



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

TÍTULO:
**PARAMETROS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS COMO FACTORES PREDICTIVOS
DE TOXICIDAD ASOCIADA A INMUNOTERAPIA**

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. ELINA ALEXANDRA RODRIGUEZ MELENDEZ
Residente de Tercer año de la especialidad de Oncología Médica
Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”

ASESOR TEÓRICO

DRA. RAQUEL GERSON CWILCH
Tutora del Curso de Especialidad de Oncología Médica
Médico especialista en Oncología Médica
Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”
Teléfono: 5510418216
Correo electrónico: rgerson1@yahoo.com

ASESOR METODOLÓGICO

DR. JOSE FABIAN MARTINEZ HERRERA
Médico especialista en Oncología Médica
Asesor Médico del Curso de Especialización en Oncología Médica
Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”
Teléfono: 5545001978
Correo electrónico: jfabianmh.med@hotmail.com; jfabianmd@gmail.com

CDMX, Agosto 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“PARAMETROS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS COMO FACTORES
PREDICTIVOS DE TOXICIDAD ASOCIADA A INMUNOTERAPIA”**

JEFE DE ENSEÑANZA

DR. AQUILES AYALA RUIZ

Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”

ASESOR TEÓRICO

DRA. RAQUEL GERSON CWILCH

Tutora del Curso de Especialidad de Oncología Médica

Médico especialista en Oncología Médica

Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”

ASESOR METODOLÓGICO

DR. JOSÉ FABIAN MARTINEZ HERRERA

Médico especialista en Oncología Médica

Asesor Médico del Curso de Especialización en Oncología Médica

Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”

PROFESOR ADJUNTO ESPECIALIDAD

DR. GUILLERMO OLIVARES BELTRAN

Médico especialista en Oncología Médica

Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Oncología Médica

Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”

CIUDAD DE MEXICO JUNIO 8, 2018

DRA. ELINA ALEXANDRA RODRIGUEZ MELENDEZ

RESIDENTE DE ONCOLOGIA MEDICA

PRESENTE

Me permito informarle que se ha recibido la solicitud de registro de su trabajo de graduación

PARAMETROS CLINICOS Y BIOQUIMICOS COMO FACTORES PREDICTIVOS DE TOXICIDAD ASOCIADA A INMUNOTERAPIA

TUTORES: DRA. RAQUEL GERSON CWILCH

DR. JOSE FABIAN MARTINEZ HERRERA

El trabajo ha quedado debidamente registrado ante los Comités de investigación y de Etica en investigación con la clave :

TABC-19-43

Atentamente,



DR. EDUARDO SAN ESTEBAN

PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION

DEL CMABC

1. TITULO:

PARAMETROS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS COMO FACTORES PREDICTIVOS DE TOXICIDAD ASOCIADA A INMUNOTERAPIA

2. IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

- **ASESOR TEÓRICO:** Dra. Raquel Gerson Cwilch: Médico especialista en Oncología Médica, Directora del Centro Oncológico del Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”, Tutora del Curso de Especialidad de Oncología Médica, con cédula profesional: 170449, Teléfono: 5510418216; Correo electrónico: rgerson1@yahoo.com.
- **ASESOR METODOLÓGICO:** Dr. José Fabián Martínez Herrera: Médico especialista en Oncología Médica, Asesor Médico del Curso de Especialización en Oncología Médica del Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”, cédula Especialidad: 10962459, Teléfono: 5545001978; Correo electrónico: jfabianmd@gmail.com; jfabianmd@gmail.com

3. INDICE

• Título	3
• Investigadores	3
• Índice	4
• Resumen	5
• Marco Teórico	7
• Planteamiento del Problema	17
• Justificación	18
• Objetivos Primarios y Secundarios	18
• Hipótesis	18
• Diseño del Estudio	19
• Materiales y Métodos	19
• Análisis Estadístico	23
• Consideraciones Éticas	24
• Resultados	27
• Discusión	38
• Anexos	40
• Referencia Bibliografía	41

4. RESUMEN:

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

PARAMETROS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS COMO FACTORES PREDICTIVOS DE TOXICIDAD ASOCIADA A INMUNOTERAPIA

Antecedentes:

Las enfermedades neoplásicas actualmente representan la segunda causa de muerte a nivel mundial después de las enfermedades cardiovasculares, y se estima que con el envejecimiento de la población, su incidencia e impacto incrementa en los siguientes años, haciendo un estimado para el año 2020, las neoplasias sean la primera causa de muerte a nivel mundial¹.

En la actualidad, cada vez más se están explorando nuevas terapias citotóxicas, pequeñas moléculas (Inhibidores de Tirocin cinasa, mTOR, inhibidor de ciclinas CK4/6, inhibidor de PARP), inmunoterapia o la combinación de estas, para prolongar la supervivencia.

Desde el 2010 un nuevo tipo de inmunoterapia se ha agregado al arsenal de tratamiento oncológico con los inhibidores de los puntos de control inmunológico (CTLA-4, PD-1/PDL-1) como son el ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab.

Se ha explorado múltiples factores clínicos y bioquímicos predictores de respuesta a tratamiento como grado histológico, infiltrado de células inmunes, determinación PD-1/PDL-1, carga mutacional o inestabilidad microsatelital alta, etc. Es una nueva era del tratamiento oncológico, en el que se está aun describiendo perfil de toxicidad inmunomediada, y su correspondiente tratamiento.

Objetivo:

Determinar la correlación entre parámetros clínicos y bioquímicos (Edad, ECOG, conteo de eosinófilos, LDH, relación neutrófilo/linfocito) y la toxicidad asociada a inmunoterapia.

Materiales y métodos:

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de carácter descriptivo, longitudinal, unicéntrico, donde la población estudiada fueron todos los pacientes oncológicos que recibieron mínimo 1 aplicación de Inmunoterapia, del Centro Médico ABC desde 2014 hasta marzo 2018. Posteriormente se registró las características clínicas y bioquímicas de dicha población, así como las toxicidades presentadas durante el tratamiento de inmunoterapia. Se analizó la correlación entre parámetros clínicos y bioquímicos (Edad, ECOG, conteo de eosinófilos, LDH, relación neutrófilo/linfocito) y la toxicidad asociada a inmunoterapia.

Resultados:

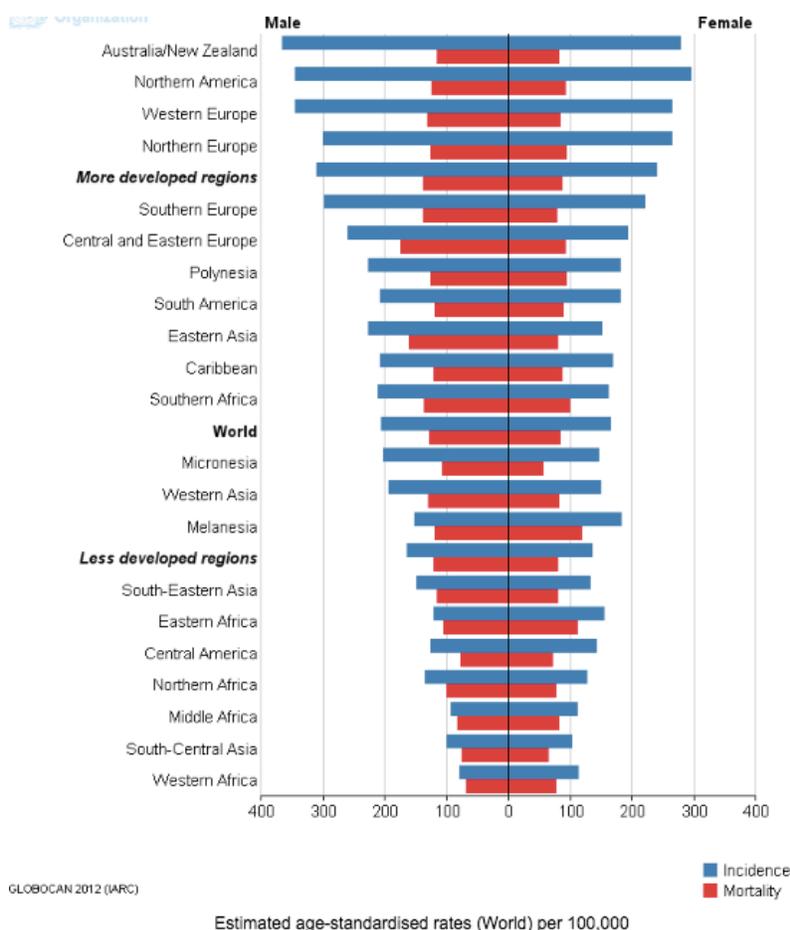
Las variables al inicio del tratamiento que se asociaron en el análisis univariado (prueba estadística) a presentar cualquier tipo de toxicidad fueron “menor edad” con 63.4 +/- 11.0 vs 67.4 +/- 12.1 años, ($p=0.05$), mayores niveles de hemoglobina con 13.1 g/dl +/- 2.4 vs. 12.1 +/- 2.2 g/dL ($p=0.024$), así como mejor estado funcional con ECOG 0 20% vs 7%, y ECOG 1 con 38.9% vs. 32.6%, ($p=0.016$). El análisis multivariado no reveló factores de riesgo adicionales estratificados por estirpe, variables sociodemográficas, clínicas o bioquímicas.

5. MARCO TEÓRICO

Antecedentes epidemiológicos a nivel mundial

Las enfermedades neoplásicas actualmente representan la segunda causa de muerte a nivel mundial después de las enfermedades cardiovasculares, y se estima que con el envejecimiento de la población, su incidencia e impacto incrementa en los siguientes años, haciendo un estimado para el año 2020, las neoplasias sean la primera causa de muerte a nivel mundial¹.

El panorama mundial, corresponde a 14,1 millones de nuevos casos de cancer, 8.2 millones de defunciones por cancer, así como 32,6 millones de personas viviendo con cancer. En países, en vías de desarrollo, se registra el 57% al 65% de estos casos (57% de los nuevos casos, 65% de las defunciones, 48% de los casos actuales)¹, siendo 25% mayor la incidencia en hombres que en mujeres.



En cuanto a mortalidad, es mayor la incidencia en países desarrollados, con 15% más de casos, esto se atribuye a un mejor servicio de registros médicos, y estadísticos.

En países en vías de desarrollo, las neoplasias se diagnostican en mayor frecuencia en etapas avanzadas dado la escasa accesibilidad a servicios médicos, y el poco arsenal terapéutico con el que se cuenta.

Los primeros esfuerzos del tratamiento antineoplásico tienen registro en la década comprendida 1940-1950, donde Goodman y Gilman encontraron la utilidad del gas mostaza para tratamiento de linfoma, así como 1947 Sidney Farber concluyó la utilidad de los antimetabolitos para la supresión tumoral². Desde esa década en adelante, los hallazgos de tratamiento citotóxicos han ido incrementando tanto periodo libre de progresión, supervivencia global en los pacientes oncológicos, incluso, en ciertas neoplasias, lograr tasas de curación.

