la información obtenida de los artículos.**

Se elaboraron las fichas descriptivas de los artículos incluidos para describir las características más relevantes de los estudios: título, autores, publicación, idioma, año y tipo de estudio, descripción del contenido con especial énfasis en características de los pacientes, número de participantes, criterios de selección/ inclusión y efectos adversos reportados, adicionalmente se realizaron las fichas analíticas por cada artículo con el instrumento utilizado para el juzgamiento crítico del artículo ya mencionado (Material complementario). La información de las fichas fue registrada en una matriz en Excel que permitió la sistematización y resumen de la información de los estudios incluidos en la presente investigación.

#### **9.4.4. Consideraciones Éticas**

De acuerdo con la Resolución 8430 del 1993 en la cual se establecen las normas científicas técnicas y administrativas para la investigación en salud la presente investigación, según el Artículo 11, se encuentra clasificada como: “Sin riesgo” ya que es un estudio que “emplea técnicas y métodos de

investigación documental retrospectivo en los que no se realiza ninguna intervención ni modificación intencionadas de las variables”. Así mismo la reglamentación que aplica para el presente estudio es la Ley 23 de 1982, “sobre derechos de autor”, la cual dispone “los autores de obras literarias, científicas y artísticas gozaran de protección para sus obras en la forma prescrita por la presente ley y en cuanto fuere compatible con ella por el derecho común”, como define su Artículo 1 (58). Se respetó la autoría de las producciones científicas como lo menciona el artículo 13 de la presente Ley: “deberá citar al autor y título de la obra originaria”, ya que el estudio de los artículos citados tiene como objeto “fines de enseñanza y de investigación científica”; el artículo 178 de esta Ley no justifica la solicitud de permisos explícitos de los autores de dichos artículos científicos, por tanto se aseguró el tratamiento de los documentos con el respeto de sus autores, que es fiel a los resultados encontrados y no fueron objeto de manipulación (58).

## 10. Resultados

### 10.1. Características de los artículos incluidos en la Revisión

Con relación al tipo de diseño de los 54 estudios incluidos los artículos se caracterizan así: Siete (7) metaanálisis, once (11) revisiones sistemáticas y metaanálisis, (9) revisiones sistemáticas de la literatura (RSL), once (8) ensayos clínicos fase III, dos (2) ensayo clínico fase IB, un (1) ensayo clínico fase II, siete (7) estudios descriptivos y nueve (9) reporte de casos/series de casos. (Tablas 1, 2 y 3).

Tabla 1. Metaanálisis y Revisiones Sistemáticas con metaanálisis incluidos en el estudio

No	Título	Autores	Base de Datos	Tipo de Estudio	Año
28	Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis.	Nishijima TF, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB.	Pubmed	Metaanálisis	2017
36	Incidence of Pneumonitis with Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials.	Kruger M et al	Pubmed	Revisión sistemática de literatura y metaanálisis	2017
47	Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis	Barroso-Sousa R et al	Pubmed	Revisión sistemática de literatura y metaanálisis	2018

29	Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature.	Pillai RN et al	Pubmed	Revisión sistemática de literatura.	2018
49	Immune-related musculoskeletal toxicities among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review.	Abdel-Rahman O et al	Pubmed	Revisión sistemática de literatura	2017
37	Immune-related ocular toxicities in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review.	Abdel-Rahman O et al	Pubmed	Revisión sistemática de literatura	2017
30	Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis.	Baxi S et al	Pubmed	Revisión sistemática de literatura y metaanálisis	2018
38	Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis.	Xu C et al	Pubmed	Revisión sistemática de literatura y metaanálisis en red	2018
53	Immune-related neurological toxicities among solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review.	Eltobgy M et al	Pubmed	Revisión sistemática de literatura	2017
42	Risk of dermatologic and mucosal adverse events associated with PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials.	Yang, Wenwei; Li, Shuquan; Yang, Qingrui.	LILACS	Metaanálisis	2019
39	Safety and Efficacy of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Treatment-Naive and Chemotherapy-Refractory Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer:	Khunger M et al	Pubmed	Revisión sistemática de literatura	2018

	A Systematic Review and Meta-Analysis.			y metaanálisis	
32	Safety and efficacy of atezolizumab in the treatment of cancers: a systematic review and pooled-analysis.	Tie Y et al	Pubmed	Revisión sistemática de literatura y metaanálisis	2019
54	Pointed Progress in Second-Line Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Rapidly Evolving Field of Checkpoint Inhibition.	Melosky B et al	Pubmed	Revisión sistemática de literatura	2016
50	Meta-Analysis of the Risk of Immune-Related Adverse Events with Anticytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4 and Antiprogrammed Death 1 Therapies	Komaki, Y et al	Scopus	Metaanálisis	2018
31	Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials.	Khan M et al	Pubmed	metaanálisis	2018
52	Risk of hematologic toxicities with programmed cell death-1 inhibitors in cancer patients: a meta-analysis of current studies	Vansteenkiste J et al	Pubmed	RSL y Meta-Análisis	2018
41	Risk of gastrointestinal complications in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis	Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M	Pubmed	Metaanálisis	2015
35	The incidence and relative risk of pulmonary toxicity in patients treated with anti-PD1/PD-L1 therapy for solid tumors: A meta-analysis of current studies	Ciccarese, C. et al	Scopus	Metaanálisis	2017

51	Molecular targeted therapy-related life-threatening toxicity in patients with malignancies. A systematic review of published cases	Assoun, Sandra et al	Nursing & Allied Health Database	Revisión sistemática de literatura	2019
34	Risk and incidence of fatal adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis	Jiang, Yi et al	Nursing & Allied Health Database	Revisión sistemática y Metaanálisis	2019
43	Risk of fatigue in cancer patients treated with anti-programmed cell death-1/anti programmed cell death ligand-1 agents: A systematic review and meta-analysis	Santoni, M et al	Scopus	Revisión sistemática de literatura y metaanálisis	2018
33	A network meta-analysis of the risk of immune-related renal toxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors.	Abdel-Rahman, Omar; Fouad, Mona.	LILACS	Metaanálisis en red	2016
44	Treatment-related Death in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis	Abdel-Rahman, O et al	Scopus	Revisión sistemática de literatura y metaanálisis	2017
48	Diagnosis of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: A systematic review	Richeek Pradhan, Amit Nautiyal y Sonal Singh	Pubmed	Revisión Sistemática	2019
45	Systematic Gastrointestinal adverse events with combination of checkpoint inhibitors in advanced melanoma	Mearns ES, Bell JA, Galaznik A, Puglielli SM, Cichewicz AB, et al.	Pubmed	Revisión Sistemática	2018
46	Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors—a systematic review	Anisha Daxini1 & Keri Cronin2	Pubmed	Revisión Sistemática	2018

		& Antoine G. Sreih			
40	Comparative efficacy and safety of licensed treatments for previously treated non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis.	Armoiry X et al	PubMed	Revisión sistemática de literatura y metaanálisis en red	2018

Fuente: Datos y autoría propia.

Tabla 2. Ensayos Clínicos (ECA)

No	Título	Autores	Base de Datos	Tipo de estudio	Año
11	Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer.	Schmid P	Pubmed	Ensayo clínico controlado fase 3	2018
6	Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial.	Powles T et al	Pubmed	Ensayo Clínico Controlado fase 3	2018
24	Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial.	Rini BI, Powles T	Pubmed	Ensayo clínico controlado fase 3	2019
7	Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced	Weber, Jeffrey S et al	LILACS	Ensayo clínico	2015

	melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial.			controlado fase 3	
20	Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006)	Schachter J et al	Cochrane Database Systematic reviews	Ensayo clínico controlado aleatorizado abierto fase III	2017
26	Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial.	Rittmeyer A et al	Pubmed	Ensayo clínico controlado aleatorizado fase 3	2017
10	Safety and anti-tumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal	PA Ott, SA Piha-Paul, P. Munster, M. J. Pishvaian, E. MJ et al.	Pubmed	Ensayo de fase Ib	2017
9	Assessment of the Safety of Pembrolizumab in Patients with HIV and Advanced Cancer—A Phase 1 Study	Thomas S. Uldrick	Pubmed	Ensayo de fase I	2019
12	First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non–Small-Cell Lung Cancer	D.P. Carbone, M. Reck	Pubmed	Ensayo clínico controlado fase 3	2017
27	Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study	Corey J Langer	Pubmed	Una cohorte aleatorizada de fase 2 del estudio abierto	2016

8	Nivolumab versus Docetaxel in a population of predominantly Chinese patients with advanced CPCNP previously treated: randomized phase III clinical trial CheckMate 078.	yilong Wu	Pubmed	ensayo clínico fase 3	2019
---	---	-----------	--------	-----------------------	------

Fuente: Datos y autoría propia.

Tabla 3. Reporte de casos/Series de casos, estudios observacionales prospectivos y revisiones de temas incluidos en el estudio.

No.	Título	Autores	Base de Datos	Tipo de estudio	Año
13	Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study.	Delanoy N et al	Pubmed	Estudio observacional descriptivo	2019
1	Adverse Event Profiles of Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Monoclonal Antibodies Alone or in Combination: Analysis of Spontaneous Reports Submitted to FAERS.	Ji, Huan-Huan et al	LILACS	Estudio Observacional	2019
14	Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer.	Osorio JC	Cochrane Database Systematic reviews	Estudio observacional descriptivo	2017
15	Toxicities with Immune Checkpoint Inhibitors: Emerging Priorities from Disproportionality Analysis	Raschi E et al	Nursing & Allied Health Database	Estudio Observacional descriptivo	2019

	of the FDA Adverse Event Reporting System				
25	Immune checkpoint blockade toxicity among patients with cáncer presenting to the emergency department	Peyrony, O et al	Scopus	Estudio observacional descriptivo	2019
16	Ipilimumab and early signs of pulmonary toxicity in patients with metastatic melanoma: a prospective observational study		Pubmed	Estudio Observacional prospectivo	2017
23	Safety and efficacy of anti-PD-1 in patients with baseline cardiac, renal, or hepatic dysfunction	Kanz BA, and col.	Pubmed	Descriptivo	2016
2	Development of Bell's Palsy After Treatment with Ipilimumab and Nivolumab for Metastatic Melanoma: A Case Report.	Zecchini, Julia M	LILACS	Estudio Observacional (Reporte de caso)	2018
17	Management of Immune-mediated Cytopenias in the Era of Cancer Immunotherapy: A Report of 4 Cases.	Sun, Yamin et al	LILACS	Estudio Observacional (Serie de casos)	2018
22	Sarcoidosis Following Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapy for Metastatic Melanoma.	Reddy, Swathi B et al	LILACS	Estudio Observacional (Serie de casos)	2017
3	Two Cases of Sinusitis Induced by Immune Checkpoint Inhibition.	Dein, Eric et al	LILACS	Estudio Observacional (Serie de casos)	2017
18	Interstitial nephritis in melanoma patients secondary to PD-1 checkpoint inhibitor.	Escandón, Julia	LILACS	Estudio Observacional (Serie de casos)	2017

4	Acute interstitial nephritis related to immune checkpoint inhibitors	Belliere, Julie et al	Nursing & Allied Health Database	Serie de casos	2016
19	Collateral Damage: Insulin-Dependent Diabetes Induced with Checkpoint Inhibitors	Angeliki M. Stamatouli, et al,	Pubmed	Serie de casos	2018
21	Challenging Cases: Management of Immune-Related Toxicity	Weber JS1.	Pubmed	Serie de casos	2018
5	Complete ophthalmoplegia in Ipilimumab and Nivolumab combination treatment for metastatic melanoma.	Alnabulsi R, Hussain A, DeAngelis D	Pubmed	reporte de caso	2018

Fuente. Datos y autoría propia.

Como se puede apreciar en la Tabla 4 los diseños predominantes son el metaanálisis y la revisión sistemática de la literatura con 20.3% y de las cinco bases de datos consultadas el 62.9% de los artículos pertenecen a Pubmed, seguida de LILACS, Scopus Cochrane, y Nursing & Allied con un 16.6%, 9.2%, 9.2% y 7.4%, respectivamente. El año con más publicaciones en la presente investigación es el 2018 con un 35.18%, lo que coincide ciertamente con uno de los años con mayor producción científica en este tema y el año en el que Tasuko Honjom y James Allison fueron galardonados con el premio nobel de medicina por su descubrimiento de la terapia de inhibición inmune negativa en el tratamiento contra el cáncer (59).

Tabla 4. Distribución de estudios incluidos por tipo de diseño.

NOMBRE DEL DISEÑO	DISTRIBUCION		AÑO DE PUBLICACION						BASES DE DATOS				
	CANTIDAD	PORCENTAJE	2014	2015	2016	2017	2018	2019	PUBMED	N&A	SCOPUS	Cochrane	LILACS
METAANALISIS	7	12.96%	0	1	1	2	2	1	3	0	2	0	2
REVISION SISTEMATICA Y METANALISIS	11	20.37%	0	0	0	2	7	2	8	1	2	0	0
REVISIONES SISTEMATICAS	9	16.67%	0	0	1	3	3	2	8	1	0	0	0
ENSAYOS CLINICOS FASE I	2	4%	0	0	0	1	0	1	2	0	0	0	0
ENSAYO CLINICO FASE II	1	1.85%	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
ENSAYO CLINICO FASE III	8	14.81%	0	1	0	3	2	2	6	0	0	1	1
DESCRIPTIVOS	7	12.96%	0	0	1	2	0	4	3	1	1	1	1
REPORTE DE CASOS	9	16.67%	0	0	1	3	5	0	3	1	0	0	5
total	54	100,00%	0	2	5	16	19	13	34	4	5	2	9
			0	3.7%	9.25%	29.6%	35.18%	22.22%	62.9%	7.4%	9.2%	9.2%	16.6%

Fuente: Datos y autoría propia.

Llama la atención que, a pesar de ser un tema recientemente investigado y con gran variedad de aprobaciones aun en curso, existen considerables estudios de tipo metaanálisis y es por esto por lo que hacen parte importante de la presente investigación. En el análisis de la calidad metodológica de dichos estudios se pudo encontrar que todos ellos se realizaron sobre un tema claramente definido, los artículos incluidos eran pertinentes e importantes y, en la mayoría, la combinación de los resultados individuales fue razonable para obtener un resultado global que se presentó haciendo uso del diagrama de bosque para exponer los resultados de manera clara y sintetizada; finalmente 18 revisiones llegaron a metaanálisis de los resultados.

Vale la pena mencionar que, dado el amplio enfoque y la heterogeneidad de los estudios incluidos en las revisiones con respecto a los tipos de intervenciones, comportamientos específicos, factores contextuales y otros factores de investigación, todos calcularon la heterogeneidad la cual en la mayoría de los casos fue determinada como alta.

La lectura crítica de estos estudios a partir de la guía CASPe permitió concluir que los estudios de revisión sistemática y metaanálisis seleccionados para la presente revisión cumplieron con los criterios de calidad (Ver Tabla 5 Resultados de la evaluación de calidad CASPE de los artículos de Revisión y metaanálisis.)





37	x				x	x		x		x		x		x		x		x	
38	x			x		x		x		x		x		x		x		x	
39	x			x		x		x		x		x		x		x		x	
40	x			x		x		x		x		x		x		x		x	
41	x			x		x		x		x		x		x		x		x	
42	x			x		x		x		x		x		x		x		x	
44	x			x		x		x		x		x		x		x		x	
43	x			x		x		x		x		x		x		x		x	

Fuente. Datos y autoría propios.

Abreviaturas: S: Si, N: No. NS: No sabe. NA: No aplica Ni: No informa

En cuanto a los objetivos planteados en los estudios secundarios se encontró que las revisiones y metaanálisis se centraron en evaluación de seguridad (6 artículos), eficacia (1 de artículo), efectos fatales (1 artículo), características de los efectos secundarios (5 artículos), comparación de eficacia y seguridad (3 artículos), comparación de eficacia y tolerabilidad (1 artículo), identificación de efectos secundarios (7 de artículos) incidencia de efectos secundarios (5 artículos), sobrevida global (2 de artículos), sobrevida libre de progresión (2 de artículos), riesgo de efecto adverso (2 artículos) y, finalmente, comparaciones tratamiento con inhibidores de punto de control inmunitario en comparación con quimioterapia citotóxica, terapias Target o incluso en comparación con otro inhibidor de punto de control inmunitario (5 artículos). En general podremos decir que se planteaban la determinación de riesgos de efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario, la incidencia de los efectos secundarios inmunomediados por sistemas, el perfil de toxicidad y la comparación de la incidencia de efectos adversos con las terapias citotóxicas convencionales (Anexo 7).

En una gran proporción las revisiones sistemáticas incluyeron estudios primarios tipo ensayos clínicos que fueron utilizados en más de una revisión del presente estudio, esto posiblemente explicado por el poco tiempo que se lleva estudiando esta novedosa terapia y el número limitado de ensayos clínicos de calidad que resultan aptos para ser incluidos en las revisiones sistemáticas y metaanálisis. No se identificaron revisiones sistemáticas donde se abordara explícitamente el tema de rentabilidad o costo beneficio del uso de inhibidores de punto de control inmunitario y aunque no fue el objetivo primario de la mayoría de las revisiones, todas estas incluyeron la identificación de efectos adversos y/o los criterios comunes de identificación de efecto adverso, aunque no todos incluyeron su clasificación por sistema ya que en su mayoría integraron la

clasificación de este modo: clasificación general: “todos los grados” y efectos graves: “grado de 3 a 4”. Las intervenciones se clasificaron con frecuencia de manera diferente en las revisiones sistemáticas, en su mayoría la intervención más estudiada fue el de Nivolumab + ipilimumab en melanoma metastásico (50,52) seguido de la comparación de los agentes estudiados y quimioterapia, en su mayoría comparando agentes de tipo taxol y/o platinos por ser esta la estrategia de tratamiento Gold standar para cáncer de pulmón de células no pequeñas, patología que más se estudió en los artículos mencionados.

Las revisiones sistemáticas tienen en común la inclusión de la gráfica de selección de estudios de acuerdo a los criterios de selección, los estudios incluidos en la revisión (28,31,32,33,34,35) reportan el uso de una herramienta o estrategia para valorar los sesgos, como fueron: herramienta Cochrane (31,31,32,34) y graficas de embudo, las pruebas de Begg y Egger (28,34), también se identificó que no se describen o informan adecuadamente los criterios utilizados para evaluar la validez, en dos de ellos mencionaron la utilización de herramienta de publicación PRISMA (33).

En cuanto a la caracterización de la población de los estudios de revisiones se evaluó principalmente cáncer de pulmón con (10 estudios ) seguido de melanoma (9 artículos) y carcinoma de células renales (5 artículos), cáncer urotelial (1 articulo), cáncer de mama metastásico, cáncer de vejiga, cáncer de próstata y cáncer escamocelular de cabeza y cuello, estos últimos con (1 articulo); la edad reportada en promedio esta entre los 58 a los 63 años y se reportó mayor utilización en este tipo de inmunoterapia en hombres (9 artículos), aunque vale la pena rescatar que en su mayoría no se reportó este ítem (Anexo 7. Características de las revisiones y metaanálisis).

Los ensayos clínicos incluidos corresponden al 20.3%, muchos de los cuales han servido para la aprobación de la inmunoterapia en el mundo.

El análisis la calidad de estos estudios a partir de la guía de lectura crítica permitió concluir que, por su calidad metodológica, sus resultados eran válidos a pesar de las dificultades en la información del seguimiento a los pacientes hasta el final del estudio y de los obstáculos para el adecuado cegamiento de los participantes e investigadores. Los ensayos clínicos han mostrado grandes beneficios en el tratamiento oncológico por tanto los beneficios justificaron los riesgos y los costos de estas investigaciones (Ver Tabla 6. Resultados de la evaluación de calidad CASPE de los artículos de Ensayos Clínicos).

Tabla 6. Resultados de la evaluación de calidad CASPE de los artículos de Ensayos Clínicos

ARTICULO	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?			¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?			¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?			¿Se mantuvo el cegamiento a:			¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?			¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?			¿Es muy grande el efecto del tratamiento?			¿Cuál es la precisión de este efecto?			¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?			¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?			¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?			
	Si	No	No se	Si	No	No se	Si	No	No se	Si	No	No se	Si	No	No se	Si	No	No se	Si	No	No se	Si	No	No se	Si	No	No se	Si	No	No se	Si	No	No se	
6	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			
7	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			
8	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			
9	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			
10	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			
24	X			X			x			x			x			x			x			x			x			x			x			
26	X			X			x					X	x			x			x			x			x			x			x			
27	X			X			x				x			x			x			x			x			x			x			x		
11	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			
12	X			X			x			x			x			x			x			x			x			x			x			
20	X			X			x			x			x			x			x			x			x			x			x			

Fuente. Datos y autoría propia.

Los estudios descriptivos a pesar de estar ubicados en el nivel más bajo de la pirámide de la evidencia científica contribuyen a identificar la existencia de una relación, aunque no permiten establecer una relación causal y las series de casos, principalmente, permiten exponer experiencias clínicas reales que incentivan a realizar posteriores investigaciones para comprobar hipótesis. El 16.6% de los artículos revisados corresponden a series de casos los cuales, profundizados a partir de la ficha analítica propuesta por Ciapponi “Guía de lectura crítica de estudios observacionales”, facilitaron identificar la calidad interna informada como adecuada; por el contrario, al ser estudios no extrapolables la validez externa fue informada como de baja calidad. Este tipo de estudio que aporta las experiencias clínicas fue de gran utilidad y aportó importante información para la presente investigación. (Ver Tabla 7. Evaluación de estudios epidemiológicos transversales).

Tabla 7. Evaluación de estudios epidemiológicos transversales

# DEL ARTICULO	VALIDEZ INTERNA			VALIDEZ EXTERNA			EVALUACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD		
	ALTA	MEDIA	BAJA	ALTA	MEDIA	BAJA	ALTA	MEDIA	BAJA
1			X			X			X
2		X			X				X
3.		X				X			X
4		X				X			X
5		X			X				X
25		X			X				X
21			X			X			X
23		X				X		X	
22			X			X			X
13	X			X			X		
16		X			X			X	
14		X			X			X	
15		X			X			X	
17		X			X			X	
18	X			X				X	
19		X			X			X	

Fuente. Datos y autoría propia.

En los artículos correspondientes a estudios primarios incluidos en la presente investigación los objetivos principales de análisis correspondían a valorar conjuntamente eficacia y seguridad de los medicamentos PDL1, PD1 o anti CTLA4 y establecer una relación eficacia-toxicidad decisiva para el registro y aprobación de estos medicamentos en los diferentes diagnósticos oncológicos, coincidente con el objetivo de los ensayos clínicos fase 3, además de la sobrevida libre de progresión (SLP) y la sobrevida global (SG) (Anexo. 21, 22 y 23)

Con relación al inhibidor de punto de control más estudiado se encontró el nivolumab con 20 referencias en los estudios de metaanálisis y revisiones, seguido por atezolizumab con 19 referencias, pembrolizumab con 15, ipilimumab 10 y otros con 4 menciones (durvalumab, tremelimumab) (Anexo 5. Tipo de Inhibidores de punto de control inmunitario usado en el estudio y dosis usada).

Los estudios reportaron intervenciones con dosis muy parecidas entre todos, de la siguiente manera: 14 artículos reportaron la dosis estudiada de ipilimumab de los cuales 10 usaron la dosis de 3mg x kg cada 3 semanas, y 6 estudios usaron la dosis de 10mg/kg cada 3 semanas. Por su parte para nivolumab 26 artículos reportaron la dosis utilizada: 18 estudios describieron 3mg/kg cada 2 semanas, 4 artículos reportaron la utilización de 10mg/kg cada 3 semanas y 4 estudios reportaron la dosis de 1 mg/kg cada 3 semanas, cuando se usó en terapia combinadas con ipilimumab (Anexo 5. Tipo de Inhibidores de punto de control inmunitario y dosis usada).

Pembrolizumab fue el Inhibidor de punto de Control inmunitario que más reportó la dosis usada, en su mayoría fue de 2 mg/kg descrita como dosis baja (low dosis) o 10mg/kg descrita como dosis alta (high dosis), 7 artículos refirieron una dosis de 200 mg cuando fue en combinación con

quimioterapia citotóxica tipo docetaxel y sólo un artículo reportó una dosis de 250 mg. En cuanto a Atezolizumab sólo 12 artículos reportaron la dosis utilizada, de los cuales 11 usaron 1200 mg cada 3 semanas y un sólo artículo uso 15 mg/kg. A diferencia de otros medicamentos el atezolizumab no varió la dosis cuando se realizó el tratamiento en combinación en un caso con bevasizumab y en otro con docetaxel (Anexo 5. Tipo de Inhibidores de punto de control inmunitario y dosis usada).

Aunque no es objetivo de la presente investigación presentar datos sobre los inhibidores de punto de control diferentes a los antes mencionados, es preciso decir que 3 artículos reportaron el uso de tremelimumab a dosis de 10mg/kg cada 90 días y se reportó el uso de durvalumab en tres (3) artículos, pero sin definir una dosis específica.

Como parte de la actual revisión se consideró importante describir las limitaciones informadas por los estudios seleccionados y su rigurosidad metodológica ya que dichos estudios posibilitarán mejores intervenciones a futuro. Es así como 27 artículos informaron limitaciones (Anexo 6. Limitaciones informadas en los estudios), principalmente de superposición de las definiciones de CTCAE, con lo cual se impedía comprender las tasas reales de efectos adversos específicos (31). De igual manera, encontramos que al ser un campo desconocido para el personal tanto médico como de enfermería, la no notificación de efectos adversos fue consecuencia no solo de la ausencia de efectos sino también de la no medición del resultado. Otras limitaciones identificadas comprendieron la heterogeneidad de los ensayos clínicos al momento de hacer el reporte de los resultados en los metaanálisis revisados, así mismo como de las limitaciones en cuanto al diseño de algunos de los ensayos clínicos individuales seleccionados en los metaanálisis. (28), igualmente otra limitación clara fue que algunos ensayos clínicos se usaron criterios de exclusión en los que

no se tomaron en cuenta a los pacientes con disfunciones orgánicas preexistentes (por uso de otras estrategias de tratamiento) o debido a la patología oncológica, siendo así probable que la incidencia real de toxicidades en pacientes con disfunción orgánica y/o con un estado funcional deteriorado sea mayor en la práctica clínica (32).

En la presente revisión se incluyeron 7 artículos descriptivos (Anexo 23. Descripción de estudios descriptivos) en los que el objetivo primordial fue detectar efectos adversos de inhibidores de punto de control inmunitario, dos de estos artículos usaron los reportes realizados en la base de datos del Sistema de Informes de efectos adversos (FAERS) (1) de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), uno describiendo los hallazgos y el otro comparo dichos reportes con lo descrito en la literatura (15). Las características de la población de estos 7 artículos son muy similares a las vistas en las revisiones y metaanálisis anteriormente descritas, donde la edad estuvo entre los 65 a 69 años (23) (13) (16), cuatro estudios incluyeron resultados en melanoma, cinco en carcinoma de pulmón de células no pequeñas, tres en carcinoma renal y el mismo número de estudios para carcinoma de vejiga. Para los estudios descriptivos fue de mayor relevancia el estudio de los inhibidores de punto de control de tipo PD1/PDL1 ya que los 7 artículos incluyeron este tipo de agentes monoclonales, por su parte los antiCTLA4 sólo se incluyeron en tres de los estudios descriptivos incluidos en la presente revisión (Anexo 23. Descripción de estudios descriptivos).

El reporte de casos en la producción científica corresponde a la más baja evidencia, sin embargo, muchos de los estudios más robustos nacen de una necesidad de conocimiento impulsado por un caso clínico. Es por tal motivo que se incluyeron 9 artículos de este tipo dentro de la revisión, cuatro de ellos describieron casos clínicos que se presentaron en pacientes con patología de melanoma metastásico, tres casos con cáncer de pulmón no microcítico y un caso para cáncer renal

y cáncer de próstata, respectivamente. La mediana de edad fue de 59 años (35 a 68 años), el tiempo de aparición de los síntomas descritos varió drásticamente reportando desde 4 días posterior a la infusión (2) hasta 20 semanas después (19), los reportes realizados de efectos adversos en los diferentes casos pertenecían al sistema neurológico, sistema respiratorio, nefrológico, metabólico y un reporte para gastroenterológico, hematológico y oftálmico, respectivamente. (Anexo 22. Descripción de estudios de series de casos).

## **10.2. Efectos Adversos por Sistemas Fisiológicos**

### **10.2.1 Efectos adversos pulmonares.**

Las toxicidades pulmonares fueron reportadas en 19 de los 54 artículos incluidos en la revisión, de los cuales ocho corresponden a revisiones sistemáticas y/o metaanálisis, la neumonitis fue el efecto adverso más frecuente y se reportó en 12 de estos estudios (Números 1, 9, 15, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 36, 39 y 51).

La incidencia de neumonitis fue mayor en pacientes que recibieron tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario anti-PD1 / PD-L1 comparado con los que recibieron quimioterapia, considerando que los pacientes que reciben inhibidores tienen entre una y cinco veces más probabilidad de presentar neumonitis que los que reciben quimioterapia (89). Entre estas terapias los antiPD1 tienen una incidencia más alta de neumonitis en cualquier grado, incluidos los grados 3 y 4, que los inhibidores PD-L1. (70) (128).

Y aunque los efectos adversos respiratorios para PDL-1 se reportan como más bajos entre los IPCi, al compararlos con quimioterapia continúan siendo superiores incluso en pacientes con tratamiento

previo (71). Rittmeyer et al., en su ensayo clínico de Atezolizumab (anti-PDL1) versus docetaxel en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico previamente tratado reportaron mayores efectos adversos respiratorios en cualquier grado en el grupo de atezolizumab con tos, 414 casos (23,2%), disnea, 118 (19,4%) vs el grupo docetaxel; con respecto al grado 3-4 el comportamiento se mantuvo, siendo mayor para atezolizumab en proporción para todos los eventos respiratorios (71).

La toxicidad pulmonar es el efecto adverso fatal más común relacionado con los inhibidores de CTLA4 y PD-1 siendo la neumonitis relacionada con inhibidores de PD1 la que tienen mayor riesgo de comprometer la vida del paciente (76) y en pacientes sin tratamiento previo (70).

Huan-huan Ji (66) hace referencia a una mayor incidencia de neumonitis, con grados 3-4, y muertes en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas al compararlos con pacientes con melanoma, el investigador atribuye esto al hecho de que son más propensos a efectos de toxicidad pulmonar ya que una buena proporción de estos pacientes estuvieron sometidos a exposición al tabaquismo y patologías relacionadas, como el EPOC (66).

Vale la pena mencionar dos casos de sinusitis inducida por la inhibición del punto de control inmunitario, lo que plantea la hipótesis de que estos síndromes no se deben siempre a respuestas autoinmunes específicas y pueden estar relacionados con los efectos inflamatorios posteriores de la activación de las células T, es decir "autoinflamatorios" en lugar de autoinmunes como todos los efectos anteriormente descritos, lo que nos muestra que existen muchas otras formas de la producción de efectos secundarios relacionados con los inhibidores de punto de control inmunitario Dein et al. (72).

### **11.2.2 Efectos adversos dermatológicos.**

El sistema dermatológico es uno de los que más reporta efectos adversos por los inhibidores de punto de control inmunitario, esto se confirmó en 14 artículos de los 54 incluidos que reportaron algún tipo de efecto (Tabla 11. Efectos Adversos Dermatológicos); De los cuales 8 (28,29,30, 31, 32,38,42, 51), éstos corresponden a revisiones sistemáticas y/o metaanálisis donde resumen que las toxicidades dermatológicas relacionadas que más prevalecen son el prurito, erupciones en piel y el vitíligo.

Los estudios revisados coinciden en afirmar que los efectos adversos en piel (la erupción maculopapular (rash) y el prurito) se presentan más frecuentemente en cualquier grado comparados con los grados 3- 5 y comparados con otros efectos secundarios como el vitíligo, la piel seca, el edema o la estomatitis, así mismo son más reportados en pacientes con melanoma, posiblemente por ser una patología en piel donde su identificación y seguimiento se centra en la valoración de este sistema; Huan-huan, Ji (66) encontró una frecuencia general estimada de 34-42% asociado con nivolumab, 44-59% con ipilimumab y 59-72% con nivolumab en combinación con ipilimumab. Sin embargo, los efectos adversos dermatológicos son generalmente leves y los severos (grado  $\geq$  3) son raros ocurriendo en menos del 2% de los pacientes tratados con monoterapia con anti-PD-1 o ipilimumab y en el 3-5% de los pacientes tratados con la combinación de nivolumab más ipilimumab, de estos el medicamento que mayor efecto adverso dermatológico produce es el anti CTLA-4 comparado con los PD1- PDL1 (69), (66).

Yang et al., (65) al evaluar el rash en todos los grados, comparando PD1- PDL1 versus quimioterapia, reportó un RR de 1.84 IC 95% (1.47 a 2.3), una incidencia menor de rash en grados  $>3$  y con atezolizumab comparada con nivolumab y pembrolizumab.

El prurito en todos los grados fue la toxicidad que más se presentó y fue mayor con pembrolizumab (65), la incidencia de vitíligo se mostró como significativo en todos los grados y se identificó que dentro de los PD1/PDL1 el pembrolizumab reporto 7.5% con IC 95% (4- 14.1) y con el nivolumab 8.3% con IC 95% (5.7 a 12.1) y el reporte con terapia combinada con un total de 8.1% con IC 95% (6.1- 10.7) (65).

Kanz y col., (145), encontraron que el rash, el prurito y el vitíligo eran los efectos adversos dermatológicos más frecuentes en la población estudiada, llama la atención que los pacientes con disfunción orgánica basal representan una población que puede ser más susceptible a los efectos adversos y que comúnmente son excluidas de los ensayos clínicos pacientes con otras patologías oncológicas (gastrointestinal, carcinoma urotelial, cáncer de pulmón no microcítico) y otras patologías basales como disfunción cardíaca, renal, hepática basal y en pacientes con diagnóstico de VIH y cáncer avanzado también fueron reportados efectos adversos, Uldrick (68).

La probabilidad de desarrollo de estas toxicidades aumenta con la terapia combinada de CTLA-4 (ipilimumab) con PD-1/PD-L1 (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab). La mayor parte de los efectos adversos inmunomediados dermatológicos son leves y se pueden ver en los tres primeros meses o incluso al inicio de la terapia en las primera semanas posteriores a la infusión (66), (64).

### **11.2.3 Efectos adversos gastrointestinales.**

En cuanto a la toxicidad gastrointestinal, del total de artículos de la presente revisión se encontraron 25 que mencionaron efectos de este tipo (Tabla 13 Efectos adversos Gástricos) y de estos 12 son revisiones sistemáticas y/o metaanálisis (30,31,28, 34, 29,32, 50, 51, 45, ,38, 41, 44), los efectos adversos más reportados fueron: colitis, diarrea, en algunos casos vómito y náuseas.

Los efectos adversos gastrointestinales relacionados con el sistema inmune son esperables después de la 6–7 semanas y pueden ser lo suficientemente graves como para causar la muerte debido a la perforación intestinal (62).

Jiang Yi y colaboradores (76) afirman que los eventos adversos fatales gastrointestinales tienen 2.5 más riesgo con el uso de inhibidores de CTLA-4 y en dosis de 10 mg/Kg en comparación con la dosis de 3 mg/kg y con el uso de PD1/PDL1 en donde la toxicidad fatal no se reportó; la causa de muerte por toxicidad gastrointestinal es a menudo la perforación inducida por colitis, hallazgo que coincide con lo encontrado por Rahman A, et al (148). Así mismo Assoun et al (78), en su estudio de eventos adversos potencialmente mortales que conducen a una admisión en la UCI después de una terapia anticancerígena dirigida en pacientes con tumores sólidos, informó que los irAEs notificados con más frecuencia fueron colitis perforada o enterocolitis, igualmente la colitis fue reportada en 14 estudios de los cuales 10 corresponden a estudios integrativos.

Un metaanálisis Rahman (81), que evaluó el riesgo de complicaciones gastrointestinales reportó efectos adversos generales del 11 al 51% en los estudios incluidos, vómitos del 3-32% y colitis del 1-16%, además, evaluaron el riesgo relativo para todos los grados. El mayor riesgo fue para colitis de 10.35 (IC 95%: 5,78–18,53;  $p < 0,00001$ ), seguido por diarrea de 1,64 (IC 95%: 1,19-2,26;  $p = 0.002$ ) y en último lugar, vómito 0.72 (IC 95%: 0.49–1.07;  $p = 0.1$ ). Para los de alto grado continúa siendo en el mismo orden para los pacientes tratados con ipilimumab, nivolumab y tremelimumab,

el RR de colitis fue del 15,81 (IC 95%: 6,34–39,42;  $p < 0.00001$ ), diarrea 4.46 (IC 95%: 1.46-13.57;  $p = 0.008$ , y vómitos 0.98 (95% IC: 0,56–1,73;  $p = 0,95$ ), (81).

Mearns et al (93) encontraron que, si bien la colitis relacionada con el tratamiento fue poco frecuente, tanto la colitis de cualquier grado como la de grado 3-4 relacionada con el tratamiento, ocurrieron con menor frecuencia con la monoterapia y con nivolumab, en comparación con la colitis grados 3-4 grave cuando el tratamiento combinó ipilimumab más nivolumab o fue con monoterapia de ipilimumab (93).

Para diarrea la incidencia relacionada en monoterapia con nivolumab fue menor (19,2%) que la terapia combinada nivolumab- ipilimumab (34,0–45,0%) y que la monoterapia con ipilimumab (33,1–35,0%); para grado 3–4 en pacientes tratados con ipilimumab más nivolumab fue baja. Otro de los síntomas reportados fueron las náuseas para cualquier grado, fue mayor con la terapia de combinación (21.0–25.9%) que con la monoterapia con ipilimumab (16.1–20.0%) y la incidencia más baja fue con nivolumab en monoterapia (13,1%) (93).

Los efectos adversos gastrointestinales como las náuseas y el vómito fueron reportados menos frecuentemente y con una notable disminución cuando se comparó la inmunoterapia con la quimioterapia (91) (138) (85).

#### **11.2.4 Efectos adversos mediados por la inmunidad.**

De total de artículos de la presente revisión se encontraron 18 estudios que mencionaron este tipo de efectos (Tabla 22. Efectos adversos inmunomediados N. 30, 31, 28, 29, 32, 46, 25, 6, 7, 8, 9, 10, 26, 27, 12, 38, 43, 15).

La fatiga es un efecto secundario frecuente en pacientes tratados con inhibidores de puntos de control, aunque la fatiga y astenia fueron inferiores con los IPCi al ser comparados con quimioterapia, continuó siendo la toxicidad más común reportada. Los datos obtenidos de los artículos son variados, en el ensayo clínico KEYNOTE 021 (74), que comparó pembrolizumab con quimioterapia (carboplatino/premetexed), la fatiga fue uno de los efectos adversos inmunomediados más reportados, con una incidencia de 61% en todos los grados versus 41% con quimioterapia. Por su parte, el ensayo clínico AOK (71), que comparó atezolizumab con docetaxel, encontró que hubo mayor incidencia de fatiga en el brazo de quimioterapia 26.8% frente a 35.5%. Finalmente, Pillai (63) describe en su revisión sistemática una presentación de fatiga tanto para los pacientes en quimioterapia como para aquellos que recibieron inmunoterapia, una proporción relativamente parecida en todos los grados, (10% vs 25%).

Si bien la fatiga es el efecto más prevalente en estos estudios no es frecuentemente reportada, lo cual genera la duda respecto a su etiología, ya que puede estar asociada a los IPCi o a liberación de citoquinas al inicio del tratamiento (86).

### **11.2.5 Efectos adversos endocrinos.**

Las endocrinopatías relacionadas con el uso de inhibidores de punto de control inmunológico se presentan especialmente a nivel de la hipófisis, tiroides y páncreas, y fueron reportadas en 20 artículos (Tabla 16. Efectos adversos endocrinológicos) de los cuales 9 (Artículo: 28, 29, 30, 31, 32, ,38, 39, 48, y 51) corresponden a revisiones sistemáticas y/o metaanálisis.

Estos estudios coinciden en que los efectos adversos endocrinos más frecuentes son el hipotiroidismo, el hipertiroidismo y la hipofisitis en pacientes que recibieron tratamiento con

inhibidor de punto de control inmunitario y tienen mayor riesgo de presentarlos comparados con los que recibieron quimioterapia, placebo u otras terapias.

La disfunción tiroidea se asoció más estrechamente con el uso de anti-PD-1, mientras que la hipofisitis y la insuficiencia suprarrenal se asociaron más estrechamente con el anti-CTLA-4; Barroso et al., (127) demostraron una ocurrencia de toxicidad endocrina de aproximadamente el 10 % siendo mayor con terapia combinada en comparación con la monoterapia y entre los inhibidores de PD-1 en comparación con los inhibidores de PD-L1, no obstante, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Así mismo Barroso et al (127), reportaron una incidencia de hipofisitis del 6,4 % en terapia combinada, el 3,2 % con ipilimumab, finalmente el 0,4 % con anti-PD1 y menos del 1% con los anticuerpos anti-PD-L1; la hipofisitis se produjo con mayor frecuencia con ipilimumab en monoterapia o en terapia combinada.

Baxi (60), en el estudio de varios regímenes de tratamiento con inhibidores de punto de control inmunológico entre sí versus quimioterapia, refiere que con el tratamiento con PD-1/PD-L1 fue superior la presencia de hipotiroidismo (OR (IC95%) 6.92 (3.25 a 14.75)) (60), lo mismo concluyeron los estudios de Pillai (63), Nishijima (62), Schmid P (136); al hacer esta misma comparación de los tipos de medicamentos se evidencio que el efecto adverso inmunomediado más común fue el hipotiroidismo para ambos grupos, con el atezolizumab se reportó una incidencia de 1.1%, el pembrolizumab 7.6% y nivolumab el 5.9%. Vale la pena resaltar que para los grados 3-5 (graves), para los 3 medicamentos la tasa reportada estuvo entre el 0.1-0.2%, la cual es muy baja.

