

## Efectos adversos fatales asociados a inhibidores de puntos de control inmune.

Flora López López. Oncología Médica. Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid.

PALABRAS CLAVE: toxicidad fatal, inmunoterapia

KEYWORDS: *fatal toxic effect, immunotherapy (inglés).*

Especialidades: Farmacología; Medicina General; Nefrología; Oncología

Enlace revista original: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30242316>

### ABSTRACT

Con el uso progresivamente creciente de inhibidores de *checkpoint* inmunes para el tratamiento del cáncer, nuestro conocimiento y aprendizaje de la toxicidad ha ido aumentando. Gracias al análisis conjunto de resultados de los diferentes estudios, sabemos que, aunque rara, existe toxicidad fulminante que hay que saber detectar y tratar.

Since the use of immune checkpoint inhibitors for cancer treatment, our knowledge and learning of toxicity has been growing. Thanks to the joint analysis of results of the different studies, we know that although rare, there is fulminant toxicity that we must know how to detect and treat.

### RESUMEN

En este artículo se realiza una revisión sistemática de los eventos adversos (EA) fatales de la inmunoterapia (antiCTLA-4, antiPD-1 y antiPD-L1) reportados en la base de datos de farmacovigilancia de la OMS (Vigilyze), así como un metaanálisis de los publicados en los diferentes estudios (>750 casos), con el objetivo de evaluar el perfil de presentación de los mismos.

La mayor parte de los pacientes tratados tenían diagnóstico de melanoma o cáncer de pulmón, seguidos de tumores del área genitourinaria. Entre los EA fatales reportados en Vigilyze, los más frecuentes fueron colitis (especialmente con ipilimumab 70% o combinaciones 37%); neumonitis (mayor incidencia con antiPD-1/PD-L1 35%) y hepatitis, éste último con una proporción similar entre las diferentes terapias (≈20%). Dentro de los EA fatales menos frecuentes, destacan las miocarditis (25% con las combinaciones), eventos neurológicos (15% con antiPD-1/PD-L1) y musculares (miositis hasta 13% con las combinaciones), siendo el resto de EA fatales <8% (hipofisitis, nefritis, eventos hematológicos o endocrinos). La mediana de tiempo hasta la aparición de tales EA fue de 40 días para las monoterapias y más precozmente en las combinaciones (14 días), además con mayor frecuencia de asociación de varios EAs fatales en este subgrupo (28%).

De los datos del metaanálisis de los estudios, las conclusiones son similares, con mayor frecuencia de colitis (40% con antiCTLA-4), neumonitis (>40% con antiPD-1/antiPD-L1) y hepatitis, con alta letalidad de miocarditis, especialmente con las combinaciones (25%) y se añaden como EA fatal las infecciones (≈15%).

En el análisis multicéntrico, todos los pacientes recibieron esteroides a dosis altas con una mediana de inicio de tratamiento de 5-8 días desde la aparición de los síntomas, y en torno a un 40% necesitaron asociar infliximab o inmunoglobulinas.

## COMENTARIO

A pesar de las limitaciones que puede presentar el artículo debido al análisis retrospectivo, la presencia de sesgos de publicación y selección, así como la dificultad para diferenciar los EA fatales que no están relacionados con la inmunoterapia, podemos ver el espectro esperable de toxicidad y su relación con los diferentes grupos de tratamiento. Sabemos que la incidencia de EA fatales con inmunoterapia es rara (0,3-1,3%) y semejante, e incluso inferior, a la de otras terapias oncológicas como la quimioterapia (0,9%), trasplante alogénico (15%) o terapias biológicas dirigidas (0-4%).

Lo que queda claro es que es crucial su detección y tratamiento precoz para evitar complicaciones, especialmente ante eventos de alta letalidad como la miocarditis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. Postow MA, Sidlow R, Helimann MD. N Engl J Med 2018;378(2):158-168.
2. Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions. Hassel JC, Heinzerling L, Aberle J et al. Cancer Treat Rev 2017;57:36-49.