En la actualidad, cada vez más se están explorando nuevas terapias citotóxicas, pequeñas moléculas (Inhibidores de Tirocin cinasa, mTOR, inhibidor de ciclinas CK4/6, inhibidor de PARP), inmunoterapia o la combinación para prolongar la supervivencia.

Desde el 2010 un nuevo tipo de inmunoterapia se ha agregado al arsenal de tratamiento oncológico con los inhibidores de los puntos de chequeo inmunológico (CTLA-4, PD-1/PDL-1) como el ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab.

Ipilimumab⁴

- En 2011 la FDA (Food and Drug Association) anunció la aprobación de Ipilimumab- molécula anti CTLA-4 para tratamiento de Melanoma Metastásico⁴ y en 2015 se aprobó para melanoma, tratamiento adyuvante.
- En abril 16 del 2018 se aprobó por FDA la combinación Nivolumab e Ipilimumab para tratamiento cáncer renal metastásico de riesgo pobre⁴.

Nivolumab⁴

- En el 2014 la FDA aprobó Nivolumab-molécula anti PD-1- para tratamiento melanoma metastásico.
- Mayo 17 de 2016: FDA aprobó Nivolumab para tratamiento Linfoma no Hodgkin, refractario a trasplante autólogo de médula ósea.
- Octubre 24 de 2016: FDA aprobó Nivolumab para tratamiento cáncer de pulmón células pequeñas irresecable o metastásico, ante progresión a una línea basada en platinos.
- Noviembre 10 de 2016: FDA aprobó Nivolumab para tratamiento de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello recurrente o metastásico, ante progresión a una línea basada en platinos.
- Febrero 2 de 2017: FDA aprobó Nivolumab para tratamiento carcinoma de urotelio irresecable o metastásico, ante progresión a una línea basada en platinos.
- Agosto 1 de 2017: FDA aprobó Nivolumab para cáncer de colon con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) que hayan progresado a fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecan.

- En abril 16 del 2018 se aprobó por FDA la combinación Nivolumab e Ipilimumab para tratamiento cáncer renal metastásico de riesgo pobre⁴.
- Septiembre 22 de 2017: FDA aprobó Nivolumab para Carcinoma Hepatocelular, ante progresión a sorafenib.
- Diciembre 20 de 2017: FDA aprobó Nivolumab para melanoma tratamiento adyuvante.

Pembrolizumab⁴

- Agosto 5 de 2016: la FDA aprobó Pembrolizumab-molécula anti PD-1- para tratamiento de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello recurrente o metastásico, ante progresión a una línea basada en platinos.
- Marzo 15 de 2017: FDA aprobó Pembrolizumab para tratamiento Linfoma Hodgkin refractario a tres o más líneas de tratamiento.
- Mayo 10 de 2017: FDA aprobó Pembrolizumab en combinación con carboplatino y pemetrexed para tratamiento de Cáncer de pulmón de células no pequeñas, en primera línea.
- Mayo 18 de 2017: FDA aprobó Pembrolizumab para tratamiento carcinoma de urotelio irreseccable o metastásico, ante progresión a una línea basada en platinos.
- Septiembre 22 de 2017: FDA aprobó Pembrolizumab para tratamiento cáncer gástrico, o de la unión gastroesofágico, localmente avanzado o metastásico, que expresen PD-L1.

Cronológicamente hasta el 23 de Mayo 2017 la FDA (Food and Drug Association) hizo la aprobación de Pembrolizumab- molécula anti PD-1- para tumores sólidos metastásicos con inestabilidad microsatelital alta, con tasa de respuesta-ORR 39.6%⁴. Es la primera aprobación de la FDA, independiente del tipo de neoplasia, se basa en perfil mutacional tumoral, lo que hace a todas las neoplasias metastásicas, refractarias a más de 1 línea de tratamiento, candidatas a Pembrolizumab, bajo la premisa de contar con inestabilidad microsatelital alta, y así, le otorga tasa de respuesta aproximada al 40%, con duración de la misma, lo que prolongara su supervivencia global, con adecuada calidad de vida.

Se ha explorado múltiples factores clínicos y bioquímicos predictores de respuesta a tratamiento como grado histológico, infiltrado de células inmunes, determinación PD-1/PDL-1, carga mutacional o inestabilidad microsatelital alta, etc. Es una nueva era del tratamiento oncológico, en el que se está aun describiendo perfil de toxicidad inmunomediada, y su correspondiente tratamiento.

Teoría de la Inmunoterapia: Mecanismo de acción

Los tumores expresan neo-antígenos, que pueden, en teoría, generar respuesta inmune efectiva, sin embargo, las células tumorales poseen diferentes mecanismos de “inmunosupresión” para disminuir la respuesta inmune, así perpetuar la neoplasia.

Ipilimumab: anticuerpo monoclonal, recombinante humanizado, IgG1B, anti CTLA4 (cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4), bloquea la interacción CTLA4-CD80 o CTLA4-CD86⁹.

En condición fisiológica, la unión de CD80 ó CD86 y CTLA4 actúa como retroalimentación negativa de linfocitos T reguladores, por lo que se propuso que el bloqueo de CTLA4 incrementaría respuesta, activación y proliferación de los linfocitos T regulares⁸, y así su potencial como medicamento antineoplásico.

Mecanismo de Inestabilidad Microsatelital

Microarreglos son secuencias repetitivas, en tandem, de bases nitrogenadas (2-6 bases) en el DNA codificante. La enzima DNA polimerasa se encarga del apareamiento de bases, sin embargo, existe error aleatorio en el apareamiento de bases (aproximadamente 1×10^9) que es reconocido por el Mecanismo de Inestabilidad Microsatelital -complejo 5 enzimas de reparación- que en condiciones fisiológicas, reconoce el error, marca el sitio de error, para que luego acuda EXO1-enzima de reparación, y elimine el error, y así, nuevamente DNA polimerasa se encargue de aparear correctamente las bases nitrogenadas.

Se considera *Inestabilidad Microsatelital baja*: mutación de 1 enzima de reparación (20%) por inmunohistoquímica, o 1-29% por PCR) reacción en cadena de polimerasa.

Inestabilidad Microsatelital alta: mutación en >2 enzimas de reparación (40%) o mayor o igual 30% por PCR.

En condición de Inestabilidad Microsatelital alta, facilita que perpetúe las mutaciones puntuales en los microarreglos del DNA, lo que traducirá la expresión de neo-antígenos tumorales que pueden, en teoría, generar respuesta inmune efectiva, infiltración linfocitaria. Sin embargo, las células tumorales sobreexpresan PD-1 como mecanismo de resistencia inmune adaptativa¹¹.

Pembrolizumab: anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4/isotipo kappa con una alteración de la secuencia estabilizadora en la región Fc) anti receptor de muerte programada-1 (PD-1)¹¹.

Nivolumab: Anticuerpo monoclonal humanizado 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-L2¹².

Los anti PD-1 potencian las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2, así vencen el mecanismo de resistencia inmune adaptativa tumoral e incrementan su potencial como antineoplásico Inmunomediado (figura 2).

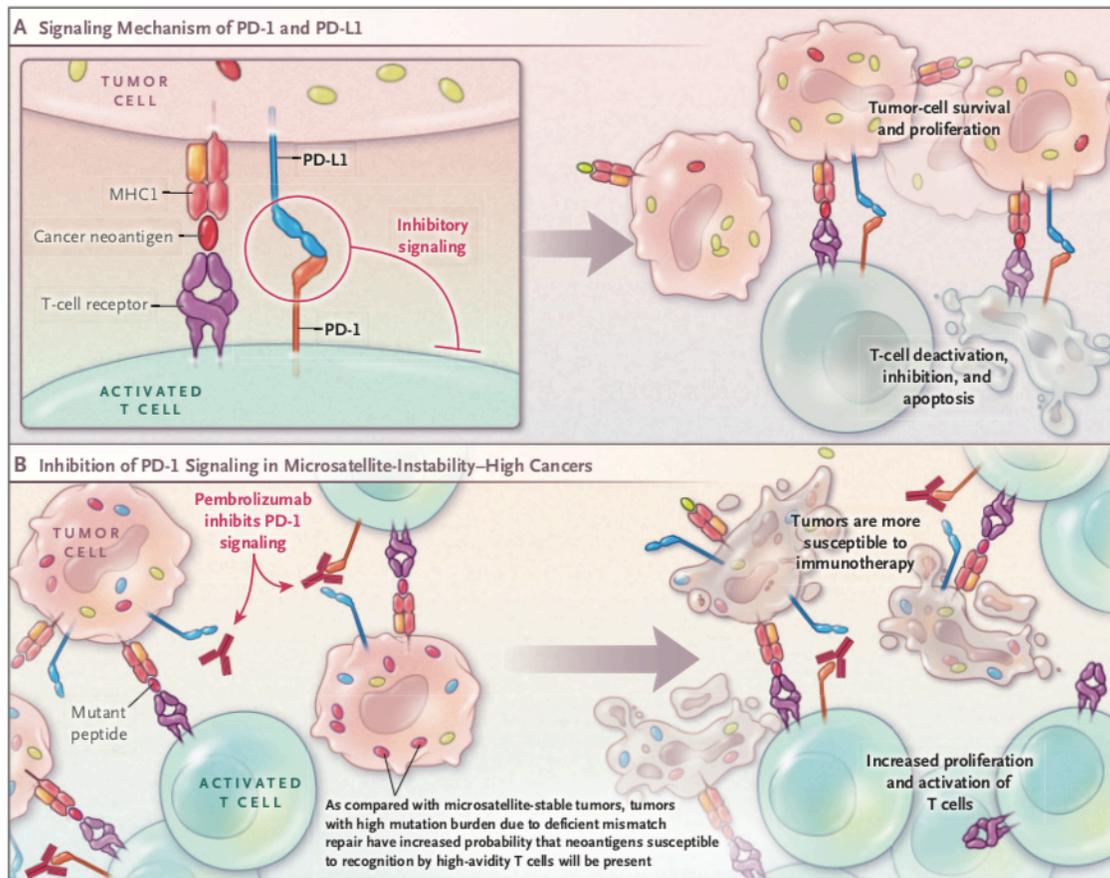


Figura 2: Jirincny, J; THE MULTIFACETED MISMATCH-REPAIR SYSTEM; NATURE REVIEWS; 2006

Toxicidad Inmunomediada: concepto

La inmunoterapia, activa el sistema inmune para atacar células tumorales. Sus diferentes moléculas, como Ipilimumab anti CTLA4, bloquea la interacción CTLA4-CD80 o CTLA4-CD86⁹ incrementa respuesta, activación y proliferación de los linfocitos T regulares⁸, y así su potencial antineoplásico. Pembrolizumab y Nivolumab, anti PD-1, potencializan la respuesta de los linfocitos-T, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2, así vencer el mecanismo de resistencia inmune adaptativa tumoral e incrementan su efecto antineoplásico Inmunomediado.

Al incrementar la actividad del sistema inmune, los Inhibidores de puntos de chequeo inmunológico (CTLA-4, PD-1/PDL-1) pueden presentar toxicidad inflamatoria -también llamada toxicidad Inmunorelacionada o inmunomediada¹³.