### 11.2.6 Efectos adversos Renales.

Aunque Huan-huan (66) afirma que los reportes de efectos secundarios renales son poco frecuentes con una incidencia de menos de 1% y poco conocidos incluso en la bibliografía, en la presente revisión 7 artículos refirieron efectos adversos renales y uno (75) correspondió a un metaanálisis en el que se identificó que el tiempo medio de aparición de los efectos adversos renales es de 5.1 semanas a 10.5 semanas, siendo tales efectos la nefritis y la lesión renal aguda (75) (121).

Rahman (75) concluyo en su estudio que en comparación con la quimioterapia, las cuatro estrategias evaluadas (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab y nivolumab más ipilimumab) conllevan un mayor riesgo de toxicidad renal relacionada con el sistema inmunológico en todos los grados, sin embargo los efectos graves son poco presentados o posiblemente poco informados y, como se ha reportado en otros sistemas, la combinación de dos IPCi, en este caso nivolumab más ipilimumab aumenta el riesgo de toxicidad renal si se compara con el tratamiento en monoterapias, tanto de ipilimumab como de nivolumab (OR: 0.47 [95% CrI: 0.21–0.99] y 0.11 [95% CrI: 0.03–0.29], respectivamente). Rahman (75) también afirma que en tratamientos en monoterapia existe un riesgo importante que se debe identificar, siendo la monoterapia con pembrolizumab la que tiene un mayor riesgo de toxicidad renal comparada con las monoterapias con ipilimumab o nivolumab (OR: 0.16 [95% 0.01–0.93] y 0.04 [95% 0.00 - 0.27]; respectivamente); y a su vez la monoterapia con ipilimumab conlleva un mayor riesgo que con nivolumab (OR: 0.25 [95% 0.06 - 0.59]).

En cuanto a la nefritis Belliere et al., (123) reportaron en su estudio que el tiempo de aparición de la nefritis que se dio en los tres pacientes estudiados fue entre 50 y 147 días siendo más temprana con el nivolumab y más tardía para pembrolizumab, con 130 días para ipilimumab, tiempos que

son coincidentes con los encontrados por Escandón (121), quien los reportó por número de ciclos recibidos, siendo de 3 para el nivolumab comparado con los 5 ciclos recibidos con pembrolizumab.

Para la lesión renal aguda, Huan-huan (66) demostró que la lesión renal aguda fue más notable para anti-PD-1 que para anti-CTLA-4 y que ocurre con mayor frecuencia en pacientes quienes recibieron terapia combinada con ipilimumab más nivolumab (4.9%) que en pacientes que recibieron monoterapia con ipilimumab (1.4%), nivolumab (1.7%) o pembrolizumab (1.0%). Kanz, col., (145) reportaron algunos casos de lesión renal aguda en grados 1 y 2, sin casos grado 3 o 4, en pacientes con antecedente de disfunción cardíaca, hepática y renal; Langer (74) reportó casos en el brazo de pacientes en terapia combinada de pembrolizumab plus carboplatino+premetexed, describiendo para esta toxicidad un 3%, teniendo en cuenta que están recibiendo esquema con platino la cual podría aumentar este tipo de efectos adversos renales.

Finalmente, Uldrick (68) reportó un caso de elevación de creatinina en un paciente con VIH que recibió pembrolizumab, esto a pesar de que no representar relevancia clínica al ser un estudio fase I sugiere un seguimiento estricto al ser de presentación tardía.

### **11.2.7 Efectos adversos cardíacos.**

Las toxicidades cardíacas son poco frecuentes y tiene una baja incidencia, en la presente revisión se encontraron cuatro artículos que hacen referencia a efectos adversos cardíacos (Tabla 18 Efectos adversos cardíacos, N. 34, 48, 51, 1).

En un metaanálisis de Yi Jiang (76) se evaluó el riesgo e incidencia de efectos adversos fatales (FAE) asociados con esta terapia, se reportó una incidencia general de FAEs de hasta 3.2% (n: 48) y entre las cohortes en que se usó inmunoterapia los efectos fatales más comunes fueron

gastrointestinales y pulmonares, seguidos de toxicidad cardiaca, con un 10% (n: 5). Se identificó un mayor riesgo de toxicidad cardiaca fatal con los inhibidores de PD-1 comparado con el control (OR: 0.88, IC 95%, 0.16 - 4.79, P: 0.88). Aunque no se reportaron en esta investigación datos en terapia combinada con dos inhibidores de punto de control, los investigadores resaltan que la incidencia de efectos adversos mayores a grado 3 en terapia combinada fue a menudo más alta en literatura por ellos referida (76).

La miocarditis asociada al uso de inhibidores de punto de control inmunitario es un evento adverso raro pero grave, cuyo diagnóstico depende en una alta medida de su sospecha. Pradhan (77) revisó los enfoques diagnósticos para dicha toxicidad encontrando, a partir de estudios observacionales, informes y series de casos, 88 casos de miocarditis asociada a esta terapia y un caso de un paciente con antecedente de trasplante cardíaco que recibió inhibidores de punto de control, tras lo cual presentó síntomas de insuficiencia cardíaca como resultado del rechazo agudo de trasplante (77), además se reportó un aumento de troponina sérica entre el 94 y 98% de los participantes. Así mismo se informó elevación de anticuerpos antinucleares y antireceptor de acetilcolina posterior al uso de IPCi. Los cambios en el segmento ST, incluida su elevación y una fracción de eyección baja y la presencia de arritmias ventriculares, fueron indicadores de mal pronóstico; igualmente el estudio informó la muerte en 27 casos, de los cuales, 21 correspondieron a muertes relacionadas con la miocarditis y el uso de inhibidores de punto de control. Estos desenlaces fatales desarrollaron los síntomas muy cerca al inicio de la terapia con IPCi, además fue frecuente que tuvieran condiciones cardiovasculares preexistentes y otras enfermedades inmunes concomitantes. De igual manera, se encontró que estos pacientes habían recibido con mayor frecuencia monoterapia con nivolumab y en menor frecuencia monoterapia con pembrolizumab. (77), (76). Otro estudio, identificó que la

susceptibilidad a la miocarditis fue mayor con la combinación de nivolumab / ipilimumab, seguido de anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), pero fue menor para anti CTLA-4 (ipilimumab) (66).

### **11.2.8 Efectos adversos metabólicos.**

Se encontraron un total de 11 artículos (Tabla 17. Efectos adversos metabólicos) que mencionaron algún tipo de toxicidad metabólica asociada al uso de inhibidores de punto de control inmunitario. Cinco artículos (26, 39, 23, 34 y 30) informaron elevación de transaminasas, cinco artículos notificaron hepatitis como efecto adverso relacionado con esta terapia y solo dos de ellos diabetes mediada por los IPCi. La hepatotoxicidad se manifiesta como un aumento asintomático de aminotransferasas, hepatitis e insuficiencia hepática, con pruebas anormales de la función hepática; el riesgo de hepatotoxicidad con monoterapia de nivolumab, pembrolizumab e ipilimumab fue menor que cuando se asoció ipilimumab más nivolumab. Los investigadores Jiang et al (76) informaron una incidencia de hepatitis de 5 a 10% (de los cuales 1 a 2% es de grado 3) en pacientes con ipilimumab, nivolumab o pembrolizumab como agentes únicos y en 25 a 30% (15% es de grado 3) de los tratados con ipilimumab / nivolumab. Langer (74) describe un aumento de aspartato aminotransferasa en 17% (grado 1-2), alanino aminotransferasa 15%, hipocalemia 8% (grado 1-2) en comparación con solo un 3% con quimioterapia (64).

En un ensayo clínico fase IB se reportó hiponatremia en 7% en pacientes con sarcoma de Kaposi, aumento de las enzimas hepáticas en un 30% (en cualquier grado de severidad) y en grado 2 un 7% (68).

En la práctica clínica son comunes los pacientes con fallas orgánicas ya sea por tratamientos previos o por una comorbilidad médica; en un estudio retrospectivo llevado a cabo por Kanz (145),

se describen pacientes con disfunción orgánica basal (evidencia de cirrosis en imágenes o AST, ALT o bilirrubina elevadas  $\geq 3x$ ) en terapia anti-PD-1; un paciente que tenía cáncer colorrectal metastásico, insuficiencia renal basal y cardíaca, experimentó hepatitis (grado 3) que se resolvió con el uso de corticosteroides, otro paciente con cáncer de pulmón no microcítico y disfunción renal experimentó hepatitis que se resolvió con dosis altas (1 mg / kg) de prednisona (145). Baxi (60), en su estudio reportó hepatitis en pacientes tratados con fármacos anti-PD-1 versus control, además reporta que de 3803 pacientes analizados se presentaron 6 casos en el brazo de la intervención contra 0 en el control, con un OR de 3.14 (IC95%, 0.76 - 12.98) y con pembrolizumab 151 pacientes, con una incidencia de hepatitis de 0.2% (60).

#### **11.2.9 Efectos adversos Oftalmológicos.**

Es muy poca la evidencia en la literatura que reporta efectos adversos de tipo oftálmicos asociados a inhibidores de punto de control inmunitario, son raros y no suelen poner en riesgo la vida del paciente; en la presente revisión solo 4 estudios mencionaron algún tipo de efecto de este tipo (Tabla 15. efectos adversos oftálmicos N. 1, 5, 23,17).

En el 2016 Abdel Rahman (103), en su Metaanálisis incluyó 11 ensayos clínicos con ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab y la combinación de pembrolizumab e ipilimumab, la mayoría de las toxicidades oculares reportadas fueron uveítis y ojos secos. El análisis agrupado de odds ratio de todos los grados de toxicidades oculares relacionadas con la inmunidad es de 3.40 [IC 95%: 1,32 a 8,71; P = 0,01], los investigadores concluyeron que, a pesar de ser toxicidades poco comunes, estas se producen con una frecuencia mayor en los pacientes tratados con inhibidores de punto de control inmunitario en comparación con regímenes de quimioterapia con la combinación de

ipilimumab más nivolumab. En comparación con la monoterapia Huan-huan Ji et al, (2019) en su estudio reportaron que la incidencia de uveítis varió del 0,3 al 6% después del tratamiento con ICI (66), incluso para los pacientes con algún tipo de disfunción orgánica basal que representan una población que puede ser más susceptible a los eventos adversos y comúnmente es excluida de los ensayos clínicos; sólo se reportó un caso de conjuntivitis grado 1 y 2, y un caso (4%) grado 3 y 4 (67)

Se encontró un caso raro descrito en el estudio de Reem Alnabulsi et al, (2018) un paciente con una diplopía por oftalmoplejía posterior a 10 días de tratamiento con Ipilimumab (250 mg) y Nivolumab (82 mg) planteando una hipótesis de acumulación de células mieloides CD68 + y células T CD4 + y CD8 + en áreas de lesión. Es probable que el infiltrado inflamatorio sea una respuesta a la lesión de miocitos, pero algunas de las células T CD8 + pueden ser patógenas, esto al descartar otras causas a partir de examen de motilidad ocular que demostró oftalmoplejía completa y un TAC cerebral negativo para progresión del melanoma (82).

#### **11.2.10 Efectos adversos neurológicos.**

Las toxicidades neurológicas relacionadas con el sistema inmunitario son efectos adversos poco frecuentes pero graves que pueden estar asociados con el uso de inhibidores del punto de control inmunitario; dentro de las toxicidades neurológicas se encuentran reportadas la neuropatía, miopatía y síndrome miasténico, entre otras. Del total de los estudios incluidos en la presente revisión (Tabla 14 Efectos Adversos Neurológicos) nueve reportaron (28, 39, 53, 51, 1, 2, 9, 3, 44) algún tipo de efecto adverso neurológico asociado a este tipo de terapia en diferentes estrategias de tratamiento.

El tiempo de aparición de estas toxicidades varió entre las diferentes estrategias de tratamiento con IPCi que pueden ir desde una semana posterior a la primera dosis de tratamiento a más de 12 semanas desde el inicio de IPCi. Mostafa et al (87), en una revisión sistemática que estudio toxicidades neurológicas relacionadas con el sistema inmunitario, identifico una incidencia de efectos neurológicos del menos de 1% al 25% (87) y a su vez reportó el patrón de toxicidades neurológicas que en su orden fueron: neuropatía periférica, seguido de encefalitis, hiperestesia/parestesia, disfunción motora y eventos neurológicos sin especificación. (87).

Los ensayos clínicos incluidos en la presente revisión que evalúan las diferentes estrategias de tratamiento con inhibidores de punto de control inmunitario (87) y la neuropatía periférica siempre estuvieron a favor de esta terapia, reportando menos efectos adversos comparado con la quimioterapia, para todos los grados se reportó en 1% para inmunoterapia con pembrolizumab frente a 12% con quimioterapia. Sin embargo, los autores reportan el hallazgo de un estudio publicado donde las toxicidades neurológicas fueron mayores en el grupo de ipilimumab y este aumentaba cuando la dosis era mayor; de todos los grados reportó: 4.5% para ipilimumab versus placebo con 1.9%, en lo que respecta a grado 3 1.9% versus ninguno para placebo; se revisaron estos datos aportados y se constató los datos del estudio y además se identificó que la dosis usada fue de 10 mg/kg y se comparó con un grupo placebo sin reportar otro dato adicional. (87).

A pesar del último dato se concluyó que los inhibidores de pd1 / pd-11 se asociaron con un menor riesgo de síntomas relacionados con neuropatía sensorial (87), a su vez en este otro estudio dedujeron que la neurotoxicidad podría ser más frecuente en pacientes tratados con la combinación de ipilimumab y nivolumab seguido de anti-PD-1 en comparación con ipilimumab en monoterapia, esto fue confirmado por tres series de casos reportados en 3.2% (16/496) de los pacientes tratados

con anti-PD-1, 1.5% (11/752) de pacientes tratados con ipilimumab, y 14% de ipilimumab / nivolumab de los pacientes tratados con tratamiento combinado (66).

En cuanto a las complicaciones asociadas y la muerte producida por los efectos adversos neurológicos, Sandra Assoun (78), en su estudio reportó casos que requirieron ingreso a UCI. De los 85 casos de irAEs se presentaron: síndrome de Guillain Barré (n = 23, 27,1%), meningoradiculoneuritis (n = 2, 2,4%), meningoencefalitis (n = 2, 2,4%), miastenia gravis (n = 9, 10,6%); así mismo se requirió ventilación mecánica, vasopresores y plasmaféresis en 49 (57.6%), 23 (27.1%) y 22 (25.9%) pacientes, respectivamente. Sesenta y nueve pacientes (81.2%) recibieron esteroides en dosis altas, pero también hubo reporte de uso de inmunoglobulinas para el manejo (78). Solo se encontró un reporte de muerte asociada al tratamiento de IPCI reportado en este ensayo que comparó ipilimumab con glicoproteína, en un paciente que tenía Guillan Barre; la tasa de eventos adversos grado 3-4 que pueden llevar a complicaciones son muy bajas para este tipo de sistema neurológico (87).

Como evento raro se destaca el reporte de casos de Zecchini (88) sobre un paciente con parálisis facial acompañada de erupción maculopapular difusa facial, un hombre de 45 años con diagnóstico de melanoma en tratamiento con ipilimumab 3 mg / kg IV + nivolumab 1 mg / kg IV cada 3 semanas durante 4 dosis, seguido de nivolumab 240 mg cada 2 semanas, quien a los 4 días presentó erupción cutánea y posterior a los 10 días parálisis facial; los investigadores atribuyen dicha parálisis a inhibición combinada de CTLA-4 y PD-1 y que la causalidad puede atribuirse a ipilimumab sobre nivolumab. Puede tratarse de un efecto adverso inmunomediado secundario al uso de ipilimumab ya que en la descripción del caso hacen referencia a 4 casos similares de parálisis facial con el uso combinado de ipilimumab más nivolumab (88).

### 11.2.11 Efectos adversos hematológicos.

Las toxicidades hematológicas asociadas con inhibidores de PD-1 son una serie de efectos adversos relativamente raros, recientemente se han publicado estudios que proporcionan información importante sobre estas categorías de iRAEs, poco frecuentes, pero clínicamente significativas y potencialmente graves, las cuales deben ser identificados tempranamente para evitar complicaciones mayores. Diecisiete estudios reportaron efectos adversos hematológicos (Tabla 19. Efectos adversos hematológicos N. 31, 28, 32, 52, 1, 6, 7, 8, 9, 10, 24, 11, 12, 13, 44, 27, 26).

A pesar de que este tipo de efectos se presenta con mayor frecuencia con la quimioterapia también se encontraron con el uso de IPCIs. Khan y colaboradores (89) reportaron: neutropenia (4 casos) y anemia (49 caso) con inhibidores de punto de control inmunitario frente a la quimioterapia con la que se obtuvieron 281 casos de neutropenia y 340 de anemia OR: 0.10 (0.05 - 0.20) y 0.01 (0.01 - 0.03) respectivamente (89). Los pacientes tratados con inhibidores de PD-1 / PD-L1 tuvieron un riesgo significativamente menor de neutropenia en cualquier grado de severidad en comparación con la quimioterapia (0.5% versus 16.1%; RR 0.04), anemia (3.4% versus 16.2%; RR 0.22) y trombocitopenia (0.6 % versus 7.0%; RR 0.11) Nishijima et al 2017 (62).

Sin embargo, a pesar de los resultados anteriores en un estudio se encontró que el inhibidor de PD-1 se asoció con un mayor riesgo de anemia de cualquier grado en pacientes con cáncer (5%, IC 95%, 4 - 6%), especialmente en pacientes con carcinoma de células renales (CCR) (8%, IC 95%, 6 - 12%), en comparación con trombocitopenia de cualquier grado (2%, 1 - 5%), leucopenia (2%, IC 95%, 1 - 3%) y neutropenia (1%, IC 95%, 0 - 1%). Cuando se usa en combinación con ipilimumab, vacunas peptídicas o quimioterapia, se observaron riesgos significativamente mayores

que la monoterapia con inhibidores de PD-1, para la anemia de cualquier grado (13%, IC 95%, 5 - 31%), trombocitopenia (6%, IC 95%, 2 - 18%), leucopenia (5%, IC 95%, 1 - 35%), neutropenia (4%, IC 95%, 1 - 26%) y solo trombocitopenia de alto grado (4%, IC 95%, 1 - 15%) (151).

En cuanto al tipo de medicamentos un estudio realizado con atezolizumab reportó 8 casos de anemia en cualquier grado de severidad (7%), se encontró neutropenia en 3 casos (3%) en el grupo de atezolizumab y 13 (12%) en el grupo de quimioterapia. En grados 3 - 4, anemia 3 casos (3%) con el grupo de atezolizumab y en la intervención con quimioterapia 3 (3%), neutropenia 0 (0%) con el grupo de atezolizumab y 5 (4%) en el grupo de quimioterapia, disminución de la serie blanca en el grupo de atezolizumab 0 (0%) y con quimioterapia 2 (2%). Estos hallazgos evidencian que en la intervención con quimioterapia es mucho mayor la toxicidad (91), lo mismo ocurre con el nivolumab; en cuanto a la anemia en algún grado, se reportaron 14 casos (4%) en comparación con docetaxel 41 casos (26%); leucopenia 11 casos (3%) frente a 27 eventos (17%) para el grupo docetaxel. Neutropenia 7 casos (2%) contra 31 eventos (20%). Para los eventos grado 3-4 se presentó anemia en el grupo de nivolumab 1 caso, y en el grupo de docetaxel 3 casos (2%). Leucopenia 1 evento vs 17 casos (11%) en el grupo de docetaxel; neutropenia 1 caso vs 23 casos en el grupo docetaxel (15%), Yi-Long Wu 2019 (138).

Solo hubo un caso de muerte relacionada con IPCIs por efectos tóxicos del fármaco, se informó en el estudio de Abdel-Rahman y colaboradores, del 2017 (148), con el grupo de pacientes que recibieron manejo con nivolumab (neutropenia).

### **11.2.12 Efectos adversos musculoesqueléticos y reumatológicos.**

Los efectos adversos musculoesqueléticos y reumatológicos son una de las muchas afecciones autoinmunes que pueden ocasionar los inhibidores de punto de control inmunitario, los más comúnmente reportados son las artralgias y las mialgias. Sin embargo, es difícil demostrar la asociación directa relacionada con el sistema inmunitario entre los pacientes con cáncer, debido a la probabilidad significativa de ser causada por factores distintos de las ICI; un total de 11 estudios reportaron efectos adversos (Tabla 21. Efectos adversos musculoesqueléticos) en cualquier grado o grado 3-4 (30, 31, 39, 49, 51, 1, 6, 7, 9, 26, 46).

Baxi y colaboradores (60) en su estudio reportaron artritis, artralgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético y mialgia, las tasas de problemas musculoesqueléticos variaron entre los estudios en los grupos de intervención entre un 10 a 26% para la artralgia, del 6 al 22% para el dolor de espalda, del 6 al 14% para el dolor musculoesquelético y del 2 al 12% para la mialgia. Se informaron casos de artritis en una tasa inferior al 1%, en los grupos de control (quimioterapia) las tasas variaron del 9 al 18% para la artralgia, del 2 al 16% para el dolor de espalda, del 4 al 6% para el dolor musculoesquelético y del 4 al 16% para la mialgia, estos datos informan que es mayor la frecuencia en pacientes que utilizaron los IPCIs. Cuando se informaron los efectos por medicamento, uno de los estudios con nivolumab que incluyó 406 pacientes, informó la presencia de artralgia en un 20.2%, dolor lumbar 22.2%; con pembrolizumab se reportó artralgia en un 26,4%, dolor de espalda en 16.9%, en su mayoría coinciden en las artralgias, dolor espalda y musculoesquelético (60).

La incidencia de artritis varió entre 1 a 22% mientras que la incidencia de miositis osciló de 0.4 a 6%, de las series de casos incluídas once pacientes desarrollaron miopatía inflamatoria, mientras que sólo un paciente desarrolló artritis. Entre los pacientes con miositis, dos pacientes tuvieron dermatomiositis (149). Se han encontrado efectos secundarios como vasculitis asociada al uso de ICIs, hallazgo explicado por el papel de bloqueo anti-PD-1 en la patogénesis de vasculitis de vasos grandes y medianos; se sospecha que las deficiencias en PD1 conducen a puntos de control inmunitarios disfuncionales (92).

Las células finalmente someten sus arterias al riesgo de una reacción inflamatoria, aumento de células T, agregación celular y la producción de citosinas que son responsables de la inflamación de la pared arterial y la remodelación patógena observada en casos de aortitis aislada; los tipos de vasculitis comúnmente informados fueron vasculitis de vasos grandes (ACG, aortitis aislada), vasculitis del sistema nervioso (angitis primaria del sistema nervioso central y aislado) y vasculitis del sistema nervioso periférico. La mediana de duración desde el inicio de la inmunoterapia hasta el inicio de los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario fue de 3 meses (1.2. .6). Los síntomas de la vasculitis se trataron con la interrupción de la inmunoterapia y/o la administración de glucocorticoides (92).

Los irAEs musculoesqueléticos no son tan graves, pero requieren ser evaluados de forma temprana para evitar complicaciones, de los casos notificados que requirieron ingreso a la unidad de cuidados intensivos en el estudio realizado por Assoun (51, se reportó: polimiositis (n:3, 3,36%) para todos los casos (78).

### **10.3. Identificación y Manejo de los Efectos Adversos**

En cuanto a la identificación y manejo de los efectos adversos relacionados con la terapia con IPCIs. 23 (43%) artículos aportaron información general aplicable a todos los sistemas y/o específica para responder a este objetivo.

De las recomendaciones generales para la identificación de los eventos adversos encontradas en cuatro artículos (Ver Tabla 8) se menciona la importancia de conocer y utilizar los Criterios Comunes de Terminología para los eventos adversos CTCAE (por sus siglas en Inglés) para la valoración del paciente, así como el conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de los IPCIs aprobados y más utilizados, lo que permitirá la identificación temprana de los efectos adversos que se han relacionado con cada medicamento, aplicado en monoterapia o en terapia combinada.

La comunicación y educación sobre los riesgos y beneficios de las opciones de tratamiento para el cáncer avanzado es otra de las recomendaciones generales mencionadas ya que le permiten al paciente ser agente activo en su tratamiento y reconocer e informar tempranamente al personal de salud cualquier cambio con respecto a su situación, lo que permite alertar tempranamente y ejecutar acciones y manejos necesarios acorde al grado de toxicidad que se presente.

Tabla 8. Identificación temprana de efectos adversos

ARTÍCULOS	Recomendaciones generales para todos los sistemas.
28,30, 38,44	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mantener conversaciones equilibradas con sus pacientes sobre los riesgos y beneficios de las opciones de tratamiento para el cáncer avanzado.</li> <li>2. CTCAE ha sido el método estándar para evaluar toxicidades y ha sido ampliamente utilizado en ensayos clínicos sobre cáncer durante más de 2 décadas. Los EA se califican según la evaluación de toxicidad realizada por el médico.</li> <li>3. El personal médico para realizar un manejo clínico apropiado requiere comprender los eventos adversos relacionados con el sistema inmune asociados que pueden incluir eventos adversos específicos de órganos (CTCAE)</li> <li>4. Se propuso una correlación entre el desarrollo de efectos secundarios y la eficacia de la inmunoterapia, aunque todavía no está claramente establecida.</li> <li>5. En general fue mayor las toxicidades con la combinación de nivolumab más ipilimumab, así como con la combinación de ipilimumab más quimioterapia</li> </ol>

Fuente: Elaboración propia con datos de artículos mencionados

Con relación al manejo la recomendación 8, enunciada en la Tabla 9, resume los principios generales de gestión de los efectos adversos de cualquier sistema los cuales incluyen: el mantenimiento de la terapia o la interrupción temporal del tratamiento con IPCIs en los efectos adversos grados 1 y 2, casos más leves y la detención permanente para efectos adversos grados 3 y 4, casos más graves y el uso de agentes inmunomoduladores (incluidos glucocorticoides, infliximab y azatriopina) que han demostrado ser útiles en eventos de mayor grado (grado 3 y 4) teniendo presente que aunque la terapia con esteroides inmunosupresores que contrarresta el sistema inmunitario hiperactivado es la piedra angular del tratamiento de toxicidad inmunomediada, aún queda por definir el tipo ideal, la dosis, el horario y la duración de los corticosteroides.

Tabla 9. Manejo de efectos adversos

ARTÍCULOS	Recomendaciones generales para todos los sistemas.
28,30, 38,44	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrupción del tratamiento,</li> <li>2. Los médicos deben ser conscientes del riesgo de estas toxicidades únicas y manejarlas adecuadamente de acuerdo con el algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento de las guías de práctica clínica</li> <li>3. El paciente debe ser tratado por equipos clínicos multidisciplinarios para satisfacer mejor las necesidades a largo plazo de estos pacientes, aunque los enfoques clínicos y de atención óptimos y el manejo adecuado de los efectos adversos están evolucionando y requerirán más investigación</li> <li>4. Tener en cuenta que Los medicamentos anti-PD-1 pueden a través de la activación inmune prolongada, eventos adversos relacionados con el sistema inmune que requieren tratamiento pueden persistir, progresar o incluso emerger con el tiempo</li> <li>5. La discontinuación permanente de los inhibidores de PD-1 no siempre es necesaria.</li> <li>6. La terapia con esteroides inmunosupresores es la piedra angular del tratamiento de toxicidad inmunomediada, que contrarresta el sistema inmunitario hiperactivado, queda por definir el tipo ideal, la dosis, el horario y la duración de los corticosteroides.</li> <li>7. Es posible que se requieran inmunosupresores adicionales (infiximab de anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral y / o micofenolato) en caso de síntomas graves, que persisten después de 72 horas de corticosteroides en dosis altas o recaen como un rebote de la disminución gradual de los esteroides (no para toxicidad hepática por ser hepatotóxico).</li> <li>8. Los principios generales de gestión incluyen la interrupción temporal para casos más leves y la detención permanente para casos más graves. El uso de agentes inmunomoduladores (incluidos glucocorticoides, infiximab y azatriopina) ha demostrado ser útil en eventos de mayor grado (grado 3 y 4).</li> </ol>

Fuente: Elaboración propia con datos de artículos mencionados

En cuanto a la identificación y manejo de los efectos adversos específicos relacionados con la terapia con IPCIs para los sistemas respiratorio y gastrointestinal fueron en los que más artículos (7 y 5 respectivamente) mencionaron recomendaciones para responder a este objetivo (Anexo 25 Identificación y manejo).

En el anexo 25 se presentan recomendaciones de identificación temprana de los efectos adversos para cada sistema mediante la valoración de signos y síntomas específicos en el examen clínico del paciente o la interpretación de ayudas diagnósticas como exámenes de laboratorio o imágenes, entre otras.

Así, por ejemplo, para el sistema dermatológico la observación de rutina de la piel permite la identificación temprana de los signos o síntomas de los efectos adversos y la prevención de su exacerbación; en el sistema endocrino el monitoreo de la hormona estimulante de la tiroides y niveles de tiroxina libre antes de cada infusión durante al menos los primeros 5 ciclos de terapia con IPCIs para la identificación temprana de los efectos adversos que afectan el funcionamiento de la Tiroides: Hipo e hipertiroidismo Para la miocarditis asociada a IPCi, efecto adverso más importante del sistema cardíaco, se recomiendan paraclínicos para detectar niveles elevados de biomarcadores cardíacos, electrocardiograma que permite detectar ST inespecífico y cambios arrítmicos y/o angiografía coronaria; en el sistema respiratorio las pruebas de función pulmonar de rutina: medición de capacidad de dióxido de carbono durante el tratamiento, podrían ayudar a estratificar el riesgo para detectar neumonitis relacionada con ipilimumab y estudios de resonancia cerebral y punción lumbar para la detección temprana de los efectos adversos relacionados con toxicidad neurológica, son algunas de las recomendaciones encontradas en los artículos revisados. (Anexo 25)

Para cinco sistemas (endocrino, gastrointestinal, musculo-esquelético, neurológico y metabólico) se encontró información del tiempo de aparición de los efectos más reportados, con medianas en un rango de una a doce semanas de aparición, y aunque no se menciona tiempo específico para la aparición de la neumonitis, efecto más importante del sistema respiratorio cuya presentación siempre es complicada e impredecible, llama la atención que la enfermedad tiende a ocurrir más tarde que otras toxicidades. El tiempo de aparición de los efectos adversos más reportados por sistema es información relevante en el seguimiento y manejo de los pacientes tratados con IPCIs y sería deseable y recomendable la conducción de estudios que lleven a establecerlos para cada evento identificado.

En cuanto manejo de los efectos adversos de cada sistema, como se puede observar en el anexo 25, se destaca la indicación de mantenimiento, suspensión temporal o definitiva del tratamiento con IPCIs de acuerdo a la clasificación del grado del efecto adverso que se identificó y el uso de terapias con esteroides inmunosupresores para contrarrestar el sistema inmunitario hiperactivado, coincidiendo con lo encontrado en las recomendaciones generales.

Para cuatro sistemas (endocrino, metabólico, hematológico y mediado por inmunidad) en los artículos incluidos no se encontró información sobre el manejo de los efectos adversos más frecuentemente reportados.

La identificación temprana de los efectos adversos por IPCIs es muy importante ya que si no se realiza una intervención eficaz muchas de estas pueden llevar al paciente a sufrir complicaciones, hospitalizaciones innecesarias, interrupciones de tratamiento, con la consecuente falla en el objetivo terapéutico, o en casos más graves la muerte del paciente.

El paciente debe conocer e informar tempranamente al personal de salud cualquier cambio con respecto a su situación de salud que permita alertar tempranamente de manera que se puedan ejecutar acciones y manejos necesarios dependiendo del grado de toxicidad en el que se encuentre. Es aquí donde el personal responsable de la atención cumple un papel fundamental en la educación que se le debe brindar y el seguimiento de esta toxicidad, especialmente el personal de enfermería oncológica, quienes es el encargado de la gestión asistencial, la educación y la administración de este tipo de terapia.

## 11. Conclusiones

Podemos concluir que la inmunoterapia contra el cáncer posee mecanismos de acción distintos a la quimioterapia citotóxica o terapia target con las que estamos acostumbrados a interactuar y a reconocer de manera más certera. Esta forma diferente de actuar sobre la célula cancerígena y sobre el sistema inmunológico crea un perfil nuevo de efectos adversos los cuales, aunque la literatura describe como menos frecuente en comparación con la quimioterapia, no son menos importantes ya que pueden ser potencialmente mortales, como lo hemos podido ver a lo largo de la revisión.

La revisión incluyó un total de 54 artículos científicos que fueron analizados críticamente con las Guías CASPe para evaluar el cumplimiento de los criterios de calidad del estudio y la validez de sus resultados.

De los 54 artículos incluidos, 27 (50%) corresponden a estudios integrativos: Revisiones Sistemáticas y/o Metaanálisis y 27 (50%) a estudios primarios entre Ensayos Clínicos de fases II y III, Estudios descriptivos y Reporte de casos/Series de casos.

Con relación a los efectos adversos asociados con los inhibidores de punto de control inmunitario (IPCi) por sistemas fisiológicos, se encontró que para cada sistema se reporta por lo menos un efecto adverso predominante, siendo los más frecuentemente reportados o los que revisten mayor gravedad para los sistemas gastrointestinal, respiratorio, dermatológico, endocrino y la fatiga como efecto inmunomediado.

En el caso de los efectos gastrointestinales la colitis es uno de los efectos secundarios más frecuentes y que reviste más gravedad en razón a que fue encontrado como uno de los efectos

adversos notificados en la admisión en las unidades de cuidados intensivos y la causa de muerte por toxicidad gastrointestinal por la perforación intestinal inducida por colitis. Los eventos adversos fatales gastrointestinales tienen 2.5 más riesgo con el uso de inhibidores de CTLA-4 y en dosis de 10 mgs/Kg en comparación con la dosis de 3 mgs/kg y con el uso de PD1/PDL1, en donde la toxicidad fatal no se reportó.

En el sistema respiratorio la neumonitis es el efecto adverso en todos los grados que presenta las tasas más altas y que puede comprometer la vida del paciente, siendo los inhibidores de CTLA-4 los que tienen un mayor riesgo de efectos adversos fatales por toxicidad pulmonar.

En el sistema dermatológico los estudios revisados coinciden en afirmar que la erupción maculopapular (rash) y el prurito se presentan más frecuentemente en cualquier grado y comparados con otros efectos secundarios como el vitíligo, la piel seca, el edema o la estomatitis. Los efectos adversos dermatológicos son generalmente leves, y los severos (grado  $\geq 3$ ) son raros, y ocurren en mayor porcentaje en pacientes tratados con la combinación de nivolumab más ipilimumab.

En el sistema endocrino los efectos adversos más frecuentes son el hipotiroidismo, el hipertiroidismo y la hipofisis en pacientes que recibieron tratamiento con IPCi y tienen mayor riesgo de presentarlos comparados con los que recibieron quimioterapia, placebo u otras terapias. La disfunción tiroidea se asoció más estrechamente con el uso de anti-PD-1, mientras que la hipofisitis se asoció más estrechamente con el anti-CTLA-4

La fatiga como efecto inmunomediado es un efecto secundario frecuente en pacientes tratados con IPCi inhibidores de puntos de control, aunque los artículos revisados son coincidentes en afirmar

que hay una mayor incidencia de fatiga en los grados 3-4 en los pacientes que reciben quimioterapia comparados con los que reciben inhibidores de punto de control.

En el resto de los sistemas (cardíaco, renal, oftálmico, neurológico, musculoesquelético y reumatológico, metabólico, hematológico) la evidencia demuestra que son poco frecuentes los efectos adversos, aunque todos deben evaluarse de forma temprana e iniciar el manejo adecuado establecido en las guías de práctica clínica con el fin de evitar complicaciones que pueden llevar a comprometer la vida de los pacientes.

Con relación a las estrategias descritas en la literatura para identificar los efectos adversos en el paciente oncológico adulto en tratamiento con IPCi en monoterapia o en terapia combinada se identificó la importancia de conocer y utilizar los Criterios Comunes de Terminología para los eventos adversos CTCAE (por sus siglas en Inglés) para la valoración del paciente, así como de conocer los mecanismos de acción de cada uno de los inhibidores de punto de control, lo que permitirá la identificación temprana de los efectos adversos que se han relacionado con cada medicamento aplicados en monoterapia o en terapia combinada., ya que incluso entre ellos existen perfiles diferentes de efectos secundarios como es el caso de ipilimumab relacionado con efectos dermatológicos, el nivolumab con los efectos respiratorios y pembrolizumab en los efectos adversos endocrinos.

La comunicación y educación sobre los riesgos y beneficios de las opciones de tratamiento para el cáncer avanzado es otra de las recomendaciones generales mencionadas. Los investigadores coinciden en identificar que la educación en estos nuevos perfiles de toxicidad a pacientes, familia,

cuidadores y personal de salud en atención primaria es de gran importancia para la calidad de vida del paciente y el éxito de la terapia

Un punto de enseñanza importante al educar a los pacientes sobre inmunoterapia es que los efectos secundarios asociados con esta resultan de un mecanismo dramáticamente diferente que los efectos adversos de la quimioterapia citotóxica. Aunque los síntomas de presentación pueden ser similares, el comprender el mecanismo de acción de los inhibidores del punto de control inmunitario establece las bases para comprender los perfiles de toxicidad y los diferentes enfoques para revertir o minimizar su impacto.

Marlon en su artículo “Problemas de educación del paciente y estrategias asociadas con la inmunoterapia” refiere como estrategia de educación del paciente la instrucción verbal, acompañada de guías educativas escritas con cuidados y signos de alarma; propone incluir a la familia o cuidadores en cada paso del proceso. (94).

## 12. Recomendaciones

Los inhibidores de punto de control inmunitario (IPCi) se utilizan para un número cada vez más grande de patologías oncológicas y se prevé que las aprobaciones para su uso continúen en aumento en los años subsiguientes; las patologías oncológicas con más uso con este tipo de terapia son: el cáncer de pulmón de células no microcíticas, carcinoma de células renales y melanoma en estadio IV o metastásico. Es frecuente encontrar la afirmación en los estudios que se revisaron que los efectos adversos mediados por los inhibidores de punto de control inmunitario son diferentes a los acostumbrados con la quimioterapia citotóxica y la terapia dirigida.

La recomendación de actualizar el instrumento de valoración de efectos adversos (CTCAE) sería apropiado para mejorar la valoración de los pacientes que reciben este tipo de terapia, así mismo fue evidente la recomendación de los investigadores acerca de la necesidad de una identificación temprana de los efectos secundarios a partir de la valoración por sistemas, sin embargo, muchos de los efectos secundarios reportados que eran mediados por la inmunidad no eran clasificables dentro de los sistemas CTCAE (criterios comunes de terminología para eventos adversos), por esta razón muchos de los investigadores tuvieron dificultad al estratificar algunos efectos secundarios, esto se evidencia al encontrar la colitis, la neumonitis y el hipotiroidismo en una clasificación propuesta como “efectos adversos inmunomediados”.

Son pocas las estrategias referidas en los estudios siendo posible que, al ser esta una actividad propia de enfermería, los artículos disponibles al respecto sean de baja calidad metodológica y no exista una recomendación basada en la evidencia. Esto se convierte en una prioridad para las

enfermeras especialistas quienes son las encargadas de entregar las herramientas para una mejor comprensión del tratamiento y estar prestas a responder las dudas con conocimiento fundamentado.

El área de Enfermería oncológica tiene como reto proveer a los pacientes, familia y a otras enfermeras de atención primaria de información sobre esta nueva estrategia de tratamiento para así comprender la importancia de la identificación temprana y estrategias de seguimiento juicioso en todas las fases del tratamiento, incluso posterior a la conclusión de la terapia. El adecuado manejo de estos pacientes junto con estrategias de cuidado específicas pueden mejorar la calidad de vida del paciente y concienciar acerca de una mejor adherencia al tratamiento. Sin duda la educación a estos pacientes es parte fundamental del quehacer de enfermería oncológica ya que los pacientes y familias que han tenido experiencias previas con quimioterapia pueden tener expectativas diferentes, por tanto, la educación del paciente debe incluir explicación sobre la activación inmune y cómo esta difiere de las de la quimioterapia, así como advertencias acerca de que se deben esperar efectos secundarios nuevos, poco comunes a los posiblemente experimentados antes.

### **13. Utilidad de los Resultados para la Práctica Clínica o para la Investigación**

En cumplimiento del propósito planteado, se considera que la presente investigación aporta a la Enfermería oncológica la mejor evidencia disponible sobre los efectos secundarios mediados por los inhibidores de punto de control, con el fin de identificarlos tempranamente y contribuir a un adecuado manejo del paciente oncológico en los diferentes escenarios, abarcando la educación al paciente, el seguimiento al tratamiento y en la práctica clínica valorando e identificando de forma ágil y temprana los efectos secundarios mediados por esta novedosa terapia.

Este tipo de terapia es novedosa y en la actualidad cuenta en nuestro país con la aprobación para tumores como cáncer de pulmón de células no pequeñas y melanoma y se espera que, al igual que en otros países como Estados Unidos, sea aprobada para más tipos de tumores, ya que en la mayoría de los estudios ha demostrado perfiles de seguridad y eficacia idóneos para su administración, proporcionando además un aumento en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes que la reciben, en comparación con otros tipos de terapias.

Para todo el equipo que trabaja en la atención de pacientes oncológicos y que maneja este tipo de terapia es importante el conocimiento actualizado del perfil de toxicidad, la identificación temprana y su manejo oportuno para evitar complicaciones que puedan poner en riesgo la vida de los pacientes, esto incluye al personal de enfermería oncológica como parte del equipo de atención, que está presente desde el diagnóstico del paciente y en todas sus etapas.

Esta revisión brinda un gran resumen que le permite al personal de salud estar preparado para brindar un cuidado de calidad e intervenir de manera adecuada cuando se presenten los efectos secundarios asociados al tratamiento, igualmente clasificarlos por grado de toxicidad, identificarlos

tempranamente y realizar el manejo de acuerdo al grado, en compañía de todo el equipo multidisciplinario de salud.

