



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**El papel del farmacéutico en el seguimiento
farmacoterapéutico de pacientes con tumores
sólidos y uso de inmunoterapia**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN FARMACIA

P R E S E N T A:

QUERÉN ABIGAIL JIMÉNEZ LÓPEZ

ASESOR:

**E. F. H. y C. GUILLERMO BARRANCO
CASTAÑEDA**

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2019



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Tesis.

El papel del farmacéutico en el seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con tumores sólidos y uso de inmunoterapia.

Qui presenta la pasante: Querón Abigail Jiménez López

Con número de cuenta: 310270001 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Farmacia

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 08 de Abril de 2019.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M.F.C. María Eugenia R. Posada Galarza	
VOCAL	M.F.C. Ricardo Oropeza Cornejo	
SECRETARIO	E.F.H. y C. Guillermo Barranco Castañeda	
1er. SUPLENTE	M.F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
2do. SUPLENTE	Q.F.B. Elisa Pedraza Vázquez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/lmcf*

Agradecimientos

El día de hoy culmino una etapa tan hermosa de mi vida: mi carrera como estudiante. Durante todo este tiempo aprendí muchas cosas y viví experiencias increíbles que nunca voy a olvidar. El día de hoy entrego este trabajo con todas las ganas de seguir adelante y de superarme cada día más, de continuar con mi proyecto de vida, sin olvidarme de agradecer a todas esas personas que estuvieron a mi lado en cada paso que di apoyándome y animándome para poder llegar a este momento tan importante de mi formación profesional. Espero poder manifestarle de alguna manera a cada uno la gratitud que siento por brindarme su ayuda.

Primeramente y sobre todas las cosas, agradezco a Jehová Dios por darme la vida, salud y el amor de mi familia todos los días, lo que me ayudó a terminar esta fase de mi vida.

Agradezco a mi madre, por ser esa mujer en mi vida que siempre me animó a superarme y a ser como ella, una profesionista independiente y capaz de salir adelante ante cualquier situación, por enseñarme el significado de la entrega, por brindarme su apoyo durante toda mi carrera sin importar las locuras que hiciera y lo rebelde que fuera porque ella sabía que eso me hacía feliz, por cuidar de mi hija cuando lo necesité para terminar este trabajo, y por amarme sin reservas e incondicionalmente y enseñarme lo que conlleva ser madre. Eres mi ejemplo de vida.

Agradezco a mi padre, que me ayudó y me preparó para ser una mejor persona cada día, por enseñarme valentía y confianza en mí misma, que no importa que sea lo que pase en mi vida, tengo la capacidad de salir adelante y continuar con mis proyectos, porque me enseñó la confianza y la fe en Dios siempre. Y aunque no soy buena para las muestras de afecto, te amo papá.

A mi pequeña Romina, porque es el angelito que llegó a mi vida hace unos años y gracias a ella tengo la decisión de superarme, de salir adelante siempre juntas, de no dejarme vencer por nada ni por nadie, a no rendirme porque por ahí hay una nenita traviesa que me mira como un ejemplo. Quiero que recuerdes que Eres y siempre serás El Amor de mi Vida, mi hija.

A mi asesor Guillermo, porque siempre me tuviste la paciencia y la dedicación para que yo pudiera terminar este proyecto a pesar de tus ocupaciones diarias, gracias infinitas por tus consejos, tu asesoría y tus conocimientos, te aprecio mucho.

A la profesora Maru, usted siempre ha sido una maestra de excelencia, una súper maestra, que me apoyó y me animó siempre a terminar mi proyecto de tesis que ya había iniciado, porque siempre tuvo tiempo para mí y para sus alumnos. Usted es un increíble ser humano.

Al profe Migue, que me resolvió cualquier duda sin importar lo obvia que fuera, por darme consejos para mi titulación y la tanta asesoría académica, por dedicarme su tiempo a pesar de tanto trabajo que tuviera, siempre fuiste un buen maestro y cuando necesite tu ayuda SIEMPRE me la brindaste, sigue siendo una gran persona como lo eres.