El mecanismo fisiopatológico de la toxicidad inmunomediada es aún dudoso. Se sabe que los puntos de chequeo inmunológico (CTLA4, PD-1/PD-L1) juegan papel primordial en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica. Los efectos adversos inmunológicos son causados por la activación inmunológica inapropiada contra los órganos de la economía del paciente, y se caracterizan por la infiltración

linfocitaria y liberación de citoquinas como TNF (factor de necrosis tumoral), interleucina 17 (figura 3).

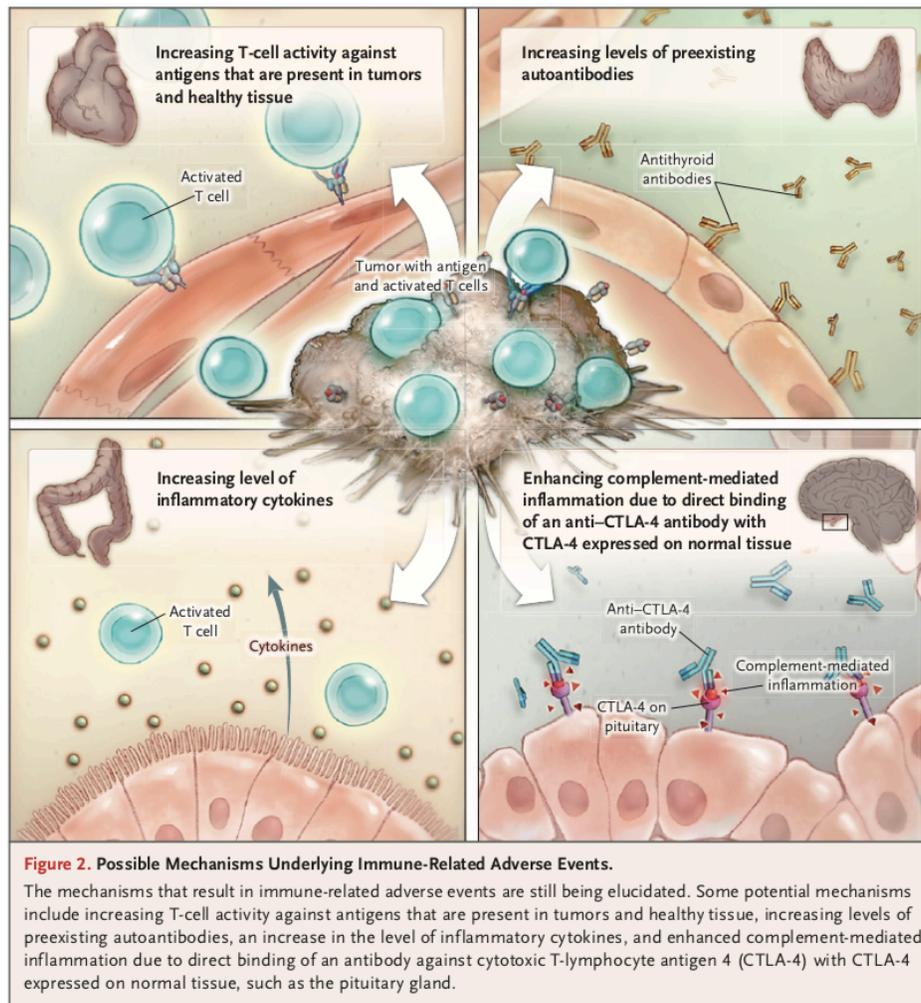


Figura 3: Jirinchy, J; THE MULTIFACETED MISMATCH-REPAIR SYSTEM; NATURE REVIEWS; 2006

Cualquier órgano puede ser inmunológicamente afectado, lo más frecuente es toxicidad inmunomediada dermatológica que suele aparecer en las 2-3 primeras semanas de tratamiento. Toxicidad inmunomediada gastrointestinal tiende a ocurrir en la semana 6-7 de tratamiento, finalmente toxicidad inmunomediada endocrina se presenta aproximadamente en semana 9 de tratamiento. En menor frecuencia son los reportes de toxicidad inmunomediada en Sistema Nervioso Central, cardiovascular, pulmonar, musculoesquelético, y hematológico ¹³.

Perfil de Toxicidad por Fármaco G1-5

- CTCAE-4

Ipilimumab Monodroga ^{14, 15}

Toxicidad	N Engl Med 2010			N Engl Med 2016			
	Total	G3	G4	Total	G3	G4	G5
Cualquier evento	127 (96.9%)	49 (37.4%)	11 (8.4%)				
Evento asociado medicamento	105 (80.2)	25 (19.1)	5 (3.8)				
Gastro Intestinal							
Diarrea	43 (32.8)	7 (5.3)	0				
Nausea	46 (35.1)	3 (2.3)	0				
Constipacion	27 (20.6)	3 (2.3)	0				
Vomito	31 (23.7)	3 (2.3)	0				
Dolor Abdominal	20 (15.3)	2 (1.5)	0				
Otros							
Fatiga	55 (42)	9 (6.9)	0				
Hiporexia	35 (26.7)	2 (1.5)	0				
Pirexia	16 (12.2)	0	0				
Cefalea	19 (14.5)	3 (2.3)	0				
Tos	21 (16)	0	0				
Disnea	19 (14.5)	4 (3.1)	1 (0.8)				
Anemia	15 (11.5)	4 (3.1)	0				
Toxicidad Inmunomediada	80 (61.1)	16 (12.2)	3 (2.3)	426 (90.4)	169 (35.9)	27 (5.7)	5 (1,1)
Dermatológica	57 (43.5)	2 (1.5)	0	298 (63,3)	20 (4,2)	0	0
Prurito	32 (24.4)	0	0				
Rash	25 (19.1)	1 (0.8)	0	161 (34,2)	5 (1,1)	0	0
Vitiligo	3 (2.3)	0	0				
Gastro Intestinal	38 (29)	10 (7.6)	0	217 (46,1)	70 (14,9)	6 (1,3)	3 (0.6)
Diarrea	36 (27.5)	6 (4.6)	0	194 (41,2)	46 (9.8)	0	0
Colitis	10 (7.6)	7 (5.3)	0	73 (15.5)	32 (6.8)	4 (0.8)	3 (0.6)
Endocrinopatias	10 (7.6)	3 (2.3)	2 (1.5)	178 (37.8)	34 (7.2)	3 (0.6)	0
Hipotiroidismo	2 (1.5)	0	0				
Hipopituitarismo	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)				
Hipofisitis	2 (1.5)	2 (1.5)	0	77 (16.3)	20 (4,2)	1 (0.2)	0
Insuficiencia Adrenal	2 (1.5)	0	0				
Hepático	5 (3.8)	0	0	115 (24,4)	38 (8,1)	13 (2,8)	0
Incremento AST	2 (1,5)	0	0	83 (17,6)	14 (3,0)	6 (1,3)	0
Incremento ALT	1 (0.8)	0	0				
Hepatitis	1 (0.8)	0	0				
Neurológico				21 (4.5)	5 (1,1)	4 (0.8)	0
Otras	6 (4.6)	2 (1.5)	1 (0.8)	111 (23,6)	34 (7.2)	2 (0.4)	2 (0.4)

***N Engl Med 2010: Ipilimumab 3 mg/kg** ¹⁴

14 muertes: 12 muertes corresponden a la administración del medicamento, de estas, 7 defunciones consideradas G5 Toxicidad Inmunomediada (colitis, perforación intestinal y sepsis) 1 Guillen Barre.

****N Engl Med 2016: Ipilimumab 10mg/kg** ¹⁵

Otros: Incremento lipasa G3-4, Hipersensibilidad, reacción anafiláctica, Neumonitis G3, artritis, uveítis.

Ipilimumab combinación Nivolumab ¹⁶

	CHECKMATE 214	
	Total	G3-4
Todos los eventos	509 (93)	250 (46)
FATIGA	202 (37)	23 (4)
PRURITO	154 (28)	3 (<1)
DIARREA	145 (27)	21 (4)
RASH	118 (22)	8 (1)
NAUSEAS	109 (20)	8 (1)
INCREMENTO LIPASA	90 (16)	56 (10)
HIPOTIROIDISMO	85 (16)	2 (<1)
HIPOREXIA	75 (14)	7 (1)
ASTENIA	72 (13)	8 (1)
VÓMITO	59 (11)	4 (<1)
ANEMIA	34 (6)	2 (<1)
DISGEUSIA	31 (6)	0
ESTOMATITIS	23 (4)	0
DISPEPSIA	15 (3)	0
INFLAMACIÓN MUCOSA	13 (2)	0
HIPERTENSIÓN	12 (2)	4 (<1)
ERITRODISTESIA	5 (<1)	0
PALMO-PLANTAR TROMBOCITOPENIA	2 (<1)	0

****Ipilimumab 1 mg/kg + Nivolumab 3 mg/kg cada 21 días*** ¹⁶

Toxicidad Inmuno mediada: dermatológico, endocrino, gastro intestinal pulmonar, hepático, renal, 154 (35%) ameritó tratamiento esteroides.

Nivolumab monodroga ^{17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}

CHECKMATE 067: Nivolumab: 3 mg/kg cada 2 semanas ¹⁷

7.7%: Suspensión del tratamiento asociado a eventos adversos (diarrea, transaminasemia, 0.6% colitis, 1 muerte por neutropenia)

CHECKMATE 057: Nivolumab: 3 mg/kg cada 2 semanas ¹⁸

1 muerte grupo Nivolumab: encefalitis

CHECKMATE 141: Nivolumab: 3 mg/kg cada 2 semanas ¹⁹

Toxicidad inmunomediada: Rash 15.7%, endocrinopatías 7,6% - hipotiroidismo, neumonitis 2,1%

CHECKMATE 275: 3 mg/kg cada 2 semanas ²⁰

3 muertes relacionadas al tratamiento: 1 neumonitis, 1 por insuficiencia respiratoria, 1 por falla cardiaca.

CHECKMATE 142: 3 mg/kg cada 2 semanas ²¹

52 pacientes (70%) tuvieron eventos relacionados al medicamento, grado 3-4 se reportaron en 15 pacientes (20 %). 5 pacientes (7%) suspendieron tratamiento por eventos adversos: Incremento AST, colitis, ulcera duodenal, lesión renal aguda, estomatitis. 1 Muerte, catalogada como muerte súbita, no se atribuyo al fármaco.

CHECKMATE 040: Fase 1b/II->Incremento de dosis (0.1-0.3-1-3-10mg/kg) cada 2 semanas ²²

Toxicidad G3-4 se presento en 12 (25) de los pacientes: Rash 11 (23), incremento AST 10 (21), Incremento ALT en 7 (15), incremento lipasa 10 (21), incremento amilasa 9 (19), 1 penfigoide, 1 insuficiencia adrenal, 2 hepatitis, 1 lesión renal aguda

CHECKMATE 238: 3mg/kg cada 2 semanas ²³

Nivolumab, la tasa de eventos serios, cualquier grado: 17.5%, no muertes asociadas a tratamiento

Pembrolizumab ^{24,25,26,27,28}

KEYNOTE 12: Fase 1b: 10mg/kg cada 2 semanas ²⁴

Eventos adversos asociados al medicamento, G1-4 corresponde 63% (38 pacientes).