Algunas de las limitaciones encontradas en los artículos que hicieron parte de la presente revisión es que no se encontraron estudios que fueran realizados por enfermería y que tuvieran un soporte científico y metodológico considerables, lo que promueve e invita al personal de enfermería oncológica a realizar más investigaciones rigurosas que soporten su práctica diaria de cuidado.

Una de las limitaciones de la presente revisión está relacionada con la falta de recomendaciones específicas para cada uno de los sistemas, ya que algunos estudios no informaron sobre el manejo o estrategias de identificación temprana. Sin embargo, las guías de práctica clínica de la NCCN y la de ASCO para manejo de efectos adversos inmunomediados que son mencionadas en el marco referencial del presente documento, proponen unos pasos específicos para el manejo adecuado, no obstante, las estrategias de identificación temprana no son tan claras, muy probablemente porque es una terapia reciente y los efectos se presentan incluso a muy largo plazo y muchos de los estudios en esta terapia aún se encuentran en curso.

## 14. Bibliografía

1. Ministerio de Protección Social. Revista de medicina. [Online].; 2008 [cited 2020 2020 26. Available from: <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/81-2/378>.
2. Ministerio De Salud Y Protección Social. Ministerios de salud. [Online].; 2012 [cited 2018 Octubre 3. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INCA/plan-nacional-control-cancer-2012-2020.pdf>.
3. Kreamer KM. Immune Checkpoint Blockade: A New Paradigm in Treating Advanced Cancer. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*. 2014; 5(6): p. 418-43.
4. Rubin KM. Understanding Immune Checkpoint Inhibitors for Effective Patient Care. *Clinical journal of oncology nursing*. 2015 Dec; 19(6): p. 708-717.
5. Senant M, Giusti D, Weiss L, Dragon Durey MA. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-check point inhibiteurs. *Bolletín du Cancer*. 2016;: p. 8.
6. Reck M. A New Paradigm in Treating Advanced Cancer. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*. Immune Checkpoint Blockade. 2016.
7. Johnson B. Divide and Conquer to Treat Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct.
8. Socinski M. CheckMate 026: A Phase 3 Trial of Nivolumab vs Investigator's Choice (IC) of Platinum-Based Doublet Chemotherapy (PT-DC) as First-Line Therapy for Stage IV/Recurrent Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) – Positive NSCLC. 2016 Oct 9..
9. Peterson J, Steele Moses S. Actualización sobre nuevas terapias con inhibidores inmunes del punto de control. *Clin J Oncol Nurs*. 2016 Agosto 1; 20(4): p. 405-410.
10. Larkin J, Chiarion Sileni V, Gonzalez R, Jacques Grob J, Et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Previously Untreated Melanoma. 2015 Jul 2; 373(1): 23–34. *N Engl J Med*. 2015 Jul; 373(1): p. 23-24.
11. Instituto Nacional del Cáncer. Diccionario de cáncer. inhibidor de puntos de control inmunitario. [Online].; 2015 [cited 2018. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/inhibidor-de-puntos-de-control-inmunitario>.

12. Trahan Rieger P, Henke Yarbrow C. Papel de la enfermera oncológica. SEOM. 2003; 6.
13. Haanen J. Toxicidad asociada a la inmunoterapia del cáncer. ESMO. 2017.
14. Kennedy Sheldon L. The Need for Identification Cards in Immuno-Oncology. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2017 Jun; 21(3): p. 279.
15. Mistry H, Forbes S, Fowler N. Toxicity Management: Development of a Novel and Immune-Mediated Adverse Events Algorithm. *Clin J Oncol Nurs*. 2017 Apr; 21(2): p. 53-59. (ART.17)
16. Farkona S, Diamandis E, Blasutig I. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Med*. 2016; 4.
17. Organización Mundial de la Salud. Who. [Online].; 2018 [cited 2020 enero 25. Available from: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
18. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. In. Bogotá D.C.: Instituto Nacional de Cancerología; 2015. p. 148.
19. Coit DG, Thompson JA, Algazi A, Andtbacka R, Bichakjian CK, Et al. Melanoma, versión 2.2016, NCCN Guías de práctica clínica en oncología. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;: p. 450-473.
20. Kwok G, Yau TC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Nov; 12(11): p. 2777-2789.
21. Raedler LA. Oncology Practice Management. [Online].; 2016 [cited 2018. Available from: <http://oncpracticemanagement.com/issue-archive/2016/october-2016-vol-6-no-10/tecentriq-atezolizumab-first-pd-1-inhibitor-approved-for-patients-with-advanced-or-metastatic-urothelial-carcinoma>.
22. Kazandjian D, Suzman D, Blumenthal G, Mushti S, He K, Libeg M, et al. FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy. *Oncologist*. 2016 May; 21(5).
23. Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, Schadendorf D, et al. Final overall survival for KEYNOTE-002: pembrolizumab (pembro) versus investigator-choice chemotherapy (chemo) for ipilimumab (ipi)-refractory melanoma. *Annals of Oncology*. 2016 Oct 11; 27(6).

24. Mo Z, Du P, Wang G, Wang Y. The Multi-Purpose Tool of Tumor Immunotherapy: Gene-Engineered T Cells. *J Cancer*. 2017; 8(9): p. 1690-1703.
25. Hampig R K, Jean A K. Side-effects of checkpoint inhibitor-based combination therapy. *Current opinion in oncology*. 2016 Jul; 28(4): p. 306-313.
26. World Health Organization. The Uppsala Monitoring Centre. Viewpoint, Part 1; 2003.
27. Sociedad Iberoamericana de informacion Cientifica. Criterios de Terminología de Eventos Adversos. *Cancer Therapy Evaluation Program*. 2014; 1.
28. Walter L. Technologic innovations in surgery: a philosophic reflection on their impact on operations for cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2009.
29. Hellman S. Principles of cancer manage- ment: radiation therapy. In De Vita V, Hellman S, Rosenberg S, editors. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 265- 288.
30. Symons R. Recent advances: Radiotherapy. *BMJ*. 2001; 323(1107-10).
31. Philips FS. Recent contributions to the pharmacology of bis(2-haloethyl) amines and sulfides. *J Pharmacol Exp Ther*. 1950; 99: p. 281-323.
32. Stevens CM, Mylorie A, Auerbach C, Et al. Biological action of ‘mustard gas’ compounds. *Nature*. 1950; 166: p. 1019-1021.
33. Faguet G. *The War on Cancer: An Anatomy of Failure, a Blueprint for the Future*, Dordrecht, Netherlands: Springer press; 2005.
34. Krumbhaar KH. *The blood and bone marrow in yellow cross gas (mustard gas) poisoning* Pennsylvania: John Herr Musser Department of Research Medicine; 1919.
35. Frunzi J. From Weapon to Wonder Drug. *The Hospitalist*. [Online].; 2007 [cited 2018. Available from: [http://www.the-hospitalist.org/details/article/243771/From\\_Weapon\\_to\\_Wonder\\_Drug.html](http://www.the-hospitalist.org/details/article/243771/From_Weapon_to_Wonder_Drug.html).
36. Christakis P. The Birth of Chemotherapy at Yale. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2011; 84: p. 169-172.
37. Galmarini D, Galmarini CM, Galmarini FC. *Critical Reviews in Oncology and Hematology*. 2012 nov 1; 84(2): p. 181-199.

38. Leshner SW, Bauman J. In Fry RJ, Griem ML, Kirsten WH. Cell proliferation in the intestinal epithelium. New York: Springer-Verlag; 1969.
39. McKinna J. An experimental approach to adjuvant chemotherapy in carcinoma of the rectum and colon. Proc R Soc Med. 1967; 60.
40. Rubini J, Cronkite E, Bond V, Fliedner T. The metabolism and fate of tritiated thymidine in man. J Clin Invest. 1960; 39.
41. Skipper H. The effects of chemotherapy on the kinetics of leukemic cell behavior. Cancer Res. 1965; 25.
42. Skipper H, Schabel Jr F, Wilcox W. Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII. On the criteria and kinetics associated with "curability" of experimental leukemia. Cancer Chemother. 1964; 35(1).
43. Li M, Whitmore Jr W, Golbey R, Grabstald H. Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of the testis. JAMA. 1960; 174.
44. Krause D, Van Etten R. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. N Engl J Med. 2005; 353.
45. Greaves M, Maley C. Clonal evolution in cancer. Nature. 2012; 481.
46. Bozic I, Reiter J, Allen B, Antal T, Chatterjee K, Shah P, et al. Evolutionary dynamics of cancer in response to targeted combination therapy. [Online].; 2013 [cited 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3691570/?tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
47. Pasquier E, Kavallaris M, Andre N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. Nat Rev Clin Oncol. ; 7.
48. Hotathil Z, Jameson M. Las primeras experiencias con nuevos inmunomoduladores para el tratamiento del cáncer. Expert Opinion on Drugs en investigación. 2007; 16(9).
49. Yaghmour G, Pandey M, Ireland C, Patel K, Nunnery S, Powell D, et al. Role of Genomic Instability in Immunotherapy with Checkpoint Inhibitors. Anticancer Res. 2016; 36.
50. Coley W. The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins. The Mixed Toxins of the Streptococcus erysipelas and the Bacillus prodigiosus; 1909.

51. Rubin KM. MAPK Pathway–Targeted Therapies: Care and management of unique toxicities in patients with advanced melanoma. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2017 Dec; 21(6).
52. Reimschuessel E, Dela Cruz B, Gonzalez M, Buitrago J, Goodman C, Johnston P. Immunotherapy Toxicities. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2017 Apr; 21(2).
53. Thotathil Z, Jameson M. Early experience with novel immunomodulators for cancer treatment. *Investig. Drugs*. 2007; 16(9).
54. Shi H, Sun M, Liu L, Wang Z. Chimeric antigen receptor for adoptive immunotherapy of cancer: latest research and future prospects. *Molecular Cancer*. 2014; 13.
55. Spencer C W, Colm R. D, James P. A. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov Published OnlineFirst*. 2018 August.
56. Iwai Y, Hamanishi J, Chamoto K, Honjo T. Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway. *J Biomed Sci*. 2017 Apr; 24(1).
57. Weinmann, S. Development of a Novel and Immune-Mediated Adverse Events Algorithm. *Toxicity Management*. 2017 Abril.
58. Ministerio de Salud. Ministerio de Salud. [Online].; 1993 [cited 2020 Enero 25. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>.
59. ASCO. ASCO connection. [Online].; 2018. Available from: [onnection.asco.org](http://onnection.asco.org).
60. Baxi S, Khan N, Korenstein D, Yang A, Gennarelli R, Wang Z. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: Systematic review and meta-analysis. *ebscohost*. 2020 enero. (ART.30)
61. Peter S, Sylvia A, Hope S. R, Andreas. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of medicine*. 2018 Noviembre.
62. Nishijima T, Nyrop K, Muss H, Shachar S. Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors compared with chemotherapy in patients with advanced cancer: A meta-analysis. *ebscohost*. 2017 Mayo. (ART.28)
63. Pillai R, Behera M, Owonikoko T, Pakkala S, Khuri F, Ramalingam S. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non–small cell lung cancer. *ebscohost*. 2020 Enero. (ART.29)

64. Tie , Yang H, Liu M, Zhao R, Zheng H, Yang D. Safety and efficacy of atezolizumab in the treatment of cancers: A systematic review and pooled-analysis. ebscohost. 2018 abril. (ART.32)
65. Yang W, Li S, Yang Q. Risk of dermatologic and mucosal adverse events associated with PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. Pubmed. 2019 Mayo. (ART. 42)
66. Huan H, Xue-wen T, Zhi D, Lin S, Yun- tJ. . Adverse Event Profiles of Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Monoclonal Antibodies Alone or in Combination: Analysis of Spontaneous Reports Submitted to FAERS. (ART. 1)
67. Kanz B, Pollack M, Johnpulle R, Horn L, Morgans A, Sosman J.afety and efficacy of anti-PD-1 in patients with baseline cardiac, renal, or hepatic dysfunction. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2016 mayo.
68. Uldrick T, Gonçalves P, Abdul H, Claeys A. Assessment of the Safety of Pembrolizumab in Patients With HIV and Advanced Cancer-A Phase 1 Study. PunMed. 2019 Junio. (ART.9)
69. Raschi E,MA,AIC,BN,FE,TM. Toxicities with Immune Checkpoint Inhibitors: Emerging Priorities From Disproportionality Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System. Targeted Oncology. 2019 febrero. (ART.15)
70. Khunger M. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. Pubmed. 2017 mayo. (ART.36)
71. Rittmeyer A, Barlesi F. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017 diciembre. (ART.26)
72. Eric D, William S, kim J, Fouad G. Two cases of sinusitis induced by immune checkpoint inhibition. Javeriana. 2018 octubre. (ART.3)
73. ESMO. ESMO Guía para Pacientes los Efectos Secundarios Relacionados con la Inmunoterapia y su Manejo. ESMO. 2016 abril.
74. Langer C, Gadgeel C, Borghaei H. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label. The Lancet Oncology. 2019 noviembre. (ART.27)

75. Abdel-Rahman O, Fouad M. A network meta-analysis of the risk of immune-related renal toxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *ProQuest*. 2016 Mayo. (ART.33)
76. Yi J, Jian , Zhang. Risk and incidence of fatal adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Javeriana*. 2019 julio. (ART.34)
77. Pradhan R, Nautiyal A. Diagnosis of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: A systematic review. *International Journal of Cardiology*. *Javeriana*. 2019 diciembre. (ART. 48)
78. Assoun S, Lemiale V, Azoulay E. Molecular targeted therapy-related life-threatening toxicity in patients with malignancies. A systematic review of published cases. *Javerina*. 2019 mayo. (ART. 51).
79. Peyrony O, Tieghem Y, Franchitti J, Ellouze S, Morra I. Immune checkpoint blockade toxicity among patients with cancer presenting to the emergency department. *Emergency Medicine Journal*. *Javeriana*. 2017 marzo. (ART.25)
80. Rini B, Powles T, Alkins M. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Javeriana*. 2019 Junio. (ART.24)
81. Abdel-Rahman, ElHalawani H, Fouad M. Risk of gastrointestinal complications in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Javeriana*. 2015 octubre. (ART. 41)
82. Alnabulsi R, Hussain A, DeAngelis D. Complete ophthalmoplegia in Ipilimumab and Nivolumab combination treatment for metastatic melanoma. *Javeriana*. 2018 Octubre. (ART.5)
83. Tie Y, Hui Y, Rui Z, Heng Z. Safety and efficacy of atezolizumab in the treatment of cancers: a systematic review and pooled-analysis. *Javeriana*. 2019 mayo.
84. Yan T. Safety and efficacy of atezolizumab in the treatment of cancers: a systematic review and pooled-analysis. *Pmc*. 2019 Julio.
85. Wu Y, Lu S, Cheng Y. Nivolumab Versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population With Previously Treated Advanced NSCLC. *Javeriana*. 2014 marzo. (ART.8)
86. Carbone D, Reck M, Steins M, Paz-Ares. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *ew England Journal of Medicine*. 2016 abril. (ART.12)

87. Mostafa. Immune-related neurological toxicities among solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Exper Review*. 2017 febrero. (ART. 53)
88. Zecchini J, Kim S, Yum K, Friedlander P. Development of Bell's Palsy After Treatment With Ipilimumab and Nivolumab for Metastatic Melanoma: A Case Report. *Javeriana*. 2018 enero. (ART.2)
89. Khan M. Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Javeriana*. 2018 agosto. (ART.31)
90. Sun Y, Lee S, Oo T. Management of Immune-mediated Cytopenias in the Era of Cancer Immunotherapy: A Report of 4 Cases. *Javeriana*. 2018 enero.
91. Powles T, Yohan L, Ravaud A. Atezolizumab (atezo) vs. chemotherapy (chemo) in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): Immune biomarkers, tumor mutational burden (TMB), and clinical outcomes. *Journal of clinical Oncology*. 2017 marzo. (ART.6)
92. Daxini A, Cronin K, Sreih A. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors—a systematic review. *Javeriana*. 2018 junio. (ART. 46)
93. Mearns ES, Bell J, Galaznik A. Gastrointestinal adverse events with combination of checkpoint inhibitors in advanced melanoma: a systematic review. *Javeriana*. 2018 enero. (ART. 45)
94. Marlon L, Kristen S, Ashley H. Patient Education Issues and Strategies Associated With Immunotherapy. *ScienceDirect*. 2019 Agosto.
95. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Official Journal of the National Comprehensive Cancer Networ*. 2019 Marzo.
96. Gordon R. Checkpoint Inhibitors: Common Immune-Related Adverse Events and Their Management. *PubMed*. 2017 abril.
- 97 Sznol M, Postow M. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Pubmed*. 2017 julio.
98. Brahmer , Lacchetti C, Schneider B. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Pubmed*. 2018 febrero.

99. National Comprehensive Cancer Network. About the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines. NCCN. s,f s,f.
- 100 Bauml J. Minimizing the Impact of imAEs and Maximizing Efficacy of ICIs: AEs Affecting the Skin. Medscape. 2020 enero.
- 101 Suzanne M, Krista M. R. PD-1 Inhibitor Therapy: Consensus Statement From the Faculty of the Melanoma Nursing Initiative on Managing Adverse Events. Oncoly Nurse Society. 2017 abril.
- 102 Madden K, Hoffner B. Consensus Statement From the Faculty of the Melanoma Nursing Initiative on Managing Adverse Events With Ipilimumab Monotherapy and Combination Therapy With Nivolumab. ebscohost. 2017 julio.
- 103 Oweira H, Abdel- RO, Petrausch U. Immune-related ocular toxicities in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. PubMed. 2017 febrero. (ART.37)
- 104 Mistry HE, Forbes SG, Fowler N. Toxicity Management. Clinical Journal of Oncology Nursing. 2017 Apr; 21(2).
- 105 Instituto Nacional de Cancer (NCI). Criterios de Terminología de Eventos Adversos Estados Unidos: Colección Guías Distinguidas Serie Farmacología; 2014.
- 106 Uppsala Monitoring Centre. Conceptos y términos comunes en farmacovigilancia. [Online].; 2017 [cited 2018. Available from: <https://www.who-umc.org/safer-use-of-medicines/safer-use-of-medicines-the-basics/common-concepts-and-terms>.
- 107 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. 6(7): e. 6th ed.: PLoS Med; 2009.
- 108 Hoffman J, Post J. In vivo studies of DNA synthesis in human normal and tumor cells. Cancer Res. 1967; 27: p. 898-902.
- 109 Hanahan D, Weinberg R. Review Hallmarks of Cancer : The Next Generation. Cell. 2011; . 144: p. 646–74.
- 110 Topalian S, Sznol M, McDermott D, Kluger H, Carvajal R, Sharfman W, et al. Survival, durable tumor remission, and long- term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. J Clin Oncol. 2014; 32.

- 111 Terese Winslow LLC. Medical And Scientific Illustration. [Online]. Available from: . <https://www.teresewinslow.com/#/cellular-scientific/>.
- 112 Ciappon. fundacionmf.org. [Online].; 2010 [cited 2020 enero 25. Available from: . <https://www.fundacionmf.org.ar/files/1340ad86707f80da800b750a285777ea.pdf>.
- 113 Delanoy N. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. PubMed. 2019 enero. (ART.13)
- 114 Suzman D. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. ebscohost. 2019 agosto.
- 115 Chatterjee M, Turner D. Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Javeriana. 2016 Julio.
- 116 Osorio J. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. Annals of Oncology. Javeriana. marzo 2017. (ART.14)
- 117 Rapoport B, van Eeden R, Sibaud V, Epstein J. Supportive care for patients undergoing immunotherapy. Supportive Care in Cancer. Javeriana. 2010 enero.
- 118 Majzoub E, Qdaisat A, Thein K, Win M. Adverse Effects of Immune Checkpoint Therapy in Cancer Patients Visiting the Emergency Department of a Comprehensive Cancer Center. Javeriana. 2019 enero.
- 119 Franzen D, Schad K, Kowalski B, Clarenbach C. Ipilimumab and early signs of pulmonary toxicity in patients with metastatic melanoma: a prospective observational study. Javeriana. 2018 enero. (ART.16)
- 120 Reddy SB, Possick, Jennifer D. , Possick JD. Therapy for Metastatic Melanoma. Javeriana. 2017 octubre.
- 121 Escandon J, Peacock s, Thomas D. Interstitial nephritis in melanoma patients secondary to PD-1 checkpoint inhibitor. Javeriana. 2017 enero. (ART.18)
- 122 Aya F, Fernandez Martinez A, Gaba L. Pembrolizumab in a BRAF-mutant metastatic melanoma patient following a severe immune-related adverse event with ipilimumab. Javeriana. 2016 enero.
- 123 Belliere J, Meyer N. Acute interstitial nephritis related to immune checkpoint inhibitors. Javeriana. 2016 noviembre. (ART.4)

- 124 Delanoy N, Michot J, Michot T, Kramkimel N. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Javeriana*. 2019 enero.
- 125 García-Gómez F, Álamo-de la Gala M. Related to Melanoma Immunotherapy. *Clinical Nuclear Medicine*. *Javeriana*. 2019 Junio.
- 126 Shachar S, Nishijima T, Nyrop K, Muss H. Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Javeriana*. 2017 abril.
- 127 Barroso-Sousa R, Barry W, Garrido-Castro A. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *Javeriana*. 2018 febrero. (ART. 47)
- 128 Shrujal B, Annie Y. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *Javeriana*. 2018 marzo.
- 129 Cheng X, Yu-Pei C, Xiao-Jing D. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *Javeriana*. 2018 noviembre. (ART.38)
- 130 Melosky B, Chu Q, Juergens R. Pointed Progress in Second-Line Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Rapidly Evolving Field of Checkpoint Inhibition. *Javeriana*. 2016 mayo. (ART. 54)
- 131 Santoni M, Conti A, Buti S, Bersanelli M. Risk of fatigue in cancer patients treated with anti-programmed cell death-1/anti programmed cell death ligand-1 agents: a systematic review and meta-analysis. *Javeriana*. 2018 noviembre.
- 132 Hryniewicki AT, Claire W. Management of Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities: A Review and Clinical Guideline for Emergency Physicians. *ScienceDirect*. 2018 Octubre.
- 133 Zhou S, Khanal , Zhang H. Risk of immune-related adverse events associated with ipilimumab-plus-nivolumab and nivolumab therapy in cancer patients. *Javeriana*. 2019 septiembre. (ART. 43DEAT)
- 134 Touat M, Talmasov D, Ricard D, Psimaras D. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Javeriana*. ebscohost 2017; enero.
- 135 Ciccarese C, Iacovelli R, Bria E, Modena A. The incidence and relative risk of pulmonary toxicity in patients treated with anti-PD1/PD-L1 therapy for solid tumors: a meta-analysis of current studies. *Javerian*. 2017 Junio. (ART.35)

- 136 Schmid , Adams , Schneeweiss A. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-  
. Negative Breast Cancer. Journal of medicine. 2018 noviembre. (ART.11)
- 137 Seamon L, Java J, Penson R. Impact of tumour histology on survival in advanced cervical  
. carcinoma: an NRG Oncology/Gynaecologic Oncology Group Study. Clinycal Stady. 2018  
febrero.
- 138 Weber J, Angelo S, Minor D. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced  
. melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment. Javeriana. 2015 marzo. (ART.7)
- 139 Schachter J, Ribas A, Long GV. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma:  
. final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study. Elsevier.  
2017 octubre. (ART. 20)
- 140 Ott P, Piha P. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in  
. patients with recurrent carcinoma of the anal canal. Javeriana. 2017 mayo. (ART.10)
- 141 Guaitoli G, Baldessari C, Maur M, Mussini C, Meschiari M, Barbieri F. Treating cancer with  
. immunotherapy in HIV-positive patients: A challenging reality. Critical Reviews in  
Oncology. ebscohost. 2017 julio.
142. Angeliki M. Stamatouli, et al, Collateral Damage: Insulin-Dependent Diabetes Induced  
with Checkpoint Inhibitors. 2018 (ART. 19)
143. Weber JS1. Challenging Cases: Management of Immune-Related Toxicity. 2018 (ART.  
21)
144. Reddy, Swathi B et al. Sarcoidosis Following Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapy for  
Metastatic Melanoma.2018 (ART 22)
145. Kanz BA, and col. Safety and efficacy of anti-PD-1 in patients with baseline cardiac,  
renal, or hepatic dysfunction. 2016 (ART. 23)
146. Khunger M et al. Safety and Efficacy of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Treatment-Naive and  
Chemotherapy-Refractory Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic  
Review and Meta-Analysis. 2018 (ART. 39)
147. Armoiry X et al. Comparative efficacy and safety of licensed treatments for previously  
treated non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. 2018.  
(ART. 40)
148. Abdel-Rahman, O et al. Treatment-related Death in Cancer Patients Treated with  
Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis 2017 (ART. 44).

149. Abdel-Rahman O et al. Immune-related musculoskeletal toxicities among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. 2019. (ART. 49).

150. Komaki, Y et al, Meta-Analysis of the Risk of Immune-Related Adverse Events With Anticytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4 and Antiprogrammed Death 1 Therapies. 2018. (ART. 50).

151. Vansteenkiste J et al, Risk of hematologic toxicities with programmed cell death-1 inhibitors in cancer patients: a meta-analysis of current studies. 2018 (ART. 52)

152. Adusumilli PS, Cha E, Cornfeld M, Davis T, Diab A, Dubensky TW Jr, et al. New Cancer Immunotherapy Agents in Development: a report from an associated program of the 31(st) Annual Meeting of the Society for Immunotherapy of Cancer, 2016. J Immunother Cancer. 2017)

## Anexos

### Anexo 1. Búsqueda evidencia efectos adversos inmunoterapia puntos de control

#### Estrategias de búsqueda en bases de datos

<b>Reporte de búsqueda electrónica No. 1</b>	
<b>Base de datos</b>	Pubmed
<b>Plataforma</b>	NCBI
<b>Fecha de búsqueda</b>	09/06/2019
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	06/2019-09/2014 <i>(Publicaciones en los últimos 5 años)</i>
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Inglés, portugués, español, francés
<b>Otros límites</b>	Humanos, ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de literatura
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	<b>Consulta #1:</b> (n: 754 publicaciones)  (Anti-CTLA-4 MAb Ipilimumab OR Anti CTLA-4 MAb Ipilimumab OR Ipilimumab, Anti-CTLA-4 MAb OR Yervoy AND Lambrolizumab OR Keytruda AND Nivolumab OR Opdivo AND anti-PDL1 OR Tecentriq)

	<p><b>Consulta #2</b> (n:862746 publicaciones)</p> <p>(Drug Related Side Effects and Adverse Reactions OR Side Effects of Drugs OR Drug Side Effects OR Drug Side Effect OR Effects, Drug Side OR Side Effect, Drug OR Side Effects, Drug OR Adverse Drug Reaction OR Adverse Drug Reactions OR Drug Reaction, Adverse OR Drug Reactions, Adverse OR Reactions, Adverse Drug OR Adverse Drug Event OR Adverse Drug Events OR Drug Event, Adverse OR Drug Events, Adverse OR Drug Toxicity OR Toxicity, Drug OR Drug Toxicities OR Toxicities, Drug)</p> <p><b>Consulta # 3</b> (n:52 publicaciones)</p> <p><i>#1 AND #2 (Clinical Trial; Observational Study; Practice Guideline; Systematic Reviews; Guideline; published in the last 5 years; Humans; English; French; Portuguese; Spanish)</i></p>
<b>Referencias identificadas</b>	52
<b>Referencias sin duplicados</b>	52

<b>Reporte de búsqueda electrónica No. 2</b>	
<b>Base de datos</b>	LILACS
<b>Plataforma</b>	BVS (Biblioteca Virtual en Salud)
<b>Fecha de búsqueda</b>	12/06/2019
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2014-2019
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Ninguno
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	<b>Consulta # 1 (n:22 publicaciones)</b>  (tw:(Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos)) AND (tw:(Anti-CTLA-4)) AND (tw:(Anti-PD-1))
<b>Referencias identificadas</b>	22
<b>Referencias sin duplicados</b>	22

<b>Reporte de búsqueda electrónica No. 3</b>	
<b>Base de datos</b>	Cochrane Database Systematics Reviews
<b>Plataforma</b>	Wiley
<b>Fecha de búsqueda</b>	18/06/2019
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2014-2019
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Ninguno

<p><b>Estrategia de búsqueda</b></p> <p><b>(resultados)</b></p>	<p><b>Consulta # 1 (n:3356 publicaciones)</b></p> <p>MeSH descriptor: [Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions] explode all trees</p> <p><b>Consulta # 2 (n:102 publicaciones)</b></p> <p>MeSH descriptor: [Ipilimumab] this term only</p> <p><b>Consulta # 3 (n:135 publicaciones)</b></p> <p>MeSH descriptor: [Nivolumab] this term only</p> <p><b>Consulta # 4 (n:1083 publicaciones)</b></p> <p>Pembrolizumab</p> <p><b>Consulta # 5 (n:512 publicaciones)</b></p> <p>Atezolizumab</p> <p><b>Consulta # 6 (n:8 publicaciones)</b></p> <p>#1 AND #2</p> <p><b>Consulta # 7 (n:3 publicaciones)</b></p> <p>#1 AND #3</p>
---	--

	<b>Consulta # 8 (n:6 publicaciones)</b>  #1 AND #4  <b>Consulta # 9 (n:0 publicaciones)</b>  #1 AND #5
<b>Referencias identificadas</b>	17
<b>Referencias sin duplicados</b>	11

<b>Reporte de búsqueda electrónica No. 4</b>	
<b>Base de datos</b>	Nursing & Allied Health Database
<b>Plataforma</b>	Proquest
<b>Fecha de búsqueda</b>	09/06/2019
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	1/01/2014-30/06/2019
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Inglés, portugués, español, francés
<b>Otros límites</b>	Tipo de fuente: Revistas Científicas Tipo de documento: artículo
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	<b>Consulta # 1 (n:25 publicaciones)</b>  (Drug-Related Side Effects Adverse Reactions) AND Anti-CTLA-4 AND Anti-PD-1
<b>Referencias identificadas</b>	25
<b>Referencias sin duplicados</b>	25

<b>Reporte de búsqueda electrónica No. 5</b>	
<b>Base de datos</b>	Scopus
<b>Plataforma</b>	Elsevier
<b>Fecha de búsqueda</b>	17/06/2019
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2015-2019
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguno
<b>Otros límites</b>	Ninguno
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	<b>Consulta # 1 (n:35 publicaciones)</b>  ALL ( "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" ) AND ( ipilimumab ) AND ( nivolumab ) AND ( pembrolizumab ) AND ( atezolizumab ) AND ( LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2019 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2018 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2017 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2016 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2015 ) )
<b>Referencias identificadas</b>	35
<b>Referencias sin duplicados</b>	35

## Anexo 2. Artículos primarios incluidos

<b>Tabla 1. Artículo primarios incluidos</b>				
<b>NOMBRE DEL ARTICULO</b>	<b>AÑO</b>	<b>AUTOR</b>	<b>#PACIENTES</b>	<b>NÚMERO ID SIGNADO</b>
Adverse Event Profiles of Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Monoclonal Antibodies Alone or in Combination: Analysis of Spontaneous Reports Submitted to FAERS.	2019	Huan-huan Ji	15184	1
Development of Bell's Palsy After Treatment with Ipilimumab and Nivolumab for Metastatic Melanoma: A Case Report.	2018	Zecchini	1	2
Two Cases of Sinusitis Induced by Immune Checkpoint Inhibition.	2017	Dein, Eric et al	2	3
Acute interstitial nephritis related to immune checkpoint inhibitors	2016	Belliere, Julie et al	3	4
Complete ophthalmoplegia in Ipilimumab and Nivolumab combination treatment for metastatic melanoma.	2018	Alnabulsi R,	1	5

Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial.	2017	Thomas Powles	931	6
Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial.	2015	Jeffrey S Weber	631	7
Nivolumab Versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population with Previously Treated Advanced NSCLC: CheckMate 078 Randomized Phase III Clinical Trial	2019	Yi-Long Wu	504	8
Assessment of the Safety of Pembrolizumab in Patients with HIV and Advanced Cancer—A Phase 1 Study	2019	Thomas S. Uldrick	30	9

Safety and anti-tumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal	2017	P. A. Ott	43	10
Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer.	2018	Schmid P	451	11
First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer	2017	D.P. Carbone, M. Reck	423	12
Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study.	2019	Delanoy N et al	35	13
Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer.	2017	Osorio JC	51	14
Toxicities with Immune Checkpoint Inhibitors: Emerging Priorities from Disproportionality Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System	2019	Raschi E et al	16,331,098 reportes de Efectos adversos	15

Ipilimumab and early signs of pulmonary toxicity in patients with metastatic melanoma: a prospective observational study	2017	Franzen D et al	80	16
Management of Immune-mediated Cytopenias in the Era of Cancer Immunotherapy: A Report of 4 Cases.	2018	Sun, Yamin et al	4	17
Interstitial nephritis in melanoma patients secondary to PD-1 checkpoint inhibitor.	2017	Escandón, Julia	2	18
Collateral Damage: Insulin-Dependent Diabetes Induced with Checkpoint Inhibitors	2018	Angeliki M. Stamatouli, et al,	2	19
Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006)	2017	Schachter J et al	121	20
Challenging Cases: Management of Immune-Related Toxicity	2018	Weber JS1.	3 pacientes	21
Sarcoidosis Following Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapy for Metastatic Melanoma.	2017	Reddy, Swathi B et al	2 pacientes	22

Safety and efficacy of anti-PD-1 in patients with baseline cardiac, renal, or hepatic dysfunction	2016	Kanz BA, and col.	27 pacientes	23
Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial.	2019	Rini BI, Powles T	915 pacientes	24
Immune checkpoint blockade toxicity among patients with cancer presenting to the emergency department	2019	Peyrony, O et al	139 pacientes	25
Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial.	2017	Rittmeyer A et al	1225 pacientes	26
Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study	2016	Corey J Langer	123 pacientes	27

## Anexo 3 Artículo Revisiones y metaanálisis incluidos

<b>Tabla 2. Artículo Revisiones y metaanálisis incluidos.</b>					
NOMBRE DEL ARTICULO	AÑO	AUTOR	# ESTUDIOS INCLUIDOS	#PACIENTES ESTUDIADOS	NÚMERO ID SIGNADO
Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis.	2017	Nishijima	7	3450	28
Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature.	2017	Rathi N. Pillai	23	5744	29
Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis.	2018	Shrujal Baxi	13	6676	30
Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials.	2018	Muhammad Khan	7	3867	31
Safety and efficacy of atezolizumab in the treatment of cancers: a systematic review and pooled-analysis.	2019	Yan Tie	14	3266	32

A network meta-analysis of the risk of immune-related renal toxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors	2016	Omar Abdel-Rahman	8	4070	33
Risk and incidence of fatal adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis	2019	Yi Jiang	12	6390	34
The incidence and relative risk of pulmonary toxicity in patients treated with anti-PD1/PD-L1 therapy for solid tumors: A meta-analysis of current studies	2017	Chiara Ciccicarese	11	6004	35
Incidence of Pneumonitis with Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials.	2017	Khunger M et al	108	3734	36
Immune-related ocular toxicities in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review.	2017	Abdel-Rahman O et al	11	564	37

Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis.	2018	Xu C et al	36	6259	38
Safety and Efficacy of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Treatment-Naive and Chemotherapy-Refractory Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.	2018	Khunger M et al	27	3620	39
Comparative efficacy and safety of licensed treatments for previously treated non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis.	2018	Armoiry X et al	11	7581	40
Risk of gastrointestinal complications in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis	2015	Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M	191	4891	41
Risk of dermatologic and mucosal adverse events associated with PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials.	2019	Yang, Wenwei; Li, Shuquan; Yang, Qingrui.	10	11465	42

Risk of fatigue in cancer patients treated with anti programmed cell death-1/anti programmed cell death ligand-1 agents: A systematic review and meta-analysis	2018	Santoni, M et al	38	765543	43
Treatment-related Death in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis	2017	Abdel-Rahman, O et al	18	10849	44
Systematic Gastrointestinal adverse events with combination of checkpoint inhibitors inadvanced melanoma	2018	Mearns ES, Bell JA, Galaznik A, Puglielli SM, Cichewicz AB, et al.	14 informes (11 estudios principales y 3 análisis actualizados o análisis de subgrupos).	15470 pacientes	45
Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors—a systematic review	2018	Anisha Daxini1 & Keri Cronin2 & Antoine G. Sreih	20 casos	20 pacientes	46
Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis	2018	Barroso-Sousa R et al	38 ensayos clínicos	7657 pacientes	47
Diagnosis of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: A systematic review+A:M	2019	Richeek Pradhan, Amit Nautiyal y Sonal Singh	46 informes de casos, 4 series de casos y un estudio observacional	88 pacientes	48

Immune-related musculoskeletal toxicities among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review.	2017	Abdel-Rahman O et al	8 ensayos clínicos y 9 series de casos	2275 pacientes	49
Meta-Analysis of the Risk of Immune-Related Adverse Events with Anticytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4 and Antiprogrammed Death 1 Therapies	2018	Komaki, Y et al	21 ensayos clínicos	NI	50
Molecular targeted therapy-related life-threatening toxicity in patients with malignancies. A systematic review of published cases	2019	Assoun, Sandra et al	253 reporte y series de casos	253 pacientes	51
Risk of hematologic toxicities with programmed cell death-1 inhibitors in cancer patients: a meta-analysis of current studies	2018	Vansteenkiste J et al	26, incluidos 9 ensayos de fase III, 5 ensayos de fase II, 2 ensayos de fase I y 10 ensayos de fase I.	5088 pacientes	52
Immune-related neurological toxicities among solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review.	2017	Eltobgy M et al	18 ensayos clínicos y 17 series de casos	4317 pacientes	53

Pointed Progress in Second-Line Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Rapidly Evolving Field of Checkpoint Inhibition.	2016	Melosky B et al	20 ensayos clínicos	2811	54
---	------	-----------------	---------------------	------	----

Anexo 4 Tipo de Inhibidores de punto de control inmunitario usados en el estudio y dosis usada

TABLA 7. Tipo de Inhibidores de punto de control						
TIPO DE ESTUDIO	Revisión	Número total de participantes y o Estudios	ATEZOLIZUMAB		NIVOLUMAB	
			Reporta	Protocolo (dosis)	Reporta	Protocolo (dosis)
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS	30	13 ensayos clínicos	X	No menciona	X	no reportan
	33	8 ensayos clínicos	X	No menciona	X	Nivolumab 3 mg/kg Cada 2 semanas
	31	7 ensayos clínicos	X	1200mg c/ 3 semanas	X	3mg/kg cada 2 semanas
	28	7 ensayos clínicos	X	1,200 mg x semanas	X	3 mg/kg c/d 2 semanas
	34	12 ensayos clínicos	na	na	X	1 mg/kg cada 3 semanas, 3 mg/kg cada 2 semanas.
	29	23 estudios	x	no reportan	x	3 mg/kg

	<b>32</b>	14 ensayos clínicos	x	15 mg / kg o 1.200 mg	na	na
	<b>35</b>	11 ensayos clínicos	NA	NA	x	3 mg x kg de peso corporal cada 2 semanas.
	<b>48</b>	51 estudios (46 casos, 4 series de casos y 1 estudio observacional)	X	No menciona	X	No menciona
	<b>49</b>	8 ensayos prospectivos para ser elegibles y se incluyeron 9 informes de casos.	NA	NA	x	3 mg / kg cada 2 semanas
	<b>46</b>	53 artículos encontrados, se incluyeron 20 casos de vasculitis.	NA	NA	x	NI
	<b>53</b>	18 ensayos clínicos prospectivos y 17 informes de casos	NA	NA	x	1 mg / kg-10 mg/kg
	<b>47</b>	38 ensayos clínicos	NA	NA	x	10mg/kg
	<b>50</b>	21 ensayos clínicos	x	1200mg/ cada 3 semanas	x	3 mg/kg-10mg/kg
	<b>51</b>	253 casos	NA	NA	x	No menciona
	<b>54</b>	20 ensayos clínicos	x	1200mg/kg	x	3 mg/kg
	<b>52</b>	26 ensayos clínicos			x	No menciona

	<b>45</b>	incluyeron 14 informes (11 estudios principales y 3 análisis actualizados o análisis de subgrupos) en la revisión sistemática.	NA	NA	X	No menciona
	<b>36</b>	19 ensayos clínicos	X	No menciona	X	No menciona
	<b>38</b>	36 ensayos Clínicos	X	1200mg cada tres semanas	X	2-3mg/kg cada dos semanas 0,3mg/kg cada tres semanas 10mg/kg cada tres semanas
	<b>40</b>	11 ensayos clínicos	X	N.A	X	N.A
	<b>41</b>	10 ensayos clínicos	NA	NA	X	3mg/kg
	<b>42</b>	18 ensayos clínicos	NA	NA	NA	NA
	<b>44</b>	18 ensayos clínicos	X	1200mg	X	3mg/kg
	<b>43</b>	38 estudios	NA	NA	X	3mg
	<b>39</b>	27 estudios	x	No menciona	x	No menciona
	<b>37</b>	4965 pacientes	NA	NA	x	No menciona

<i>ENSAYOS CLÍNICOS</i>	<b>6</b>	931 pacientes	x	1200 mg	NA	NA
	<b>7</b>	631 pacientes	NA	NA	x	3 mg/kg cada 2 semanas,
	<b>8</b>	493 pacientes	NA	NA	x	nivolumab intravenoso 3 mg / kg cada 2 semanas
	<b>9</b>	30 pacientes	NA	NA	NA	NA
	<b>10</b>	43 pacientes	NA	NA	NA	NA
	<b>24</b>	NA	X	atezolizumab 1200 mg más bevacizumab 15 mg / kg por vía intravenosa	NA	NA
	<b>26</b>	NA	x	intravenosa atezolizumab 1200 mg o docetaxel 75 mg / m2 cada 3 semanas	NA	NA
	<b>27</b>	NA	NA	NA	NA	NA
	<b>11</b>	902 pacientes	X	80mg	NA	NA

	12	423 pacientes	NA	NA	X	3mg/Kg
	20	834 pacientes	NA	NA	NA	NA
OBSERVACIONALES Y SERIES DE CASOS	1	15184 reportes	NA	NA	x 6674 (reportes de efectos secundarios)	NA
	2	1 paciente	NA	NA	X (PLUS)	ipilimumab 3 mg/kg IV plus nivolumab 1 mg/kg
	3	2 pacientes	NA	NA	X (PLUS)	ipilimumab 3mg/kg and nivolumab 1mg/kg
	4	3 pacientes	NA	NA	x	NA
	5	1 paciente	NA	NA	X	82 mg
	13	35 pacientes	X	1200mg	X	240mg
	14	48 pacientes	NA	NA	NA	NA
	16	71 pacientes	NA	NA	NA	NA
	15	32 pacientes	NA	NA	X	N.A
	17	4 casos	NA	NA	NA	NA
	18	2 casos	NA	NA	X	3mg/kg
	21	3 pacientes	NA	NA	NA	NA
	22	2 pacientes	NA	NA	x	1 mg/ kg

	23	27 pacientes	NA	NA	x	No menciona
	25	139 pacientes	NA	NA	x	No menciona
	19	27 estudios	X	N.A	X	N.A

**Abreviaturas: NA: No Aplica**

**X: Se incluyo esta información en el estudio.**

## Anexo 5. Limitaciones informadas en los estudios

<b>Tabla 8. Limitaciones informadas en los estudios</b>		
<b>ARTICULO</b>	<b>TOTAL PACIENTES ESTUDIADOS</b>	<b>LIMITACIONES INFORMADAS</b>
30	13 ensayos clínicos	Superposición en las definiciones de CTCAE que impide comprender las tasas reales de eventos adversos específicos. La limitación de este análisis asume que la no notificación de los datos de efectos adversos fue el resultado de la ausencia de eventos o la no medición del resultado. Si existiera un mecanismo selectivo de no notificación, de modo que los datos de efectos adversos se midieron, pero no se informaron en función de los resultados, entonces existe la posibilidad de que hayamos sobreestimado la seguridad de los medicamentos. No hubo análisis de subgrupos.
33	8 ensayos clínicos	No informan
31	7 ensayos clínicos	Ninguno de los estudios fue doble o simple ciego, heterogeneidad entre los estudios por diferencia en la expresión pd1 de un estudio a otro.
28	7 ensayos clínicos	Este estudio tiene algunas limitaciones. Primero, los resultados descritos aquí se ven afectados por las limitaciones de los ensayos clínicos individuales que se seleccionaron para este metaanálisis. Como cinco de los seis ensayos incluidos utilizaron un diseño abierto, estos ensayos fueron susceptibles de determinar el sesgo. En segundo lugar, este es un metaanálisis a nivel de estudio; por lo tanto, no se incluyeron variables a nivel del paciente.
34	12 ensayos clínicos	Al comparar diferentes tipos de tumores para el análisis de subgrupos, el número de ensayos clínicos en cada subgrupo es deficiente y la conclusión puede estar sesgada. La otra limitación fue que no incluyeron ensayos clínicos apropiados de fármacos inhibidores de PD-L1 o inmunoterapia combinada, lo que puede dificultar que reconozcan el riesgo de FAE de los fármacos PD-L1 y la inmunoterapia combinada de inhibidores de punto de control inmunitario.
29	23 estudios	No todos los estudios tuvieron toxicidad informada como Efecto adverso relacionada con el tratamiento. Además, la atribución de una EA relacionada con el tratamiento podría ser algo subjetiva y variar entre ensayos clínicos y fármacos.
32.	14 ensayos clínicos	Los pacientes incluidos en este estudio eran bastante heterogéneos con diferentes tipos de cáncer. No establecieron los factores de riesgo asociados con el desarrollo de toxicidades. Tercero, los pacientes en los estudios seleccionados fueron un grupo selecto de pacientes que fueron reclutados para ensayos clínicos realizados en centros académicos. Es probable que la incidencia real de toxicidades en pacientes con disfunción orgánica y / o un estado funcional deteriorado sea mayor en la práctica clínica. Se observó una heterogeneidad significativa en los estudios incluidos. Minimizaron la influencia de la heterogeneidad mediante el uso del modelo de efectos aleatorios y también realizaron análisis exploratorios de subgrupos basados en el tipo de régimen de quimioterapia (docetaxel versus otros) y el tipo de tumor (NSCLC versus melanoma).