Querén A. Jiménez López

Contenido

1. Introducción.....	7
2. Justificación.....	10
3. Objetivos.....	12
3.1. General.....	12
3.2. Particulares.....	12
4. Marco Teórico.....	13
4.1. Farmacovigilancia.....	13
4.2. Farmacovigilancia en oncología.....	13
4.3. Medicamentos antineoplásicos.....	14
4.4. Tipos de tratamiento contra el cáncer.....	15
4.4.1. Cirugía.....	16
4.4.2. Radioterapia.....	16
4.4.3. Quimioterapia.....	17
4.4.4. Terapia dirigida molecularmente. Hormonoterapia.....	17
4.4.5. Inmunoterapia.....	18
4.5. Inmunidad y el cáncer.....	18
4.5.1. Anticuerpos monoclonales para inhibir el punto de control inmunológico.....	19
4.5.2. Ipilimumab.....	21
4.5.3. Pembrolizumab.....	24
4.5.4. Nivolumab.....	28
4.5.5. Aprobación por la FDA para Ipilimumab, Nivolumab y Pembrolizumab.....	32
4.5.6. PD-L1 como biomarcador para el uso de Inmunoterapia.....	36
4.5.7. Efectos adversos de la inmunoterapia.....	40
4.6. Farmacia clínica y atención farmacéutica.....	68
4.7. Seguimiento farmacoterapéutico.....	72
4.8. La participación del farmacéutico en el cuidado del paciente oncológico.....	73
4.8.1. Educación sanitaria en oncología.....	75
4.8.2. Actuación farmacéutica en oncología.....	76
5. Resultados.....	80
5.1. Cambios en la respuesta de los análisis de laboratorio.....	86
6. Discusión.....	89
7. Conclusiones.....	94
8. Referencias.....	96

Índice de tablas.

Tabla 1. Indicación, dosis y periodicidad de Ipilimumab sólo o combinado con otros anticuerpos. (Bristol-Myers Squibb Pharma, 2018)	22
Tabla 2. Dosis recomendada y tiempo de perfusión para la administración intravenosa de Ipilimumab en combinación con Nivolumab. (Bristol-Myers Squibb Pharma, 2018)	23
Tabla 3. Indicaciones de Pembrolizumab en monoterapia y en tratamiento combinado. (MSD, 2018)	25
Tabla 4. Indicaciones de Nivolumab en monoterapia y en tratamiento combinado. (Bristol-Myers Squibb, 8/2018).....	29
Tabla 5. Efectos adversos producidos por Ipilimumab, Pembrolizumab y Nivolumab.....	41
Tabla 6. Cuadro comparativo de reacciones adversas entre la quimioterapia clásica (Garrell, 2015) y la inmunoterapia (S. Cousin, 2017), (Bustos, 2018).....	44
Tabla 7. Recomendaciones sobre los efectos adversos de la inmunoterapia (Pharmacy Times, 2018).	48
Tabla 8. Manejo de eventos adversos relacionados con la inmunoterapia. (Brahmer, Lachetti, & Schneider, 2018)	49
Tabla 9. Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación. Elaborada por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (Universidad de Granada) y Grupo de Investigación en Farmacología (Universidad de Granada, 2007)	70
Tabla 10. Características de la situación clínica del paciente apto para recibir inmunoterapia (Ipilimumab, Pembrolizumab y Nivolumab) de acuerdo al Diagnóstico y el estadio de la enfermedad.	81
Tabla 11. Ipilimumab (Yervoy) 5 mg/mL en pacientes mayores a 12 años (Bristol-Myers Squibb Pharma), (Bristol-Myers Squibb, 2018).....	84
Tabla 12. Pembrolizumab (Keytruda) 25 mg/mL en pacientes adultos.	84
Tabla 13. Nivolumab (Opdivo) 10 mg/mL en pacientes adultos. (Bristol-Myers Squibb, 8/2018), (European Medicines Agency, 2017).....	85
Tabla 14. Cambios más comunes en la respuesta a los análisis de las pruebas de laboratorio en uso de inmunoterapia. (European Medicines Agency, 2017).....	86

Índice de ilustraciones.