Toxicidad inmunomediada: 4 pacientes (7) hipotiroidismo -1 G1, 2 G2-2 pacientes (3%) G1-2 insuficiencia adrenal, 1 hipertiroidismo, 1 G2 miositis, 1 G3 rash.

KEYNOTE 189: Fase III, 200mg Dosis total cada 21 días ²⁵

Toxicidad inmunomediada: 92 de 405 pacientes (22.7%)

3 muertes inmuno mediadas: neumonitis.

KEYNOTE 045: Fase III: 200mg dosis total ²⁶

1 Muerte: neumonitis

TEMA:

PARAMETROS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS COMO FACTORES PREDICTIVOS DE TOXICIDAD ASOCIADA A INMUNOTERAPIA

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Las enfermedades neoplásicas actualmente representan la segunda causa de muerte a nivel mundial después de las enfermedades cardiovasculares, y se estima que con el envejecimiento de la población, su incidencia e impacto incrementa en los siguientes años, haciendo un estimado para el año 2020, las neoplasias sean la primera causa de muerte a nivel mundial¹.

En la actualidad, cada vez más se están explorando nuevas terapias citotóxicas, pequeñas moléculas, inmunoterapia o la combinación de estas, para prolongar la supervivencia.

Desde el 2010 un nuevo tipo de inmunoterapia se ha agregado al arsenal de tratamiento oncológico con los inhibidores de los puntos de control inmunológico (CTLA-4, PD-1/PDL-1) como son el ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab.

Se ha explorado múltiples factores clínicos y bioquímicos predictores de respuesta a tratamiento como grado histológico, infiltrado de células inmunes intratumorales, determinación PD-1/PDL-1, carga mutacional o inestabilidad microsatelital alta, etc. Es una nueva era del tratamiento oncológico, en el que se está aun describiendo perfil de toxicidad inmunomediada, y su correspondiente tratamiento.

Así mismo se han intentado identificar marcadores clínicos o bioquímicos predictores de la toxicidad como son la edad, el ECOG, el conteo de eosinófilos, DHL y el índice neutrófilo/linfocito.

Aquí describimos una población tratada con inhibidores de los puntos de control inmunológico, la toxicidad inmunomediada y su relación con los marcadores predictores descritos.

7. JUSTIFICACIÓN:

Describir las características de las toxicidades secundarias a la inmunoterapia en una población atendida en nuestro hospital dado que tenemos poca información de la experiencia con estos tratamientos.

8. OBJETIVO PRIMARIO:

1. Determinar la correlación entre parámetros clínicos y bioquímicos (Edad, ECOG, conteo de eosinófilos, LDH, relación neutrófilo/linfocito) y la toxicidad asociada a inmunoterapia.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Estratificar a los pacientes por tipo de tumor y tratamiento recibido.
2. Describir las características clínicas y bioquímicas de la población de estudio.
3. Describir el perfil de toxicidad asociada a inmunoterapia en los pacientes oncológicos del Centro Médico ABC "The American British Cowdray Medical Center".
4. Comparar el perfil de toxicidad del tratamiento seleccionado con el reportado en la literatura.
5. Propuesta de manual de Manejo de Toxicidad asociada a Inmunoterapia del Centro Médico ABC "The American British Cowdray Medical Center".

9. HIPOTESIS:

Existe correlación positiva con los parámetros clínicos y bioquímicos con la toxicidad por la inmunoterapia.

- Edad
- ECOG
- Conteo de eosinófilos
- LDH
- Índice neutrófilo/linfocito

HIPOTESIS NULA:

NO existe correlación entre parámetros clínicos y bioquímicos (Edad, ECOG, Conteo de eosinófilos, LDH, Índice neutrófilo/linfocito) con la toxicidad por la inmunoterapia

HIPOTESIS ALTERNA:

Existe correlación NEGATIVA entre parámetros clínicos y bioquímicos (Edad, ECOG, Conteo de eosinófilos, LDH, Índice neutrófilo/linfocito) con la toxicidad por la inmunoterapia.

10. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio observacional, retrospectivo, de carácter descriptivo, longitudinal, unicéntrico.

BASES EPIDEMIOLÓGICAS

Realizado durante el período comprendido entre de 1º de enero de 2014 al 31º de Marzo de 2018 en pacientes oncológicos, en tratamiento con Inmunoterapia (anti CTLA-4, anti PD-1) del Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”.

11. MATERIALES Y MÉTODOS:

Se consultaron los registros del Expediente clínico, Expediente Médico Electrónico y el sistema ONCOFARMIS para la obtención de datos.

Población del estudio: Todos los pacientes oncológicos que recibieron mínimo 1 aplicación de Inmunoterapia, del Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”.

Período: Pacientes oncológicos que hayan recibido mínimo 1 aplicación de Inmunoterapia, del Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”, desde 1º de enero de 2014 al 31º de Marzo de 2018.

Muestreo: No se realizó, dado la metodología observacional del estudio, por conveniencia.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico tumor sólido avanzado (localmente avanzado irresecable, metastásico).
- Expediente clínico y/o expediente médico electrónico, completo.
- Administración de tratamiento Inmunoterapia se encuentre registrado en ONCOFARMIS.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes pediátricos.
- Ausencia de expediente clínico o Expediente Médico Electrónico.
- Administración de tratamiento Inmunoterapia extrahospitalario.

VARIABLES DEL ESTUDIO:

Dependiente: Perfil de toxicidad asociada a Inmunoterapia

Independiente: Parámetros clínicos y bioquímicos (Edad, ECOG, Conteo de eosinófilos, LDH, Índice neutrófilo/linfocito).

DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN:

Variables Independientes	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
<i>Sexo</i>	Condición orgánica que distingue a una persona en masculino o femenino	Género del paciente	Cualitativa nominal	Masculino. Femenino.
<i>Edad</i>	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta la fecha actual.	Categorización de los años cumplidos del paciente	Cuantitativa de razón	0 – α años
<i>ECOG</i>	Escala cuantitativa para objetivar la calidad de vida en paciente oncológico	<p>ECOG 0: paciente totalmente asintomático, capaz de realizar las actividades normales de la vida diaria.</p> <p>ECOG 1: El paciente limitado a realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.</p> <p>ECOG 2: El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.</p> <p>ECOG 3: El paciente necesita estar encamado más del 50% del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.</p> <p>ECOG 4: El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, incluso a la alimentación.</p> <p>ECOG 5: Muerte.</p>	Cuantitativa de razón	0-5
<i>Leucocitos</i>	Determinación bioquímica de la cantidad de leucocitos por ml, en suero	Categorización de la cantidad de leucocitos en sangre	Cuantitativa de razón	0- α
<i>Neutrófilos</i>	Determinación bioquímica de la cantidad de neutrófilos por ml, en suero	Categorización de la cantidad de neutrófilos en sangre	Cuantitativa de razón	0- α
<i>Linfocitos</i>	Determinación bioquímica de la cantidad de linfocitos por ml, en suero	Categorización de la cantidad de linfocitos en sangre	Cuantitativa de razón	0- α
<i>Eosinófilos</i>	Determinación bioquímica de la	Categorización de la cantidad de eosinófilos en sangre	Cuantitativa de razón	0- α

	cantidad de eosinofilos por ml, en suero			
<i>Hemoglobina</i>	Determinación bioquímica de la cantidad de hemoglobina en suero, expresado en g/dl	Categorización de la cantidad de hemoglobina en sangre	Cuantitativa de razón	0- α g/dl
<i>Hematocrito</i>	Determinación bioquímica de la expresión de hematocrito en suero, expresado en %	Categorización de la cantidad de hematocrito en sangre	Cuantitativa de razón	0- α %
<i>Plaquetas</i>	Determinación bioquímica de la cantidad de plaquetas en suero, expresados ml	Categorización de la cantidad de plaquetas en sangre	Cuantitativa de razón	0- α mil
<i>Glucosa</i>	Determinación bioquímica de la cantidad de glucosa en suero, expresada en mg/dl	Categorización de la cantidad de glucosa determinada en los pacientes	Cuantitativa continua	0- α mg/dl
<i>Urea</i>	Determinación bioquímica de la cantidad de urea en suero	Categorización de la cantidad de urea determinada en suero de los pacientes	Cuantitativa continua	0- α mg/dl
<i>Creatinina</i>	Determinación bioquímica de la cantidad de creatinina en suero	Categorización de la cantidad de creatinina determinada en suero de los pacientes	Cuantitativa continua	0- α mg/dl
<i>AST</i>	Determinación bioquímica de la cantidad de AST en suero	Categorización de la cantidad de aspartato amino transferasa determinada en suero de los pacientes	Cuantitativa continua	0- α mg/dl
<i>ALT</i>	Determinación bioquímica de la cantidad de ALT en suero	Categorización de la cantidad de ALT determinada en suero de los pacientes	Cuantitativa continua	0- α mg/dl
<i>Fosfatasa Alcalina</i>	Determinación bioquímica de la cantidad de fosfatasa alcalina en suero	Categorización de la cantidad fosfatasa alcalina determinada en suero de los pacientes	Cuantitativa continua	0- α mg/dl
<i>Gamma Glutamil Transferasa</i>	Determinación bioquímica de la cantidad de GGT en suero	Categorización de la cantidad de gama glutamil transferasa determinada en suero de los pacientes	Cuantitativa continua	0- α mg/dl
<i>Bilirrubinas Totales</i>	Determinación bioquímica de la cantidad de bilirrubinas totales en suero	Categorización de la cantidad de BT determinada en suero de los pacientes	Cuantitativa continua	0- α mg/dl
<i>Bilirrubina Directa</i>	Determinación bioquímica de la cantidad de bilirrubina directa en suero	Categorización de la cantidad de bilirrubina directa determinada en suero de los pacientes	Cuantitativa continua	0- α mg/dl
<i>Bilirrubina Indirecta</i>	Determinación bioquímica de la cantidad de bilirrubina indirecta en suero	Categorización de la cantidad de bilirrubina indirecta determinada en suero de los pacientes	Cuantitativa continua	0- α mg/dl
<i>Amilasa</i>	Determinación bioquímica de la cantidad de amilasa en suero	Categorización de la cantidad de amilasa determinada en suero de los pacientes	Cuantitativa continua	0- α mg/dl