35	11 ensayos clínicos	La exclusión de los ensayos que prueban combinaciones de inhibidores del punto de control inmunitario (es decir, mAbs anti-PD-1 y anti-CTLA4), que han demostrado una actividad antitumoral alentadora, sin embargo, a costa de un aumento potencial en toxicidad inmunomediada. Además, la ausencia de ensayos aleatorios con anticuerpos dirigidos contra PD-L1 deja abierta la pregunta sobre su mejor perfil de toxicidad inmunomediada
6.	931 pacientes	No informan
7	631 pacientes	Una limitación de la interpretación de los datos de eficacia es que 22 (17%) de los pacientes asignados al azar en el grupo de inhibidor de grupo de control inmunitario retiraron el consentimiento en comparación con solo uno (<1%) en el grupo de nivolumab; este resultado podría haber sido inevitable en un diseño de estudio abierto, no cruzado, pero podría haber sesgado los resultados a favor del grupo de inhibidor de punto de control inmunitario porque los pacientes que retiraron el consentimiento podrían haberlo hecho porque estaban más informados y podían viajar que aquellos quienes no lo hicieron, posiblemente permitiendo que estos pacientes en el grupo Inhibidor de grupo control inmunitario busquen un tratamiento alternativo en otro lugar. Se necesita claramente un seguimiento más prolongado para discernir posibles cambios tardíos en la supervivencia general libre de progresión
8	493 pacientes	No informan
9	30 pacientes	El diseño de la fase 1 y el tamaño de la muestra no permitieron una comparación formal de las tasas de EA específicos, como el hipotiroidismo, con las observadas en la población general. Debido a que este no fue un estudio aleatorizado, no pudimos comparar las tasas de AE asociadas con el uso de pembrolizumab versus intervenciones de cáncer alternativas u observación sola en esta población. Por último, aunque el presente estudio demostró que el pembrolizumab tenía actividad en varios tipos de cáncer, el estudio no tuvo suficientes participantes con un tumor dado para estimar con precisión las tasas de respuesta o comparar las tasas de respuesta con las de las personas con los mismos tipos de cáncer, pero sin VIH.
10	43 pacientes	No informan
1.	15184 reportes	Una limitación importante es que no está claro en qué enfermedad se produjeron estos Efectos adversos, ya que cada uno de estos medicamentos está aprobado (en EE. UU.) Para varias indicaciones, y la incidencia de Efectos adversos (p. Ej., Neumonitis y erupción cutánea) puede diferir mucho en función del entorno de la enfermedad y los problemas médicos asociados. Los valores de ROR se basaron en la frecuencia informada para el par de interés fármaco-evento, y se ajustaron en función de las tasas informadas para otros fármacos y las tasas de todos los otros efectos informados para el fármaco de interés. ROR indicó un mayor riesgo de notificación de efectos adversos y no un riesgo de aparición de estos. Además, la base de datos de FAERS está sujeta a diversos sesgos, como la falta de información, la información excesiva, los duplicados, los datos faltantes, la falta de ortografía de los nombres de los medicamentos, la falta de datos sólidos sobre la exposición de la población y la ausencia de certeza de que el medicamento es de hecho responsable del evento reportado.
2	1 paciente	No se identificaron informes de casos que relacionen la parálisis de Bell con la terapia anti-PD-1 o con ipilimumab más nivolumab concurrente

3	2 paciente	<p>Una limitación de este informe de caso es que ninguno de los pacientes obtuvo una biopsia de los senos para la caracterización del infiltrado inmune específico en la mucosa sinusal. Además, el papel del análisis de laboratorio en la sinusitis relacionada con el sistema inmune sigue sin estar claro. El caso 2 tuvo un título de p-ANCA atípico positivo, aunque fue negativo en el caso 1. La importancia de este valor en su presentación, así como el papel de otros análisis de laboratorio en este diagnóstico es incierto.</p> <p>Se requiere más investigación para evaluar la prevalencia de la sinusitis como un efecto adverso inmunomediado potencial, así como para comprender mejor el papel de los corticosteroides, los inhibidores del TNF y otras opciones de tratamiento.</p>
4	3 pacientes	<p>Los inhibidores de punto de control inmunitario podrían haber liberado la supresión de la inmunidad de las células T que normalmente permite la tolerancia renal de los fármacos que se sabe que están asociados con su mecanismo de acción, pero no se pudieron utilizar datos experimentales para confirmar esta hipótesis. Faltan los datos publicados sobre pronósticos a largo plazo, incluidos los pacientes con una forma más grave (es decir, que requieren terapia de reemplazo renal).</p>
5	1 paciente	<p>Más estudios clínicos y patológicos, una monitorización más estrecha de los pacientes tratados con inhibidores de punto de control y un seguimiento más prolongado para comprender la fisiopatología de estos eventos adversos relacionados con el sistema inmune.</p>
47	7657 pacientes	<p>No estaban disponible las variables del paciente. No se pudo establecer los factores de riesgo asociados con el desarrollo de eventos adversos endocrinos como la función del sexo, función basal de tiroides o la hipófisis o presencia de anticuerpos tiroideos.</p>
50	NI	<p>Evaluar los efectos de estudios pequeños puede ser difícil cuando el número de estudios es menor que 10. Realizaron una meta regresión para examinar posibles fuentes de heterogeneidad, sin embargo, debe tenerse en cuenta que incluyeron menos de diez estudios de diferentes enfermedades que pueden afectar la fiabilidad de los resultados. El diagnóstico de los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario puede variar entre los estudios, ya que las definiciones de eventos adversos inmunorrelacionados pueden no haber sido las mismas. En el estudio de Hodi et al. y Gardiner et al., un evento adverso relacionado con el sistema inmune se definió como un evento adverso eso fue consistente con un fenómeno inmune.</p>
52	5088 pacientes	heterogeneidad de los estudios incluidos
36	5038	Diferencia entre las tasas de neumonitis entre inhibidores PD-1 y PD-L1
37	N.A	No informan
38	15370	Diseño del estudio y prácticas realistas.
39	4557	Diferencia entre la seguridad y eficacia de los inhibidores en primera línea, con el pretratamiento con quimioterapia.
40	7581	Estimaciones estadísticas basadas en el modelo de regresión Cox, no coherentes con los estudios analizados.
41	4891	Gran heterogeneidad con los agentes utilizados. No cálculo de variables limitantes en pacientes, que impidió establecer posibles factores de riesgo.

42	11465	Análisis dirigido a niveles clínicos colectivos y no a pacientes individualmente. Heterogeneidad presentada por administración diferentes de las dosis de medicamentos. Información insuficiente de los detalles del sarpullido reportado en los estudios. Carencia de estudios de específicos tipos de cáncer, y de estudios controlados con ipilimumab.
43	11719	Distinción entre el cáncer y la fatiga inducida por el tratamiento. Cuantificación y reporte de eventos presentados de fatiga en los ensayos clínicos.
44	10849	Ensayos clínicos aleatorizados con pacientes con tumores sólidos, publicados en inglés.
13	948	Naturaleza parcialmente retrospectiva y el método declarativo del reporte de efectos secundarios, con selección sesgada. Bajo reporte de casos con eventos adversos.
14	51	N.A
15	47266	Datos insuficientes FAERS. No se informa la relación causal entre los medicamentos y los efectos adversos. No se informa el riesgo real en las prácticas clínicas, sólo su aumento; mas no su ocurrencia.
16	80	No se pudo evaluar a la mitad de los pacientes, debido a la discontinuación del medicamento. Subestimación de la tasa de toxicidad pulmonar por alta tasa de abandono. Combinación de la terapia a un tercio de la población.
17	4	Metodología, seguimiento limitado
18	2	no informan
19	27	no informan
11	451	no informan
20	834	Ensayo clínico abierto
12	423	no informan

Anexo 6. Características de las revisiones y metaanálisis

ARTICULO	INHIBIDOR DE PUNTO DE CONTROL	CONDICIÓN ESTUDIADA	CARACTERÍSTICA DE LOS PACIENTES	
30	Pembrolizumab, Nivolumab, Atesolizumab	Evaluar las tasas de eventos adversos graves relacionados con el sistema inmune específicos del órgano, los eventos adversos generales relacionados con la activación inmune y los eventos adversos consistentes con problemas musculoesqueléticos para fármacos anti-muerte celular programada 1 (PD-1) en general y en comparación con los tratamientos de control	6676 pacientes con CPCNP, Melanoma; carcinoma de células renales, carcinoma de células de vejiga, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello, en los 13 estudios con 3803 en el brazo de investigación (nivolumab 1534, pembrolizumab 1459 y atezolizumab 751) y 2873 en los brazos de control (quimioterapia que incluye cetuximab 2476 o un agente biológico 397)	ele c c so  me clín (fa In ad PI d f

--	--	--	--	--

33	ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab	determinar el riesgo general de desarrollar complicaciones gastrointestinales en pacientes tratados con inhibidores del punto de control inmunitario.	4891 pacientes con melanoma maligno, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) y cáncer de pulmón de células no pequeñas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• E</li> <li>con</li> <li>ale</li> <li>pac</li> <li>tun</li> <li>• P</li> <li>asi</li> </ul>

			(NSCLC), en los 10 ensayos clínicos (incluidos los inhibidores del punto de control inmune que contienen brazos y brazos de control), ECOG entre 0 y 2,	trat de pur inn • E de dis dia col y a
--	--	--	---	---

31	Nivolumab atezolizumab y pembrolizumab	Reunir y analizar la evidencia disponible (Ensayos controlados aleatorios) que compara la eficacia y seguridad de las terapias anti-programadas de muerte celular 1 (PD1) / ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1) y quimioterapia en el tratamiento del NSCLC avanzado.	edad (entre 61-66 años), sexo, Ecog 0 y 1, Estado de fumador, histología (células escamosas y no escamosas), % PDL1, EGFR (+ or -), KRAS (+ or -), ALK (+ or -), Presencia de Metástasis.	Ensa con alea con tera PD qui trat cán cél ava con ale pro con sup gen sup de eve par efic seg inh de inn
----	--	--	---	--

28	Nivolumab atezolizumab y pembrolizumab	Comparar la seguridad y la tolerabilidad entre los inhibidores de PD-1 / PD-L1 y la quimioterapia.	Edad (59 y 66 años), diagnostico (NSCLC escamoso y no escamoso, melanoma, dosis de medicamento, tiempo de seguimiento de 8 a 17,2 meses)	Publ de de 201 ens en cán ale par trat sol PD qui inf tas tam par tod 4) c 4), de inte trat o tr Mu rela
----	--	--	--	---

34	Nivolumab, ipilimumab y pembrolizumab	Abordar los riesgos de FAE (eventos adversos fatales) asociados con cada régimen de ICI de ensayos clínicos con los regímenes de ICI aprobados por la Food and Drug Administration en pacientes con tumores sólidos avanzados.	diagnostico (próstata, NSCLC, Melanoma, SCLC, Unión gastroesofágica, dosis ipilumab 3mg/kg, 10mg/kg, Nivolumab 3mg/kg, 1mg/kg, pembrolizumab 200mg.	tod clín fue con ale con dir ICI en otra ant bra inv ICI ant tum ava rep clar en seg
29.	Nivolumab Pembrolizumab Atezolizumab Durvalumab Avelumab	investigar las diferencias en las toxicidades de los inhibidores PD-1 y PD-L1.	pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas: <i>Inhibidores de PD-1 N = 3284</i> Edad media 64%	ens inh (ni per inh L1

			<p>Sexo masculino 59%  Fumadores 89%  Histología escamosa 25%</p> <p><u><i>PD-L1 Inhibitors N = 2460</i></u>  Edad media 64.5%  Sexo masculino 56%  Fumadores 83%  Histología escamosa 25</p>	<p>dur  ave  mo  pac  NS</p>
--	--	--	---	--

32	atezolizumab	evaluar la seguridad y la eficacia de atezolizumab en el tratamiento del cáncer	edad reportada en los estudios entre los 66 años y los 77 años,	en at c c in adv co de s pro me
----	--------------	---	---	---

--	--	--	--	--

35	nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab	Evalúan la incidencia y el riesgo relativo (RR) de PT en pacientes tratados con mAbs anti-PD1 / PD-L1	pacientes afectados por melanoma, cuatro ensayos incluyeron pacientes con CPNM, un ensayo incluyó pacientes con CCR avanzado y un ensayo se realizó en carcinoma epidermoide recurrente o metastásico de cabeza y cuello (SCCHN).	artí en los o F pac tun
----	--	---	---	--

<p style="text-align: center;"><b>50</b></p>	<p>(ipilimumab, tremelimumab) (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab)</p>	<p>El objetivo de la investigación fue evaluar los riesgos de eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario con antígeno 4 asociado a linfocitos T anticitotóxicos (CTLA4) y terapias anti programadas de muerte 1 (PD1) mediante metaanálisis</p>	<p>La edad oscilaba entre 50 y 69 años, los tipos de cáncer, de próstata, de pulmón no pequeñas, melanoma, y tipo de tratamiento.</p>	<p>Se ens ale inf inc rea inc adv rel sist tera o a inc eve inn inf cal aná res res enf sex estr</p>
--	--	---	---	--

52	nivolumab, pembrolizumab.	El objetivo del estudio fue comparar las incidencias de toxicidades hematológicas relacionadas con el inhibidor PD-1 entre diferentes regímenes terapéuticos y tipos de tumores.	Dentro de las características de los estudios se menciona el tipo de terapia utilizada como tratamiento y el tipo de tumor tratado. Los tipos de tumores analizados en estos estudios incluyeron NSCLC (n = 11), melanoma (n = 6), RCC (n = 2), carcinoma urotelial (n = 2), pulmón de células pequeñas cáncer (CPCP) (n = 1), 19 carcinoma hepatocelular (n = 1), 24 HNSCC (n = 1), 18 cáncer de mama triple negativo (n = 1), 26 y mesotelioma pleural maligno (n = 1).	26 inc de de de ens est inc eva mo inh niv per ens mo inh ver qui niv qui per qui ens adr

				niv mo eve ens las niv ipil ens con niv qui ens niv con vac
--	--	--	--	---

47	ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, terapia combinada	Identificar la incidencia y los riesgos de la disfunción endocrina relacionado con diferentes regímenes de inhibidores de punto de control inmunitario en pacientes con tumores sólidos avanzados	las enfermedades más comunes fueron melanoma (3346 pacientes), cáncer de pulmón de celular no pequeñas (1906), y carcinoma de células normales 664 pacientes)	ens pro coh inv ICI sól que eve enc cla gra fue ing
----	---	---	---	---

36	Nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab, durvalumab, avelumab.	Análisis de la incidencia en la neumonitis por parte del tratamiento con inhibidores PD-1 y PD-L1, en pacientes con NSCLC.	3232 pacientes con NSCLC avanzado, previamente tratados con inhibidores PD-1, y 1806, con inhibidores PD-L1, mayormente sexo masculino, edad media de 64 años.	Me ens artí pac NS ens que inh PD trat NS dis neu eva CT con nor úni
38	Nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab	Estudiar el perfil de toxicidad y clasificar la seguridad de los ICI para el tratamiento del cáncer, comparándolos entre sí.	15370 pacientes con cáncer tratados o no previamente; 6259 con cáncer de pulmón y 5318 con melanoma.	En y a 3, c cán trat Est ind órg tox

<b>39</b>	PD-1/PD-L1	Revisión sistemática del efecto de los inhibidores en pacientes con CPCNP previamente tratados con quimioterapia, la cual no hizo efecto.	4557 pacientes con CPCNP refractarios a la quimioterapia, mayores de 18 años, mayormente hombres.	Me ens pac CP trat qui pac enf ava me tun ens ale eva inh y P úni CP
<b>40</b>	Nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab	Revisión sistemática de la eficacia y seguridad de los tratamientos autorizados para el CPCNP.	7581 pacientes con CPCNP, entre 57 a 66 años, en última etapa, mayormente hombres.	Me ens con ma CP etap pac ade

41	Ipilimumab, nivolumab.	Riesgo de complicaciones gastrointestinales en pacientes con cáncer tratados con los ICI	4891 pacientes con cáncer y tumores sólidos por los ICI, sin especificarse sexo ni edad.	Me ens ale pac trat eve la r dis tod alt eve gas

42	PD-1/PD-L1	Estudiar el riesgo de las reacciones dermatológicas perjudiciales puedan presentarse en pacientes con cáncer, al ser tratados con inhibidores PD-1/PD-L1.	11465 pacientes con cáncer que fueron tratados con quimioterapia y con inhibidores PD-1/PD-L1 sin sexo ni edad especificados.	Me ens fas pac pac inte mo estr me estr en
44	ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab.	Revisión sistemática de la relación del tratamiento con ICI y la muerte en pacientes con cáncer.	10849 pacientes con cáncer sin edad ni sexo especificado.	Me ens fas pac trat inh y P pac tum

43	PD-1/PD-L1	Analizar el riesgo de fatiga existente en pacientes con cáncer tratados con inhibidores PD-1/PD-L1	11719 pacientes con CPCNP, melanoma, cáncer urotelial, carcinoma de células renales, y diversos tumores, sin especificar sexo ni edad.	Me est pac trat inh 1/P con de pac trat est en

<p>45</p>	<p>Systematic Gastrointestinal adverse events with combination of checkpoint inhibitors in advanced melanoma: a systematic review</p>	<p>Revisión sistemática fue el uso combinado de dos o más inhibidores del punto de control; las terapias de inhibidores de punto de control de un solo agente se evaluaron como comparadores en los estudios incluidos</p>	<p>Entre el 25 y el 68% de los pacientes eran hombres, y la edad media varió de 58 a 65 años. Los pacientes procedían de diversas regiones geográficas; se realizaron estudios clínicos en hasta 22 países de América del Norte, Europa, Australia y Oriente</p>	<p>Los pub en año prim siste me adu me trat una (ma dos inh de PD CT me estr car clín o e los gas atri con pur</p>
-----------	---	--	--	--

46	ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab	evaluar la característica clínica de los casos de vasculitis y su relación con la inhibición del punto de control inmunitario.	La edad media de los pacientes fue de $54 \pm 12$ años. La mayoría de los casos se asociaron con ipilimumab (N = 8), pembrolizumab (N = 6) y nivolumab (N = 5) y un caso involucró una terapia de combinación de anticuerpos antiPD1, anti-PDL-1 y anti-CTLA-4.	Too pub sel rel tem res cor inf dis
48	ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab	Revisar sistemáticamente los enfoques de diagnóstico de la miocarditis asociada con los inhibidores del punto de control inmunitario.	La edad entre 55-62 años tipo de terapia: antiCTLA4: 5, anti PD1: 34, anti PDL1: 13, terapia combinada: 13. tipo de cáncer: piel, hematológico, pulmón, tracto urinario, tracto gastrointestinal, cerebro, glándula ocular.	Inc de cas obs
49	nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab	Evaluar los patrones de toxicidades musculoesqueléticas potencialmente inmunes	2263 de ensayos clínicos. 12 pacientes de series de casos. de las series de casos: Entre los 12	Lo ide reg que

		<p>(distintas de la artralgia y la mialgia) entre pacientes con cáncer tratados con ICI. Métodos</p>	<p>pacientes, diez fueron tratados por melanoma maligno; Un paciente fue tratado para NSCLC y otra para linfoma de Hodgkin. Seis pacientes se encontraban en pembrolizumab, cuatro pacientes con nivolumab y dos pacientes con ipilimumab.</p>	<p>eva res pub res rec doc con en con enc ens par fue nue ser ele fue Se estu ser info ICI cán info de mu (co etic</p>
--	--	--	--	--

51	todos los IPCis	<p>identificar los casos publicados de eventos adversos potencialmente mortales que conducen a una UCI admisión después de una terapia anticancerosa dirigida en pacientes con tumores sólidos.</p>	<p>se identificaron 96 (37,9%) mujeres y 157 (62,1%) hombres. La mediana de edad fue 62 (23–88) años. Los tratamientos dirigidos de interés fueron predominantemente agentes anti angiogénicos (n = 102, 40.3%), ICIs (n = 85, 33.6%), inhibidores de EGFR (n = 33, 13%) o anticuerpos monoclonales anti-HER2 (n = 10, 4.0%). Pacientes reportados presentados con varios tipos de cáncer, principalmente melanoma (n = 64, 25.3%), riñón (n = 46, 18.2%), pulmón (n = 44, 17.4%), colorrectal (n = 40, 15.8%) y mama (n = 18, 7.1%). Todos menos 17 pacientes presentaron tumores irresecables o metastásicos al ingreso en la UCI (n = 236, 93.3%), y 129 pacientes recibieron terapia dirigida de interés como tratamiento de primera línea (51.0%). Sesenta y siete (67,6%) pacientes recibieron molecular terapia como</p>	<p>bús bib artí sel To de cas rela dro res adr pac cán trat alir me UU ma inc res idic ing uni dep o a uni inc</p>
----	-----------------	---	---	--

			monoterapia, mientras que quimioterapia y la radioterapia se asoció con terapia dirigida en 65 (25.7%) y 5 (1.9%) pacientes respectivamente	
53	nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab	Evaluar la incidencia y el riesgo de toxicidades neurológicas que son potencialmente relacionado con el sistema inmunitario y ocurre con el tratamiento del punto de control inmunitario de tumores sólidos	De las series de casos: incluyendo 17 hombres y 5 pacientes del sexo femenino) que desarrollaron eventos neurológicos mientras estaban en tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunológico. Su edad sumaba entre 31 a 85 años, con una mediana de 61 años de edad. Entre 22 pacientes, 20 fueron tratados por melanoma; Un paciente fue tratado para el cáncer de próstata y otro para el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC).	Enser: info que de inm inh pac sól. info de tox pos inm • Pa cor pac cua tun • In inh de inm per niv

				ate. ipil tren
54	nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab	Esta revisión considera la evidencia clínica disponible para el uso de inhibidores de punto de control en el tratamiento del NSCLC avanzado de segunda línea.	La población fue caracterizada por el tipo de tratamiento, dosis, intervalo, primera o segunda línea, histología del tumor (escamoso, no escamoso), avanzado o metastásico. Terapia combinada: pembrolizumab e ipilimumab: neumonitis de grado 1 (6%),	Est que inh de NS ide rev (ha de pro la A 201 Eur On (20 bús bib con artí rec bús par act inf esp Tar rea Los exa los

				Los ens seg pub pre inc este
37	nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab comparado Nivolumab plus ipilimumab	Efectos adversos oculares en pacientes que reciben inhibidores de punto de control en comparación con otros medicamentos oncológicos	este es un meta- nivel de estudio análisis y no un metaanálisis a nivel de paciente individual y, por lo tanto, algunos factores de confusión como la edad del paciente, las comorbilidades y los medicamentos concurrentes no están disponibles para el análisis	En pro info de ocu etic seg los cad pac sól inh de inn inc ana ens rev Est inc Par ma me me

Anexo 7. Efectos adversos reportados de los estudios incluidos

**TABLA 10. Efectos adversos reportados de los estudios incluidos**

ARTICULO	30	33	31.	28.	34	29	39	35	47	50
CUALQUIER GRADO O TODOS LOS GRADOS	X	X	x	x	x	x	x		x	x
GRADO 1 - 2										
GRADO 3-5 (ALTO GRADO)	X	X		x		x	x		x	x
SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO				X						
MUERTE				X	x					
DERMATOLÓGICOS	x (RASH)		x Rash	x Rash, Prurito		x(rash)	x (rash, prurito, edema, resequedad)			x rash prurito





<p><b>GASTROINTESTINALES</b></p>	<p>X (DIARREA, COLITIS)</p>	<p>X (DIARREA, VOMITO, COLITIS)</p>	<p>x Diarrea, pérdida de apetito, náuseas</p>	<p>x colitis, diarrea, anorexia, constipación, náuseas</p>	<p>x</p>	<p>x (diarrea, colitis)</p>	<p>x (Diarrea) estreñimiento Vómitos Boca seca ).</p>			<p>x diarrea colitis</p>
<p><b>HEMATOLÓGICOS</b></p>			<p>x Anemia, neutropenia</p>	<p>x anemia, neutropenia, trombocitopenia</p>			<p>x(anemia) Trombocitopenia hipofosfatemia neutropenia)</p>			
<p><b>NEFROLÓGICOS</b></p>										









	NTO DE TRANS AMINA SAS)																	mático de alanin a amino transf erasa, aspart ato amino transf erasa, hepati tis, insufic iencia hepáti ca)			
--	-------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--











## Anexo 8. Efectos Adversos Dermatológicos

Tabla 11. Efectos Adversos Dermatológicos			
Artículo	Diagnostico oncológico	Inhibidor de punto de control utilizado y/o quimioterapia	Resultados
30	melanoma, cáncer de pulmón, carcinoma de células renales y cabeza y cuello	PD1, PDL1 vs quimioterapia	Con la quimioterapia el Rash representó 196 eventos y con inhibidores de PD1 y PDL1 fue de 393 eventos y eso resulto en un OR de 2.34 con IC del 95% 1.40-3.91.
31	cáncer de pulmón de células no pequeñas	ICIs vs quimioterapia	El rash fue el efecto en cualquier grado con mayor número de casos (104 en total) vs (51 casos) con quimioterapia, con OR de 1.83 con IC 95% (1.08 a 3.11).
28	melanoma y Cancer de pulmón de células no pequeñas escamoso y no escamoso	comparación PD1-PDL1 vs quimioterapia	El primer efecto dermatológico fue el Rash que fue el 10.3% seguido de prurito con el 11.6%. A diferencia de la quimioterapia que reportó 4.3% y 2.3% respectivamente. Hubo mayor riesgo de efecto adverso inmunomediado para eventos dermatológicos para PD1 y PDL1, los efectos reportados grado >3 no fueron significativos rash con un 0.6% y prurito 02% comparado con quimioterapia con docetaxel.
29	ca de pulmón de células no pequeñas	PD1 vs PDL1	Con PD1 el efecto adverso dermatológico general en cualquier grado fue del 9% vs el 7% para PDL1. De los efectos adversos graves no reportaron. El medicamento con mayor tasa de efecto adverso inmunomediado fue el durvalumab seguido de pembrolizumab y por último nivolumab.
32	cáncer de pulmón células no pequeñas, cáncer de ovario, carcinoma de células renales	Atezolizumab vs docetaxel Atezolizumab vs sunitinib	Reportaron tasa de incidencia de efectos en cualquier grado vs grado 3-5 donde las toxicidades en piel fueron 6 tipos identificadas, siendo el prurito la de mayor intensidad con 9.6% IC 95% (8.2- 11-2), vs grado 3-5 de 0.4% IC 95% (0.1-1-2). El edema periférico fue el 2 más importante con un 8.6% IC 95% (6.7- 11) Seguido por erupción cutánea maculopapular de 8.4% con IC de 95% (7.1 a 10) siendo el grado 3-5 de 1.1 con IC (0.6-2.1). El cuarto efecto es piel seca con 5.4% con un IC 95% (3.4- 8.4), sin reportes en grado 3-5. Y por último dermatitis acneiforme y la estomatitis con 3.3% con IC95 (1.5- 7.1) y 3.3 con IC 95% (2.2- 4.9) respectivamente. Los efectos adversos cutáneos ocurrieron 3 semanas después del inicio del tratamiento. Afirmo el artículo que las lesiones aparecen después de la 1ra dosis, pero empeoran con cada ciclo de tratamiento. El estrés y una reacción anafiláctica no se deben

			desestimar en un evento de salpullido y prurito. El ipilimumab es el IPCi que causó las principales toxicidades cutáneas. La mayoría de las erupciones asociadas con los IPCis fueron tratadas con tópicos corticoesteroides. Para el prurito se aconseja Hidroxicina y Difehidramina. Si es una erupción severa se aconseja biopsia de piel y con corticosteroides orales. El atezolizumab vs quimioterapia reporta OR 1.93 menos riesgo de presentar efectos secundarios en piel.
1	melanoma	nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab comparado Nivolumab plus ipilimumab	<p>los efectos adversos de los CTLA-4 y PD-1 se observaron con mayor frecuencia en la piel, reportaron consistentemente con otros estudios a través de una cifra de ROR las probabilidades de este efecto adverso cuando se usa este medicamento es al menos el doble que para todas las otras drogas, es así como el Rash es reportado con un ROR de 2.75 (2.43, 3.12) en comparación monoterapia de ipilimumab vs otras quimioterapia, de igual manera para el prurito relacionado con el ipilimumab vs quimioterapia fue de 2.28(1.97- 2.64), el vitiligo reportó con 9.39 (3.47- 25.45) para el tratamiento con nivolumab, con pembrolizumab 89.44 (48.11-166.28) y con ipilimumab 25.42 (13.49- 47.91).</p> <p>Los efectos adversos dermatológicos tienen una frecuencia general estimada de 34-42%, 44-59%, y 59-72% en pacientes con melanoma tratados con nivolumab, ipilimumab y nivolumab más ipilimumab, respectivamente. Sin embargo, estos efectos son generalmente leves, y los severos (grado <math>\geq 3</math>) son raros, y ocurren en menos del 2% de los pacientes tratados con monoterapia con anti-PD-1 o ipilimumab y en el 3-5% de los pacientes tratados con la combinación de nivolumab más ipilimumab.</p>
23	con disfunción cardíaca, renal o hepática basal (ca renal, pulmón, vejiga)	pd1	En este estudio donde el objetivo fue identificar los efectos secundarios mediados por los IPCis en aquellos pacientes con antecedente de disfunción cardíaca, hepática y renal, se reportaron en piel los 3 principales efectos que hemos visto a lo largo de nuestro estudio que fueron en su orden prurito 1 (4%), erupción 3 (11%), vitiligo 1, (4%) de un total de 27 pacientes estudiados. en grado $>3$ no se reportaron casos dermatológicos. Los pacientes con disfunción orgánica basal representan una población que puede ser más susceptible a los eventos adversos y comúnmente se excluye de los ensayos clínicos.
9	sarcoma de Kaposi (VIH), LNH,	Pembrolizumab	Para grado 1, el prurito fue el más reportado con 5 casos (17%) seguido de piel seca y rash con 3 casos (10%) para los dos eventos, para grado 2 tanto piel seca como rash presentan 1 caso con el 3%, para grado 3 no

			se reportaron eventos, pero si en grado 4 en el que se reportaron para prurito 5 casos 17% y piel seca y rash con 4 casos 13%.
11	cáncer de mama triple negativo metastásico	atezolizumab	Reportaron efecto adverso de Piel la alopecia en todos los grados 255 casos, es decir un 55.4% para grado >3, 3 casos equivalente a 0.7% y en el brazo de Placebo más Nab paclitaxel en todos los grados la alopecia tuvo 252 (57.5%) y para >3 solo un caso (0.2%), se reporta prurito con una incidencia de 63 casos equivalente al 13% en todos los grados, en el brazo de atezolizumab plus nab paclitaxel, en grado >3 no se reportan casos, por el contrario para el brazo de Nab paclitaxel más placebo 45 pacientes reportaron prurito 10.3% en cualquier grado tampoco hubo reporte para >3, el Rash con atezolizumab más Nab Paclitaxel hubo 78 casos (17.3%) en cualquier grado y los grados 3 o 4 solo se reportaron 2 casos 0.4%, para placebo más Nab paclitaxel fueron 72 casos 16.4% en todos los grados y en >3 grados solo dos casos para rash con el 0.5%.
12	cáncer de pulmón no microcítico recurrente	nivolumab vs quimioterapia (platinos)	Reportan Rash con nivolumab en cualquier grado 26 casos, con una incidencia del 10% por el contrario con quimioterapia 15 casos con apenas 6%, para nivolumab en grado >3 fue del 1% y para quimioterapia menos del 1% teniendo en cuenta la población estudiada con nivolumab fue de 267 pacientes y con quimioterapia 263.
15	no lo especifica	Todos ICIs	En monoterapia vs terapia combinada reportaron 4128 casos con un ROR 1.0 IC 95% (0.91 a 1.11) el cual no es significativo. Anti CTLA4 vs PD1 - PDL1 reportan 1084 casos de eventos en piel con un ROR de 1.28 IC 95% (1.19- 1.37). De los resultados de los 13 estudios investigados nombraron los eventos en piel, de los cuales 9 fueron positivos en la asociación, 3 fueron neutrales y 1 estudio fue negativo. Haciendo que la evaluación fuera de prioridad intermedia. El estudio analizo la comparación entre los reportes de efectos adversos versus la evidencia de la literatura.
38	Cancer de pulmón y melanoma	ICIs vs Quimioterapia	El rash fue reportado en 24 estudios con un total de 12371 y se valoraron nivolumab vs otros ICIs y quimioterapia convencional. En OR 2.19 veces más la probabilidad de que se presente Rash con nivolumab contra quimioterapia. Y con otros ICIs el nivolumab tiene 1.13 veces más probabilidad de Rash que el atezolizumab y el prurito de OR de 4.76 veces más la posibilidad de nivolumab contra quimioterapia. En comparación con la terapia convencional, los fármacos

			con IPCIs se asociaron predominantemente con prurito y Rash.
42	cáncer gastrointestinal, melanoma, carcinoma urotelial, cáncer de pulmón no microcítico.	Pembrolizumab vs Taxol nivolumab vs ipilimumab, nivo + ipilimumab vs ipilimumab.	La incidencia de Rash con los PD1 -PD11 de todos los grados fue 12.8 IC95% (10.4 a 15.8) con pembrolizumab, seguido de nivolumab con 12,7% IC 95% (9.5- 17) y atezolizumab de 10-6% IC 95% (9-12.5). Lo que da un total de incidencia de 11.8%. Los eventos reportados en grado mayor de 3, es de 0.6% del total con IC 95% (0.4- 0.9%). De igual que el prurito en todos los grados reportaron un total con 12.2% IC 95% (9,8- 15.1), el mayor reporte se realizó con pembrolizumab del 15% con IC 95% (10.9- 20.7). El alto grado no se reporta de manera significativo. La inflamación de la mucosa es menor en todos los grados, el total es de 1.4 IC 95% (0.8-2.5) el cual no es significativo. La estomatitis es de 2.7%, en todos los grados con apenas un 0.3% en grados mayores 3-5. la incidencia del vitíligo se muestra como significativa en este estudio. En todos los grados con pembrolizumab fue de 7.5% con IC 95% (4- 14.1) y con el nivolumab 8.3% con IC 95% (5.7 a 12.1) informando un total de 8.1% con IC 95%. (6.1- 10.7). El Rash en todos los grados en la comparación de PD1- PDL1 vs quimioterapia el total de eventos reportados fue de 528 vs 252 con quimioterapia con un RR de 1.84 el IC 95% (1.47 a 2.3).
51	tumor sólido, no específica localización	Agentes antiangiogénico, Inhibidores de EGFR, Anti-HER2, Inhibidores de BRAF, Inhibidor de ALK	De los 85 casos de efectos secundarios que requirieron ingreso a Uci, ninguno reportó efectos adversos en piel, los eventos dermatológicos grado 3-5 no generan complicaciones mayores.

## Anexo 9. Efectos adversos a la infusión

<b>Tabla 12. Efectos adversos a la infusión</b>			
<b>Articulo</b>	<b>Patología oncológica</b>	<b>Tratamiento y comparador</b>	<b>Resultado</b>
27	Cancer de pulmón no microcítico	Carboplatino y premetexed con pembrolizumab vs carboplatino más premetexed sin Inhibidor de punto de control inmunitario.	Efecto de grado 3 reacción de infusión de grado 4 (uno [2%] de 59 pacientes en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia versus ninguno en el grupo de quimioterapia), al estar en combinación con carboplatino se podría pensar que esta reacción haya sido producto del uso de carboplatino, pero los investigadores no dieron más detalles en la conclusión.