Ilustración 1. Especificidad de fase de los fármacos citotóxicos (Ciencia, 2018).....	15
Ilustración 2. William B. Coley (Cancer Research Institute, 2018, en línea.)	18
Ilustración 3. Mecanismo de acción de los inhibidores del punto de control inmunológico (Meng X., 2015).	21

1. Introducción

El cáncer es una de las causas principales de muerte alrededor del mundo. En 2012, hubo 14 millones de casos nuevos y 8.2 millones de muertes relacionadas con el cáncer (Instituto Nacional del Cáncer, 2017) y las estadísticas aumentan año con año, de acuerdo con la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los 5 principales tipos de cáncer que afectan a la población mexicana son Cáncer de mama (con incidencia de 20444 casos en mujeres), cérvico uterino (13960 casos en mujeres), próstata (14016 casos en hombres), colorrectal (4656 casos en hombres y 3994 casos en mujeres) y de estómago (4103 casos en hombres y 3574 casos en mujeres). Sin embargo y a pesar de ello, se trata de una enfermedad crónica evitable, curable en un elevado número de los casos (Senra, 2002). Un ejemplo de lo anterior lo demostró la Sociedad Americana en Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés), quien en el 2017, gracias a la compresión de las bases moleculares del cáncer, realizó un gran avance en esta área que se ha expandido colectivamente: La inmunoterapia (Burstein & Krilov, 2017).

Gracias a décadas de investigación de ciencia en numerosos campos, sin el conocimiento mecánico básico en biología molecular, virología, inmunología, biología celular y biología estructural, los avances clínicos en la inmunoterapia del cáncer nunca se hubieran realizado. También hay que tener en cuenta la larga historia de esfuerzos para utilizar la potencia del sistema inmunológico como una modalidad terapéutica para el cáncer, como por ejemplo, las primeras observaciones de William Coley, un cirujano que correlacionó la aparición de la infección postoperatoria con mejores resultados clínicos en pacientes con cáncer.

La liberación de reguladores negativos de la activación inmunitaria (puntos de control inmunitarios) que limitan las respuestas antitumorales ha dado lugar a tasas sin precedentes de respuestas tumorales de larga duración en pacientes con una variedad de cánceres. Esto se puede lograr mediante anticuerpos que bloquean la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) o la vía de muerte celular programada 1 (PD-1), ya sea sola o en combinación. La premisa principal para inducir una respuesta inmune es la preexistencia de células T antitumorales que estaban limitadas por puntos de control inmunitarios específicos. (Ribas, 2018)

Inicialmente, dos anticuerpos bloqueadores de CTLA-4 completamente humanos (ipilimumab y tremelimumab) ingresaron a ensayos clínicos en pacientes con cáncer avanzado en 2000. Rápidamente se hizo evidente que podían producirse regresiones tumorales duraderas, aunque eran relativamente poco frecuentes y estaban acompañadas por un conjunto de toxicidades relacionadas con el mecanismo, dando como resultado la inflamación específica del tejido.

En el caso del PD-1 es un regulador negativo de las respuestas inmunes preexistentes, que se vuelve relevante para el cáncer porque su bloqueo produce una estimulación preferencial de las células T antitumorales. La expresión de PD-L1 inducida por la inflamación en el microentorno del tumor da como resultado el agotamiento de las células T mediado por PD-1, inhibiendo la respuesta de las células T citotóxicas antitumorales.