<i>Lipasa</i>	Determinación bioquímica de la cantidad de lipasa en suero	Categorización de la cantidad de lipasa determinada en suero de los pacientes	Cuantitativa continua	0- α mg/dl
<i>TSH</i>	Determinación bioquímica de la cantidad de hormona estimulante de tiroides en suero	Categorización de la cantidad de TSH determinada en suero de los pacientes	Cuantitativa continua	0- α UI/ml
<i>T3</i>	Determinación bioquímica de la cantidad de T3 en suero	Categorización de la cantidad de T3 determinada en suero de los pacientes	Cuantitativa continua	0- α UI/ml
<i>T4</i>	Determinación bioquímica de la cantidad de T4 en suero	Categorización de la cantidad de T4 determinada en suero de los pacientes	Cuantitativa continua	0- α UI/ml
<i>ACTH</i>	Determinación bioquímica de la cantidad de ACTH en suero	Categorización de la cantidad de ACTH determinada en suero de los pacientes	Cuantitativa continua	0- α UI/ml

Variable Dependiente	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
<i>Pancreatitis</i>	Toxicidad de acuerdo a la criterios de CTAE 4	Cuantitativa continua	1-5
<i>Hepatitis</i>	Toxicidad de acuerdo a la criterios de CTAE 4	Cuantitativa continua	1-5
<i>Colitis</i>	Toxicidad de acuerdo a la criterios de CTAE 4	Cuantitativa continua	1-5
<i>Nefritis</i>	Toxicidad de acuerdo a la criterios de CTAE 4	Cuantitativa continua	1-5
<i>Dermatitis</i>	Toxicidad de acuerdo a la criterios de CTAE 4	Cuantitativa continua	1-5
<i>Rash</i>	Toxicidad de acuerdo a la criterios de CTAE 4	Cuantitativa continua	1-5
<i>Prurito</i>	Toxicidad de acuerdo a la criterios de CTAE 4	Cuantitativa continua	1-5
<i>Pseudo-Vitiligo</i>	Toxicidad de acuerdo a la criterios de CTAE 4	Cuantitativa continua	1-5
<i>Artritis</i>	Toxicidad de acuerdo a la criterios de CTAE 4	Cuantitativa continua	1-5
<i>Miositis</i>	Toxicidad de acuerdo a la criterios de CTAE 4	Cuantitativa continua	1-5
<i>Tiroiditis</i>	Toxicidad de acuerdo a la criterios de CTAE 4	Cuantitativa continua	1-5
<i>Adrenalitis</i>	Toxicidad de acuerdo a la criterios de CTAE 4	Cuantitativa continua	1-5
<i>Hipofisitis</i>	Toxicidad de acuerdo a la criterios de CTAE 4	Cuantitativa continua	1-5
<i>Neumonitis</i>	Toxicidad de acuerdo a la criterios de CTAE 4	Cuantitativa continua	1-5
<i>Neuritis periférica</i>	Toxicidad de acuerdo a la criterios de CTAE 4	Cuantitativa continua	1-5
<i>Epiquescleritis</i>	Toxicidad de acuerdo a la criterios de CTAE 4	Cuantitativa continua	1-5
<i>Conjuntivitis</i>	Toxicidad de acuerdo a la criterios de CTAE 4	Cuantitativa continua	1-5

METODOLOGÍA

1. Se capturaron a todos los pacientes oncológicos en el período comprendido 1 enero 2014 hasta 31 marzo del 2018, en tratamiento con Inmunoterapia (anti CTLA-4, anti PD L-1/PD-1) del Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”.
2. Se consultaron los registros del Expediente clínico, Expediente Médico Electrónico y el sistema ONCOFARMIS para la obtención de datos.
3. Se registraron las variables clínicas: Edad, ECOG, variables bioquímicas: Conteo de eosinófilos, LDH, Índice neutrófilo/linfocito.
4. Se categorizó las toxicidades inmunorelacionadas de acuerdo a la criterios de CTAE 4.
5. Se correlacionaron los parámetros clínicos y bioquímicos (Edad, ECOG, Conteo de eosinófilos, LDH, Índice neutrófilo/linfocito) con la toxicidad inmunomediada.

12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Realizamos estadística descriptiva que incluye medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas expresadas como medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales como media y desviación estándar (DE) o mediana y rangos intercuartilares (RIQ) según corresponda a la distribución de frecuencias.

La estadística inferencial incluye el uso de pruebas de hipótesis para evaluar variables lineales son la prueba de t de Student para muestras independientes para la comparación entre grupos y de muestras relacionadas para la evaluación de las mediciones seriadas. Las variables categóricas serán analizadas con prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. La correlación mediante coeficiente de correlación de Pearson. El análisis multivariado incluye la construcción de modelos utilizando variables con significancia estadística en el análisis bivariado y la predicción de los desenlaces de cualquier toxicidad y toxicidad grave en el seguimiento. EL análisis de sobrevida con la construcción de curvas de sobrevida por estimación de Kaplan-Meier y el cálculo de Hazard Ratios (HR) e intervalos de confianza (IC) del 95% para predicción los desenlaces de interés mediante modelos de regresión de Cox. El error alfa ajustado menor de 5% a dos colas será considerado significativo. La paquetería estadística STATA SE versión 11.1 y SPSS v 21.0 IBM.

13. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo de investigación se llevó a cabo conforme a los aspectos éticos que rigen toda investigación, teniendo como principal exponente a la declaración de Helsinki, la declaración de Ginebra, el código internacional de ética médica y la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos.

Este trabajo se realizó de acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud, esta investigación se considera sin riesgo.

Beneficios

Al estudiar a esta población se podrá determinar la correlación de los parámetros clínicos y bioquímicos (Edad, ECOG, Conteo de eosinófilos, LDH, Índice neutrófilo/linfocito) con la toxicidad por la inmunoterapia y de ser así se podrá proponer como factor predictor de toxicidad.

A su vez, nos permitirá describir el perfil de toxicidad asociada a inmunoterapia en los pacientes oncológicos del Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”, y comparar el perfil de toxicidad del tratamiento seleccionado con el reportado en la literatura, y nos permitirá proponer la realización del Manual de Manejo de Toxicidad asociada a Inmunoterapia del Centro Médico ABC.

Riesgos

Investigación sin riesgo. Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación observacional, retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Confidencialidad

Se asignará un folio numérico a cada hoja de recolección de datos. El folio identificará a cada sujeto sin emplear datos como nombre o afiliación que lo pueda identificar. La base de datos de folios y su correspondencia con cada sujeto será almacenada, resguardada y utilizada en el equipo de cómputo con el que se cuenta para dichos fines en específico, al cual tendrán acceso el investigador y los tutores.

Recursos, financiamiento y factibilidad

El Centro Médico ABC, cuenta con expediente médico electrónico TIMSA, y ONCOFARMIS (programa registro de administración de quimioterapia), que nos permitirá obtener el registro de pacientes en inmunoterapia, en el periodo 2014-2018.

Recursos humanos

- Investigador y asesores

Recursos materiales

- Cénro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”.
- Expediente clínico físico
- Expediente médico electrónico TIMSA
- ONCOFARMIS (programa registro de administración de quimioterapia)
- Computadora portátil
- Hoja de recolección de datos

Recursos financieros

- Serán cubiertos por el investigador

14. CRONOGRAMA

1. Captura de pacientes oncológicos, a partir del 1° de enero de 2014 al 31 de marzo de 2018, en tratamiento con Inmunoterapia (anti CTLA-4, anti PD-1/PD L-1) del Centro Médico ABC “The American British Cowdray Medical Center”.
2. Se registraran las variables clínicas: Edad, ECOG, variables bioquímicas: Conteo de eosinófilos, LDH, Índice neutrófilo/linfocito.
3. Se categorizará las toxicidades de acuerdo a la criterios de CTAE 4.
4. Se correlacionaran los parámetros clínicos y bioquímicos (Edad, ECOG, Conteo de eosinófilos, LDH, Índice neutrófilo/linfocito) con la toxicidad por la inmunoterapia.
5. Análisis de resultados.
6. Conclusiones.

ACTIVIDAD	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
<i>Título del protocolo</i>	X									
<i>Planteamiento del problema</i>	X									
<i>Investigación bibliográfica para la elaboración del marco teórico</i>		x	x	x	x	x				
<i>Planteamiento de los Objetivos generales y específicos</i>		x								
<i>Desarrollo de Hipótesis</i>		X								
<i>Definir Materiales y métodos</i>		x								
<i>Determinar la Población, lugar y tiempo</i>			x							
<i>Determinar diseño de investigación</i>			x							
<i>Determinar muestra, criterios de inclusión, exclusión, y eliminación</i>			x							
<i>Definir Variables; definición conceptual y operacional</i>			x							
<i>Determinar consideraciones éticas</i>			x							
<i>Registro de protocolo</i>			x							
<i>Recolección de datos</i>			x	x	x					
<i>Análisis de Resultados</i>					x	x				
<i>Entrega de resultados</i>						x				
<i>Presentación de Resultados</i>								x		

15. RESULTADOS

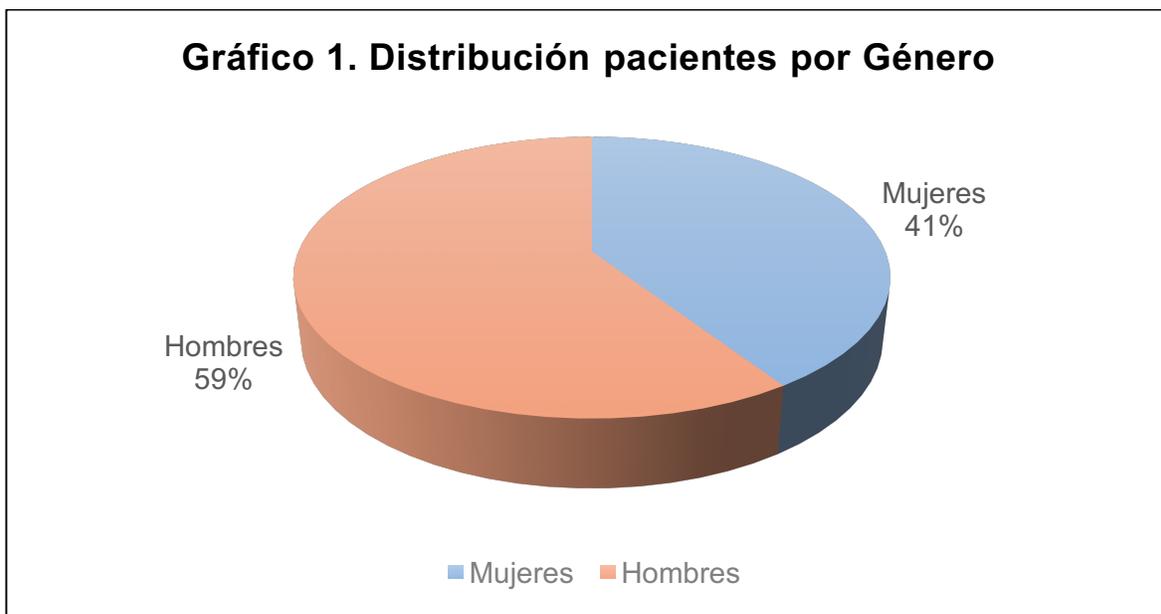
Características Generales

Se identificaron 140 expedientes de pacientes oncológicos, que recibieron mínimo una (1) aplicación de Inmunoterapia (anti CTLA-4, anti PD-1/PD L-1), en el Centro Médico ABC "The American British Cowdray Medical Center", en el periodo comprendido entre 1º de enero de 2014 al 31 de marzo de 2018.