## Anexo 10. Efectos adversos gastrointestinales

<b>Tabla 13. Efectos adversos gastrointestinales</b>			
<b>Artículo</b>	<b>Patología oncológica</b>	<b>Tratamiento y comparador</b>	<b>Resultado</b>
30	Cancer de pulmón	combinación de pembrolizumab con quimioterapia (carboplatino y pemetrexed) vs quimioterapia (carboplatino y pemetrexed) sola. En dos estudios que evaluaron pembrolizumab, se compararon dos dosis diferentes (2 mg / kg y 10 mg / kg) entre sí y un control estándar. En seis estudios el control fue quimioterapia 1 solo fármaco y dos fármacos de quimioterapia en un estudio, otro con un inhibidor de ITK, y la elección de los investigadores en cuatro estudios.	751 pacientes con Atezolizumab reportaron Colitis en todos los grados: %0.5 (0.2- 1.4) y Grados 3 a 5 : %0.1 (0.0 - 0.7), y con Nivolumab se trataron 1534 pacientes y reportó Colitis en todos los grados: 0.3% (0.1 -0.8) y en Grados 3 a 5 : 0.3% (0.1- 0.8) y por ultimo Pembrolizumab 1518 pacientes tratados, reportó la incidencia de Colitis todos los grados 1.1% (0.6- 1.7) y en Grados 3 a 5 0.8% (0.4- 1.4), la incidencia de colitis se mostró menor con los PD1 y PDL1 a diferencia del ipilimumab. La colitis se reportó con 5 eventos en pacientes con quimioterapia y 25 eventos con PD-1/PD-L1 con OR (95% CI) 2.88 (1.30 to 6.37). por el contrario, aunque la diarrea fue una de los efectos más reportados con PD-1/PD-L1 705 casos (19%) fue similar al del control con 809 reportes.
31	cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas	Docetaxel Pemetrexed/carboplatin Pemetrexed/cisplatin Gemcitabine/carboplatin Gemcitabine/cisplatin Paclitaxel/carboplatin	Este metaanálisis donde se incluyeron 7 ensayos clínicos importantes Checkmate-017, Checkmate-057, Keynote-010, Keynote-024, Checkmate-026, POPLAR y OAK realizaron un análisis comparativo de los inhibidores del punto de control inmunitario y la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas, uno de los efectos reportado fueron los que tenían que ver con el sistema gastrointestinal, con quimioterapia se describió Diarrea: 254 casos Náuseas: 382 casos y Pérdida de apetito: 277 casos, por su parte la inmunoterapia con inhibidores de punto de control inmunitario mostro Diarrea: 137 casos Náuseas: 160 casos y Pérdida de

			<p>apetito: 169 casos, con Odds Ratio (95% IC) Diarrea 0.47 (0.28, 0.80), náusea 0.32 (0.18, 0.57) y Pérdida de apetito: 0.51 (0.37, 0.70).</p>
28	<p>melanoma y Cáncer de pulmón de células no pequeñas escamoso y no escamoso</p>	<p>IPCI vs quimioterapia (docetaxel, dacarbacina, otras)</p>	<p>En este metaanálisis de 7 estudios relacionaron los efectos secundarios gastrointestinales con el tratamiento de Quimioterapia vs inmunoterapia en todos los grados reportando 4 efectos principalmente valiosos para comparar: anorexia 15.8% vs 10.2% , Náusea 28.4% vs 11.5%, Diarrea 17.3% vs 10.2%, Constipación 9.9% vs 5.2% con un riesgo relativo correspondiente a anorexia 0.65, Náusea 0.41, Diarrea 0.61 y Constipación 0.57. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para el insomnio de todos los grados anorexia de alto grado, náuseas y estreñimiento.</p>
34	<p>cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer de pulmón de células pequeñas. Melanoma,</p>	<p>nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab en monoterapia o en terapia combinada con quimioterapia u otro inhibidor de punto de control inmunitario</p>	<p>Se produjeron un total de 63 casos de eventos adversos fatales en todos los ensayos clínicos, incluidos 48 en la cohorte Inhibidores de punto de control inmunitario y 15 en la cohorte control con quimioterapia. Entre las cohortes en que se usó la inmunoterapia, los efectos adversos fatales comunes fue en primer lugar la toxicidad gastrointestinal (n = 12, 25%), y Con base en los diferentes regímenes los inhibidores de CTLA-4 tienen un mayor riesgo de eventos adversos fatales de toxicidad gastrointestinal reportando 10 casos equivalentes al 25.6% (OR = 2.52, IC 95%: 0.75, 8.52, P = 0.14) , sobre todo cuando se usa en dosis de 10mg /kg ya que al hacer el análisis de subgrupos de acuerdo con diferentes dosis de ipilimumab, y los resultados fueron los siguientes: el valor OR de 3 mg / kg del grupo fue de 0,86 (IC del 95%: 0,27, 2,78; P = 0,80), y el valor OR de 10 mg / el grupo de kg fue 3.63 (IC 95%: 1.65, 7.99; P = 0.001), por lo que la diferencia de subgrupos fue significativa.</p>

			Por el contrario, cuando se usó PD1/PDL1 la toxicidad fatal no se reportó.
29	cáncer de pulmón de células no pequeñas:	PD-1 versus PD-L1	incidencia efectos adversos con PD1 (n=3284) reportó en este sistema, Diarrea de cualquier grado 9% y Colitis de cualquier grado 1.7 % y la incidencia de efectos adversos con PDL1 (2460) informo Diarrea de cualquier grado 9% y Colitis de cualquier grado 1% se encontró que el durvalumab estaba asociado con el mayor porcentaje de toxicidades.
32	NSCLC, cáncer de pulmón de células no pequeñas; OC, cáncer de ovario; RCC, carcinoma de células renales; ECA, ensayo controlado aleatorio; SCLC, cáncer de pulmón de células pequeñas; UBC, cáncer de vejiga urotelial; CU, urotelial	atezolizumab vs quimioterapia (docetaxel bevasizumab o sunitinib)	Tie, informa en esta revisión sistemática, que la Tasa de eventos (% , IC 95%) Cualquier grado vs Grado >3 en el sistema gastrointestinales describe a la disminución del apetito 13.2 (9.1-18.6) vs 0.4 (0.2–0.9) como el primer efecto adverso reportado, seguido de náuseas 12.3 (9.9–15.2) vs 3 0.6 (0.3–1.1), Diarrea 10.8 (8.6–13.4) vs 0.6 (0.3–1.2), estreñimiento 7.2 (2.1–21.6) vs ningún reporte en grado 3, Vómitos 5.9 (3.7–9.3) vs 0.3 (0.1–0.9) y Boca seca 2.7 (1.1–6.2). Los trastornos gastrointestinales como se observan comúnmente en pacientes tratados con atezolizumab, pero aun así, los efectos adversos de cualquier grado como diarrea ocurrieron menos en el grupo de atezolizumab que en el grupo de quimioterapia. Las tasas de incidencia de trastornos gastrointestinales graves son del 1%. Las tasas de disminución del apetito y las náuseas no son significativamente más bajas que la de los pacientes tratados con quimioterapia. Sin embargo, el riesgo de diarrea es significativamente menor.

50	cáncer de próstata, melanoma, cáncer de pulmón de células pequeñas	se compararon las diferentes terapias (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab)	<p>Ocho estudios informaron el riesgo de diarrea en pacientes tratados con anti-CTLA4 terapia (ipilimumab). Entre los 7 estudios de ipilimumab, el RR agrupado fue 1.93 en comparación con la terapia de control (<math>P &lt; 0.001</math>, 95% CI = 1.52 a 2.45). Un solo estudio de tremelimumab informó el riesgo de diarrea. El RR fue de 2.91 (<math>P &lt; 0.001</math>, IC 95% = 2.24 a 3.78). Cuando se agruparon los datos de todas las terapias anti-CTLA4, el RR fue 2.10 (<math>P &lt; 0.001</math>, IC 95% = 1.62 a 2.73). Hubo 13 estudios que informaron el riesgo de diarrea en pacientes tratados con terapia anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab). Entre los 7 estudios de nivolumab, el RR agrupado fue 0.58 (<math>P = 0.018</math>, IC 95% = 0.37 a 0.91). Entre los 4 estudios de pembrolizumab, el RR fue de 0,92 (<math>P = 0,84</math>; IC del 95% = 0,40 a 2,09). Cinco estudios informaron el riesgo de colitis relacionada con el sistema inmune en pacientes con terapia anti-CTLA4 (ipilimumab). El RR agrupado fue de 11.39 (<math>P &lt; 0.001</math>, IC 95% = 6.30 a 20.59) demostrando un riesgo significativamente mayor de colitis relacionada con el sistema inmune con ipilimumab en comparación con la terapia de control. Siete estudios informaron el riesgo de colitis relacionada con el sistema inmune en pacientes tratados con terapia anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab). Entre los 5 estudios de nivolumab, el RR agrupado fue 1,69 (<math>P = 0,61</math>; IC del 95% = 0,23 a 12,62). Entre los 2 estudios de pembrolizumab, el RR agrupado fue de 6.33 (<math>P = 0.079</math>, IC 95% = 0.81 a 49.66) "</p>
51	tumor sólido, no específica localización	Agentes antiangiogénico, Inhibidores de EGFR, Anti-HER2, Inhibidores de BRAF, Inhibidor de ALK	<p>Se recogieron ochenta y cinco casos de irAEs que requieren ingreso en una UCI. Los efectos adversos inmunomediados notificados con más frecuencia fueron colitis perforada o enterocolitis (<math>n = 15</math>, 17,6%), Se requirió ventilación mecánica, vasopresores y plasmaféresis en 49</p>

			(57.6%), 23 (27.1%) y 22 (25.9%) pacientes, respectivamente. Sesenta y nueve (81.2%) pacientes recibieron esteroides en dosis altas, 23 (27.1%) inmunoglobulinas intravenosas, 11 (12.9%).
45	melanoma	combinación de ipilimumab más nivolumab.	<p>La colitis ocurrió en más pacientes con la combinación de ipilimumab-nivolumab, y los casos fueron en su mayoría graves. En comparación con la monoterapia con ipilimumab (7.0–11.6%) y nivolumab (1.3%), la incidencia de cualquier grado de colitis relacionada con el tratamiento fue más alta con estos fármacos en combinación (9.0–18.0%). Lo mismo ocurrió con la colitis de grado 3–4 relacionada con el tratamiento; su incidencia con la combinación varió de 4.0 a 13.0%, mayor el rango observado con ipilimumab solo (2.0–8.7%)], tanto la colitis relacionada con el tratamiento de cualquier grado como la de grado 3-4 ocurrieron con menos frecuencia con la monoterapia con nivolumab. La colitis relacionada con el tratamiento fue poco frecuente, la mayoría de los pacientes que desarrollaron colitis con ipilimumab más nivolumab desarrollaron casos graves. La incidencia de cualquier grado de diarrea relacionada con el tratamiento con la terapia combinada se superpuso, pero superó, a la de la monoterapia con ipilimumab, monoterapia con nivolumab fue menor (19,2%) que la terapia combinada (34,0–45,0%) y la monoterapia con ipilimumab (33,1–35,0%). La incidencia de diarrea de grado 3–4 en pacientes tratados con ipilimumab más nivolumab fue baja. La diarrea de grado 3-4 relacionada con el tratamiento fue rara y similar entre la terapia combinada (6-10%) y la monoterapia con ipilimumab (6-11%). Siguiendo la preferencia general entre otras comparaciones con nivolumab, la frecuencia de diarrea fue aún menor con la</p>

			<p>monoterapia con nivolumab (2.2%). La incidencia de cualquier grado de náuseas relacionadas con el tratamiento siguió el mismo patrón que otros eventos adversos gastrointestinales, pero una mayor incidencia de náuseas con la terapia de combinación (21.0–25.9%) que con la monoterapia con ipilimumab (16.1–20.0%), y la incidencia más baja con nivolumab en monoterapia (13,1%). Las náuseas relacionadas con el tratamiento de grado 3–4 no parecían diferir entre estos tratamientos y ocurrían con poca frecuencia. De estos, cualquier grado de pérdida de apetito fue el más común en todos los grupos de tratamiento, pero ocurrió con mayor frecuencia con ipilimumab más nivolumab (12.0-17.9%) en comparación con ipilimumab (9.0-12.5%) o nivolumab (10.9%) solo. Cualquier grado de dolor abdominal y estreñimiento con ipilimumab más nivolumab se informó en un ensayo clínico de fase II y afectó a &lt;15% de los pacientes (n = 94) los efectos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3–4 para todos los trastornos gastrointestinales distintos de la colitis y la diarrea ocurrieron con poca frecuencia; variaron entre 0 y 2.6% sin diferencias importantes entre la terapia combinada o las monoterapias. El estreñimiento (cualquier grado y grado 3-4) solo fue experimentado por pacientes tratados con la combinación de ipilimumab-nivolumab, y no ocurrió en absoluto en aquellos tratados con ipilimumab en monoterapia (0%).</p>
1	melanoma	<p>nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab comparado Nivolumab plus ipilimumab</p>	<p>En este artículo se encontró una relación entre ipilimumab y efectos gastrointestinales (por ejemplo, colitis y diarrea), mientras que para PD-1 el ROR se convirtió en significativo solo en colitis. Además, el ROR para colitis, enterocolitis y colitis autoinmune en los pacientes que recibieron ipilimumab fueron más altos que</p>

			<p>el ROR en aquellos que recibieron PD-1. Se evidencio que La monoterapia con ipilimumab resultó en un mayor riesgo de desarrollar efectos gastrointestinales en comparación con la terapia con PD-1. La toxicidad gastrointestinal es una de las más frecuentes y es el más severo (grado <math>\geq 3</math>) de los efectos adversos asociados con anti-CTLA-4. La diarrea ocurre en 27 a 54% de los pacientes tratado con terapia anti-CTLA4, mientras que la frecuencia de la colitis varía del 8 al 22%. se reportó Un metaanálisis donde la frecuencia de diarrea y colitis con anti-PD-1 fue 6.8–16.9% y 0.6–3.6%, respectivamente. Comparado con ipilimumab solo, la combinación de nivolumab-plus-ipilimumab se asoció con un mayor riesgo de desarrollar diarrea y colitis en el estudio anterior.</p>
23	tumor maligno avanzado confirmado, no especifica lugar, con disfunción cardíaca, renal o hepática basal (ca renal, pulmón, vejiga)	pembrolizumab, nivolumab	<p>Se reportó para colitis grado 1 y 2: 0 casos, grado 3 y 4: 1 caso 4 %. diarrea para grado 1 y 2: 1 caso 4%, para grado 3 y 4 o casos, hepatitis para grado 1 y 2: o casos, para grado 3 y 4: 2 casos 7 %.</p>
6	carcinoma urotelial metastásico	quimioterapia basada en platino, atezolizumab 1200 mg	<p>En la población de pacientes con PDL-1, los eventos adversos relacionados con el tratamiento que condujeron a la interrupción del tratamiento ocurrieron en siete (6%) de 114 pacientes en el grupo de atezolizumab y 17 (15%) de 112 pacientes en el grupo de quimioterapia. Registraron dos (2%) muertes relacionadas con atezolizumab y dos (2%) muertes relacionadas con quimioterapia en la población de pacientes con expresión programada de muerte-ligando-1 en 5%. Estos resultados de seguridad se reflejaron</p>

			<p>en la población por intención de tratar, en la cual las interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos ocurrieron en 16 (3%) de 459 pacientes en el grupo de atezolizumab y 63 (14%) de 443 pacientes en el grupo de quimioterapia; las muertes relacionadas con el tratamiento ocurrieron en cuatro (1%) y nueve (2%) pacientes, respectivamente. Los eventos adversos de cualquier grado ocurrieron en 85 (75%) pacientes tratados con atezolizumab versus 99 (88%) pacientes tratados con quimioterapia en la población de pacientes con PDL-1. Para diarrea se evidenciaron en todos los casos 11 (10%) para el atezolizumab con un total de pacientes de 114, 15 (13%) en el grupo de quimioterapia con un total de pacientes de 112. Se encontró náuseas con 9 (8%) en el grupo de atezolizumab, 25 (22%), emesis 5 (4%), en el grupo de quimioterapia 17 (15%). En grados 3-4 se hallaron los siguientes resultados, constipación 0(0%) con el grupo de atezolizumab, en la intervención con quimioterapia arrojó el siguiente reporte 4 (4%), íleo 0(0%) con el grupo de atezolizumab, en el grupo de quimioterapia 3(3%).</p>
7	melanoma	nivolumab, quimioterapia	<p>Se realizó un análisis de seguridad en los 370 pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento. La mayoría de los pacientes desarrollaron eventos adversos relacionados con el tratamiento: 181 (68%) de 268 pacientes en el grupo de nivolumab y 81 (79%) de 102 pacientes en el grupo de quimioterapia. En este estudio se encontró que el grupo de nivolumab con un total de 268 pacientes, se obtuvo grado 1-2 diarrea 29 casos (11%), en grado 3-4: 1 caso (menos de 1%), en el grupo de quimioterapia con un total de 102 casos, en grado 1-2: 13 casos (13%), grado 3-4: 2 casos (2%). Náuseas en la intervención de nivolumab se obtuvo en grado 1-2: 25 casos</p>

			(9%) en grado 3-4: 0 casos (0%), con el grupo de quimioterapia en grado 1-2: se evidencio 36 casos (35%), en grado 3-4: 2 casos (2%). Constipación en el grupo de nivolumab fue en grado 1-2: 6 casos (2%), en grado 3-4: 0 casos (0%), con la intervención de quimioterapia de estudio que en el grado 1-2: 13 casos (13%), en grado 3-4: 1 casos (1%).
8	CPNM	nivolumab (3 mg / kg cada 2 semanas) vs docetaxel (75 mg / m <sup>2</sup> cada 3 semanas)	En cuanto a la disminución del apetito el artículo mostro en cualquier grado 25 eventos (7%), y grado 3-4 ningún caso, en comparación con docetaxel para algún grado 36 eventos (23%).
9	VIH y cáncer avanzado anal y carcinoma avanzado de células escamosas de piel.	Pembrolizumab, 200 mg, administrado por vía intravenosa cada 3 semanas por hasta 35 dosis en 3 cohortes	En los efectos adversos gastrointestinales se presentó dolor abdominal grado 1, 4 eventos (13%), náuseas 6 eventos (20%), vómito 3 eventos (10%).
10	carcinoma anal de células escamosas avanzado positivo para PD-L1	10 mg / kg de pembrolizumab intravenoso una vez cada 2 semanas durante un máximo de 2 años o hasta una progresión confirmada o una toxicidad inaceptable	4 eventos para diarrea (16%), náuseas 3 (12%), boca seca 2(8%), estomatitis 2 (8%), vómitos 2 (8%). De grado 3-4: 1 caso de colitis grado 3 (4%), y caso de diarrea grado 3 (4%), ningún evento reportado grado 4.
26	cáncer de pulmón no microcítico	atezolizumab 1200 mg o docetaxel 75 mg / m <sup>2</sup> cada 3 semanas	En cuanto a los efectos adversos gastrointestinales reportó: Para el grupo de atezolizumab en cualquier grado: Náuseas 107 eventos ( 17,7%), pérdida de apetito 143 (23,5%), Diarrea 94 eventos (15,4%), constipación 107 (17,6%), pirosis 108 (17,7%), vómito 74 (12,2%), estomatitis 19 (3,1%), vs docetaxel Náuseas 131 (22,7%), pérdida de apetito 136 (26,5%), Diarrea 141 (24,4%), Constipación 82 (14,2%), pirosis 76 ( 13,1%), vómito 62 (1,7%), estomatitis 63 ( 10,9%). En grado 3-4: en el grupo de atezolizumab para diarrea y náuseas solo 4 casos (0,7%) y vómito 2 casos (0,3%). En el grupo de docetaxel los eventos más representativos reportados: Diarrea 11 casos

			(1,9%), pérdida de apetito 9 (1,6%) vomito 4 casos (0,7%) y estomatitis 11 casos (1,9%). En el grupo de quimioterapia es mayor la proporción de eventos como Náuseas, Diarrea, estomatitis en comparación con el atezolizumab donde es mayor la constipación, pérdida de apetito y la pirosis.
27	cáncer de pulmón no microcítico	carboplatino y premetexed con pembrolizumab vs carboplatino más premetexed sin IPCi	En primer lugar se describieron las náuseas con 33 casos (56%), vomito reportó 15 casos (25%) en grado 1 y 2, y apenas un 1 (2%) en grado 3 para los dos casos, si se compara con quimioterapia + pembrolizumab la náusea fue de un 44% y el vómito 11 casos (18%), la diarrea muestra un aumento significativo para el grupo de pembrolizumab con 12 casos (20%) en comparación con la quimioterapia sin inhibidor de punto de control inmunitario con apenas la mitad de los casos, el estreñimiento también se encontró en cifras similares con un 19% (11 casos) en grado 1 y 2 para el grupo con inhibidor de punto de control inmunitario vs Quimioterapia con un 10% correspondiente a 6 casos, el reporte de disminución del apetito estuvo igual con 11 casos para los dos brazos en Grado 1 -2.
11	cáncer de mama triple negativo metastásico	Grupo a: atezolizumab más nab-paclitaxel, Grupo b: placebo más nab-paclitaxel.	Para el grupo a de atezolizumab + nab paclitaxel en cualquier grado reportó 208 casos de náuseas (46%), pirosis 85 casos (18.8), vs grupo b placebo + nab paclitaxel náuseas 167 casos (38.1), pirosis 47 casos (10.7%).
12	CPCNP en estadio IV no recurrente o recurrente	nivolumab o quimioterapia basada en platino	La pérdida de apetito y las náuseas fueron mayores para el grupo de quimioterapia, en cualquier grado se presentaron pérdida de apetito 73 eventos (28%), náuseas 127 eventos (48%), vs nivolumab 32 eventos (12%) en pérdida de apetito, y náuseas 31 eventos (12%). En cuanto a diarrea no hubo tanta diferencia en ambos grupos, para el grupo nivolumab 37 eventos (14%), vs quimioterapia 34(13%). El vómito fue

			mayor en el grupo de quimioterapia con un total de 60 eventos (23%) vs 15 eventos (6%) en el grupo de nivolumab.
15	No específica	ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab	En este estudio se reportaron efectos adversos del sistema gastrointestinal, siendo uno de estos categorizados como prioridad intermedia, de los 11 artículos que incluyeron y mencionaron efectos de este tipo, 6 fueron positivos, 2 neutrales y 3 negativos. Uno de los resultados que más se resalta fue un total 2803 de 8903 cuando se comparaba AntiCTLA4 vs PDL1 con un ROR 2.03 IC 95% (1.93-2.15) donde el hay mayor riesgo con medicamentos anti-CTLA4(ipilimumab).
38	Cancer de pulmón y melanoma	IPCis vs Quimioterapia	De diez a 27 estudios (4585 a 14 139 pacientes) se incluyeron en el análisis de subgrupos según cada evento adverso de grado 1-5 específico. el nivolumab era más seguro que el tremelimumab para la diarrea y más seguro que el ipilimumab para la diarrea y la colitis. Pembrolizumab y atezolizumab fueron más seguros que ipilimumab y tremelimumab para la diarrea. Todos los medicamentos ICI, excepto el tremelimumab, tenían un perfil de seguridad más amplio que dos medicamentos ICI o un medicamento ICI con terapia convencional. En comparación con la terapia convencional, los fármacos ICI se asociaron predominantemente con diarrea, colitis; dos drogas ICI o una droga ICI con terapia convencional se asociaron específicamente con toxicidades hepáticas.
41	melanoma maligno, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de pulmón de células pequeñas	ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, tremelimumab, pidilizumab and atezolizumab	Del 11 al 51%; se informaron vómitos en siete de los diez estudios y variaron del 3 al 32%; colitis se informó en seis de los diez estudios y varió del 1 al 16%. Un metaanálisis del RR de todos los grados adversos los eventos se realizaron en los ensayos aleatorios incluidos. El RR de diarrea, vómitos y colitis de todo grado fue 1,64 (IC 95%: 1,19-2,26; p = 0.002), 0.72

	(SCLC) y cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).		(IC 95%: 0.49–1.07; p = 0.1), 10.35 (IC 95%: 5,78–18,53; p <0,00001), Por lo tanto, los pacientes tratados con los inhibidores del punto de control inmunitario (ipilimumab, nivolumab y tremelimumab) tienen un mayor riesgo de diarrea de todo grado y colitis. El RR de diarrea de alto grado, vómitos y colitis fue de 4.46 (IC 95%: 1.46-13.57; p = 0.008), 0.98 (95% IC: 0,56–1,73; p = 0,95), 15,81 (IC 95%: 6,34–39,42; p <0.00001), respectivamente. Por lo tanto, los pacientes tratados con el punto de control inmunitario inhibidores (ipilimumab, nivolumab y tremelimumab) tienen un mayor riesgo de diarrea y colitis de alto grado.
44	melanoma avanzado, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata resistente, Carcinoma de células renales de células claras avanzado	ipilimumab y tremelimumab, nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab	Cinco pacientes (1.1%) fallecieron debido a efectos adversos en el grupo de ipilimumab: 3 pacientes con colitis (2 con problemas gastrointestinales perforaciones), asociado con ipilimumab. Otro grupo en el ipilimumab con glicoproteína 100 (un paciente tenía colitis de grado 3 y septicemia; tres pacientes: uno con perforación intestinal, uno con colitis inflamatoria y otro con perforación intestinal o falla multiorgánica.
20	etapa III no resecable o Melanoma IV	pembrolizumab intravenoso cada 3 semanas (n = 277) o ipilimumab intravenoso cada 3 semanas	Colitis ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de ipilimumab, mientras que la hepatitis y las endocrinopatías ocurrieron más con frecuencia en el grupo de pembrolizumab, La mayoría de Estos eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron de grado 1–2. Dentro de los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento de cualquier grado se encuentra la diarrea. Con el pembrolizumab dosis cada 2 semanas en cualquier grado 54 casos (19%), grado 3-4, 7 (3%), para el ipilimumab aumenta a 59

			casos (23%), las náuseas fueron mayores en cualquier grado para el grupo de pembrolizumab cada 2 semanas 36 casos (13%).
--	--	--	--

Abreviaturas: IPCi: Inhibidor de punto de control inmunitario.

## Anexo 11. Efectos adversos neurológicos

<b>Tabla 14. Efectos adversos neurológicos</b>			
<b>Artículo</b>	<b>Patología oncológica</b>	<b>Tratamiento y comparador</b>	<b>Resultado</b>
28	melanoma y Cáncer de pulmón de células no pequeñas escamoso y no escamoso	compara con quimioterapia (docetaxel, dacarbacina, otras)	En todos los grados la neuropatía sensorial (1,2% con inmunoterapia versus 8,6%; RR 0,16) e Insomnio 5.4% con quimioterapia y con inmunoterapia 4.7% con un RR de 0.98; refiriéndonos a los reportes de efectos secundarios de alto grado encontramos que la neuropatía con quimioterapia es baja con 1.1% vs 0.3% RR 0.20 , concluyendo que Los inhibidores de PD1 / PD-L1 se asociaron con un menor riesgo de síntomas relacionados con el tratamiento fatiga y neuropatía sensorial. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para el insomnio de todos los grados,
39	NSCLC, cáncer de pulmón de células no pequeñas; OC, cáncer de ovario; RCC, carcinoma de células renales; ECA, ensayo controlado aleatorio; SCLC, cáncer de pulmón de células pequeñas; UBC, cáncer de vejiga urotelial; CU, urotelial	atezolizumab vs quimioterapia (docetaxel bevasizumab o sunitinib)	En esta revisión se reporta una Tasa de efectos adversos del sistema nervioso con (% , IC 95%) principalmente Neuropatía periférica Cualquier grado con 2.7 (1.5–4.9)

53	<p>Melanoma avanzado, mesotelioma avanzado, cáncer de próstata metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma avanzado de células renales, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer pancreático avanzado, cáncer de pulmón.</p>	<p>ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, tremelimumab.</p>	<p>17 informes de casos que describen eventos neurológicos relacionados con el sistema inmune que ocurrieron con 22 pacientes. El patrón de toxicidades neurológicas reportados en los ensayos clínicos fue: neuropatía periférica (en 8 estudios), encefalitis (en 1 estudio), hiperestesia / parestesia (en 1 estudio), disfunción motora (en 1 estudio), y eventos neurológicos sin especificación (en 6 estudios). La incidencia de eventos neurológicos varió de &lt; 1 a 25%. Dentro de los ensayos incluidos podemos destacar en cuanto al ipilimumab: (Eggermont et al., 2016): un estudio que evaluó en un brazo ipilimumab en comparación con placebo donde reportaron eventos neurológicos de todos los grados: 21 (4.5%) vs. 9 (1.9%) Grado alto: 9 (1.9%) vs. 0. Lo que demuestra un alto grado de toxicidad del ipilimumab para este tipo de eventos. (Horinouchi et al., 2015): Otro estudio que comparo este mismo medicamentos pero en un brazo con dosis de 3mg/kg y en el otro dosis 10 mg/kg, se encontró que para este segundo los efectos neurológicos fueron mucho mayor (Neuropatía periférica: Todos los grados: Cohorte A 1 (16,7%) vs Cohorte B 5 (83,3%) ).</p> <p>En cuanto a los estudios de nivolumab podemos mencionar : (Ferris et al., 2016) que incluyo en 1 Brazo nivolumab y en Brazo B: terapia sistémica estándar de un solo agente (metotrexato, docetaxel o cetuximab), los resultados fueron, neuropatía periférica: todo grado: 1 (0,4%) vs. 7 (6.3%) , siendo mayor para el grupo de quimioterapia. otro estudio (Brahmer et al., 2015): Brazo A: Nivolumab, Brazo B: Docetaxel, reportó neuropatía periférica de todos los grados: 1 (1%) frente a 15 (12%) Grado alto: 0 (0%) vs. 3 (2%), donde la quimioterapia</p>
----	---	--	--

			<p>presenta mayores efectos adversos de este tipo en comparación con este tipo de IPCi. De los estudios de pembrolizumab podemos resaltar: (Ribas et al., 2015):          Brazo A: pembrolizumab (2 mg/kg),          Brazo B: pembrolizumab (10 mg/kg),          Brazo C: quimioterapia, Los eventos neurológicos fueron de todo grado: brazo a: 2 ( 1%), brazo b: 0 y brazo c: 14 (8%)          Grado alto: 0, 0, Vs 2 (1%)          respectivamente.          De los informes y series de casos reportados: Ocho pacientes tenían afectación del sistema nervioso central, seis de ellos recibieron ipilimumab (4 pacientes encefalopatía desarrollado, y un paciente tenía meningitis y otro mielitis), un paciente recibió nivolumab (multifocal desmielinización del SNC) y un paciente estaba en pembrolizumab (ataxia y epilepsia). Los otros 14 pacientes mostraron afectación del sistema nervioso periférico, incluyendo parálisis bilateral facial (1 paciente), neuropatía periférica (7 pacientes), radiculopatía (1 paciente), la miastenia gravis (3 pacientes) y el síndrome de Guillain-Barre (dos pacientes).</p>
51	tumor sólido, no específica localización	Agentes antiangiogénico, Inhibidores de EGFR, Anti-HER2, Inhibidores de BRAF, Inhibidor de ALK	<p>Se recogieron ochenta y cinco casos de efectos adversos que requirieron ingreso en una UCI. Fueron Guillain Barré ( n = 23, 27,1%), con el grupo comparador no se reportaron datos para este evento, meningoradiculoneuritis ( n = 2, 2,4%), con el grupo comparador no se reportaron datos para este evento, meningoencefalitis ( n = 2, 2,4%) con el grupo comparador no se reportaron datos para este evento, miastenia gravis ( n = 9, 10,6%), Se requirió ventilación mecánica, vasopresores y plasmaféresis en 49 (57.6%), 23 (27.1%) y 22 (25.9%) pacientes, respectivamente. Sesenta y nueve (81.2%) pacientes recibieron</p>

			esteroides en dosis altas, 23 (27.1%) inmunoglobulinas intravenosas, 11 (12.9%).
1	melanoma	nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab comparado Nivolumab plus ipilimumab	El ROR las señales sugirieron que la neurotoxicidad podría ser más frecuente en pacientes tratados con la combinación de ipilimumab y nivolumab seguido de anti-PD-1 en comparación con ipilimumab monoterapia, Esto fue confirmado por tres series de casos en 3.2% (16/496) de los tratados con anti-PD-1 pacientes 1.5% (11/752) de pacientes tratados con ipilimumab [31], y 14% de ipilimumab / nivolumab con tratamiento combinado pacientes. De los ensayos de un total de 9208 pacientes reportaron efectos Adversos neurológicos de los que recibieron anti-PD-1, ipilimumab y la combinación de ambos, con 6.1, 3.8 y 12.0% respectivamente.
2	melanoma	ipilimumas más nivolumab	Reporte de parálisis facial acompañada de erupción maculopapular difusa facial en un hombre de 45 años con diagnóstico de melanoma en tratamiento con ipilimumab 3 mg / kg IV + nivolumab 1 mg / kg IV cada 3 semanas durante 4 dosis, seguido de nivolumab 240 mg cada 2 semanas, que presentó a los 4 días erupción cutánea y posterior a los 10 días parálisis facial, los investigadores atribuyen dicha parálisis a Inhibición combinada de CTLA-4 y PD-1 y que la causalidad puede atribuirse a ipilimumab sobre nivolumab.
9	VIH y cáncer avanzado anal y carcinoma avanzado de células escamosas de piel.	Pembrolizumab, 200 mg, administrado por vía intravenosa cada 3 semanas por hasta 35 dosis en 3 cohortes	En cuanto a los efectos adversos neurológicos; se presentó dolor de cabeza de grado 1 (2 casos) que corresponden al 7% de los eventos totales.
3	cáncer de mama triple negativo metastásico	grupo a. atezolizumab más nab-paclitaxel -	En cualquier grado se presentó casi que el mismo número de casos de neuropatía periférica en ambos grupos, para el grupo

		grupo b placebo más nab-paclitaxel.	de atezolizumab 98 eventos (21.7%), vs grupo b placebo 97 eventos (22.2%). La diferencia se observó en grado 3-4 que fue mayor el número de eventos para el grupo de atezolizumab con un total de 25(5.5%) vs placebo 12 eventos (2.7%).
44	melanoma avanzado, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata resistente, Carcinoma de células renales de células claras avanzado	ipilimumab, pembrolizumab; nivolumab; tremelimumab y atezolizumab	En un ensayo clínico que incluyo en el Brazo A: ipilimumab plus glicoproteína 100, Brazo B: ipilimumab, Brazo C: glucoproteína 100 sola (reinducción) de terapia en previamente tratado HLA-A con irreseccable melanoma en estadio III o IV, Un total de 14 muertes (2.2%) fueron determinadas por los investigadores que se relacionaban con el fármaco del estudio. Siete de los 14 se asociaron muertes relacionadas con el fármaco del estudio con eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario y dentro de ellos un paciente tenía Guillain Barré, que se consideraba consistente con un adverso neurológico relacionado con el sistema inmune.

Abreviaturas: IPCi: Inhibidor de punto de control inmunitario.

## Anexo 12. Efectos adversos oftalmológicos

<b>Tabla 15. Efectos adversos oftalmológicos</b>			
<b>Artículo</b>	<b>Patología oncológica</b>	<b>Tratamiento y comparador</b>	<b>Resultado</b>
1	melanoma	nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab comparado Nivolumab plus ipilimumab	Las complicaciones oftalmológicas del tratamiento con ICI son poco frecuentes. La incidencia de uveítis varió del 0,3 al 6% después del tratamiento con ICI. Porque de la baja tasa de toxicidad ocular asociada con anti-CLTA-4 versus aquellos asociado con anti-PD-1 no se puede establecer. Sin embargo, se encontró una desigualdad similar en casos de toxicidad ocular para nivolumab, pembrolizumab e ipilimumab monoterapias. Además, toxicidades oculares, a pesar de ser generalmente informados con poca frecuencia, se asocian más con La combinación de ipilimumab más nivolumab que con monoterapia.
5	melanoma	tratamiento de nivolumab + ipilimumab	En esta serie de casos se describió una Diplopía por oftalmoplejía posterior a 10 días de tratamiento con Ipilimumab (250 mg) y Nivolumab (82 mg) planteando una hipótesis de acumulación de células mieloides CD68 + y células T CD4 + y CD8 + en áreas de lesión. Es probable que el infiltrado inflamatorio sea una respuesta a la lesión de miocitos, pero algunas de las células T CD8 + pueden ser patógenas, esto al descartar otras causas a partir de Examen de motilidad ocular que demostró oftalmoplejía completa y un TAC cerebral negativo para progresión del melanoma.
23	tumor maligno avanzado confirmado, no específica lugar, con disfunción cardíaca, renal o hepática basal (ca renal,	pembrolizumab, nivolumab	Se reportaron eventos oftalmológicos (conjuntivitis) grado 1 y 2: 1 caso 4%, grado 3 y 4: 0 casos en paciente con disfunción orgánica basal representan una población que puede ser más susceptible a los efectos adversos y comúnmente se excluyen de los ensayos clínicos.

	pulmón, vejiga)		
37	tumores sólidos	nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab comparado Nivolumab plus ipilimumab	La mayoría de las toxicidades oculares reportadas fueron uveítis y ojos secos. El análisis agrupado para odds ratio de todos los grados toxicidades oculares relacionadas con la inmunidad es CI 3.40 [95%: 1,32 a 8,71; P = 0,01].

Abreviaturas: IPCi: Inhibidor de punto de control inmunitario.

## Anexo 13. Efectos adversos endocrinológicos

Tabla 16. Efectos adversos endocrinológicos

Artículo	Patología oncológica	Tratamiento y comparador	Resultados
37	Cancer de Pulmón	Combinación de pembrolizumab con quimioterapia (carboplatino y pemetrexed) vs quimioterapia (carboplatino y pemetrexed) sola. En dos estudios que evaluaron pembrolizumab, se compararon dos dosis diferentes (2 mg / kg y 10 mg / kg) entre sí y un control estándar. en seis estudios el control fue quimioterapia 1 solo fármaco y dos fármacos de quimioterapia en un estudio, otro con un inhibidor de TK, y la elección de los investigadores en cuatro estudios	Hipotiroidismo 214 vs 24 casos en comparación con el control (quimioterapia y terapia target) para los dos fue superior la presencia de hipotiroidismo con un OR (IC95%) 6.92 (3.25 to 14.75); en cuanto a la hipofisitis 11 pacientes la presentaron estando con terapia de inhibidor de PD1 y PDL1 en comparación con quimioterapia y terapia target en los que no se reportó ningún caso con un OR (IC95%) de 3.38 (1.03 to 11.08). La incidencia de Hipotiroidismo con atezolizumab en todos los grados fue del 1.1% (0.5 -2.1) y en Grados 3 a 5 0.1% (0.0 -0.7) y para Hipofisitis: no fue significativo. Para pembrolizumab el Hipotiroidismo en Todos los grados se reportó en este estudio con 7.6% (6.4- 9.1)y para Grados 3 a 5 un 0.1% (0.0- 0.5) y en cuanto a la Hipofisitis fue de 0.4 (0.2- 0.9) para todos los grados y > 3, y por último el nivolumab mostro Hipotiroidismo en Todos los grados un 5.9% (4.7- 7.2) y en Grados 3 a 5: 0.2% (0.0 - 0.6). En cuanto a los efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario específicos de órganos de cualquier grado, entre el total de 3803 pacientes expuestos a fármacos anti-PD-1 214 (5.6%) tenían hipotiroidismo.
31	cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas	Docetaxel Pemetrexed/carboplatin Pemetrexed/cisplatin Gemcitabine/carboplatin	Hipotiroidismo: 70 casos e hipertiroidismo: 44 casos de los 836 pacientes evaluados, en comparación con la quimioterapia con 4 y 8 casos respectivamente, mostrando una probabilidad para Hipotiroidismo de 14.83 (5.3- 41.51) e hipertiroidismo: 5.22 (2.44- 11.20) con un IC 95%.

		Gemcitabine/cisplatin Paclitaxel/carboplatin	
28	Melanoma y Cancer de pulmón de células no pequeñas escamoso y no escamoso	IPCi con quimioterapia (docetaxel, dacarbacina, otras)	Comparando quimioterapia contra inhibidores de punto de control inmunitario tipo PD1/PDL1 el hipotiroidismo 0.4% vs 6.5% (RR:15.05), Hipertiroidismo 0.7% vs 2.8% (RR:5.13), e Hipofisitis 0.2% vs 0.4% (RR: 2.52) estos datos para todos los grados, para grados mayores e iguales de 3, no se reportó hipotiroidismo ni hipertiroidismo pero si hipofisitis para quimioterapia 0.3% comparado con IPC 0.2% (RR 2.14). Los inhibidores de PD-1 / PD-L1 se asociaron con un riesgo significativamente mayor de eventos adversos inmunes de todo grado, incluidos los endocrinos (hipotiroidismo e hipertiroidismo).
29	cáncer de pulmón de células no pequeñas:	PD-1 versus PD-L1	El efecto adverso más común fue el hipotiroidismo en ambos grupos. Aunque la incidencia de hipotiroidismo fue numéricamente mayor con los inhibidores de PD-1 en comparación con los inhibidores de PD-L1, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (6,7% en la cohorte de inhibidores de PD-1 [IC 95%, 6% -8%] vs 4.2% en la cohorte de inhibidores PD-L1 [IC 95%, 3% -5%]; P: 5 .07).
32	NSCLC, cáncer de pulmón de células no pequeñas; OC, cáncer de ovario; RCC, carcinoma de células renales; ECA, ensayo controlado aleatorio; SCLC,	atezolizumab vs quimioterapia (docetaxel bevasizumab o sunitinib)	La tasa de efectos del metabolismo en cualquier grado vs Grado >3 se notificó solo para hipotiroidismo con 5.3% (4.0–7.1)

	<p>cáncer de pulmón de células pequeñas; UBC, cáncer de vejiga urotelial; CU, urotelial</p>		
47	<p>tumores sólidos avanzados</p>	<p>inhibidor de PD-1 (proteína de muerte celular programada 1), un inhibidor de CTLA-4 (proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos) o un PD-L1 (ligando 1 de muerte celular programada 1) inhibidor y terapia combinada con PD-1 más inhibidores de CTLA-4.</p>	<p>La incidencia general de endocrinopatías inmunomediadas clínicamente significativas de alrededor del 10 %. De las endocrinopatías inmunomediadas, el hipotiroidismo, el hipertiroidismo y la hipofisitis fueron las más frecuentes. En este análisis, la incidencia aproximada de hipotiroidismo fue del 3,8 % con el ipilimumab y de hasta el 13,2 % con la politerapia (anticuerpos contra el CTLA-4 y el PD-1/PD-L1). Frente a los anticuerpos contra el CTLA-4, los anticuerpos contra el PD-1 se asociaron con un riesgo significativamente mayor de hipotiroidismo (OR: 1,89; [IC] del 95 %: 1,17, 3,05; p = 0,03). Este análisis también demostró que el riesgo de desarrollo de hipertiroidismo fue superior con los anticuerpos contra el PD-1 frente al PD-L1 (OR: 5,36; IC del 95 %: 2,04, 14,8; p = 0,002). En general, la incidencia de hipofisitis fue del 6,4 % (politerapia), el 3,2 % (anticuerpos contra el CTLA-4), el 0,4 % (anticuerpos contra el PD-1) y &lt; 0,1 % (anticuerpos contra el PD-L1). La hipofisitis se produjo con mayor frecuencia con el ipilimumab en monoterapia o en politerapia. Los autores de este análisis destacaron que la notificación poco frecuente de insuficiencia suprarrenal o diabetes impidió realizar una comparación estadística, datos más precisos sobre la incidencia de disfunciones endocrinas entre pacientes que reciben regímenes de IPCi. Los pacientes en terapia combinada tienen un mayor riesgo de disfunción tiroidea e hipofisitis.</p>

51	tumor sólido, no específica localización	nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab comparado con Agentes antiangiogénico, Inhibidores de EGFR, Anti-HER2, Inhibidores de BRAF, Inhibidor de ALK	Los efectos adversos notificados referentes a hipotiroidismo fueron 0 casos, solo se asoció a agentes angiogénicos (n = 3, 1, 4%).
1	Cancer de pulmón no microcítico, melanoma	antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y los anticuerpos monoclonales (mAb) del receptor de muerte programada 1 (PD-1), ya sea como agentes únicos o en combinación	Los efectos adversos de los CTLA-4 y PD-1 se observaron con mayor frecuencia en la piel, el tracto gastrointestinal, los sistemas endocrinos, el hígado y los pulmones, e incluyeron erupción cutánea, diarrea, colitis y disfunción tiroidea. La disfunción tiroidea, la diabetes mellitus tipo 1 y la neumonitis se asociaron más estrechamente con el uso de anti-PD-1, mientras que la colitis, la diarrea, la hipofisitis y la insuficiencia suprarrenal se asociaron más estrechamente con el anti-CTLA-4. El nivolumab y el pembrolizumab tienen perfiles de seguridad muy similares, pero los efectos adversos de aumentan cuando se combinan con ipilimumab.
23	pacientes de múltiples centros con tumores sólidos avanzados y disfunción orgánica basal que recibieron terapia anti-PD-1	Nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab	En este estudio se reportó para Hipotiroidismo grado 1 y 2: 4 casos (15 %) y 0 para grado 3-4.
25	pacientes con cáncer que se presentan en el departamento de emergencias y que reciben tratamiento con	Nivolumab Ipilimumab Pembrolizumab Atezolizumab Ipilimumab–nivolumab	Los efectos adversos más frecuentes fueron colitis (40%), y toxicidad endocrina (30%). Los médicos de urgencias consideraron la posibilidad de un efecto adverso inmunomediado en 24 (17.3%) de los casos y al final diagnosticaron 10 (50%) pacientes. Toxicidad endocrina 6 (30%), Hipofisitis 2 (10%), Hipotiroidismo 2 (10%), Diabetes mellitus: 1 (10%), Hipopituitarismo: 1 (10%).

	terapia de bloqueo del punto de control inmunitario.		
9	VIH y cáncer avanzado anal y carcinoma avanzado de células escamosas de piel.	Pembrolizumab, 200 mg, administrado por vía intravenosa cada 3 semanas por hasta 35 dosis en 3 cohortes	En cuanto a los eventos adversos endocrinos se reportó, hipotiroidismo grado 1: 2 eventos (7%), para grado 2: 6 eventos (20%). El hipotiroidismo se manejó efectivamente con levotiroxina en todos los participantes.
10	carcinoma anal de células escamosas avanzado positivo para PD-L1	10 mg / kg de pembrolizumab intravenoso una vez cada 2 semanas durante un máximo de 2 años o hasta una progresión confirmada o una toxicidad inaceptable	En cuanto a los efectos del sistema endocrino, de cualquier grado hipotiroidismo 2 eventos (8%) y de grado 3 se presentó 1 paciente con aumento de la TSH (4%).
24	Carcinoma Anal	Atezolizumab y atezolizumab plus bevasizumab	Los efectos adversos más comunes de especial interés fueron erupción cutánea, hipotiroidismo, hipertiroidismo y anomalías en las pruebas de función hepática, siendo la mayoría de los eventos de grado bajo. 74 (16%) de 451 pacientes que recibieron atezolizumab más bevacizumab recibieron corticosteroides sistémicos y 42 (9%) recibieron dosis altas de corticosteroides sistémicos dentro de los 30 días de un evento (el uso de dosis altas de corticosteroides sistémicos se definió como prednisona $\geq 40$ mg por día o equivalente).
27	cáncer de pulmón no microcítico	carboplatino y premetexed con pembrolizumab vs carboplatino más premetexed sin IPC	Hipotiroidismo con 9 casos que equivale al (15%) en grado 1 -2 de los 59 estudiados en el brazo de quimioterapia más pembrolizumab de igual manera el hipertiroidismo 5 (8%) en el mismo grado, versus quimioterapia con 3 (5%) y 1 (2%) respectivamente.

14	cáncer de pulmón de células no pequeñas	Las terapias programadas de bloqueo de la proteína 1 de la muerte celular (PD-1) pembrolizumab	De 51 pacientes tratados, 3 eran hipotiroideos y 48 no lo eran al inicio del estudio. Diez de 48 [21%, IC 95%, 10% a 35%] pacientes desarrollaron disfunción tiroidea que requirió reemplazo de la tiroides. Los anticuerpos antitiroideos estaban presentes en 8 de 10 pacientes que desarrollaron disfunción tiroidea, en comparación con 3 de 38 que no lo hicieron (80% versus 8%, $P < 0,0001$ ). La disfunción tiroidea ocurrió temprano (mediana, 42 días) en el curso de pembrolizumab, y una mayoría (6 de 10 pacientes) experimentó hipertiroidismo breve y transitorio antes del inicio del hipotiroidismo; no se produjo hipertiroidismo persistente. La disfunción tiroidea durante el tratamiento con pembrolizumab de NSCLC es común y se caracteriza por un inicio temprano, frecuentemente precedido por hipertiroidismo transitorio, estrechamente asociado con anticuerpos antitiroideos, y puede estar asociado con mejores resultados.
15	no lo especifica	Todos ICIs	Hipotiroidismo ( $N = 777$ ; ROR = 6.36; 95% IC 5,85–6,93), hipofisitis (594; ROR IC 95% 20,80 (11,13–38,86) e Insuficiencia suprarrenal (493; ROR IC 95% 10.03(8.88–11.33), con mayor informe con agentes anti-CTLA, a diferencia de las disfunciones tiroideas que fueron más frecuentes con fármacos anti-PD1 / PDL1. En este estudio 9 estudios presentaron resultados con efectos adversos endocrinos positivos en la asociación y refiere que es una máxima prioridad para el estudio.
11	cáncer de mama triple negativo metastásico	grupo a. atezolizumab más nab-paclitaxel - grupo b placebo más nab-paclitaxel.	El mayor número de casos en cualquier grado para el grupo de atezolizumab con un total de eventos de 62 (13.7%) en comparación al grupo placebo 15 eventos (3.4%)
38.	no lo especifica	nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, tremelimumab, atezolizumab, terapia convencional (quimioterapia, terapia dirigida y sus combinaciones)	En comparación con la terapia convencional, los efectos adversos relacionados con el tratamiento para los IPCis ocurrieron principalmente en los sistemas cutáneo, endocrino, hepático y pulmonar. El nivolumab tuvo un espectro de toxicidad estrecho y leve, causando principalmente toxicidades endocrinas.

39	cáncer de pulmón no microcítico	inhibidores de PD-1/PD-L1	Para el hipotiroidismo/ hipertiroidismo en cualquier grado el mayor número de casos se presentó con pembrolizumab (88 casos) en un estudio y en el otro (34 casos), seguido de nivolumab (25). Y grado 3-4 con pembrolizumab 2 eventos.
19	Tumores sólidos	Anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1.	7 pacientes presentaron, con una incidencia de 0.9%. La diabetes se presentó con cetoacidosis en el 59%, y el 42% tenía evidencia de pancreatitis en el período de peridiagnóstico. El cuarenta por ciento tenía al menos un autoanticuerpo positivo y el 21% tenía dos o más. Se observaron otros efectos adversos inmunes en el 70% y eventos adversos endocrinos en el 44%. La diabetes autoinmune dependiente de insulina ocurre en cerca del 1% de los pacientes tratados con CPI anti-PD-1 o -PD-L1.

Abreviaturas: IPCi: Inhibidor de punto de control inmunitario.

## Anexo 14 Efectos adversos metabólicos

<b>Tabla 17. Efectos adversos metabólicos</b>			
<b>Artículo</b>	<b>Patología oncológica</b>	<b>Tratamiento y comparador</b>	<b>Resultado</b>
30	cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas, melanoma, carcinoma de células renales, carcinoma de células de vejiga y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.	combinación de pembrolizumab con quimioterapia (carboplatino y pemetrexed) vs quimioterapia (carboplatino y pemetrexed) sola. En dos estudios que evaluaron pembrolizumab, se compararon dos dosis diferentes (2 mg / kg y 10 mg / kg) entre sí y un control estándar. en seis estudios el control fue quimioterapia 1 solo fármaco y dos fármacos de quimioterapia en un estudio, otro con un inhibidor de TK, y la elección de los investigadores en cuatro estudios	La grafica de Forest plot de hepatitis en pacientes tratados con fármacos anti-PD-1 versus control reporta que de 3803 pacientes analizados se presentaron 6 casos en la intervención contra 0 en el control con un OR (IC95%) de 3.14 (0.76 to 12.98). El Pembrolizumab con 151 pacientes estudiados mostro en cuanto a la hepatitis incidencia de 0.2% (0.0 - 0.6).
28	melanoma y Cancer de pulmón de células no pequeñas escamoso y no escamoso	IPCis con quimioterapia (docetaxel, dacarbacina, otras)	En todos los grados la quimioterapia reporta Elevación ALT 1.3% con PD1/PDL1 hubo una Elevación ALT 2.7% (RR: 2.02 (1.01–4.03)) y AST 1.3% vs AST 3% RR: (2.08 (1.10–3.959))
34	cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer de pulmón de células pequeñas. Melanoma,	nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab en monoterapia o en terapia combinada con quimioterapia u otro inhibidor de punto de control inmunitario	Incidencia de efecto adverso grave fatal por toxicidad hepática: 5 (10%), Entre las cohortes en que se usó la inmunoterapia, los efectos adversos fatales comunes esta la toxicidad hepática (n = 5, 10%). y los inhibidores de CTLA-4 tienen un mayor riesgo de efectos adversos fatales de toxicidad hepática (OR = 2.80, IC 95%: 0.45, 17.42, P = 0.27).

32	NSCLC, cáncer de pulmón de células no pequeñas; OC, cáncer de ovario; RCC, carcinoma de células renales; ECA, ensayo controlado aleatorio; SCLC, cáncer de pulmón de células pequeñas; UBC, cáncer de vejiga urotelial; CU, urotelial	atezolizumab vs quimioterapia (docetaxel bevacizumab o sunitinib)	Aumento significativo de las transaminasas mostrando una tasa de trastornos hepáticos (% IC 95%) Cualquier grado vs Grado >3 con un AST con aumentó 3.4% (2.5–4.5) vs 1.1 % (0.6–1.8) en grado 3 y el ALT que aumentó 3.3% (2.4–4.6) vs 1.1% (0.3–4.1) para grado 3
51	tumor sólido, no específica localización	nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab comparado con Agentes antiangiogénico, Inhibidores de EGFR, Anti-HER2, Inhibidores de BRAF, Inhibidor de ALK	Los efectos adversos inmunomediados notificados referentes a diabetes fueron 1 caso 3% con nivolumab con un total de 33 casos.
1	melanoma	nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab comparado Nivolumab plus ipilimumab	La insuficiencia suprarrenal no es de usual aparición y se ha informado en 0.7% de los pacientes tratados con IPCi. Sin embargo, puede causar deshidratación, hipotensión y desequilibrios electrolíticos (hipercalcemia, hiponatremia). Este estudio mostró que una asociación más fuerte con insuficiencia suprarrenal surgió para el anti-CTLA-4 que para el anti-PD-1 en monoterapia, pero la combinación de ambos no aumentó el riesgo. Toxicidad pancreática informada a FAEARS con IPCi de diabetes mellitus tipo 1 incluida, diabetes mellitus tipo 1 fulminante, hiperglucemia, cetoacidosis diabética, aumento amilasa / lipasa, pancreatitis y pancreatitis autoinmune. La diabetes mellitus tipo 1 inducida por IPCi se observó en

			aproximadamente el 0.2% de los casos, consistente con la pancreatitis autoinmune, que parece ser más común con PD-1 que con ipilimumab, y esto también fue consistente con los datos mostrados en nuestro estudio. La vía PD-1 juega un papel en la diabetes mellitus autoinmune, ya que el bloqueo del eje PD-1 / PD-L1 desencadena el desarrollo del tipo 1 diabetes mellitus mediada por células T CD8 específicas.
23	tumor maligno avanzado confirmado, no específica lugar, con disfunción cardíaca, renal o hepática basal (ca renal, pulmón, vejiga)	pembrolizumab, nivolumab	Se reportaron para hepatitis grado 1 y 2: 0 casos (0%), grado 3 y 4: 2 casos 7%, en paciente con disfunción orgánica basal.
9	VIH y cáncer avanzado anal y carcinoma avanzado de células escamosas de piel.	Pembrolizumab	En cuanto a los eventos adversos metabólicos: grado I reportó hiponatremia 2 casos (7%). Aumento de las enzimas hepáticas 9 casos (30%) y para grado 2: 2 eventos (7%).
26	cáncer de pulmón no microcítico	Atezolizumab versus docetaxel	Hepatitis en menos del 1% en grado 3 con atezolizumab.
39	cáncer de pulmón no microcítico	pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab,	La hepatitis como efecto presentado en los pacientes tratados con nivolumab fue en tratamiento de primera vez con 287 casos, en todos los grados se presentó 33 casos, en grados 3-4 0 casos, pacientes que han recibido nivolumab previamente, en todos los grados 15 casos, en grado 3-4 3 casos. Para pembrolizumab con 285 casos, en pacientes que hayan recibido tratamiento

			en todos los grados 26 casos. En grados 3-4 5 casos, en pacientes que reciben tratamiento por primera vez con 154 pacientes, en todos los grados con 0 casos.
27	cáncer de pulmón no microcítico	carboplatino y premetexed con pembrolizumab vs carboplatino más premetexed sin IPCi	Aumento de aspartato aminotransferasa en grado 1 a 2 fue de 10 (17%), frente a 6 casos (10%) en solo quimioterapia, por su parte los grado 3 y fueron de 1 caso (2%) para ambos grupos. Por otra parte, el aumento de alanina aminotransferasa 9 casos (15%) vs 6 casos (10%), y la Hipocalemia 5 (8%), 1 (2%) vs 2 (3%).

Abreviaturas: IPCi: Inhibidor de punto de control inmunitario.

## Anexo 15 Efectos adversos cardiovasculares

<b>Tabla 18. Efectos adversos cardiovasculares</b>			
<b>Artículo</b>	<b>Patología oncológica</b>	<b>Tratamiento y comparador</b>	<b>Resultado</b>
34	cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer de pulmón de células pequeñas. Melanoma,	Nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab en monoterapia o en terapia combinada con quimioterapia u otro inhibidor de punto de control inmunitario	Entre las cohortes en que se usó la inmunoterapia, Incidencia de efecto adverso grave fatal en el sistema cardiaco 5 (10%), Los inhibidores de PD-1 tenían un mayor riesgo de toxicidad fatal cardíaca (OR = 0.88, IC 95%: 0.16, 4.79, P = 0.88.
48	melanoma	Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab	En este artículo reporta que de 53 casos 47, mostraron cambio en el EKG, 4% cambios no significativos y un 96% mostraba anomalías con cambios en el ST más cambios en la conducción. El número de casos reportados de miocarditis fue de 35 casos y está asociada a los inhibidores de punto de control inmunitario, en el ecocardiograma se muestra una FEVI menor del 50% con 13 casos reportados.
51	tumor sólido, no específica localización	nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab comparado con Agentes antiangiogénico, Inhibidores de EGFR, Anti-HER2, Inhibidores de BRAF, Inhibidor de ALK	Los efectos adversos notificados referentes a pericarditis en todos los casos (n = 1, 1, 2%). ipilimumab (n = 1, 2, 9%)nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab no menciona, para antioangiogénicos no menciona este evento, síndrome de takotsubo se reportan todos los casos ( n = 1, 1, 2%), ipilimumab (n = 1, 1, 9%), nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab no menciona, para agentes angiogénico señala que (n = 5, 4, 9%)para todos los casos, bevacizumab (n = 2, 4, 3%), con un total de casos de 47, sunitinib (n = 1, 3,6%) con un total de casos de 28, miocarditis fulminante ( n = 13, 15,3%) para todos los

			casos estudiados, ipilimumab ( n = 1, 2,9%), nivolumab ( n = 8, 24,2%), en el grupo comparador no menciona este efecto.
1	melanoma	nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab comparado Nivolumab plus ipilimumab	La susceptibilidad a la miocarditis fue mayor para la combinación de nivolumab más ipilimumab, seguido de anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), pero menos extenso para anti-CTLA-4 (ipilimumab). Entre 20,594 pacientes, 18 efectos adversos graves relacionados con los medicamentos de miocarditis se informaron (0,09%). Pacientes que recibieron La terapia combinada con ambos medicamentos parecía tener más miocarditis frecuente y grave que los que recibieron nivolumab solo 0.27% vs. 0.06%; P <0.001; cinco fatales eventos versus un evento fatal.

Abreviaturas: IPCi: Inhibidor de punto de control inmunitario.

## Anexo 16 Efectos adversos hematológicos

Tabla 19. Efectos adversos hematológicos			
Artículo	Patología oncológica	Tratamiento y comparador	Resultado
31	Cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas	Docetaxel Pemetrexed/carboplatin Pemetrexed/cisplatin Gemcitabine/carboplatin Gemcitabine/cisplatin Paclitaxel/carboplatin	La anemia sigue estando en mayor proporción en la quimioterapia, así como la neutropenia. Reportaron Neutropenia: 4 casos para inhibidores de punto de control inmunitario y Anemia en 49 casos vs quimioterapia que reportó Neutropenia: 281 casos y Anemia: 340 casos, un OR (IC95%) de 0.10 (0.05, 0.20) y 0.01 (0.01, 0.03) respectivamente.
28	Melanoma y CPCNP escamoso y no escamoso	compara con quimioterapia (docetaxel, dacarbacina, otras)	Los pacientes tratados con inhibidores de PD-1 / PD-L1 tenían un riesgo significativamente menor de neutropenia en todo grado (0.5% versus 16.1%; RR 0.04), anemia (3.4% versus 16.2%; RR 0.22) y trombocitopenia (0.6 % versus 7.0%; RR 0.11). El riesgo de neutropenia de alto grado, anemia y trombocitopenia también fue estadísticamente significativo menor en el grupo de inhibidores de PD-1 / PD-L1 en comparación con el grupo de quimioterapia.
32	NSCLC, cáncer de pulmón de células no pequeñas; OC, cáncer de ovario; RCC, carcinoma de células renales; ECA, ensayo controlado aleatorio; SCLC, cáncer de pulmón de células	atezolizumab vs quimioterapia (docetaxel bevasizumab o sunitinib)	Tasa de eventos (% , IC 95%) Cualquier grado vs Grado >3 Anemia 5,8 (3,5–9,5) vs 1.9 (1.3–2.9) Trombocitopenia 2.7 (1.1–6.3) Hipofosfatemia 1.8 (0.9–3.8) vs 1.5 (0.7–3.3) Neutropenia 1.5 (0.8–2.7)

	pequeñas; UBC, cáncer de vejiga urotelial; CU, urotelial		
52	melanoma, RCC, carcinoma urotelial, cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), carcinoma hepatocelular, HNSCC, cáncer de mama triple negativo, 26 y mesotelioma pleural maligno.	10 ensayos evaluaron la monoterapia con inhibidores de PD-1 (6 nivolumab y 4 pembrolizumab), 10 evaluaron la monoterapia con inhibidor de PD-1 versus control de quimioterapia (6 nivolumab versus quimioterapia y 4 pembrolizumab versus quimioterapia), 1 ensayo evaluó la monoterapia con nivolumab versus everolimus, 3 ensayos evaluaron las combinaciones de nivolumab / ipilimumab, 1 ensayo evaluó la combinación de nivolumab / quimioterapia, y 1 ensayo evaluó la combinación de la vacuna nivolumab / péptido.	La monoterapia con inhibidor de PD-1 se asoció con un mayor riesgo de anemia de todo grado en pacientes con cáncer (5%, IC 95% 4% -6%) especialmente en pacientes con carcinoma de células renales (CCR) (8%, IC 95% 6% -12%), en comparación con trombocitopenia de todo grado (2%, IC 95% 1% -5%), leucopenia (2%, IC 95% 1% -3%) y neutropenia (1%, 95% IC 0-1%). Sin embargo, se observaron bajas incidencias de toxicidades hematológicas de alto grado en pacientes con cáncer tratados con monoterapia con inhibidor de PD-1. El uso de inhibidores de PD-1 en combinación con ipilimumab, vacunas peptídicas o quimioterapia tuvo riesgos significativamente mayores que la monoterapia con inhibidores de PD-1 para la anemia de todo grado (13%, IC 95% 5% -31%), trombocitopenia (6% , IC 95% 2% -18%), leucopenia (5%, IC 95% 1% -35%), neutropenia (4%, IC 95% 1% -26%), y solo trombocitopenia de alto grado (4%, IC 95% 1% -15%).

1	melanoma	nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab comparado Nivolumab plus ipilimumab	Este artículo muestra un ROR de eventos hematológicos como lo son La anemia hemolítica autoinmune que el grupo de nivolumab reporta 16 casos, con pembrolizumab 2 casos, ipilimumab 0 casos, con la intervención de nivolumab + ipilimumab 2 casos y la púrpura trombocitopénica inmune de 12 casos en el grupo de nivolumab, en pembrolizumab 0 casos, ipilimumab 7 casos y nivolumab + ipilimumab 4 casos, esto da a parecer que está estrechamente más asociadas con nivolumab que con ipilimumab los efectos hematológicos.
6	carcinoma urotelial metastásico	quimioterapia basada en platino, atezolizumab 1200 mg	Para anemia se evidenciaron en todos los casos 8 (7%) para el atezolizumab con un total de 114 pacientes, 18 (16%) en el grupo de quimioterapia con un total de pacientes de 112. Se encontró neutropenia con 3 (3%) en el grupo de atezolizumab, 13 (12%), En grados 3-4 se hallaron los siguientes resultados, anemia 3(3%) con el grupo de atezolizumab, en la intervención con quimioterapia arrojó el siguiente reporte 3 (3%), neutropenia 0(0%) con el grupo de atezolizumab, en el grupo de quimioterapia 5(4%), disminución de la serie blanca con el grupo de atezolizumab 0(0%) y con quimioterapia 2(2%)se logra evidenciar que en la intervención con quimioterapia .
7	melanoma	nivolumab, quimioterapia	La mayoría de los pacientes desarrollaron eventos adversos relacionados con el tratamiento: 181 (68%) de 268 pacientes en el grupo de nivolumab y 81 (79%) de 102 pacientes en el grupo de quimioterapia. En este estudio se encontró que el grupo de nivolumab con un total de 268 pacientes, se obtuvo grado 1-2 anemia 10 casos (4%), en grado 3-4: 2 casos (1%), en el grupo de quimioterapia con un total de 102 casos, en grado 1-2: 18 casos (18%), grado 3-4: 5 casos (5%). Neutropenia en la intervención de nivolumab se obtuvo en grado 1-2 0 casos (0%) en grado 3-4: 0 casos (0%), con el grupo de quimioterapia en grado 1-2 se evidencio 5 casos (5%), en grado 3-4: 8 casos (8%).

8	Cancer de pulmón de células no pequeñas	nivolumab (3 mg / kg cada 2 semanas) vs docetaxel (75 mg / m <sup>2</sup> cada 3 semanas)	Este estudio demostró varios resultados en cuanto al sistema hematológico, para anemia en algún grado en el grupo de nivolumab se reportaron 14 casos (4%) en comparación con docetaxel 41 casos (26%). Leucopenia 11 casos (3%) vs 27 eventos (17%) para el grupo docetaxel. Neutropenia 7 casos (2%) vs 31 eventos (20%). Para efectos grado 3-4 se presentó Anemia en el grupo de nivolumab 1 caso, y en grupo de docetaxel 3 casos (2%). Leucopenia 1 evento vs 17 casos (11%) en el grupo de docetaxel. Neutropenia 1 caso vs en el grupo docetaxel 23 casos (15%). Lo que permite deducir que la quimioterapia representa mayores efectos adversos hematológicos en comparación con el nivolumab.
9	VIH y cáncer avanzado anal y carcinoma avanzado de células escamosas de piel.	Pembrolizumab, 200 mg, administrado por vía intravenosa cada 3 semanas por hasta 35 dosis en 3 cohortes	En cuanto a los eventos adversos hematológicos se reportó en grado I: anemia 4 casos (13%), grado 2: 16 casos (53%) grado 3 6 casos (20%), lo que corresponde a un grupo grande en comparación con otros efectos adversos.
10	carcinoma anal de células escamosas avanzado positivo para PD-L1	10 mg / kg de pembrolizumab intravenoso una vez cada 2 semanas durante un máximo de 2 años o hasta una progresión confirmada o una toxicidad inaceptable	En cuanto a los efectos adversos hematológicos, se reportaron eventos de cualquier grado trombocitopenia 2 casos (8%).
24	Carcinoma metastásico de células renales	atezolizumab 1200 mg más bevacizumab 15 mg / kg por vía intravenosa una vez cada 3 semanas / sunitinib 50 mg por vía oral una vez al día durante 4 semanas	Uno de los eventos adversos más común relacionado con el tratamiento de grado 3–4 en el atezolizumab plus el grupo de bevacizumab fue trombocitopenia (24 [5%]).

11	cáncer de mama triple negativo metastásico	grupo a. atezolizumab más nab-paclitaxel - grupo b placebo más nab-paclitaxel.	En cuanto a los efectos adversos hematológicos este ensayo reportó: en cualquier grado un mayor número de eventos totales 94 (20.8%) para el grupo de atezolizumab vs placebo 67 eventos (15.3) y en igual número de casos para grado 3-4.
12	Cancer de pulmón de células no pequeñas en estadio IV no recurrente o recurrente	nivolumab o quimioterapia basada en platino	En cuanto a los efectos adversos hematológicos este ensayo reportó: en cualquier grado fue mayor en el grupo de quimioterapia con un total de 113 (43%) vs en el grupo de nivolumab 9 eventos (3%), al igual que trombocitopenia 38 eventos (14%) y neutropenia 48 eventos (18%), vs 2 eventos de trombocitopenia (1%) y neutropenia (0) en el grupo de nivolumab. En grado 3-4 se presentaron 46 eventos (17%) de anemia y 22 (8%) trombocitopenia en el grupo de quimioterapia, en comparación al grupo de nivolumab donde no se presentó ningún evento.
13	melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas y linfoma	anti-PD-1 o anti-PD-L1 (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab)	Entre los 35 pacientes, neutropenia, anemia hemolítica autoinmune, y la trombocitopenia inmune fueron los tipos más comunes (cada uno en nueve pacientes [26%]), seguidos de pancitopenia o anemia aplásica (cinco pacientes [14%]), bicitopenia (un paciente con trombocitopenia más anemia y un paciente con neutropenia más anemia [6%]) y aplasia pura de glóbulos rojos (un paciente [3%]). El grado máximo de severidad fue grado 2 en tres (9%) pacientes, grado 3 en cinco (14%) pacientes y grado 4 en 25 (71%) pacientes; dos (6%) pacientes murieron de neutropenia febril relacionada con anti-PD-1. Del grado 4 el mayor número de pacientes presentó anemia hemolítica autoinmune 8 pacientes (89%), seguido de trombocitopenia inmune 7 pacientes (78%), neutropenia Los eventos adversos hematológicos se resolvieron en 21 (60%) de los 35 pacientes.
44	melanoma avanzado, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata resistente,	ipilimumab, pembrolizumab; nivolumab; tremelimumab y atezolizumab	Uno de los estudios incluidos reportó que en el grupo de docetaxel (1 paciente falleció por neutropenia febril), en el grupo de pembrolizumab no ocurrió muerte por eventos hematológicos. En otro estudio incluido Una muerte por efectos tóxicos del fármaco del estudio fue informado en el grupo de nivolumab (neutropenia).

	Carcinoma de células renales de células claras avanzado		
27	cáncer de pulmón no microcítico	carboplatino y premetexed con pembrolizumab vs carboplatino más premetexed sin IPC	Anemia 12 (20%) en grado 1-2 y en grado 3 reportan 7 (12%) bastante menos que el grupo con quimioterapia que mostro 24 (39%) y 9 (15%) en grado 1-2 y 3 respectivamente, tanto la neutropenia como disminución del recuento de glóbulos blancos fue muy similar en los grupos en grado 1-2 con 5% vs 6% y 7% vs 6% respectivamente.
26	cáncer de pulmón no microcítico	atezolizumab 1200 mg o docetaxel 75 mg / m <sup>2</sup> cada 3 semanas	En este ensayo clínico fueron reportados eventos adversos hematológicos: de cualquier grado para el grupo de atezolizumab 70 casos (11,5%), neutropenia 10(1,6%), vs docetaxel anemia 136(23,5%), neutropenia 90 eventos (15,6%), en grado 3-4, en el grupo de atezolizumab anemia 14 casos (2,3%), neutropenia 3 casos (0,5%). vs docetaxel, en cuanto anemia se reportó 33 (5,7%) y neutropenia 75(13,0%).

Abreviaturas: IPCi: Inhibidor de punto de control inmunitario.

## Anexo 17 Efectos adversos nefrológicos

<b>Tabla 20. Efectos adversos nefrológicos</b>			
<b>Artículo</b>	<b>Patología oncológica</b>	<b>Tratamiento y comparador</b>	<b>Resultado</b>
1	Melanoma+C3: C8C3:C3:C9	nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab comparado Nivolumab plus ipilimumab	Este estudio ha demostrado que lesión renal aguda, fue más notable para anti-PD-1 que para anti-CTLA-4. La lesión renal aguda ocurrió con mayor frecuencia en pacientes quienes recibieron terapia combinada con ipilimumab y nivolumab (4.9%) que en pacientes que recibieron monoterapia con ipilimumab (1.4%), nivolumab (1.7%) o pembrolizumab (1.0%).
4	No específica	nivolumab pembrolizumab, ipilimumab	Se estudiaron 3 casos de pacientes que recibieron tratamiento con IPCI, cuya afección fue nefritis, el primer caso reporta después de la 3 infusión con nivolumab en el día 34 la paciente experimento una lesión renal aguda, se realizó una biopsia renal donde muestra una nefritis al día 50 de tratamiento y el nivolumab se retiró definitivamente. En el segundo caso la paciente recibe pembrolizumab, la creatinina aumento notablemente, se realizó una biopsia renal al día 147 de tratamiento donde muestra lesiones tubulares agudas compatibles con nefritis y el último caso se reporta la administración de ipilimumab también revela un aumento de la creatinina y al día 130 se realiza una biopsia renal que muestra fibrosis intersticial y una lesión tubular aguda siendo así, una nefritis.
23	Tumor maligno avanzado confirmado, no específica lugar, con disfunción cardíaca, renal o	pembrolizumab, nivolumab	Se reportó para nefritis grado 1 y 2: 2 casos (7%), grado 3 y 4: 0 casos 0, en paciente con disfunción orgánica basal.

	hepática basal (ca renal, pulmón, vejiga)		
9	VIH y cáncer avanzado anal y carcinoma avanzado de células escamosas de piel.	Pembrolizumab, 200 mg, administrado por vía intravenosa cada 3 semanas por hasta 35 dosis en 3 cohortes	En este estudio de seguridad en el uso de pembrolizumab en pacientes con VIH solo se reportó 1 caso de elevación de creatinina, lo cual no representa relevancia clínica.
18	melanoma	pembrolizumab, nivolumab	En este estudio se reportan dos casos: el primero un hombre de 64 años tratado con pembrolizumab a 2 mg / kg cada 3 semanas, completado 5 ciclos, en el 6 ciclo presenta un aumento de la creatinina sérica, por prolongación de esta, se realiza una biopsia renal donde se muestra nefritis tubulointerstitial activa difusa con lesión severa aguda de células tubulares. El segundo caso, una mujer de 78 años con aumento notable de la función renal en el 3 ciclo con nivolumab, la biopsia renal realizada a la paciente revela inflamación intersticial mononuclear con linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos y sin hiperplasia.
27	cáncer de pulmón no microcítico	carboplatino y premetexed con pembrolizumab vs carboplatino más premetexed sin IPC	Lesión renal aguda para corey J e investigadores en el brazo de pacientes en terapia combinada de pembrolizumab plus carboplatino, premetexed, apenas reportaron de los 59 pacientes estudiados 2 casos (3%), sin olvidar que los pacientes reciben platino dentro del esquema estudiado.

33	Cancer de pulmón	ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab	<p>Los hallazgos sugirieron que, en comparación con el control de quimioterapia, las cuatro estrategias de punto de control inmunitario evaluadas (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab y nivolumab / ipilimumab) conllevan un mayor riesgo de toxicidad renal relacionada con el sistema inmunológico en todos los grados, más sin embargo los efectos graves son poco presentados o posiblemente poco informados. Como se ha advertido en otros sistemas fisiológicos, la combinación de dos IPCi en este caso nivolumab más ipilimumab informa un riesgo mayor de toxicidad que el tratamiento en monoterapias tanto de ipilimumab como de nivolumab (OR: 0.47 [95% CrI: 0.21–0.99] y 0.11 [95% CrI: 0.03– 0.29], respectivamente); pero a su vez en tratamientos en monoterapia también existe un riesgo importante que se debe identificar, es así como describen que la monoterapia con pembrolizumab tiene un mayor riesgo de toxicidad renal que la monoterapias con ipilimumab o nivolumab (OR: 0.16 [95% CrI 0.01–0.93] y 0.04 [95% CrI 0.00 - 0.27]; respectivamente); y a su vez la monoterapia con ipilimumab conlleva un mayor riesgo que con nivolumab (OR: 0.25 [95% CrI 0.06 - 0.59]).</p>
----	------------------	--	---

Abreviaturas: IPCi: Inhibidor de punto de control inmunitario.

## Anexo 18 Efectos adversos respiratorios

Tabla 21. Efectos adversos respiratorios			
Artículo	Patología oncológica	Tratamiento y comparador	Resultado
30	cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas, melanoma, carcinoma de células renales, carcinoma de células de vejiga y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.	combinación de pembrolizumab con quimioterapia (carboplatino y pemetrexed) vs quimioterapia (carboplatino y pemetrexed) sola. En dos estudios que evaluaron pembrolizumab, se compararon dos dosis diferentes (2 mg / kg y 10 mg / kg) entre sí y un control estándar. En seis estudios el control fue quimioterapia 1 solo fármaco y dos fármacos de quimioterapia en un estudio, otro con un inhibidor de TK, y la elección de los investigadores en cuatro estudios	Los medicamentos anti-PD-1 comparado con tratamientos estándar son más propensos a causar toxicidades pulmonares reportando un aumento de la tasa de neumonitis (OR 5.37, 2.73 a 10.56), pero además al evaluar los efectos adversos graves (grado >3) también coincidieron en que la neumonitis fue el más común ya que de los 3803 pacientes expuestos a esta terapia, la neumonitis grave se produjo en 54 (1,4%) pacientes.
31	cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas	Docetaxel Pemetrexed/carboplatin Pemetrexed/cisplatin Gemcitabine/carboplatin Gemcitabine/cisplatin Paclitaxel/carboplatin	De los 3867 pacientes estudiados 40 de ellos presentaron neumonitis con el uso principalmente de terapias anti-PD1 / PD-L1 (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab) y tan solo 13 casos se relacionaron a la quimioterapia (OR 2.73 (1.44-5.20))

28.	Melanoma y CPCNP escamoso y no escamoso	compara con quimioterapia (docetaxel, dacarbacina, otras)	También hubo un bajo aumento, pero estadísticamente significativo en el riesgo de neumonitis de alto grado con los inhibidores PD-1 / PD-L1 en comparación con la quimioterapia (1.3% versus 0.6%; RR 3.21). Y en todos los grados 3.4% vs 1.1 (RR: 3.41 (1.89–6.13)). Los investigadores no refieren diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para la disnea.
34	cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer de pulmón de células pequeñas. Melanoma,	nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab en monoterapia o en terapia combinada con quimioterapia u otro inhibidor de punto de control inmunitario	Los eventos adversos fatales relacionados con PD-1 el más común fue la toxicidad pulmonar. La incidencia de efecto adverso fatal en el sistema pulmonar (10) 20%. Con base en los diferentes regímenes los inhibidores de CTLA-4 tienen un mayor riesgo de efectos adversos fatales de toxicidad pulmonar 8 casos un 20.5% (OR = 3.48, IC 95%: 0.78, 15.61, P = 0.10) y Los inhibidores de PD-1 tenían un mayor riesgo de efecto adverso fatal de toxicidad pulmonar con 2 casos (22.2%) (OR = 1.51, IC 95%: 0.16, 14.61, P = 0.72).
29	cáncer de pulmón de células no pequeñas:	PD-1 versus PD-L1	La incidencia de neumonitis fue mayor en los pacientes tratados con inhibidores de PD-1 en comparación con aquellos que recibieron inhibidores de PD-L1 (4% [IC 95%, 3% -5%] frente a 2% [IC 95%, 1% -3%] ; P 5 .01), la diferencia más notable se observó para la neumonitis inmunomediada

			de grados 3/4, que fue ligeramente mayor con los inhibidores de PD-1 en comparación con los inhibidores de PD-L1.
32	NSCLC, cáncer de pulmón de células no pequeñas; OC, cáncer de ovario; RCC, carcinoma de células renales; ECA, ensayo controlado aleatorio; SCLC, cáncer de pulmón de células pequeñas; UBC, cáncer de vejiga urotelial; CU, urotelial	atezolizumab vs quimioterapia (docetaxel bevacizumab o sunitinib)	<p>Tasa de eventos respiratorios, torácicos y mediastínicos (% , IC 95%) Cualquier grado vs Grado &gt;3 evidencian tos 9.5 (1.1–50.4), escalofríos 7.0 (5.1–9.6). Disnea en cualquier grado 6.1 % (2.3–15.1 vs 1.9% (1.2–2.9)en grado 3</p> <p>Enfermedad similar a la influenza 5.8% (3.3–10.1) vs 0.7% (0.2–2.8) y Neumonitis 3.5% (2.5–4.8) vs 1.6% (0.9–2.7).</p> <p>La neumotoxicidad asociada con los inhibidores del punto de control inmunitario es común según refiere el estudio y La pirexia, la tos y la disnea son los síntomas respiratorios más comunes relacionados con <b>atezolizumab</b> en este metaanálisis. Los pacientes con neumonitis de grados 3 a 4 requieren hospitalización y terapia con esteroides por vía intravenosa como guía general. y si estos síntomas no mejoran al cabo de 3 a 5 días de esteroides, se debe considerar la terapia con infliximab, micofenolato mofetilo o ciclofosfamida. La tasa de mortalidad general relacionada con atezolizumab fue del 0,17%, más baja que la muerte relacionada con la quimioterapia (0,70%). Esas muertes relacionadas con</p>

			atezolizumab se asociaron con infección del tracto respiratorio e informaron que la tasa de mortalidad relacionada con nivolumab fue de 0.25% al igual que el atezolizumab los investigadores la asociaron con toxicidad pulmonar.
51	tumor sólido, no específica localización	nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab comparado con Agentes antiangiogénico, Inhibidores de EGFR, Anti-HER2, Inhibidores de BRAF, Inhibidor de ALK	Los efectos adversos notificados referentes a neumonitis (n = 3, 3,36%) para todos los casos, se menciona ipilimumab (n =1, 2,9%), nivolumab (n = 2, 6,0%), en el grupo comparador no menciona este evento.
1	melanoma	nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab comparado Nivolumab plus ipilimumab	En este estudio, la intensidad de la señal de la neumonitis en nivolumab y pembrolizumab las terapias fueron similares, y fueron mayores que en monoterapia con ipilimumab. las muertes relacionadas con la neumonía después del tratamiento con ICI pueden ser dependientes en tipo de tumor. Los estudios con ipilimumab en melanoma documentaron neumonitis en <1% de los pacientes, y no hubo muertes debido a neumonitis. Por el contrario, en un metaanálisis de 20 estudios de tratamiento anti-PD-1, la incidencia de neumonitis fue mayor en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) para (4.1% vs. 1.6%) y grado $\geq 3$ (1.8% vs. 0.2%) que en melanoma y cuatro muertes relacionadas

			<p>con neumonitis se observaron en pacientes con CPCNP. Una mayor incidencia de neumonitis entre pacientes con CPCNP puede explicarse por el hecho de que son más propensos a desarrollar efectos de toxicidad pulmonar debido a su exposición al tabaquismo y afecciones pulmonares similares, incluida la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la fibrosis pulmonar. La incidencia de neumonitis ya sea de todos los grados (3.2% vs. 2.4%) o grado <math>\geq 3</math> (1.7% vs. 1.6%), no mostró diferencias significativas entre pacientes que reciben nivolumab y pembrolizumab, respectivamente. La combinación de nivolumab más ipilimumab tiene una asociación más fuerte con la neumonitis que cualquier enfoque utilizado como monoterapia.</p>
3	melanoma	ipilimumab y nivolumab	<p>Dos casos de sinusitis inducida por la inhibición del punto de control inmunitario, ya que plantea un hipótesis que estos síndromes no se deben a siempre a respuestas autoinmunes específicas y también pueden estar relacionados con los efectos inflamatorios posteriores de la activación de las células T, es decir, "autoinflamatorios" en lugar de autoinmunes como todos los efectos anteriormente descritos, lo que nos muestra</p>

			que existen muchas otras formas de la producción de efectos secundarios relacionados con los inhibidores de punto de control inmunitario
6	carcinoma urotelial metastásico	quimioterapia basada en platino, atezolizumab 1200 mg	En este ensayo no hubo diferencias entre los grupos comparados, Reportó Disnea en el grupo de inhibidores de punto de control inmunitario 18 (4%) casos y para quimioterapia 19 casos (4%).
9	VIH y cáncer avanzado anal y carcinoma avanzado de células escamosas de piel.	Pembrolizumab, 200 mg,	En este ensayo en cuanto a los eventos adversos reparatorios se reportó en el grado 1 caso de neumonitis (3%), en el grado 2 3 casos (10%)
26	cáncer de pulmón no microcítico	atezolizumab o docetaxe cada 3 semanas	En el grupo de atezolizumab en cualquier grado, se reportó tos con 414 casos (23,2%), disnea 118(19,4%) vs en grupo docetaxel para tos 105(18,2%), disnea 112 casos (18,4%). En grado 3-4 en el grupo de atezolizumab para tos 2 casos (0,3%), y disnea 15(2,5%), vs docetaxel para tos solo 1 caso (0,2%, y para disnea 14 casos (2,4%).
27.	cáncer de pulmón no microcítico	carboplatino y premetexed con pembrolizumab vs carboplatino más premetexed sin IPC	En este ensayo clínico se reportó en el grupo de quimioterapia más pembrolizumab, neumonitis en 2 casos (3%) en grado 1-2 y en grado 3 1 caso (2%)

			vs ningún caso en el brazo de solo quimioterapia.
15	no lo especifica	Todos ICIs	Por toxicidades respiratorias, se encontró desproporcionalidad para la neumonitis (1289 casos, ROR 4.06 IC 95% (3.82–4.32) y enfermedad pulmonar intersticial (794 casos; ROR 1.63(1.52–1.75), con mayor frecuencia de informes para fármacos anti-PD1 / PDL1. Lo que representa mayor riesgo con los IPCis. En total de los artículos que reportaron estos eventos fueron 10, 7 positivos en la asociación y 3 neutrales, y lo define como una máxima prioridad la vigilancia de estos efectos adversos.
16	melanoma	ipilimumab	Se registró una disminución relevante de la función pulmonar en 6/65 (9%), 5/44 (11%) y 9/38 (24%) pacientes después de 3, 6 y 9 semanas; Sin embargo, solo 5 pacientes (7%) informaron síntomas respiratorios durante el período de observación. Se realizó una tomografía computarizada del tórax no planificada en 9 pacientes (18%), que reveló metástasis pulmonares progresivas en 5 pacientes, hallazgos radiológicos normales (n = 2), neumonía lobular (n = 1) y opacidades bilaterales de vidrio esmerilado ubicadas periféricamente. y consolidaciones (n = 1). El último

			<p>paciente (1,4%) fue diagnosticado con neumonitis relacionada con ipilimumab después de la segunda dosis. En este paciente, sus pruebas de función pulmonar disminuyeron en un 17 y 16% desde el inicio a las 6 semanas de seguimiento, respectivamente, y sufría de disnea creciente. Las pruebas de función pulmonar de rutina, incluida la medición de capacidad de difusión de dióxido de carbono durante el tratamiento, podrían ayudar a estratificar el riesgo para detectar neumonitis relacionada con ipilimumab.</p>
36	cáncer de pulmón no microcítico	nivolumab, pembrolizumab	<p>Los agentes (AntiPD1/PDL1) son los que reportaron más neumonitis, otro metaanálisis comparo entre ellos la incidencia de este efecto adverso, encontrando que los anti-PD-1 tienen una incidencia de neumonitis en cualquier grado estadísticamente más alta que los inhibidores de PD-L1 3.6%; IC 95% (2.4% - 4.9%) en comparación 1.3%; IC 95% (0.8% -1.9%), respectivamente. Los inhibidores de PD-1 también se asociaron con una mayor incidencia de neumonitis de grado 3 o 4 con 1.1%; IC 95% (0.6% - 1.7%) a diferencia de los inhibidores de PDL1 con 0.4%; IC 95% (0% -0.8%).</p>

39.	cáncer de pulmón no microcítico	nivolumab, pembrolizumab	Los pacientes sin tratamiento previo tuvieron tasas estadísticamente más altas de neumonitis de todos los grados en comparación con los pacientes tratados previamente (4.9%; IC 95%, 3.4-6.7 vs. 3.0%; IC 95%, 2.0-4.1; P 1/4 .04); sin embargo, no se observaron diferencias significativas en ningún otro efecto adverso relacionado con el sistema inmune.
44	no específica	ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab	Tres pacientes en el pembrolizumab 2 mg / kg grupo (dos casos de neumonitis y uno de neumonía), tres pacientes en el pembrolizumab de 10 mg / kg (un caso de miocardio cada uno infarto, neumonía y neumonitis), y cinco pacientes en el grupo de docetaxel (un caso cada uno de insuficiencia cardíaca aguda, deshidratación, febril neutropenia, enfermedad pulmonar intersticial e Infección del tracto respiratorio). La prevención de la muerte relacionada con el tratamiento con la inhibición del punto de control debe comenzar desde la detección temprana y tratamiento agresivo de eventos adversos inmunorrelacionados potencialmente peligrosos (por ejemplo, colitis, hepatotoxicidad, neumonitis).