Se excluyó 1 paciente (femenino de 22 años) en tratamiento con Inmunoterapia (anti PD L-1) por no poseer tumor sólido avanzado (Linfoma de Hodgkin).

Características demográficas al ingreso (tabla 1)

De 139 pacientes en inmunoterapia, 40.7% fueron mujeres y 59.29% hombres, con edad promedio 65.8 +/- 11.8 años.



La clase funcional al momento de ser incluidos con ECOG Clase 0 en el 12.14%, clase funcional I de 35%, clase funcional 2 de 35.7%, clase 3 con 17.71%.

Tabla 1. Características Demográficas				
	Ipilimumab	Ipilimumab- Nivolumab	Nivolumab	Pembrolizumab
TOTAL	16 (11.4%)	6 (4.28%)	42 (30%)	76 (54.28%)
EDAD MEDIA	64 (46-76)	66.3 (51-83)	63.6 (23-88)	67.36 (39-85)
GENERO				
MASCULINO	8	3	22	48
FEMENINO	8	3	20	28
ECOG				
0	2	1	4	10
1	8	1	14	26
2	3	3	18	26
3	3	1	6	14

El 94% de los pacientes incluidos poseen Estadio Clínico IV, y el 6% restante corresponde a enfermedad recurrente metastásica o irreseccable.

Los tumores más frecuentes tratados con inmunoterapia fueron pulmón, melanoma y Genitourinarios con el 34.3%, 32.9% y 17.1%, respectivamente (tabla 2).

Tabla 2. Estirpe de tumores tratados con inmunoterapia.		
	n	%
Pulmonar	48	34.30
Melanoma	46	32.90
Genitourinario	24	17.10
Cabeza y cuello	9	6.40
Tubo digestivo	8	5.70
Otros*	5	3.60

*1 mama, 2 ovario, 2 en sistema nervioso central.

Los estudios de laboratorio al inicio de Inmunoterapia se detallan en la tabla 3.

Estudios de laboratorio	Media	DE
Leucocitos, cel/mm3	7.05	2.77
Neutrófilos, cel/mm3	5.58	2.78
Linfocitos, cel/mm3	1.43	.92
Eosinófilos, cel/mm3	.18	.41
Hemoglobina, g/dL	12.5	2.3
Hematocrito, %	37.9957	6.4223
Plaquetas, cel/mm3	249.2	108.3
DHL, UI/L	248.4	167.5
Ratio neutrófilos/linfocitos, mediana (RIQ)	9	2.6– 10.09

Del total de pacientes incluidos, los grupos de tratamiento fueron distribuidos: Ipilimumab 16 pacientes (11.4%), Ipilimumab + Nivolumab 6 pacientes (4.29%), Nivolumab 42 pacientes (30%), pembrolizumab 76 (54.29%).

Para pacientes con más de 1 aplicación de Inmunoterapia, la mediana fue de 4 (RIQ 2 - 9) aplicaciones administrados, con un intervalo entre la primera y la última aplicación con mediana de 83 (RIQ 45 - 221) días máximo de 915 días mínimo de 14 días.

La distribución de los pacientes en tratamiento Inmunoterapia por tipo de tumor se detallan en la tabla 4.

	Ipilimumab (n=16)		Nivolumab + Ipilimumab (n=6)		Nivolumab (n=42)		Pembrolizumab (n=76)	
Cabeza y cuello	0	0.0	0	0.0	2	4.8	7	9.2
Genitourinario	0	0.0	0	0.0	12	28.6	12	15.8
Melanoma	16	100.0	2	33.3	8	19.0	20	26.3
Otros	0	0.0	1	16.7	1	2.4	3	3.9
Pulmonar	0	0.0	3	50.0	17	40.5	28	36.8
Tubo digestivo	0	0.0	0	0.0	2	4.8	6	7.9
*Los datos se presentan como n (%)								

Prevalencia de toxicidad Inmunomediada y factores pronósticos

La prevalencia de toxicidad inmunomediada, en cualquier grado de acuerdo a la criterios de CTAE 4, fue del 58.57%, la cual se presentó en 54 pacientes (38.57% población), siendo la toxicidad inmunomediada por tratamiento: Ipilimumab 19 eventos, Nivolumab + Ipilimumab 5 eventos, Nivolumab monodroga 27 eventos, y pembrolizumab con 31 eventos.

Las variables al inicio del tratamiento que se asociaron en el análisis univariado (prueba estadística) a presentar cualquier tipo de toxicidad fueron “menor edad” con 63.4 +/- 11.0 vs 67.4 +/- 12.1 años, (p=0.05), mayores niveles de hemoglobina con 13.1 g/dl +/- 2.4 vs. 12.1 +/- 2.2 g/dL (p=0.024), así como mejor estado funcional con ECOG 0 20% vs 7%, y ECOG 1 con 38.9% vs. 32.6%, (p=0.016).

Resultados detallados en tabla 5.

Tabla 5. Características clínicas y bioquímicas vs. Toxicidad Inmunomediada					
	No toxicidad (n=86)		Toxicidad (n=54)		P
	Media/n	DE/%	Media/n	DE/%	
Edad	67.4	12.1	63.4	11.0	0.05
Ciclos administrados	5.8	6.4	9.7	9.7	.005
Intervalo entre primera y última aplicación (días)	140.6	155.1	181.0	213.9	.249
Leucocitos, cel/mm3	7.07	2.63	7.02	2.94	.925
Neutrófilos, cel/mm3	5.60	2.72	5.56	2.87	.949
Linfocitos, cel/mm3	1.37	1.04	1.49	.77	.497
Eosinófilos, cel/mm3	.21	.55	.15	.15	.404
Hemoglobina, g/dL	12.1	2.2	13.1	2.4	.024
Hematocrito, %	36.9672	6.2042	39.1427	6.5259	.076
Plaquetas, cel/mm3	266.7	122.5	229.6	86.9	.072
DHL, UI/L	227.1	138.6	266.0	188.3	.359
Ratio neutrófilos/linfocitos, mediana (RIQ)	4.6	(3.09 - 8.2)	3.9	(2.3 - 6)	.538
ECOG 0, n (%)	6	7.00	11	20.40	0.016
ECOG 1, n (%)	28	32.60	21	38.90	
ECOG 2, n (%)	32	37.20	18	33.30	
ECOG 3, n (%)	20	23.30	4	7.40	

Análisis multivariado el ECOG 0 se asoció a mayor probabilidad de presentar cualquier tipo de toxicidad de forma independiente al ser incluido en un modelo de regresión logística binaria [OR = 5.6 (IC95% 1.15 – 27.8)].

Resultados detallados en tabla 6 (Análisis Multivariado para cualquier toxicidad)

Tabla 6. Modelo multivariado para aparición de cualquier toxicidad				
Variabes	OR	IC95%		p
Ipilimumab	2.390	.661	8.641	.184
Nivolumab + Ipilimumab	2.072	.354	12.131	.419
Nivolumab	1.449	.612	3.429	.399
EC III	2.624	.355	19.384	.344
ECOG 0	5.661	1.151	27.853	.033
ECOG 1	2.748	.744	10.143	.129
ECOG 2	2.754	.778	9.743	.116
Edad >= 65 años	.860	.393	1.880	.705
Hb > 12.2 g/dL	2.022	.877	4.663	.098

No encontramos factores de riesgo independientes para aparición de toxicidad grave.

Resultados detallados en tabla 7 (Análisis Multivariado para Toxicidad Grave)

Tabla 7. Modelo multivariado para aparición de toxicidad grave				
Variabes	OR	IC 95%		p
Ipilimumab	.383	.005	30.148	.666
Nivolumab + Ipilimumab	.021	.000	1.826	.090
EC III	77.935	.127	47717.713	.183
ECOG 0	.317	.002	59.940	.668
ECOG 1	.000	0.000		.998
ECOG 2	1.133	.024	52.755	.949
Edad >= 65 años	.032	.001	1.151	.060
Hb >= 12.2 g/dL	.522	.008	32.822	.758

Los grados y las frecuencias de toxicidad Inmunomediada por tipo de tratamiento administrado se detallan en la tabla 8.

Tabla 8. Estratificación por tipo de inmunotoxicidad en cada grupo de tratamiento									
	Grado de toxicidad	Ipilimumab (n=16)		Nivolumab + Ipilimumab (n=6)		Nivolumab (n=42)		Pembrolizumab (n=76)	
Adrenalitis	G1	-	0.0	-	0.0	1	50.0	-	0.0
	G2	-	0.0	-	0.0	1	50.0	1	100.0
Epiescleritis	G2	-	0.0	-	0.0	-	0.0	1	100.0
Conjuntivitis	G1	-	0.0	1	100.0	2	100.0	1	100.0
Tiroiditis	G1	1	33.3	-	0.0	1	33.3	-	0.0
	G2	2	66.7	-	0.0	2	66.7	4	80.0
	G3	-	0.0	-	0.0	-	0.0	1	20.0
Neuritis	G2	-	0.0	-	0.0	1	100.0	-	0.0
	G3	-	0.0	-	0.0	-	0.0	1	100.0
Neumonitis	G1	-	0.0	-	0.0	-	0.0	1	25.0
	G2	-	0.0	-	0.0	2	100.0	3	75.0
Miositis	G2	-	0.0	-	0.0	1	100.0	-	0.0
Nefritis	G2	-	0.0	-	0.0	1	100.0	-	0.0
Colitis	G1	3	42.9	-	0.0	3	100.0	-	0.0
	G2	3	42.9	1	100.0	-	0.0	2	100.0
	G3	1	14.3	-	0.0	-	0.0	-	0.0
Hepatitis	G3	-	0.0	-	0.0	1	100.0	-	0.0
Dermatitis	G1	2	66.7	2	100.0	2	66.7	2	25.0
	G2	1	33.3	-	0.0	1	33.3	5	62.5
	G3	-	0.0	-	0.0	-	0.0	1	12.5
Prurito	G1	4	80.0	-	0.0	2	50.0	1	20.0
	G2	1	20.0	-	0.0	2	50.0	4	80.0
Pseudovitiligo	G1	1	100.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0
	G2	-	0.0	-	0.0	-	0.0	1	50.0
	G3	-	0.0	-	0.0	-	0.0	1	50.0
Artritis	G1	-	0.0	-	0.0	2	50.0	-	0.0
	G2	-	0.0	-	0.0	2	50.0	-	0.0
PTI	G4	-	0.0	1	100.0	-	0.0	-	0.0
Pancreatitis	G2	-	0.0	-	0.0	-	0.0	1	100.0

La toxicidad Inmunomediada, y el tiempo de aparición (número de ciclo de administración), por cada grupo de tratamiento se describen en tablas 9, 10, 11,12.