11	cáncer de mama triple negativo metastásico	grupo a. atezolizumab más nab-paclitaxel - grupo b placebo más nab-paclitaxel.	Este ensayo también reportó efectos adversos respiratorios, para cualquier grado se presentó tos en mayor número de eventos para el grupo de atezolizumab 112 (24. 8%), en comparación placebo 83 eventos (18.9%).
----	--	--	--

Abreviaturas: IPCi: Inhibidor de punto de control inmunitario.

## Anexo 19 Efectos adversos musculoesqueléticos

Tabla 21. Efectos adversos musculoesqueléticos			
Artículo	Patología oncológica	Tratamiento y comparador	Resultado
30	cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas, melanoma, carcinoma de células renales, carcinoma de células de vejiga y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.	combinación de pembrolizumab con quimioterapia (carboplatino y pemetrexed) vs quimioterapia (carboplatino y pemetrexed) sola. En dos estudios que evaluaron pembrolizumab, se compararon dos dosis diferentes (2 mg / kg y 10 mg / kg) entre sí y un control estándar. en seis estudios el control fue quimioterapia 1 solo fármaco y dos fármacos de quimioterapia en un estudio, otro con un inhibidor de TK, y la elección de los	la notificación de eventos adversos compatibles con problemas musculoesqueléticos, que incluyen artritis, artralgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético y mialgia, varió entre los estudios incluidos. las tasas de problemas musculoesqueléticos informan los investigadores que variaron entre los estudios en los grupos de intervención, que van del 10% al 26% para la artralgia, del 6% al 22% para el dolor de espalda, del 6% al 14% para el dolor musculoesquelético y del 2% al 12% para la mialgia. Se informaron casos de artritis a una tasa inferior al 1%. En los grupos de control, las tasas de problemas musculoesqueléticos variaron del 9% al 18% para la artralgia, del 2% al 16% para el dolor de espalda, del 4% al 6% para el dolor musculoesquelético y del 4% al 16% para la mialgia, cuando se informa los efectos por medicamento, uno de los estudios con Nivolumab que incluyo 406 pacientes informa artralgia en un 20.2 %, dolor lumbar 22.2%; por otro lado un estudio con pembrolizumab reportó artralgia en un 26,4% seguido de dolor de espalda en 16.9%, en su mayoría coinciden en las artralgias, dolor espalda y musculo esquelético. los investigadores afirman que los medicamentos anti-PD-1 parecen conducir a problemas musculoesqueléticos como

		investigadores en cuatro estudios	la artralgia, el dolor de espalda, el dolor musculoesquelético y la mialgia, que pueden afectar negativamente la calidad de vida y la tolerabilidad a largo plazo de la inmunoterapia, aunque informan que es necesario investigar mucho más estos eventos adversos para datos más consistentes.
31	cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas	Docetaxel Pemetrexed/carboplatin Pemetrexed/cisplatin Gemcitabine/carboplatin Gemcitabine/cisplatin Paclitaxel/carboplatin	la mialgia se informó principalmente con quimioterapia que origino 43 casos de 397 pacientes y apenas 9 casos de 4 de 418 pacientes, que se traduce en un OR de 0.18 con IC 95% (0.09-0.38)
39	NSCLC, cáncer de pulmón de células no pequeñas; OC, cáncer de ovario; RCC, carcinoma de células renales; ECA, ensayo controlado aleatorio; SCLC, cáncer de pulmón de células pequeñas; UBC, cáncer de vejiga urotelial; CU, urotelial	atezolizumab vs quimioterapia (docetaxel bevasizumab o sunitinib)	la Tasa de eventos de Trastornos musculoesqueléticos (% IC 95%) Cualquier grado vs Grado >3 muestra a la artralgia con un 7.7 %(5.5–10.8) vs 0.5% (0.2–1.0) en grado 3 como el efecto musculo esquelético reportado seguido de Mialgia 5.8% (4.5–7.5), Dolor de espalda 4.9% (1.5–14.8) y Espasmos musculares 2.7 (1.1–6.2).

49	melanoma, linfoma Hodgkin, cáncer urotelial metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas.	nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, tremelimumab.	La incidencia de la artritis varió a partir del 1 a 22%; mientras que la incidencia de miositis osciló de 0.4 a 6%. De las series de casos incluidas, Once pacientes desarrollaron miositis de miopatía inflamatoria, mientras que sólo un paciente desarrolló artritis. Entre los pacientes con miositis, dos pacientes tuvieron dermatomiositis. Younes et al. (2016) nivolumab tiene tasa baja de presentar efectos musculoesqueléticos, este estudio reportó Artritis de todos los grados: 1 (1%) de alto grado: 1 (1%), para pembrolizumab también presentó tasas muy bajas Plimack et al. (2017), Miositis Todo grado: 2 (6%) de alto grado: 1 (3%) rabdomiólisis Todo grado: 1 (3%) de alto grado: 1 (3%), mientras que el ipilimumab no, Sarniak et al. (2011), Artritis / artralgia de todo grado: 17 (22%) de alto grado: 2 (2%).
51	tumor sólido, no específica localización	nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab comparado con Agentes antiangiogénico, Inhibidores de EGFR, Anti-HER2, Inhibidores de BRAF, Inhibidor de ALK	Se recogieron ochenta y cinco casos de efectos adversos inmunomediados que requirieron ingreso en una UCI. Los efectos notificados referentes a polimiositis (n = 3, 3,36%) para todos los casos, nivolumab (n = 1, 3,0%), pembrolizumab (n = 1, 12,5%) en el grupo comparador no menciona este evento.

1	no informa	(pembrolizumab and nivolumab), (ipilimumab)	Los efectos adversos musculoesqueléticos más comúnmente reportados con muchos IPCis fueron artralgia y / o mialgia. dentro del más destacado para nivolumab se observa para miositis ROR 36.39 con un IC 95% (26.64-49.69) en comparación con otros IPCis. Es difícil demostrar la inmunidad relacionada etiología de artralgia o mialgia entre el cáncer pacientes debido a la probabilidad significativa de ser causado por factores distintos de IPCis. Los resultados sugieren que la toxicidad musculoesquelética podría estar más estrechamente asociada con anti-PD-1 que con anti-CTLA-4. Esto es consistente con una revisión reciente, donde la artritis fue más predominante para la combinación de nivolumab más ipilimumab y una mayor susceptibilidad a la miositis se encontró con nivolumab y pembrolizumab que con ipilimumab en monoterapia.
6	carcinoma urotelial metastásico	quimioterapia basada en platino, atezolizumab 1200 mg	Los efectos adversos relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 10%, Para artralgia se evidenciaron en todos los casos 4 (4%) para el atezolizumab con un total de pacientes de 114, 13 (12%) en el grupo de quimioterapia con un total de pacientes de 112. Se encontró mialgia con 4 (4%) en el grupo de atezolizumab, 9 (8%) en el grupo de quimioterapia, En grados 3-4 no se hallaron resultados en cuanto a efectos adversos en ninguna intervención.
7	melanoma	nivolumab, quimioterapia	Se realizó un análisis de seguridad en los 370 pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento. La mayoría de los pacientes desarrollaron efectos adversos relacionados con el tratamiento: 181 (68%) de 268 pacientes en el grupo de nivolumab y 81 (79%) de 102 pacientes en el grupo de quimioterapia. En este estudio se

			encontró en el grupo de nivolumab un total de 268 pacientes, se obtuvo grado 1-2 artralgia: 10 casos (4%), en grado 3-4: 2 casos (1%), en el grupo de quimioterapia con un total de 102 casos, en grado 1-2: 11 casos (11%), grado 3-4: 1 caso.
9	VIH y cáncer avanzado anal y carcinoma avanzado de células escamosas de piel.	Pembrolizumab, 200 mg, administrado por vía intravenosa cada 3 semanas por hasta 35 dosis en 3 cohortes	Dolor en extremidades 3 eventos grado I (10%).
26	cáncer de pulmón no microcítico	atezolizumab 1200 mg o docetaxel 75 mg / m <sup>2</sup> cada 3 semanas	Este ensayo en cuanto a los efectos adversos musculoesqueléticos reportó en cualquier grado para el grupo de atezolizumab: dolor de espalda 67 casos (11%), neuropatía periférica 24 (3.9%), dolor musculoesquelético 64 (10.1%), vs docetaxel dolor de espalda 42 (7.3%), neuropatía periférica 65 (11.2%) el cual es evidentemente mayor en el grupo de quimioterapia en comparación al IPCi, dolor musculoesquelético 25 (4.3%). Para grado 3-4 en el grupo de atezolizumab el que más casos reportó fue dolor de espalda con 7 casos (1.11%) y en el grupo docetaxel neuropatía periférica 7 casos (1.2%).

46	melanoma, carcinoma de pulmón de células escamosas y no escamosas, mesotelioma.	ipilimumab, pembrolizumab) y nivolumab	Los 20 casos reportados de vasculitis con el tipo de cáncer e inmunoterapia. El tipo de cáncer predominante fue el melanoma. Los tipos de vasculitis comúnmente informados fueron vasculitis de vasos grandes (ACG, aortitis aislada) y vasculitis del sistema nervioso (angiitis primaria del sistema nervioso central y aislado) y vasculitis del sistema nervioso periférico. El número de los ciclos de tratamiento recibidos antes del desarrollo de los síntomas relacionados con la vasculitis variaron de 1 a 15. La mediana de duración desde el inicio de la inmunoterapia hasta el inicio de los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario fue de 3 [1.2–6] meses. Los síntomas de la vasculitis se trataron con la interrupción de la inmunoterapia y / o la administración de un tratamiento oral o intravenoso glucocorticoides. No se observaron muertes relacionadas con vasculitis.
----	---	--	---

Abreviaturas: IPCi: Inhibidor de punto de control inmunitario.

## Anexo 20 Efectos adversos Inmunomediados

Tabla 22. Efectos adversos Inmunomediados			
Artículo	Patología oncológica	Tratamiento y comparador	Resultado
30	cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas, melanoma, carcinoma de células renales, carcinoma de células de vejiga y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.	combinación de pembrolizumab con quimioterapia (carboplatino y pemetrexed) vs quimioterapia (carboplatino y pemetrexed) sola. En dos estudios que evaluaron pembrolizumab, se compararon dos dosis diferentes (2 mg / kg y 10 mg / kg) entre sí y un control estándar. en seis estudios el control fue quimioterapia 1 solo fármaco y dos fármacos de quimioterapia en un estudio, otro con un inhibidor de TK, y la elección de los investigadores en cuatro estudios	En contraste, en comparación con los brazos de control, el riesgo de eventos adversos generales relacionados con la activación inmune, como fatiga y diarrea, no aumentan con el uso de PD1/PDL1.

31	cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas	Docetaxel Pemetrexed/carboplatin Pemetrexed/cisplatin Gemcitabine/carboplatin Gemcitabine/cisplatin Paclitaxel/carboplatin	La fatiga, las náuseas, la disminución del apetito, la diarrea y la astenia fueron causadas por ambos tratamientos, ambos más frecuentes con quimioterapia. La fatiga que es uno de los efectos secundarios inmunomediados comparados con la quimioterapia que no fue significativo con un OR (IC95%) 0.46 (0.38-0.55) 234 casos con IPC vs 408 casos con quimioterapia citotóxica.
28	Melanoma y CPCNP escamoso y no escamoso	compara con quimioterapia (docetaxel, dacarbacina, otras)	En comparación con la quimioterapia, los inhibidores PD-1 / PD-L1 tenían un riesgo significativamente menor de fatiga de grado alto y de todos los grados. Los inhibidores de PD-1 / PD-L1 se asociaron con un riesgo significativamente menor (19.1% versus 27.7%; RR 0.69) y El riesgo de efecto adverso de alto grado fue significativamente menor en el grupo de inhibidores de PD-1 / PD-L1 en comparación con el grupo de quimioterapia: fatiga (0.7% versus 4.0%; RR 0.19)
29	cáncer de pulmón de células no pequeñas:	PD-1 versus PD-L1	La fatiga fue la toxicidad más común reportada en ambas cohortes de pacientes (19% en pacientes tratados con inhibidores de PD-1 [IC 95%, 17% - 20%] vs 21% en los pacientes tratados con inhibidores de PD-L1 [95 % CI, 19% -23%]; P 5 .4). Al comparar la fatiga para los pacientes en quimioterapia como para los pacientes con inmunoterapia con una proporción relativamente parecida en todos los grados con un 10% vs el 25%.
32	NSCLC, cáncer de pulmón de células no pequeñas; OC, cáncer de ovario; RCC, carcinoma	atezolizumab vs quimioterapia (docetaxel bevasizumab o sunitinib)	Tasa de efectos (% , IC 95%) Cualquier grado versus grado>3 Fatiga 24.5% (20.8–28.5) vs 2.2 % (1.6–3.0), Astenia 7.3 % (4.1–12.6) vs 1.0% (0.6–1.6)

	de células renales; ECA, ensayo controlado aleatorio; SCLC, cáncer de pulmón de células pequeñas; UBC, cáncer de vejiga urotelial; CU, urotelial		
46	melanoma	nivolumab, pembrolizumab, pembrolizumab	20 casos reportados de informes que cumplieron con los criterios.
25	melanoma, cáncer de pulmón	nivolumab, pembrolizumab, pembrolizumab	Se analizaron en este estudio 409 pacientes con melanoma y cáncer de pulmón, el 34% 139 pacientes de presentaron al servicio de urgencias por presentar efectos adversos relacionada con IPCI, se encontraron los siguientes reportes para fatiga, Nivolumab (6) casos, ipilimumab (14) casos, pembrolizumab (5) casos, atezolizumab (0) casos y para terapia con ipilimumab + nivolumab (3) casos.
6	carcinoma urotelial metastásico	atezolizumab vs quimioterapia	Para todos los grados este atezolizumab con 114 casos, de estos indica que fatiga reporta 18 casos (16%), astenia 14 casos con (12%), comparado con quimioterapia fatiga evidencia 27 casos (24%), astenia con 23 casos (21%). En cuanto a grados 3-4 reporta fatiga en el grupo de atezolizumab con 4 casos (4%), astenia 1 casos (1%), en la intervención con quimioterapia, esta fatiga con 7 casos (2%), astenia 8 casos (2%).

7	melanoma	nivolumab, quimioterapia	Se realizó un análisis de seguridad en los 370 pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento. La mayoría de los pacientes desarrollaron eventos adversos relacionados con el tratamiento: 181 (68%) de 268 pacientes en el grupo de nivolumab y 81 (79%) de 102 pacientes en el grupo de quimioterapia. En este estudio se encontró que el grupo de nivolumab con un total de 268 pacientes, se obtuvo grado 1-2 fatiga 65 casos (24%), en grado 3-4 2 casos (1%), en el grupo de quimioterapia con un total de 102 casos, en grado 1-2: 31 casos (30%), grado 3-4, 0 casos (0%).
8	cáncer de pulmón de células no pequeñas	nivolumab (3 mg / kg cada 2 semanas) vs docetaxel (75 mg / m <sup>2</sup> cada 3 semanas)	De los efectos adversos reportados la fatiga se presentó en ambos grupos en una proporción relativamente parecida, para el grupo de nivolumab en algún grado 33 casos (10%) vs docetaxel 39 casos (25%), en grado 3-4 para nivolumab 3 casos (1%) vs 5 casos (3%).
9	VIH y cáncer avanzado anal y carcinoma avanzado de células escamosas de piel.	Pembrolizumab, 200 mg, administrado por vía intravenosa cada 3 semanas por hasta 35 dosis en 3 cohortes	La fatiga reportó en grado I: 7 casos (23%) y grado 2: 3 casos (10%). Fiebre en grado 2: 2 casos (7%).
10	carcinoma anal de células escamosas avanzado positivo para PD-L1	10 mg / kg de pembrolizumab intravenoso una vez cada 2 semanas durante un máximo de 2 años o hasta una progresión confirmada o una toxicidad inaceptable	Este ensayo reportó efectos de cualquier grado en cuanto a la fatiga donde reportó 4 eventos (16%).

26.	cáncer de pulmón no microcítico	atezolizumab 1200 mg o docetaxel 75 mg / m <sup>2</sup> cada 3 semanas	Este ensayo reportó fatiga en ambos grupos de cualquier grado, en el grupo de atezolizumab 163 (26,8%) vs 205 (35-5-%) en el brazo de docetaxel. En grado 3-4 fue mayor en el brazo de quimioterapia con 23 eventos (4%). En cuanto a la astenia no hubo diferencias mayores en ambos grupos, en cualquier grado entre 114-116 casos (19%). Grado 3-4 fue mayor en el grupo de quimioterapia 13 eventos (2.2%).
27	cáncer de pulmón no microcítico	carboplatino y premetexed con pembrolizumab vs carboplatino más premetexed sin IPC	La fatiga fue uno de los efectos adversos inmunomediados más reportados con una incidencia del 61% en todos los grados versus 41% con quimioterapia, por el contrario, el ensayo clínico AOK estudió atezolizumab versus docetaxel la fatiga tuvo mayor incidencia para el brazo de quimioterapia con una 26.8% vs 35.5%.
12	Cancer de pulmón de células no pequeñas en estadio IV no recurrente o recurrente	nivolumab o quimioterapia basada en platino	El ensayo clínico reportó fatiga y astenia en ambos grupos, siendo mayor en el grupo de quimioterapia para un total de eventos en cualquier grado astenia 28 (11%) y fatiga 93 (35%), en comparación al grupo de nivolumab 8 (3%) y 56 (21%) respectivamente. En grado 3-4 también fue mayor en el grupo de quimioterapia en especial en Fatiga para un total de 14 eventos (5%).
38	cáncer de pulmón. Melanoma	nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, tremelimumab, atezolizumab, terapia convencional (quimioterapia, terapia dirigida y sus combinaciones), dos drogas ICI o una droga ICI con terapia convencional.	La fatiga con diferentes tratamientos, para grado 1: cualquier IPCI + quimioterapia (75), grado 2: quimioterapia (55), grado 4-5: IPCI+ ICPI (22), se muestran los datos de probabilidad de riesgo para grado 1-2 en nivolumab (31), ipilimumab (25) pembrolizumab (30).

43	cáncer urotelial cabeza y cuello, cáncer de pulmón	Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab	En este artículo se incluyeron 10 estudios, donde estuvieron 6167 pacientes en el grupo de tratamiento y 3937 en el grupo control que se administró quimioterapia, se evidencio un RR en todos los grados para padecer fatiga de 0,68 (IC 95%: 0,56-0,83) siendo así favorecedor a la inmunoterapia. El RR general de fatiga en grados 3-4 fue de 0,48 (IC 95%: 0,34-0,68) sigue siendo favorecedor a la inmunoterapia.
15	no lo especifica	Todos ICIs	El número de efectos de hepatitis (420 casos ROR 3.12 IC 95%( 2.81–3.47), función hepática anormal (385 casos ROR 1.55 IC 95% (1.39–1.72) y hepatitis autoinmune (373 casos, ROR 14,23 IC 95% (11.90–17.00), con mayor reporte de colangitis con medicamentos anti-PD1 / PDL1 (106 casos; ROR 2.51; IC 95%( 2.05–3.07). En este estudio 9 artículos en total reportaron efectos adversos relacionados con hepatitis, 6 fueron positivos en la asociación, 3 fueron neutrales y también refiere que es una máxima prioridad.

Abreviaturas: IPCi: Inhibidor de punto de control inmunitario.

## Anexo 21 Descripción de estudios de series de casos

Tabla 22. Descripción de estudios de series de casos										
Número de estudio	Patología estudiada	Edad	Sexo	Diagnostico oncológico	Inhibidor de punto de control inmunitario estudiado	Tiempo de inicio de síntomas	Métodos diagnósticos utilizados	Tiempo de seguimiento	Tto de iaers	Hipótesis planteada
2	Parálisis facial, erupción maculopapular difusa facial	45 años	Masculino	Melanoma	ipilimumab 3 mg / kg IV + nivolumab 1 mg / kg IV cada 3 semanas durante 4 dosis, seguido de nivolumab 240 mg cada 2 semanas.	4 días para erupción cutánea, 10 días para parálisis facial	Resonancia cerebral simple, estudio de LCR,	No especificado	Erupción cutánea: triamcinolona cutánea. Parálisis facial: Valaciclovir 1 g vía oral 3 veces al día durante 7 días. Prednisona 60 mg / día durante 2 días, 40 mg / día durante 2 días y 20 mg / día durante 2 días. período de disminución total de 6 días.	Inhibición combinada de CTLA-4 y PD-1. Causalidad puede atribuirse a ipilimumab sobre nivolumab. Puede tratarse de un efecto adverso inmunomediado secundario al uso de ipilimumab

3.	Enteritis. Sinusitis aséptica. Fibrilación auricular. Gonartralgia.	35 años	Masculino	Melanoma	Primer ciclo ipilimumab 3 mg / kg y nivolumab 1 mg / kg octubre 2015. Segunda dosis nivolumab diciembre 2015	18 días primer ciclo: náuseas, vómito y diarrea - enteritis inmunomediada. 7 días después segunda dosis: conjuntivitis, hinchazón periorbitaria. 14 días después de segunda dosis: dolor facial y en senos paranasales, gonartralgia bilateral	Acs péptido citrulinado anticíclico (PCC), factor reumatoide, HLA-B27 y Acs citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA), anti-proteínasa-3 (PR3) y anti-mieloperoxidasa (MPO) fueron negativos. VSG y PCR se elevaron a 80 (normal 1–15 mm / h) y 10,2 (normal <0,5 mg / dL), respectivamente.	14 meses	amoxicilina-ácido clavulánico y fluconazol. ibuprofeno 800 mg 2–3 veces por día. prednisona 40 mg al día y luego 160 mg día. Adalimumab 2 ciclos	autoanticuerpos novedosos son relevantes para la patogénesis o los síndromes no se deben a respuestas autoinmunes específicas y están más relacionados con los efectos inflamatorios posteriores de la activación de las células T, es decir, "autoinflamatorios" en lugar de autoinmunes
	Sinusitis aséptica	59 años	Femenino	Melanoma	ipilimumab 1 mg / kg y nivolumab 3 mg / kg. A los 4 meses monoterapia con nivolumab	Posterior a 3 dosis nivolumab desarrolla artritis rodillas, tobillos, pies y dedos y sinusitis aséptica. No especifican días.	ANA positivo (título: 1: 160 homogéneo y moteado), anti-PCC negativo y factor reumatoide. Anti-Ro (SS-A) y anti-La (SS-B) fueron negativos. TC senos paranasales: cambios inflamatorios en los senos maxilares y las células etmoidales, sin niveles hidroaéreos.	9 meses	Prednisona 20 mg día, luego recibió 4 dosis de adalimumab 40 mg por semana	

4	Falla renal aguda	67 años	Femenino	Adenocarcinoma de Pulmón	Quimioterapia previa con platinos. Nivolumab	48 días	<p>Depuración creatinina 354 <math>\mu\text{mol/l}</math>. Tamizaje leptospirosis, hepatitis B y C, toxocarosis y HIV negativos. ANAS 1/160. ANCA, Acs antimembrana basal glomerular, complemento, IgG4 negativos. Biopsia renal: nefritis intersticial severa, infiltración inflamatoria de células polimórficas y granulomatosis. IgA, IgG, IgM, C3, C1q, fibrinógeno y cadenas kappa y lambda negativos.</p>	220 días	Esteroides oral 1 mg/kg día (días 49 a 78)	<p>Recientemente se han identificado células circulantes positivas para D-1 y reactivas al neoantígeno en pacientes con melanoma, lo que sugiere que pueden surgir poblaciones clonales preexistentes con actividad autoinmune después de la exposición a ICI. Por lo tanto, IPCi podría cebar o reaccionar con las células T intrarrenales, que posteriormente ejercen inflamación local, inducen la producción de autoanticuerpos o inhiben el T-reg, lo que induce o mejora la expansión de las células T autorreactivas con tropismo a los riñones.</p>
	Falla renal aguda	52 años	Femenino	Melanoma	Pembrolizumab	137 días (18 días después de 4 ciclo)	<p>Depuración creatinina 145 <math>\mu\text{mol/L}</math>. Test inmunológicos reportados negativos. Biopsia renal: nefritis intersticial aguda con infiltrado linfoblástico, daño tubular agudo</p>	225 días	Esteroides oral 1 mg/kg día (días 49 a 78)	

	Falla renal aguda	68 años	Femenino	Melanoma	Ipilimumab	130 días (87 días después de 4 ciclo ipilimumab)	Depuración creatinina 162 umol/L. Test tamizaje viral negativos. Exámenes inmunológicos negativos. Biopsia renal: necrosis tubular aguda con fibrosis intersticial inflamatoria	244 días	Esteroides oral 1 mg/kg día (días 49 a 78)	
5	Síncope por bloqueo AV. Diplopía por oftalmoplejía. Rbdomiolisis.	67 años	Masculino	Melanoma	Ipilimumab (250 mg) y Nivolumab (82 mg)	10 días	Examen de motilidad ocular demostró oftalmoplejía completa. TAC cerebral negativo.	No especificado	No especificado	Acumulación de células mieloides CD68 + y células T CD4 + y CD8 + en áreas de lesión. Es probable que el infiltrado inflamatorio sea una respuesta a la lesión de miocitos, pero algunas de las células T CD8 + pueden ser patógenas.

22.	Sarcoidosis	57 años	Femenino	Melanoma metastásico	ipilimumab 3mg/ kg cada 3 semanas x 12 meses. Finaliza e inicia pembrolizumab, nivolumab 1mg/kg e ipilimumab 3mg/kg	2 semanas de inicio de pembrolizumab	Tomografías	No especificado	A/b y solumedrol (60 mg IV cada 6 horas), dexametasona (18 mg 3 veces al día, La prednisona la comenzó a 60 mg / día	La sarcoidosis sistémica está en el espectro de eventos adversos inmunomediados observados con el punto de control inmunitario Terapia con inhibidores. Tratamiento combinado o secuencial con anti-CTLA-4 y anti-PD-1 los agentes pueden aumentar el riesgo de esta rara complicación. En nuestros 2 casos, ninguno se sabía que el paciente tenía sarcoidosis preexistente, pero es posible que la terapia con inhibidores del punto de control inmunitario empeore la sarcoidosis subyacente o de otra manera tendencias autoinmunes subclínicas desenmascaradas, la terapia con inhibidores debe investigarse y biopsiarse cuando sea posible, en lugar de diagnosticarse presuntamente como progresión de malignidad.
-----	-------------	---------	----------	----------------------	---	--------------------------------------	-------------	-----------------	--	--

21	Colitis	65 años	Masculino	Melanoma en estadio III	pembrolizumab	20 semanas	sigmoidoscopia	No especificado	Metilprednisolona intravenosa a una dosis de 125 mg x 24 hrs, continuando recibió 120 mg de prednisona sin mejoría, continuaron con 120 mg de prednisona por vía oral diariamente.	El uso cada vez mayor de anticuerpos inhibidores del punto de control para el cáncer aumentará inevitablemente la probabilidad de que los profesionales de la oncología tengan que manejar los irAE. La familiaridad con las pautas para el manejo de irAE de la Sociedad Europea de Oncología Médica y las que se publicarán próximamente de ASCO, así como la buena comunicación entre el equipo de atención y los pacientes, son elementos cruciales para el manejo seguro de los efectos adversos de esta clase de drogas.
	Niveles de AST y alanina aminotransferasa (ALT) superiores a 10 veces el límite superior.	44 años	Masculino	Melanoma estadio IV.	nivolumabe ipilimumab	10 semanas	Niveles de AST y alanina aminotransferasa (ALT)	No especificado	Se administro 125 mg de metilprednisolona intravenosa con hidratación salina normal intravenosa esa noche, y recibió una dosis adicional de metilprednisolona a la mañana siguiente. Se le administró 140 mg de prednisona por vía oral diariamente (2 mg / kg), y esta dosis se redujo durante 2 meses.	

	Neuropatía periférica,	58 años	Masculino	Esclerodermia y cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio IV	atezolizumab	9 semanas	Clínica	No especificado	8 mg de metilprednisolona por vía oral diariamente sin mejoría, suspendió el tratamiento y aumento la terapia de inmunosupresión.	
4	Nefritis	52,67,68	Femenino	Adenocarcinoma de pulmón	Ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab	día 34	Ecografía y biopsia	No especificado	suspensión de tratamiento	Todas las IPCis pueden conducir a una nefritis intersticial aguda, posiblemente relacionada con la presencia de células T clonales autorreactivas. La recomendación es que los pacientes que reciben ICI se sometan a monitorización renal cada 2 semanas durante 3-6 meses.

19	hiperglicemia, cetoacidosis diabética	66	Femenino	Melanoma	Ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab	20 semanas	Glucagón, glicemia, tac de abdomen, HLA-DR4.	No especificado	1000 mg de metformina al día o menos. esteroides (pero $\leq 10$ mg / día de prednisona)	La diabetes autoinmune dependiente de insulina ocurre en cerca del 1% de los pacientes tratados con CPI anti-PD-1 o -PD-L1. Este síndrome tiene similitudes y diferencias en comparación con la diabetes tipo 1 clásica. El predominio de HLA-DR4 sugiere una oportunidad para identificar a las personas con mayor riesgo de estas complicaciones y descubrir información sobre los mecanismos de este evento adverso.
----	---------------------------------------	----	----------	----------	--	------------	--	-----------------	--	---

17	neutropenia, bicitopenia inducida por inmunomediados	62,64,58	Masculino	Cancer de próstata, cáncer de pulmón, melanoma	Ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab	14, 21 días neutropenia, anemia	Cuadro hemático, ferritina, recuento de reticulocitos, vitamina b12.	No especificado	metilprednisolona IV 1 mg / kg una vez al día durante 3 días y luego pasó a prednisona oral 1 mg / kg al día durante 2 semanas adicionales	El mecanismo de acción se basa en la regulación de la respuesta antitumoral al revertir la supresión de las células T; Como consecuencia, el efecto también puede dar lugar a un espectro de complicaciones inmunes relacionadas. Las complicaciones reportadas hasta la fecha incluyen: piel, mucosa gastrointestinal, hipófisis, hígado, sistema endocrino, sistema nervioso, riñón, sistema musculoesquelético y el sistema hematológico. El manejo de las complicaciones relacionadas con el sistema inmune generalmente incluye el uso de esteroides y otras estrategias de inmunosupresión. Las recomendaciones actuales no son específicas de un órgano y se sabe poco sobre la respuesta y los resultados relacionados con el sistema hematológico.
----	--	----------	-----------	--	--------------------------------------	---------------------------------	--	-----------------	--	---

Abreviaturas: IPCi: Inhibidor de punto de control inmunitario.

## Anexo 22 Descripción de estudios descriptivos

<b>Tabla 24. Descripción de estudios descriptivos</b>				
<b>Número de artículo</b>	<b>Número de participantes</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Característica de la población</b>	<b>Resultados</b>
25	139 pacientes	Describir la frecuencia con la que los pacientes con cáncer sometidos a Inhibidores de punto de control inmunitario de la institución consultaron al departamento de emergencias (ED)	La mayoría de los pacientes eran mujeres, tenían melanoma, malignidad progresiva y se llevaron a cabo ICB principalmente en base a nivolumab.	El diagnóstico final de efectos adversos inmunomediados fue 15 (10.8%) casos. Según el diagnóstico final del oncólogo referente del paciente reportado en los registros médicos posteriores, 20 (14.4%). De los 20 casos, 8 fueron colitis (40%), Toxicidad endocrina 6 (30%), hipofisitis 2 (10%), Diabetes Mellitus 1 (10%), hipopituitarismo 1 (10%), Hepatitis 5 (25%), pulmonar 1 (5%), miocarditis 1(5%), ototoxicidad 1 (5%), fiebre 1 (5%).
23	27 pacientes.	Realizar un análisis retrospectivo de pacientes de cuatro centros con disfunción orgánica preexistente tratados con agentes anti-PD-1. Evaluar los puntos finales de seguridad, incluidos los irAE y el empeoramiento de	Ocho (30%) tenían carcinoma de células renales (CCR), 10 (37%) tenían melanoma, 3 (11%) tenían cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM), 2 (7%) tenían cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) y 4 (15%) tenían	Dos pacientes (7%) experimentaron efectos adversos de grado 3, lo que representa tres eventos totales. Un paciente tenía insuficiencia renal basal (creatinina 3.3) y cardíaca (fracción de eyección

		<p>la disfunción orgánica, y los puntos finales de eficacia.</p>	<p>carcinoma de vejiga urotelial. La mayoría de los pacientes eran hombres con una mediana de edad de 69 años, y la mayoría recibió nivolumab como terapia anti-PD-1. La mediana de ECOG fue de 1 con un rango de 0 a 3. La mayoría de los pacientes recibieron <math>\geq 2</math> líneas previas de tratamiento antes de la terapia anti-PD-1 (n = 20, 74%). La prevalencia de la disfunción orgánica basal fue la siguiente: renal (N = 17, 63%), hepática (N = 7, 26%) y cardíaca (N = 11, 41%) disfunción. Ocho (30%) pacientes tenían disfunción en múltiples sistemas de órganos al inicio del estudio. Entre 17 pacientes con disfunción renal, 3 estaban en hemodiálisis o diálisis peritoneal. Entre 7 pacientes con disfunción hepática, 4 tenían evidencia de cirrosis en la imagen, incluidos 2 con esplenomegalia y varices gastroesofágicas. Entre 11 pacientes con disfunción cardíaca, la fracción de eyección osciló entre 10 y 45%.</p>	<p>25-30%) experimentó hepatitis de grado 3 que se resolvió con corticosteroides (prednisona 1 mg / kg disminuyó durante 1 mes). Eventos adversos grado <math>\frac{1}{2}</math> artritis 1 caso (4%), conjuntivitis 1 caso (4%), diarrea 1 (4%), hipotiroidismo con disfunción cardíaca, renal o hepática basarismo 4 (15%), nefritis 2 (7%), prurito 1 (4%), erupción 3 (11%), vitíligo 1, (4%), eventos grado <math>\frac{3}{4}</math> colitis 1(4%), hepatitis 2 (7%).</p>
--	--	--	--	--

1	15184 reportes de efectos adversos	Detectar reportes de efectos adversos de inhibidores de punto de control inmunitario mediante datos utilizando la base de datos del Sistema de Informes de efectos adversos (FAERS) de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA).	Reportes de efectos adversos a base de datos de FEARS cuando el efecto fue considerado producto del uso de los inhibidores punto de control inmunitario	Los efectos adversos de los mAb CTLA-4 y PD-1 se observaron con mayor frecuencia en la piel, el tracto gastrointestinal, los sistemas endocrinos, el hígado y los pulmones e incluyeron erupción cutánea, diarrea, colitis y disfunción tiroidea. La disfunción tiroidea, la diabetes mellitus tipo 1 y la neumonitis se asociaron más estrechamente con el uso de anti-PD-1, mientras que la colitis, la diarrea, la hipofisitis y la insuficiencia suprarrenal se asociaron más estrechamente con anti-CTLA-4; erupción cutánea y hepatitis ocurrieron de manera similar en ambos. También se detectaron señales de desproporcionalidad para eventos adversos menos comunes en otros sistemas de órganos, incluidos los sistemas renal, neurológico, cardíaco, ocular, musculoesquelético y hematológico. El nivolumab y el pembrolizumab tienen perfiles de seguridad muy
---	------------------------------------	---	---	--

				similares, pero la intensidad de la señal de los efectos adversos aumentó cuando se combinó con ipilimumab.
13	948	Proporcionar un informe exhaustivo de las hem-irAEs inducidas por anti-PD-1 o anti-PD-L1.	La mediana de edad en los 35 pacientes fue de 65 años, hombre y mujeres en tratamiento con anti-PD-1 o anti-PD-L1.	Las presentaciones clínicas más comunes son neutropenia, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia inmune y anemia aplásica.
14	51	Se evaluó la frecuencia de desarrollo de disfunción tiroidea, asociación con anticuerpos antitiroideos, curso clínico y relación con la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general al tratamiento con pembrolizumab	Pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio IV tratados con pembrolizumab en Memorial Centro de Cáncer Sloan Kettering.	De 51 pacientes tratados, 3 eran hipotiroideos y 48 no estaban al inicio del estudio. Diez de 48 [21%, (IC) del 95% 10% a 35%] pacientes desarrollaron disfunción tiroidea que requirió reemplazo de tiroides. Anticuerpos antitiroideos estuvieron presentes en 8 de 10 pacientes que desarrollaron disfunción tiroidea, en comparación con 3 de 38 que no lo hicieron (80% versus 8%, P <0,0001).
15	No Específica	El objetivo de este estudio fue caracterizar el espectro, la frecuencia y las características clínicas de los efectos adversos relacionados con IPCis informados al Sistema de	Pacientes que recibieran tratamientos con Inhibidores de punto de control inmunitario.	Los IPCis se registraron en 47,266 informes, presentados principalmente por consumidores que reciben monoterapia con anti-PD1 / PDL1 drogas. Surgieron tres

		Informe de Eventos Adversos de la FDA (FAERS).		áreas de toxicidad: endocrino (N = 2863; ROR = 6.91; IC 95% 6.60–7.23), hepatobiliar (2632; 1.33; 1.28–1.39) y trastornos respiratorios (7240; 1.04;1.01–1.06).
16	71	Determinar enfermedades pulmonares asociadas a inhibidores de punto de control inmunitario.	Entre enero de 2014 y diciembre de 2015, pacientes de edad avanzada mayores de 18 años con diagnóstico establecido de metástasis melanoma y quienes estaban programados para recibir ipilimumab terapia en el Departamento de Dermatología de la Universidad.	Se registró una disminución relevante de la función pulmonar en 6/65 (9%), 5/44 (11%) y 9/38 (24%) pacientes después de 3, 6 y 9 semanas; Sin embargo, solo 5 pacientes (7%) informaron síntomas respiratorios durante el período de observación. Se realizó una tomografía computarizada del tórax no planificada en 9 pacientes (18%), que reveló metástasis pulmonares progresivas en 5 pacientes, hallazgos radiológicos normales (n = 2), neumonía lobular (n = 1) y opacidades bilaterales de vidrio esmerilado ubicadas periféricamente. y consolidaciones (n = 1). El último paciente (1,4%) fue diagnosticado con neumonitis relacionada con ipilimumab

				<p>después de la segunda dosis. En este paciente, sus pruebas de función pulmonar disminuyeron en un 17 y 16% desde el inicio a las 6 semanas de seguimiento, respectivamente, y sufría de disnea creciente. Las pruebas de función pulmonar de rutina, incluida la medición de capacidad difusión de dióxido de carbono durante el tratamiento, podrían ayudar a estratificar el riesgo para detectar neumonitis relacionada con ipilimumab.</p>
--	--	--	--	---

Abreviaturas: IPCi: Inhibidor de punto de control inmunitario.