Tabla 9. Ipilimumab vs. Ciclo de aparición de Inmunotoxicidad*			
	Media	Mediana	Moda
Dermatitis	1	1	1
Prurito	1.4	1	1
Pseudo-Vitiligo	2	2	2
Colitis	1.571428571	1	1
Tiroiditis	3.333333333	3	3

**ciclo cada 21 días*

Tabla 10. Ipilimumab-Nivolumab vs. Ciclo de aparición de Inmunotoxicidad*			
	Media	Mediana	Moda
Dermatitis	2	2	2
Trombocitopenia	3	3	3
Colitis	3	3	3
Conjuntivitis	2	2	2

** Ciclo cada 21 días*

Tabla 11. Nivolumab vs. Ciclo de aparición de Inmunotoxicidad*			
	Media	Mediana	Moda
Prurito	3.75	3.5	2
Adrenalitis	6.5	6.5	-
Conjuntivitis	5	5	-
Tiroiditis	2.666666667	3	-
Neuritis periférica	8	8	8
Neumonitis	3.5	3.5	-
Miositis	5	5	5
Nefritis	11	11	11
Colitis	2.666666667	3	-
Hepatitis	3	3	3
Dermatitis	2.666666667	3	-
Artritis	6.25	7	-

**Ciclo cada 15 días*

	Media	Mediana	Moda
Adrenalitis	1	1	1
Epiescleritis	4	4	4
Conjuntivitis	2	2	2
Tiroiditis	4.4	4	4
Neuritis periférica	1	1	1
Neumonitis	15	16.5	-
Colitis	2	2	-
Dermatitis	3.375	2.5	2
Prurito	1.6	1	1
Pseudo-Vitiligo	3.5	3.5	-
Pancreatitis	6	6	6

**Ciclo cada 21 días*

La frecuencia de toxicidad inmunomediada por grupo fue Ipilimumab con 62%, Nivolumab + Ipilimumab con 50%, Nivolumab 40.5% y Pembrolizumab 31.6%. No hubo diferencias significativas para los grados y el número de toxicidades acumuladas. Las proporciones y sub análisis por grado y toxicidades acumuladas se detallan en la tabla 13.

	Ipilimumab (n=16)		Nivolumab + Ipilimumab (n=6)		Nivolumab (n=42)		Pembrolizumab (n=76)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cualquier grado de toxicidad	10	62.5	3	50	17	40.5	24	31.6
Toxicidad grave	1	10.0	1	33.3	1	5.6	4	17.4
G1	3	30.0	1	33.3	7	38.9	3	13.0
G2	6	60.0	1	33.3	10	55.6	16	69.6
G3	1	10.0	0	0.0	1	5.6	4	17.4
G4	0	0.0	1	33.3	0	0.0	0	0.0
Toxicidades acumuladas, mediana (RIQ)	2	1 - 3	2	1 - 2	1	1 - 2	1	1 - 1

***Los datos se presentan como n(%) a menos que se especifique lo contrario, p=NS.**

□

CUALQUIER TOXICIDAD (%)

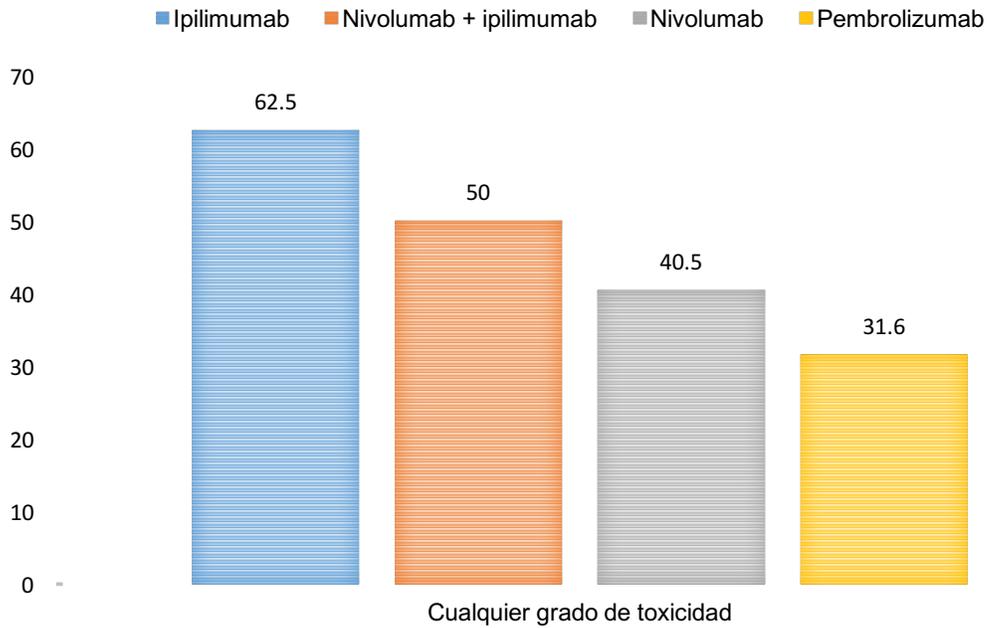


Gráfico 2. Los datos se presentan como n(%) a menos que se especifique lo contrario, p=NS.

□

TOXICIDAD GRAVE (%)

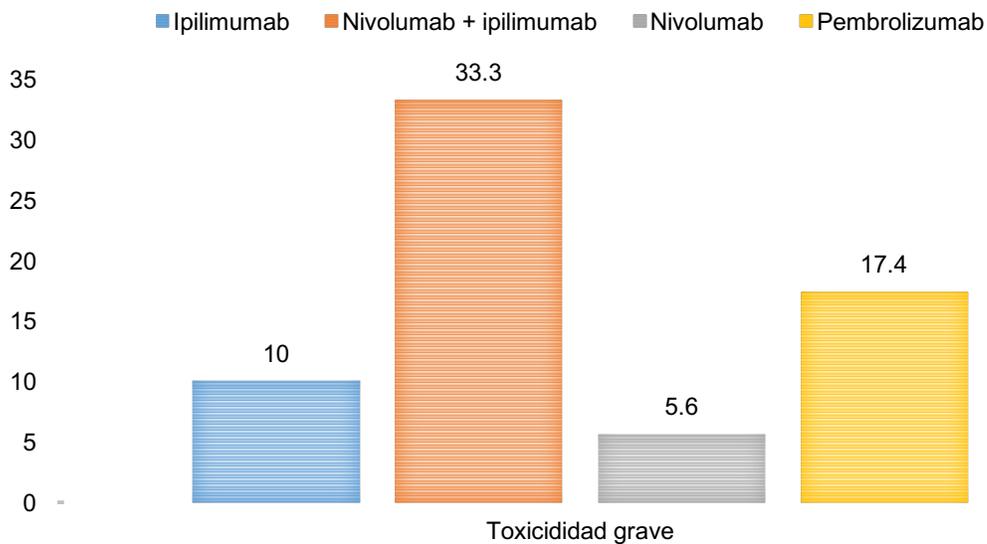
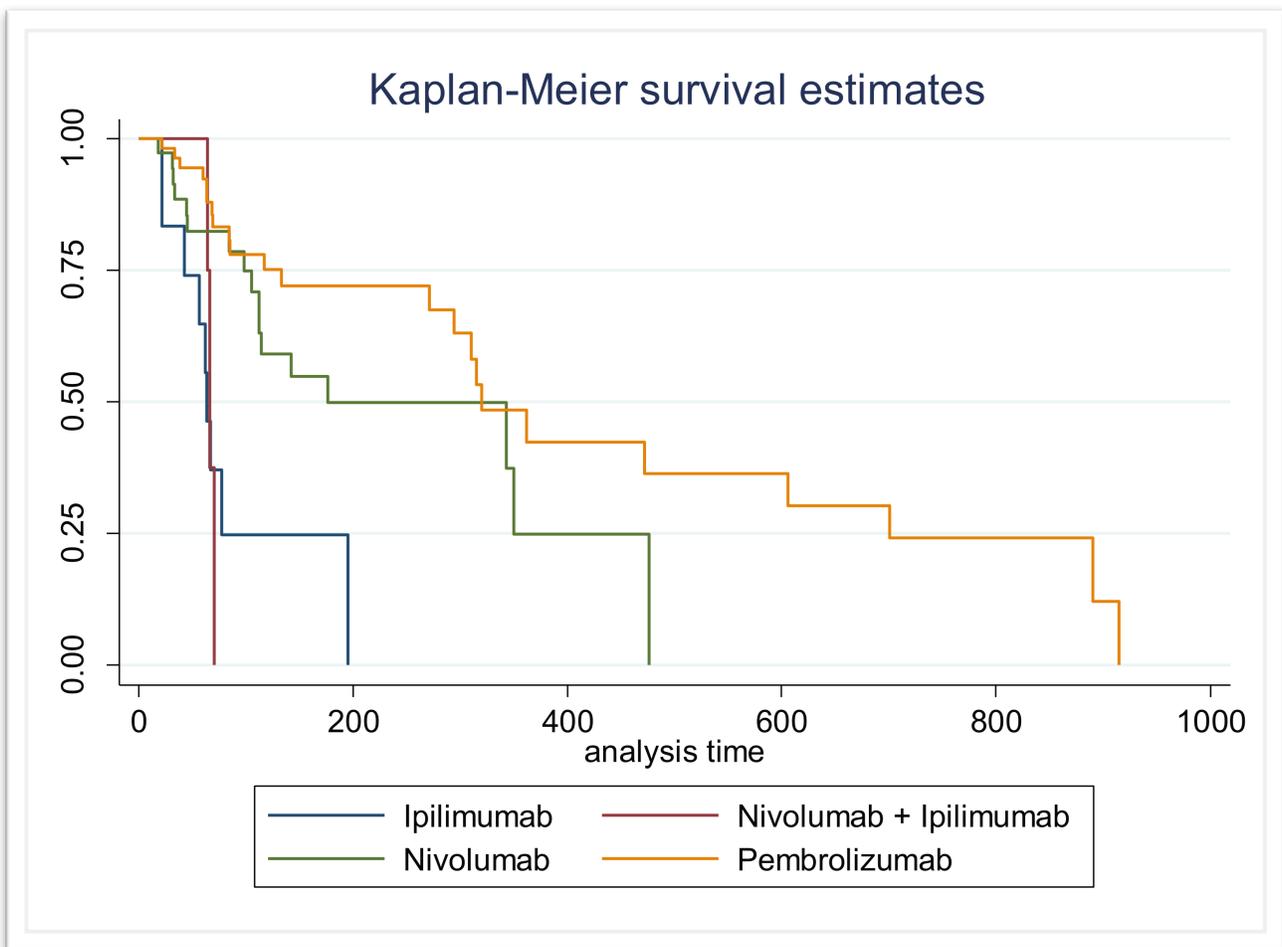


Gráfico 3. tratamiento con Ipilimumab o sus combinaciones tuvieron mayor probabilidad de presentar toxicidad grave durante el periodo de seguimiento toxicidad grave HR = 12.8 (IC95% 1.1 - 144, p=0.038).

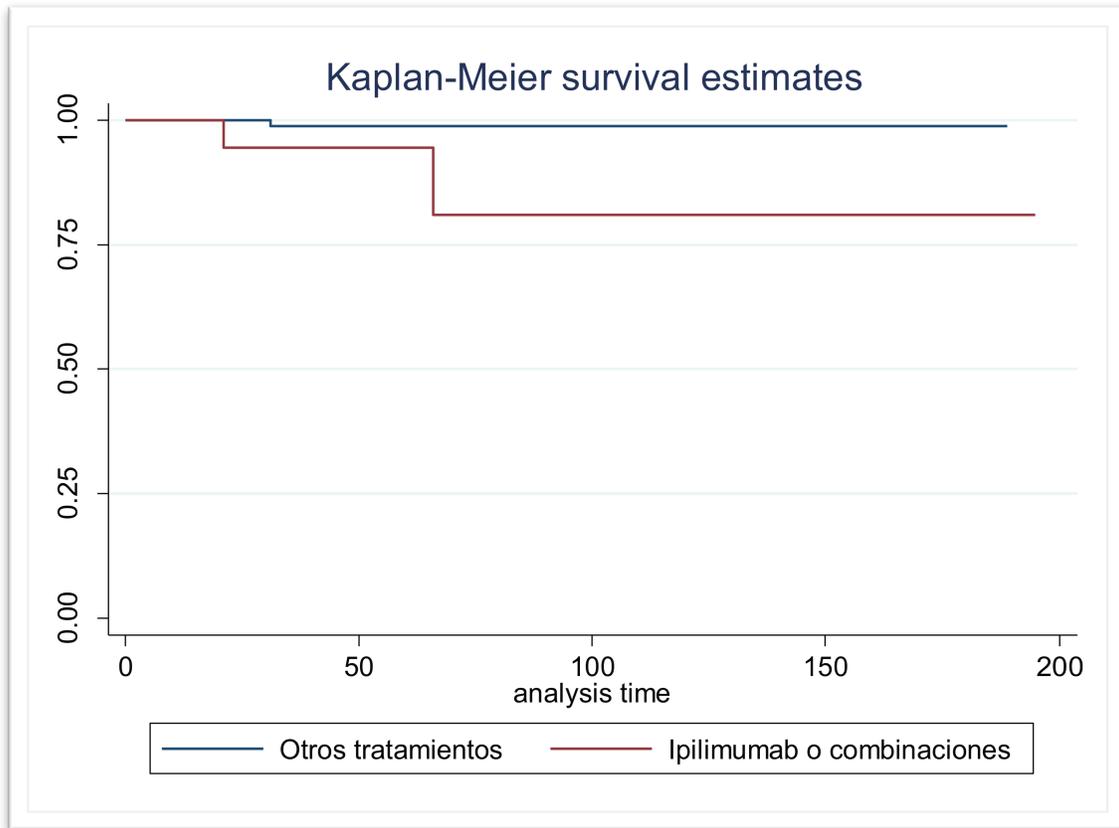
Factores predictivos para inmuno toxicidad

El análisis de sobrevida con un tiempo total de exposición de 17,982 días con un total de 1,023 aplicaciones acumulados para la totalidad de la población. Reveló que el tratamiento con ipilimumab o sus combinaciones tuvieron mayor probabilidad de presentar toxicidad grave durante el periodo de seguimiento toxicidad grave HR = 12.8 (IC95% 1.1 - 144, p=0.038). Toxicidad de cualquier grado HR = 1.9 (IC95% 0.92 - 4.1, p=0.079).

El análisis multivariado no reveló factores de riesgo adicionales estratificados por estirpe, variables sociodemográficas, clínicas o bioquímicas.



Gráfica 4. Estimación de Kaplan-Meier para mediana de tiempo de seguimiento y probabilidad de presentar cualquier grado de toxicidad en el seguimiento. P=NS. (n=140)



Gráfica 5. Estimación de Kaplan-Meier para probabilidad de presentar toxicidad grave (G3-G4) durante el periodo de seguimiento. (n=54) HR = 12.8 (IC95% 1.1 - 144, p=0.038).

16. DISCUSIÓN

De un total de 139 pacientes oncológicos, que recibieron tratamiento con Inmunoterapia, se registró los eventos de toxicidad inmunomediada, y se busco la correlación entre parámetros clínicos y bioquímicos (Edad, ECOG, conteo de eosinófilos, LDH, relación neutrófilo/linfocito) y la toxicidad asociada a inmunoterapia. En el análisis multivariado, se determino que las variables, al inicio del tratamiento de Inmunoterapia, que se asociaron a presentar cualquier tipo de toxicidad inmunomediada, fueron edad menor con 63.4 años +/- 11.0 vs 67.4 años +/- 12.1 años, ($p=0.05$), mayores niveles de hemoglobina con 13.1 g/dl +/- 2.4 vs. 12.1 g/dl +/- 2.2 g/dL ($p=0.024$), así como mejor estado funcional con ECOG 0 20% vs 7%, y ECOG 1 con 38.9% vs. 32.6%, ($p=0.016$). Por lo que se determino que no existe correlación entre parámetros clínicos y bioquímicos explorados (Edad, ECOG, Conteo de eosinófilos, LDH, Índice neutrófilo/linfocito) con la aparición de toxicidad por la inmunoterapia.

La edad de presentación menor (63.4 años +/- 11.0), hemoglobina alta (13.1 g/dl +/- 2.4), y un adecuado estado funcional con ECOG 0 – 1 mostraron ser variables confusoras, ya que al presentarse en la población con adecuado estado clínico y bioquímico, permitieron la tolerabilidad de tratamiento, así como la administración de mayor número de aplicaciones, por ende desarrollar inmunotoxicidad (la cual se encuentra reportada hasta en 98% de la población expuesta).

La medición de los parámetros clínicos y bioquímicos explorados (Edad, ECOG, Conteo de eosinófilos, LDH, Índice neutrófilo/linfocito) fue al inicio del tratamiento de Inmunoterapia, lo cual pudo representar un sesgo de selección, al estudio. Considerando que los eventos de inmunotoxicidad se presentaron en aplicaciones posteriores, se considera el seguimiento de los parámetros clínicos y bioquímicos, y valorar su varianza (considerar realización DELTA).

La frecuencia de toxicidad inmunomediada, en cualquier grado, por grupo de tratamiento, corresponde a Ipilimumab con 62%, combinación Nivolumab + Ipilimumab con 50%, Nivolumab monodroga 40.5% y Pembrolizumab 31.6%. No hubo diferencias significativas para los grados y el número de toxicidades acumuladas.

Sin embargo, en la determinación de la frecuencia de toxicidad inmunomediada grave (Grado 3 y 4) por grupo de tratamiento, corresponde a Ipilimumab con 10%, combinación Nivolumab + Ipilimumab con 33%, Nivolumab monodroga 5.6% y Pembrolizumab 17.4%, lo cual coincide con los reportado de la literatura, la combinación de CTLA y PD-1/PD L-1 potencian perfil de toxicidad inmunomediada.

El análisis de sobrevida demostró que el tratamiento con ipilimumab o sus combinaciones tuvieron mayor probabilidad de presentar toxicidad grave durante el periodo de seguimiento (17982 días con un total de 1023 aplicaciones acumulados) con un HR = 12.8 (IC95% 1.1 - 144, $p=0.038$), así como un HR = 1.9 (IC95% 0.92 - 4.1, $p=0.079$) para cualquier grado de toxicidad.

El análisis multivariado no reveló factores de riesgo adicionales estratificados por estirpe, variables sociodemográficas, clínicas o bioquímicas.

17. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Datos Generales

Nombre Paciente:

Número de Episodio:

Edad:

Genero:

ECOG:

Karnofsky:

Diagnóstico Oncológico:

Líneas de previas de tratamiento:

Tratamiento actual:

Número de Aplicaciones:

Perfil de Toxicidad *CTCAE 4

	Inicial	Aplicación 1	Aplicación 2	Aplicación 3	Aplicación 4
Leucocitos					
Neutrófilos					
Linfocitos					
Eosinófilos					
Hemoglobina					
Hematocrito					
Plaquetas					
Glucosa					
Urea					
Creatinina					
AST					
AST					
Fosfatasa Alcalina					
Gamma Glutamil Trasferasa					
Bilirrubinas Totales					
Bilirrubina Directa					
Bilirrubina Indirecta					
Amilasa					
Lipasa					
TSH					
T3					
T4					
ACTH					
Fatiga					
Nauseas					
Vómito					
Hipotiroidismo					
Hipertiroidismo					
Adrenalitis					
Hipofisitis					
Neumonitis					
Rash					
Otro					

*Otro: _____

BIBLIOGRAFIA

1. www.new.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death
2. Farber S, Diamond LK. N Engl J Med 1948;238:787–93
3. Siddhartha, Mukherjee; El Emperador de todos los males, 2010
4. <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm279174.htm>
5. www.cancer.gov
6. FICHA TECNICA YERVOY: US FDA. FDA labeling information — Yervoy. FDA website [online], http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125377s0000lbl.pdf (2011).
7. FICHA TECNICA OPDIVO: US FDA. FDA labeling information
8. FICHA TECNICA KEYTRUDA: US FDA. FDA labeling information
9. Vernon K. Sondak, Keiran S. M. Smalley, Ragini Kudchadkar, Seden Gripon and Peter Kirkpatrick; Ipilimumab; NATURE REVIEWS. June 2011
10. Pol Specenier; Ipilimumab in melanoma, xpert Review of Anticancer Therapy, July 2016
11. Jirincny, J; THE MULTIFACETED MISMATCH-REPAIR SYSTEM; NATURE REVIEWS; 2006
12. Vassiliki A. Boussiotis, M.D., Ph.D; Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway; N Engl J Med 2016
13. Michael A. Postow, M.D., Robert Sidlow, M.D., and Matthew D. Hellmann, M.D, Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade; N Engl J Med 2018
14. F. Stephen Hodi, M.D, et al; Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma; N Engl J Med 2010;363:711-23
15. A.M.M. Eggermont, V, et al; Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy; N Engl J Med 2016;375:1845-55.
16. R.J. Motzer, N.M, et al; Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma; N Engl J Med 2018
17. J. Larkin, V. Chiarion-Sileni, et al; Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma; N Engl J Med 2015;373:23-34.
18. H. Borghaei, et al; Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer; N Engl J Med 2015;373:1627-39
19. R.L. Ferris, et al; Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck; N Engl J Med 2016;375:1856-67.
20. Padmanee Sharma, et al; Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial; Lancet Oncol 2017
21. Michael J Overman, et al; Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study; Lancet Oncol 2017

22. Anthony B El-Khoueiry, et al; Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial; Lancet Oncol 2017
23. J. Weber, et al; Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma, N Engl J Med 2017
24. Tanguy Y Seiwert, et al; Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial; Lancet Oncol 2016
25. L. Gandhi, et al; Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med 2018
26. J. Bellmunt, et al; Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma; N Engl J Med 2017;376:1015-26
27. Kei Muro, et al; Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial; Lancet Oncol 2016
28. DT. Le, et al; PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency; N Engl J Med 2015;372:2509-20.