## Anexo 23 Descripción de ensayos clínicos

Tabla 25. Descripción de ensayos clínicos										
Número de artículo	Tipo de estudio	Año	Medicamento utilizado	Patología oncológica	Dosis utilizada	Número de pacientes	Características de los pacientes	Intervención (combinación o monoterapia) comparación (otro agente o placebo)	Efecto adverso inmunomediado grado ctcae 3 y 4 (# casos)	Efecto adverso inmunomediado. grado ctcae algún grado (# casos)
24	Ensayo clínico controlado fase 3	2019	atezolizumab + bevacizumab	carcinoma de células renales	Atezolizumab se administrará a una dosis fija de 1200 miligramos (mg) por infusión intravenosa (IV) los días 1 y 22 de cada ciclo de 42 días. Bevacizumab se administrará a una dosis de 15 miligramos por kilogramo (mg / kg) mediante infusión IV los días 1 y 22 de cada ciclo de 42 días.	915 pacientes	mayores de 18 años, con una media de 60 años, ubicación geográfica, karnosky > o igual 70%, presencia de metástasis, expresión de PDL1, histología	1 atezolizumab y bevacizumab.	Total efectos grado 3-4: (182 [40%]. hipertensión (63 [14%]);	Efectos adversos de todos los grados: 411 (91%). Los efectos adversos de especial interés fueron erupción cutánea, hipotiroidismo, hipertiroidismo y prueba de función hepática.
					2. sunitinib			Total de efectos grado 3-4: 240 [54%]. hipertensión (75 [17%]. %), trombocitopenia (24 [5%]) y eritrodistesia	efectos adversos de todos los grados: 429 (96%)	

26	Ensayo controlado aleatorio multicéntrico.	2017	atezolizumab vs docetaxel	cáncer de pulmón de células no pequeñas	atezolizumab se administró en forma intravenosa de 1200 mg fijados dosis cada 3 semanas	1225 pacientes	Los pacientes tenían cáncer de células escamosas o no escamosas de células no pequeñas cáncer de pulmón, tenía 18 años o más, tenía evaluaciones a la respuesta en tumores sólidos según criterios (RECIST; versión 1.1), y tenía una Cooperativa del Estado de rendimiento del Grupo de Oncología de 0 o 1. Pacientes había recibido 1-2 quimioterapia citotóxica previa regímenes (≥1 terapia combinada basada en platino) para Cáncer de pulmón de células no pequeñas en	palmo-plantar (40 [9%])	
					docetaxel se administró por vía intravenosa en 75 mg / m <sup>2</sup> cada 3 semanas.			1. atezolizumab	Efectos adversos relacionados con el tratamiento 390 (64%). neumonitis incluida (seis [1%] pacientes en cualquier grado; cuatro [ $<1\%$ ] pacientes en grado 3, hepatitis (dos [ $<1\%$ ] pacientes, ambos grado 3) y colitis (dos [ $<1\%$ ] pacientes, ambos grado 2).
							2. Docetaxel	Efectos adversos relacionados con el tratamiento 496 (86%).	Efectos adversos de grado 3 o 4: 310 (54%)

						estadio IIIB o IV. Pacientes con las mutaciones de EGFR o un oncogén de fusión ALK tuvieron que adicionalmente haber recibido terapia previa con inhibidores de la tirosina quinasa. Pacientes con tratamiento las metástasis asintomáticas supratentoriales del SNC.				
27	Ensayo clínico controlado fase 3	2016	pembrolizumab + carboplatino y pemetrexed vs carboplatino y pemetrexed	cáncer de pulmón de células no pequeñas	En el grupo de pembrolizumab más quimioterapia, se administraron 4 ciclos de pembrolizumab 200 mg administrados durante 30 minutos, pemetrexed 500 mg / m 2 administrados durante 10 minutos, y el área de carboplatino bajo la curva 5 mg / ml por minuto administrados durante 15 a 60 minutos por vía	123 pacientes	se incluyeron más mujeres que hombres (38 [63%] de 60 pacientes en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y 37 [59%] de 63 pacientes en el grupo de quimioterapia eran mujeres). La mayoría de los pacientes tenían adenocarcinoma	pembrolizumab + carboplatino y pemetrexed	anemia (siete [12%]. disminuyeron el recuento de neutrófilos (tres [5%], trombocitopenia (dos [3%], disminución del recuento de linfocitos, neutropenia y sepsis (dos [3%], hipotiroidismo (nueve [15%] de 59), hipertiroidismo (cinco [8%]) y	Los efectos relacionados con el tratamiento más comunes de cualquier grado fueron fatiga (38 [64%] de 59. náuseas (34 [58%], anemia (19 [32%]. erupción cutánea (16 [27%], alopecia (ocho [14%]. reacción de infusión de grado 4 (uno [2%, reacción cutánea de grado 3 (uno

					intravenosa 3 semanas en el orden indicado		en estadio IV y eran fumadores actuales o anteriores. Aunque las diferencias absolutas fueron pequeñas, hubo más pacientes en el grupo de pembrolizumab más		neumonitis (tres [5%]).	[2%], neumonitis de grado 3 (uno [2%])
					En el grupo de quimioterapia sola, pemetrexed 500 mg / m <sup>2</sup> y AUC de carboplatino 5 mg / ml por minuto se administraron durante 4 ciclos seguidos de terapia de mantenimiento con pemetrexed indefinido opcional.		quimioterapia que eran de origen étnico no blanco (11 [18%] de 60 frente a cinco [8%] de 63 en el grupo de quimioterapia), nunca fumaron (15 [25%] de 60 vs nueve [14%] de 63), y tenía una histología tumoral de adenocarcinoma (58 [97%] de 60 frente a 55 [87%] de 63).	carboplatino y pemetrexed	anemia nueve (15%), neutropenia dos [3%], trombocitopenia (dos [3%], disminución del recuento de linfocitos, neutropenia y sepsis uno 2%.	fatiga de cualquier grado: 25 [40%] de 62. Nauseas 27 [44%]. Anemia (dos [3%], 33 [53%]. Erupción cutánea de nueve [15%], alopecia dos [3%], reacción cutánea de grado 3 (uno [2%],
7	Ensayo clínico controlado fase 3	2015	Nivolumab, docetaxel, gemcitabina	melanoma	Los investigadores asignaron al azar (con un sistema de respuesta de voz interactiva) pacientes 2: 1 para	631	18 años o más, tenían melanoma no reseca o metastásico, y progresaban después de ipilimumab, o	pacientes 2: 1 para recibir una infusión intravenosa de nivolumab 3 mg / kg cada 212 semanas	Efectos adversos graves relacionados con el medicamento de grado 3-4 en 5% (5) pacientes tratados	efectos adversos en cualquier grado se reportaron en un 59% (157 paciente) Fatiga 65 (24%)

					recibir una infusión intravenosa de nivolumab 3 mg / kg cada 2 semanas o ICC (dacarbazina 1000 mg / m <sup>2</sup> cada 3 semanas o paclitaxel 175 mg / m <sup>2</sup> combinado con carboplatino área bajo la curva 6 cada 3 semanas) hasta la progresión o efectos tóxicos inaceptables.		ipilimumab y un inhibidor de BRAF si eran mutaciones BRAF positivos.	dacarbazina 1000 mg / m cada 3 semanas o paclitaxel 175 mg / m combinado AUC 6 cada 3 semanas hasta la progresión o efectos tóxicos inaceptables	con nivolumab; Los efectos adversos de grado 3-4 relacionados con nivolumab incluyeron aumento de lipasa (tres [1%] de 268 pacientes), aumento de alanina aminotransferasa, anemia y fatiga (dos [1%] cada uno)	Prurito 43 (16%) Diarrea 29 (11%) Náuseas 25 (9%) Anemia 10 (4%) Disminución del apetito 14 (5%) Artralgia 14 (5%) Vómito 8 (3%) Estreñimiento 6 (2%) Alopecia 1 (<1%)
8	Ensayo clínico controlado fase 3	2019	Nivolumab, docetaxel,	Cancer de pulmón de células no pequeñas	Los pacientes fueron asignados al azar en relación 2:1 a los brazos de tratamiento: Nivolumab (3 mg / kg cada 2 semanas) vs. Docetaxel (75 mg / m <sup>2</sup> cada 3 semanas)	504	pacientes de China, Rusia y Singapur con CPCNP escamoso o no escamoso que había progresado durante / después de la quimioterapia doble basada en platino	Los pacientes (N = 504) fueron aleatorizados 2: 1 a nivolumab (3 mg / kg cada 2 semanas) o docetaxel (75 mg / m <sup>2</sup> cada 3 semanas), estratificados por estado funcional, histología tumoral y expresión de ligando de muerte programada	La frecuencia de efecto adverso de grado 3 con nivolumab fue de 10%.	Los efectos adversos (AEs) relacionados con el tratamiento de cualquier grado fueron menos frecuentes con nivolumab comparados con docetaxel (64% vs. 83%). Los efectos adversos más comunes relacionados con el tratamiento nivolumab fueron erupción (12%) y fatiga (10%) y, entre los tratados con docetaxel anemia y

										disminución del recuento de glóbulos blancos (26% cada uno). y de grado 1 a 2 y los más frecuentes relacionados con nivolumab fueron en piel (21%), hepáticos (18%) y endocrinos (9%).
9	Ensayo clínico controlado fase I	2019	Pembrolizumab	sarcoma de Kaposi	10 mg / kg de pembrolizumab iv c/d 2 semanas por máximo 2 años o hasta una progresión o toxicidad	43	pacientes con tumores sólidos avanzados positivos al ligando de muerte programada 1 (PD-L1	pacientes con tumores PD-L1 positivos recibieron 10 mg / kg de pembrolizumab intravenoso una vez cada 2 semanas durante un máximo de 2 años o hasta una progresión confirmada o una toxicidad inaceptable. La respuesta se evaluó cada 8 semanas durante los primeros 6 meses y luego cada 12 semanas según los Criterios de evaluación de respuesta en	No hubo muertes o interrupciones relacionadas con el tratamiento a la fecha de corte de datos <b>Efectos adversos de grado 3--4, n (%):</b> Colitis (grado 3) a 1 (4%) Diarrea (grado 3) a 1 (4%) Deterioro general de la salud física (grado 3) 1 (4%) Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre (grado 3) 1 (4%)	Dieciséis pacientes (64%) experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento; los más comunes fueron diarrea y fatiga en cuatro pacientes (16%) cada uno y náuseas en tres pacientes (12%). <b>Efectos adversos de cualquier grado que ocurren en más de 2 pacientes, n (%) N 5 25</b> Diarrea 4 (16%) Fatiga 4 (16%) Náuseas 3 (12%) Boca seca 2 (8%) Hipersensibilidad 2 (8%) Hipotiroidismo 2

								tumores sólidos, versión 1.1		(8%) Sudaderas nocturnas 2 (8%) Estomatitis 2 (8%) Trombocitopenia 2 (8%) Vómito 2 (8%)
11	Ensayo clínico controlado fase 3	2018	atezolizumab	cáncer de mama triple negativo metastásico	Los pacientes recibieron atezolizumab a una dosis de 840 mg o placebo, administrada por vía intravenosa, los días 1 y 15 y recibieron nab-paclitaxel a una dosis de 100 mg por metro cuadrado de superficie corporal, administrada por vía intravenosa, los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días	451	Los pacientes elegibles tenían 18 años de edad o más y tenían cáncer de seno triple negativo metastásico o irresecable localmente avanzado, histológicamente documentado	En la combinación de atezolizumab + nab paclitaxel se encontró en todos los grados 3-4 con un total de 452 casos: Nauseas 5 (1,1%), alopecia 3 (0,7%), neuropatía periférica 25 (5,5%), neutropenia 37 (8,2%), pirexia 3 (0,7%). En la combinación de placebo + nab paclitaxel con 438 casos: Nauseas 8 (1,8%), alopecia 1 (0,2%), neuropatía periférica 13 (2,7%), neutropenia 36 (8,2%).	En la combinación de atezolizumab + nab paclitaxel se encontró en todos los grados con un total de 452 casos: Nauseas 208 (46%), alopecia 255 (56,4%), tos 112 (24,8%), neuropatía periférica 98 (21,7%), neutropenia 94 (20,8%), pirexia 85 (18,8%), hipotiroidismo 62 (13,7%). En la combinación de placebo + nab paclitaxel con 438 casos: Nauseas 167 (38,1%), alopecia 252 (57,5%), tos 83 (18,9%), neuropatía	

									periférica 97 (22,1%), neutropenia 67 (15,3), pirexia 47 (10,7%), hipotiroidismo 15 (3,4%).	
20	Ensayo clínico controlado fase 3	2017	pembrolizumab, ipilimumab	melanoma	10 mg / kg de pembrolizumab intravenoso cada 2 o 3 semanas o 3 mg / kg de ipilimumab intravenoso cada 3 semanas durante cuatro dosis (solo ipilimumab)	811	Los pacientes elegibles tenían una edad de al menos 18 años, con un estado de rendimiento del Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG) de 0 o 1, al menos una lesión medible por Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos versión 1.1 (RECIST v1.1), etapa III no resecable o Melanoma IV (excluido el melanoma ocular) y hasta una terapia sistémica previa	10 mg / kg de pembrolizumab intravenoso cada 2 o 3 semanas o 3 mg / kg de ipilimumab intravenoso cada 3 semanas durante cuatro dosis (solo ipilimumab)	Con pembrolizumab se reportó En grados 3-4: fatiga 1(1%), diarrea 7(3%). Con Ipilimumab fatiga 3(1%), diarrea 7(3%).	Con pembrolizumab se reportó en todos los grados con 278 casos: fatiga 79 (28%), prurito 56 (20%), diarrea 54(19%), rash 44 (16%), artralgia 35 (13%), náuseas 36 (13%), hipotiroidismo 30 (11%). Ipilimumab con 256 casos: fatiga 43 (17%), prurito 67 (26%), diarrea 59(23%).
12	Ensayo clínico controlado fase 3	2017	nivolumab	cáncer de pulmón no	dosis de 3 mg kg de peso corporal cada 2 semanas	1325	Los pacientes adultos elegibles tenían células IV	dosis de 3 mg por kilogramo de	En el grupo con nivolumab con 267 casos en 3-4	En el grupo con nivolumab con 267 casos en

				microcítico recurrente			escamosas o no escamosas confirmadas histológicamente o Cancer de pulmón de células no pequeñas recurrente, un puntaje de estado de rendimiento del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG) de 0 o 1, y enfermedad medible de acuerdo con los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST), versión 1.1, y no había recibido terapia anticancerígena sistémica previa como terapia primaria para la enfermedad avanzada o metastásica	peso corporal cada 2 semanas	grado: fatiga 3 (1%), diarrea 3 (1%), náuseas 1 (1%), rash 2 (1%), anemia 1 (1%), trombocitopenia 1 (1%). Para quimioterapia fatiga 14 (5%), diarrea 5 (2%), náuseas 5 (2%), rash 1 (1%), vomito 5 (2%), anemia 46 (17%), astenia 4 (2%), trombocitopenia 22 (8%), neutropenia 29 (11%).	todos los grados: fatiga 56 (21%), diarrea 37 (14%), náuseas 31 (12%), rash 26 (10%), vomito 15 (6%), constipación 9 (3%), anemia 9 (3%), astenia 8 (3%), trombocitopenia 2 (1%), neutropenia 1 (1%). Para quimioterapia fatiga 93 (35%), diarrea 14 (13%), náuseas 127 (48%), rash 15 (6%), vomito 63 (23%), constipación 29 (11%), anemia 113 (43%), astenia 28 (11%), trombocitopenia 38 (14%), neutropenia 48 (18%)
6	un ensayo multicéntrico, abierto, de	2017	Atezolizumab	carcinoma urotelial localmente	1200 mg de atezolizumab	931	Europeos, norteamericanos, región del	recibir atezolizumab 1200 mg o	los pacientes que recibieron atezolizumab	los pacientes con esta característica:

	fase 3, aleatorizado y controlado.			avanzado o metastásico tratado con platino			pacífico de Asia. Pacientes mayores de 18 años, con carcinoma urotelial metastásico que progresaron a platinos.	quimioterapia (elección del médico: vinflunina 320 mg / m2, paclitaxel 175 mg / m2 o 75 mg / m2 de docetaxel) por vía intravenosa cada 3 semanas. La aleatorización se estratificó por expresión de PD-L1, tipo de quimioterapia, metástasis hepáticas y número de factores pronósticos (ninguno frente a uno, dos o tres.	tuvieron menos eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3-4 que aquellos que recibieron quimioterapia (91 [20%] de 459 frente a 189 [43%] de 443 pacientes) y menos eventos que conducen a la interrupción del tratamiento (34 [7%] frente a 78 [18%] pacientes). los pacientes con esta característica: "IC2 / 3"= pacientes con expresión PDL1 igual a 5% o más de células inmunes infiltrantes de tumor. y que recibieron atezolizumab, los efectos adversos reportados fueron grado 3 a 4: Fatiga 4 (4%), Anemia 3 (3%),	"IC2 / 3"= pacientes con expresión PDL1 igual a 5% o más de células inmunes infiltrantes de tumor. y que recibieron atezolizumab, los efectos adversos en cualquier grado reportados fueron: Fatiga 18 (16%) Prurito 14 (12%) Astenia 14 (12%) Erupción 13 (11%) Pirexia 12 (11%) Disminución del apetito 11 (10%) Diarrea 11 (10%) Náuseas 9 (8%) Disnea 9 (8%) Anemia 8 (7%) Estreñimiento 5 (4%) Vómito 5 (4%) Dolor abdominal 5 (4%) Artralgia 4 (4%) Mialgia 4 (4%) Neutropenia 3 (3%) Neuropatía periférica 2 (2%)
--	------------------------------------	--	--	--	--	--	---	--	---	---

									Neutropenia 2 (2%), Neuropatía periférica 1 (1%) y Astenia 1 (1%).	Inflamación de la mucosa 3 (3%)
10	ensayo de fase Ib de cohorte múltiple para pacientes con tumores sólidos avanzados positivos al ligando de muerte programada 1 (PD-L1). Presentando resultados para la cohorte de pacientes con carcinoma anal avanzado.	2017	pembrolizumab	carcinoma de canal anal	10 mg / kg de pembrolizumab c/d 2 semanas por máximo 2 años o hasta una progresión o toxicidad	43	pacientes con tumores sólidos avanzados positivos al ligando de muerte programada 1 (PD-L1	pacientes con tumores PD-L1 positivos (1%) recibieron 10 mg / kg de pembrolizumab intravenoso una vez cada 2 semanas durante un máximo de 2 años o hasta una progresión confirmada o una toxicidad inaceptable. La respuesta se evaluó cada 8 semanas durante los primeros 6 meses y luego cada 12 semanas según los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos, versión 1.1	No hubo muertes o interrupciones relacionadas con el tratamiento a la fecha de corte de datos <b>Efectos adversos de grado 3--4 que ocurren en 1 paciente, n (%)</b> : Colitis (grado 3) a 1 (4%) Diarrea (grado 3) a 1 (4%) Deterioro general de la salud física (grado 3) 1 (4%) Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre (grado 3) 1 (4%)	Dieciséis pacientes (64%) experimentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento; los más comunes fueron diarrea y fatiga en cuatro pacientes (16%) cada uno y náuseas en tres pacientes (12%) <b>Efectos adversos de cualquier grado que ocurren en más de 2 pacientes, n (%) N 5 25</b> diarrea 4 (16%) Fatiga 4 (16%) Náuseas 3 (12%) Boca seca 2 (8%) Hipersensibilidad 2 (8%) Hipotiroidismo 2 (8%) Sudaderas nocturnas 2 (8%) Estomatitis 2 (8%) Trombocitopenia 2 (8%) Vómito 2 (8%)

Abreviaturas: IPCi: Inhibidor de punto de control inmunitario.

## Anexo 24 Identificación y manejo

<b>Tabla 29. Identificación y manejo</b>			
<b>ARTICULO</b>	<b>SISTEMA</b>	<b>IDENTIFICACIÓN</b>	<b>MANEJO</b>
<b>28,30, 38,44</b>	Recomendaciones generales para todos los sistemas.	<p>1. mantener conversaciones equilibradas con sus pacientes sobre los riesgos y beneficios de las opciones de tratamiento para el cáncer avanzado.</p> <p>2. CTCAE ha sido el método estándar para evaluar toxicidades y ha sido ampliamente utilizado en ensayos clínicos sobre cáncer durante más de 2 décadas. Los EA se califican según la evaluación de toxicidad realizada por el médico.</p> <p>3. el personal médico para realizar un manejo clínico apropiado requiere comprender los eventos adversos relacionados con el sistema inmune asociados que pueden incluir eventos adversos específicos de órganos (CTCAE)</p> <p>4. Se propuso una correlación entre el desarrollo de efectos secundarios y la eficacia de la inmunoterapia, aunque todavía no está claramente establecida.</p>	<p>1. interrupción del tratamiento,</p> <p>2. Los médicos deben ser conscientes del riesgo de estas toxicidades únicas y manejarlas adecuadamente de acuerdo con el algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento de las guías de práctica clínica</p> <p>3. El paciente debe ser tratado por equipos clínicos multidisciplinarios para satisfacer mejor las necesidades a largo plazo de estos pacientes, aunque los enfoques clínicos y de atención óptimos y el manejo adecuado de los efectos adversos están evolucionando y requerirán más investigación</p> <p>4. Tener en cuenta que Los medicamentos anti-PD-1 pueden través de la activación inmune prolongada, eventos adversos relacionados con el sistema inmune que requieren tratamiento pueden persistir, progresar o incluso emerger con el tiempo</p>

		<p>5. en general fue mayor las toxicidades con la combinación de nivolumab más ipilimumab, así como con la combinación de ipilimumab más quimioterapia</p>	<p>5. La discontinuación permanente de los inhibidores de PD-1 no siempre es necesaria.</p> <p>6. La terapia con esteroides inmunosupresores es la piedra angular del tratamiento de toxicidad inmunomediada, que contrarresta el sistema inmunitario hiperactivado, queda por definir el tipo ideal, la dosis, el horario y la duración de los corticosteroides.</p> <p>7. Es posible que se requieran inmunosupresores adicionales (influximab de anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral y / o micofenolato) en caso de síntomas graves, que persisten después de 72 h de corticosteroides en dosis altas o recaen como un rebote de la disminución gradual de los esteroides (no para toxicidad hepática por ser hepatotóxico).</p> <p>8. Los principios generales de gestión incluyen la interrupción temporal para casos más leves y la detención permanente para casos más graves. El uso de agentes inmunomoduladores (incluidos glucocorticoides, infliximab y azatioprina) ha demostrado ser útil en eventos de mayor grado (grado 3 y 4).</p>
47,44	Endocrino	<p>1. Se recomienda el monitoreo de la hormona estimulante de la tiroides y niveles de tirosina libre antes de cada</p>	

		<p>infusión durante al menos los primeros 5 ciclos de terapia</p> <p>2. Se recomienda realizar seguimiento a los pacientes con terapias combinadas de dos IPCi ya que presentan mayor hipotiroidismo</p> <p>3. Los eventos endocrinos ocurren solo después de una mediana de 9 semanas</p>	
44,45, 31,32	Gastrointestinal	<p>1. Los antibióticos que disminuyen la eficacia de la inmunoterapia con terapias anti-PD1 / PD-L1 desvelaron el papel del microbioma intestinal en la inmunoterapia contra el cáncer. El microbioma intestinal como suplemento terapéutico, marcador de eficacia y efecto adverso.</p> <p>2. Para las toxicidades en piel La intervención temprana y la observación de rutina son importantes para prevenir la exacerbación de los pacientes</p> <p>3. Efectos adversos gastrointestinales por IPCi ocurrieron después de una mediana de 6 a 7 semanas.</p> <p>3. La prevención de la muerte relacionada con el tratamiento con la inhibición del</p>	<p>1. La mayoría de los pacientes tratados con ipilimumab más nivolumab requirieron agentes inmunomoduladores (corticosteroides o infliximab) para el tratamiento de efectos adversos (colitis y diarrea), y resolvieron en poco más de un mes</p> <p>2. Para los casos graves de diarrea o colitis con ipilimumab más nivolumab, la etiqueta de nivolumab recomienda que el tratamiento se debe suspender o suspender y a la vez administrar corticosteroides.</p> <p>3. Para la colitis de grado 2 a 3, el tratamiento debe suspenderse, y para los casos de grado 4 o recurrentes, debe suspenderse de forma permanente. Se deben administrar corticosteroides y luego disminuirlos, a menos que se produzca un empeoramiento o no se</p>

		<p>punto de control debe comenzar desde la detección temprana, así como el tratamiento agresivo de eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario potencialmente peligrosos (por ejemplo, colitis</p>	<p>produzca una mejoría, en cuyo punto se debe aumentar la dosis.</p> <p>4. infliximab como terapia secundaria en casos refractarios a los corticosteroides.</p> <p>5. Cuando los pacientes están presentes con trastornos gastrointestinales, los médicos deben evaluar primero la etiología y luego administrar un tratamiento sintomático como agentes antidiarreicos</p>
46, 49	Musculoesquelético y Reumatológico	<p>1. La mediana de duración desde el inicio de la inmunoterapia hasta el inicio de los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario fue de 3 meses.</p> <p>2. El tiempo de aparición de toxicidad musculo esquelética en general varía de 1 semana desde el inicio de un IPCi a 18 semanas después.</p>	<p>1. Los síntomas de la vasculitis se trataron con la interrupción de la inmunoterapia y / o la administración de un tratamiento oral o intravenoso glucocorticoides.</p> <p>2. Los signos y síntomas de toxicidad musculo esqueléticas mejoraron con la interrupción de la IPCi.</p> <p>3. Si no mejor con la suspensión, adición de esteroides y / u otros inmunosupresores.</p>

48	Cardiaco	<p>1. Esta revisión sugiere que la miocarditis asociada a IPCi se acompaña de niveles elevados de biomarcadores cardíacos, ST inespecífico y cambios arrítmicos en el ECG, falta de correlación entre la función sistólica preservada y la supervivencia, y resultados negativos en la angiografía coronaria.</p>	<p>1. El tratamiento consta de dos estrategias: inmunosupresión y terapia de apoyo para la insuficiencia cardíaca</p> <p>2. Los corticosteroides fueron la forma de terapia inmunosupresora más utilizada</p>
53	Neurológico	<p>1. El tiempo de aparición de estas toxicidades varió, van desde una semana después de la primera dosis a más de 12 semanas después de comenzar el tratamiento.</p> <p>.</p>	<p>1. Los signos y síntomas mejoraron con éxito en 10 pacientes después de la interrupción del agente agresor con dar los esteroides</p> <p>2. En cuatro pacientes se necesitaban inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis para controlar la progresión</p> <p>3. terapia de inmunosupresión (micofenolato o tacrolimus)</p>
37	Oftálmico	<p>1. El manejo de toxicidades menos comunes como la uveítis y la sequedad ocular no son adecuadamente cubierto en la literatura existente. Sin embargo, se recomienda seguir las guías de práctica clínica.</p> <p>2. Es importante educar pacientes y cuidadores sobre el potencial de estas toxicidades y la importancia de la aparición temprana informe de ellos.</p>	<p>1. Las toxicidades oculares pueden tratarse con esteroides tópicos, mientras que los corticosteroides sistémicos y la interrupción de los inhibidores de los puntos de control están indicados en los orbitales y oculares más graves. En todos los casos, la consulta de un oftalmólogo experimentado es obligatoria</p>

32	Dermatológico	<p>1. Seguimiento cercano a pacientes que reciben ipilimumab y aquellos que combinan ipilimumab más nivolumab.</p>	<p>1. Las erupciones asociadas con los IPCis fueron tratados con tópicos corticosteroides</p> <p>2. Si el prurito es el sistema prominente, se pueden administrar medicamentos orales antipruríticos, como la hidroxicina y la difenhidramina</p> <p>3. Si es una erupción severa se aconseja biopsia de piel y con corticosteroides orales</p> <p>4. La mayoría de las erupciones asociadas con los inhibidores del punto de control inmunitario se pueden tratar con cremas con corticosteroides.</p>
18 y 4	Renal	<p>1. Para la identificación temprana sugieren toma de función renal, ecografía renal y la biopsia renal.</p> <p>2. Todas las IPCis pueden conducir a nefritis intersticial aguda, la recomendación es que los pacientes que reciben IPCi se sometan a monitorización renal cada 2 semanas durante 3-6 meses.</p>	
16,32, 34,35,38, 44	Respiratorio	<p>1. Pruebas de función pulmonar de rutina: medición de capacidad de dióxido de carbono durante el tratamiento, podrían ayudar a estratificar el riesgo para detectar neumonitis relacionada con ipilimumab.</p>	<p>1. Los pacientes con neumonitis de grados 3 a 4 requieren hospitalización y terapia con esteroides por vía intravenosa como guía general. Si los síntomas no pueden mejorarse después de 3 a 5 días de esteroides, terapias inmunosupresoras adicionales, como</p>

	<p>2. La neumonitis relacionada con PD-1 es un tipo de inflamación pulmonar no infecciosa caracterizada por infiltración intestinal y alveolar, cuya presentación siempre es complicada. e impredecible, y la enfermedad tiende a ocurrir más tarde que otras toxicidades</p> <p>3. Dado que diferentes tipos de neumonía son similares en sus etapas iniciales, se debe realizar una cuidadosa consulta multidisciplinaria en cada caso de sospecha de neumonía mortal</p> <p>4. Clínicamente, el espectro de manifestación de neumonitis relacionada con PD-1: va desde completamente asintomático con alteraciones radiológicas aisladas hasta casos levemente sintomáticos caracterizados por disnea y tos seca, hasta empeorar rápidamente los síntomas hasta insuficiencia respiratoria aguda</p> <p>5. El diagnóstico de neumonitis depende estrictamente de la evaluación radiológica, que muestra el espectro típico de anomalías representativas de las neumonías intersticiales.</p> <p>6. El vidrio esmerilado y las opacidades reticulares, los infiltrados intersticiales</p>	<p>influximab, micofenolato mofetilo o ciclofosfamida, debe considerarse.</p> <p>2. El tratamiento para las infecciones y la interrupción oportuna de la inmunoterapia son necesarias para la neumonía grave relacionada con el sistema inmune,</p> <p>3. se recomiendan dosis altas de esteroides con una disminución gradual durante 6 semanas o más. Si no hay mejoría después de 48 horas, se debe considerar influximab, micofenolato mofetilo o inmunoglobulina intravenosos</p> <p>4. El manejo neumonitis inmunomediado depende de su gravedad. de leve a moderado, generalmente es transitorio, puede manejarse con éxito con la interrupción del tratamiento y la observación.</p>
--	---	--

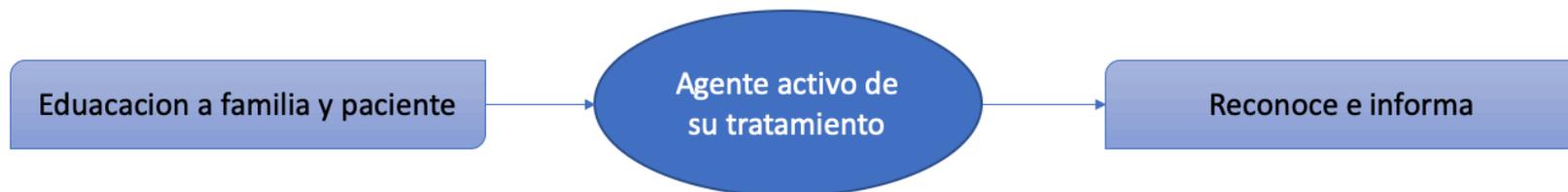
		<p>difusos con disminución de los volúmenes pulmonares y los derrames, y las consolidaciones del parénquima pulmonar se pueden identificar en la exploración tomográfica computarizada.</p> <p>7. La prevención de la muerte relacionada con el tratamiento con la inhibición del punto de control debe comenzar desde la detección temprana, así como el tratamiento agresivo de eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario potencialmente peligrosos por ejemplo neumonía).</p>	
44,	Metabólicos	<p>1. Los efectos adversos hepáticos ocurrieron después de una mediana de 6 a 7 semanas.</p> <p>2. La prevención de la muerte relacionada con el tratamiento con la inhibición del punto de control debe comenzar desde la detección temprana, así como el tratamiento agresivo de eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario potencialmente peligrosos hepatotoxicidad</p>	
52	Hematológicos	<p>1. Los inhibidores de PD-1 en combinación con ipilimumab, vacunas peptídicas o quimioterapia se asocia con un mayor</p>	

		riesgo de desarrollar hemorragias graves que requieren transfusiones de plaquetas.	
43	Otros	1. Fatiga: la misión del médico está constituida por el monitoreo constante. identificación temprana y el manejo adecuado de la fatiga, evitar la interrupción innecesaria del tratamiento temporal o permanente y para mantener la calidad de vida de los pacientes en vista de la terapia crónica prolongada o muy a menudo con agentes anti-PD-1 / PD-L1.	

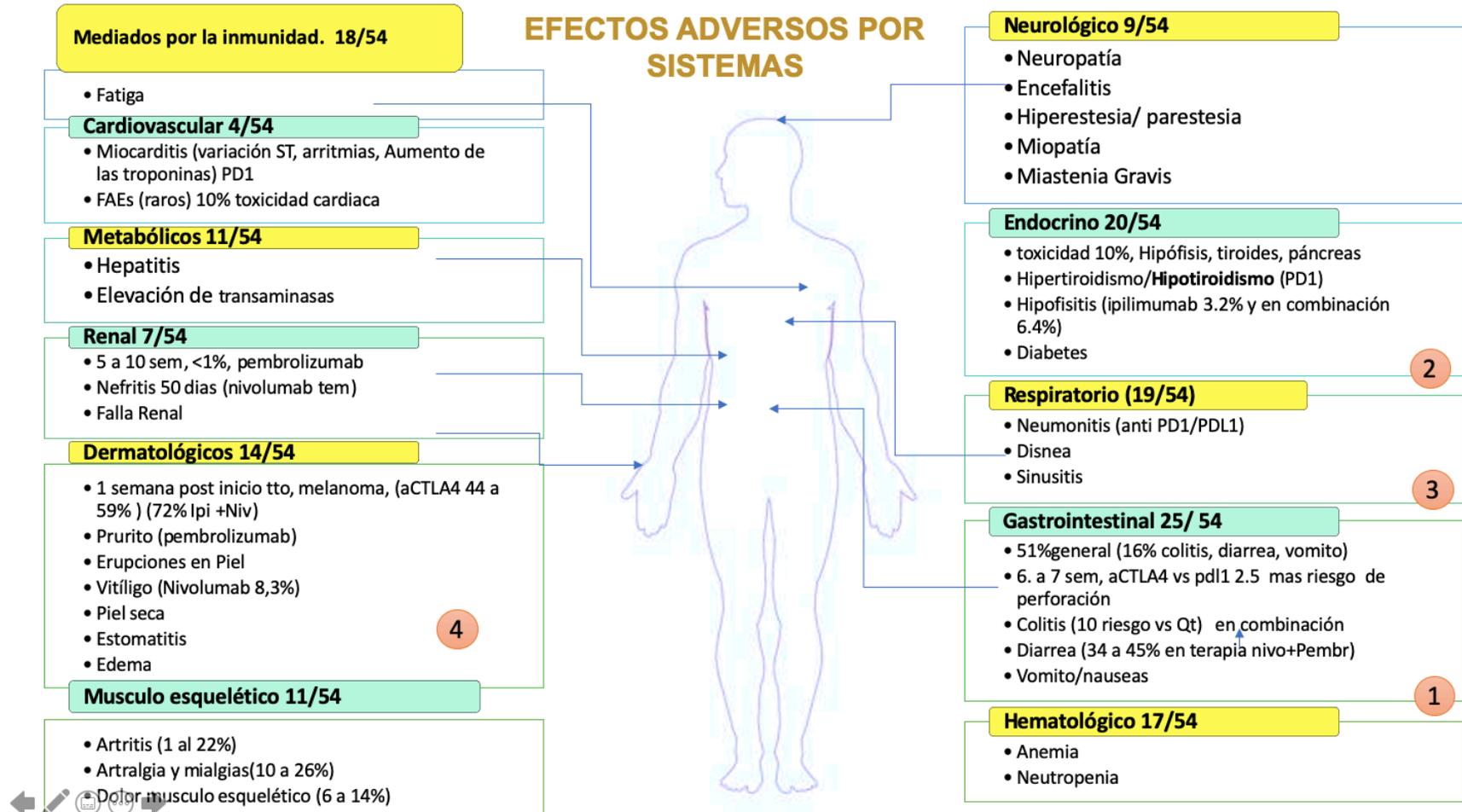
Fuente: Datos y autoría propia.

# IDENTIFICACIÓN TEMPRANA DE EFECTOS ADVERSOS

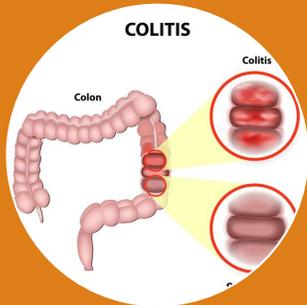
Historia Clínica	Laboratorios	Otros	Tto
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Autoimmune</li> <li>▪ Infeccioso</li> <li>▪ Endocrino</li> <li>▪ Historial de enfermedades específicas de órganos</li> <li>▪ Funcionamiento basal del paciente (respiratorio, intestinal).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cuadro Hemático</li> <li>▪ Panel metabólico completo</li> <li>▪ Pruebas de función tiroidea</li> <li>▪ Pruebas de función hepática</li> <li>▪ Creatinina</li> <li>▪ Exámenes de enfermedades infecciosas (panel de hepatitis, citomegalovirus, VIH)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Saturación basal de oxígeno</li> <li>▪ Electrocardiograma</li> <li>▪ Troponina</li> <li>▪ Lipasa / amilasa (TGP).</li> <li>▪ Examen dermatológico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Monoterapia</li> <li>▪ Terapia Combinada</li> <li>▪ Dosis</li> </ul>



Anexo 26 Efectos adversos por sistemas

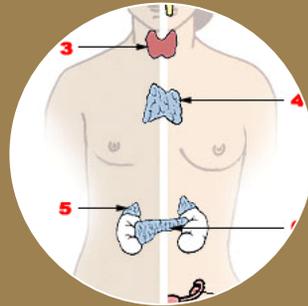


## MANEJO GENERAL DE EFECTOS ADVERSOS



### Diarrea y colitis

- Hidratación, electrolitos orales, dieta
- Loperamida
- Prednisolona oral, metilprednisolona IV o infliximab en grados 3 y 4



### Endocrinopatías

- Monitorizar pruebas de función endocrina.
- Monitorear los síntomas generales: dolor de cabeza, náuseas, vértigo, cambio de comportamiento, debilidad
- El hipotiroidismo aislado se puede tratar con reemplazo hormonal



### Reacciones dermatológicas

- Antihistamínicos (difenhidramina, hidroxicina)
- Terapia tópica (crema hidratante urea)
- corticosteroides tópicos de acción moderada



### Nefritis

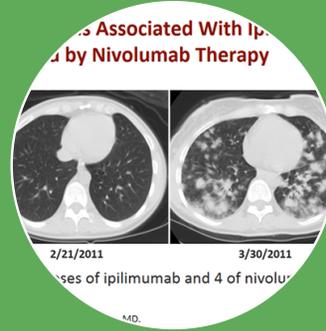
- Monitorizar creatinina
- BUN
- Frecuencia

## MANEJO GENERAL DE EFECTOS ADVERSOS



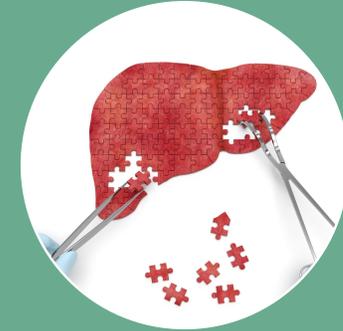
### Cardiovasculares

Tomar EKG y valorar cambios en el segmento ST, fracción de eyección baja, presencia de arritmias.



### Neumonitis

- Control y seguimiento por 2 a 4 días para detectar síntomas clínicos, oximetría de pulso y pruebas de laboratorio.
- Considerar enfermedades pulmonares e infecciosas.
- metilprednisolona IV
- Infliximab en grado 3 o 4 (oxígeno requiriente) .



### Hepatitis

- Monitorizar: AST, ALT, Bilirrubinas, los días 1
- AST o ALT  $>3$  a  $5 \times$  ULN
- Bilirrubina total  $>1.5$  a  $3 \times$ ULN, 3-5 días de metilprednisolna 2-4mg/kg/día
- Bilirrubina  $>3$  a  $10 \times$ ULN

# MANEJO GENERAL DE EFECTOS ADVERSOS