Se llegó a la teoría de que si estos "frenos" moleculares podrían bloquearse transitoriamente con un anticuerpo, entonces esto podría permitir que el repertorio de células T proliferara y se activara a un punto más alto que la fisiología normal permitiría.

La inmunoterapia ha resultado ser, en gran medida, una terapia efectiva contra el cáncer ya que ha logrado un aumento significativo en la supervivencia de los pacientes con dicha enfermedad, para los cuales las terapias convencionales han fallado, estos éxitos sugieren que la inmunoterapia activa representa un camino para obtener una respuesta satisfactoria y duradera en pacientes con cáncer. La inmunoterapia ejerce su acción antitumoral estimulando la respuesta inmunológica de los pacientes frente al cáncer, a diferencia de los tratamientos clásicos. Esto implica una serie de ventajas y características de esta novedosa estrategia. Su principal ventaja es su capacidad de controlar el tumor durante periodos muy largos de tiempo en un determinado porcentaje de pacientes, que varía según el tipo de cáncer. En algunos pacientes con tumores que antes se consideraban incurables, en este momento se están consiguiendo supervivencias muy prolongadas, incluso de años, otra ventaja tiene que ver con su toxicidad, ya que suele ser menor que la de los tratamientos convencionales, como la quimioterapia. No obstante, entre un 5- 15% de los pacientes pueden desarrollar toxicidades relevantes, que suelen deberse a la activación del sistema inmunológico contra el propio organismo del paciente.

El éxito que esta terapia ha tenido en los pacientes ha provocado que se utilice con más frecuencia, un ejemplo de ello es que antes la inmunoterapia se limitaba a pacientes en los que había fracasado el tratamiento convencional, habitualmente con quimioterapia, pero actualmente en pacientes con algunos tipos de tumores, como el melanoma o algunos cánceres de pulmón, ya se considera el tratamiento de primera elección (Sociedad Española de Oncología Médica, 2018), el presente trabajo tiene como finalidad proporcionar una sistematización de elementos teóricos al farmacéutico, sobre los factores a analizar para determinar si un paciente con cáncer es candidato a inmunoterapia.

2. Justificación

Las células cancerígenas presentan características diferentes que son reconocidas por el sistema inmunitario que de forma natural tiende a destruirlas, sin embargo, el cáncer desarrolla recursos para evitar ser reconocido por el sistema inmunitario de forma que en algunos casos finalmente consigue escapar al control y desarrollarse evitando la respuesta inmunitaria. La inmunoterapia se basa en la idea de que el sistema inmune de un paciente puede ser estimulado o mejorado para atacar a los tumores malignos (Granados M. A., 2016).

El primer caso de inmunoterapia fue en 1891, cuando William B. Coley, inyectó organismos estreptocócicos en un paciente con cáncer inoperable. Esto, debido a un análisis anterior de casos positivos de pacientes con cáncer que habían manifestado infecciones y cuya enfermedad había desaparecido, lo llevó a la conclusión de que la infección que producía tendría el efecto secundario de reducir el tumor maligno. Durante los siguientes cuarenta años, como jefe del Servicio de Tumores de Hueso en el Memorial Hospital de Nueva York, Coley inyectó a más de 1000 pacientes de cáncer con bacterias o productos bacterianos. Estos productos se conocieron como las toxinas de Coley. Él y otros médicos que los utilizaron informaron excelentes resultados, especialmente en sarcomas de huesos y tejidos blandos. A pesar de los buenos resultados reportados, las Toxinas de Coley fueron objeto de muchas críticas debido a la no credibilidad de los demás médicos. Esto, junto con el desarrollo de la radioterapia y la quimioterapia, hizo que las toxinas de Coley desaparecieran gradualmente de su uso. Sin embargo, la ciencia moderna de la inmunología ha demostrado que los principios de Coley eran correctos y que algunos cánceres son sensibles a un sistema inmunológico mejorado. (Cann H., 2004). De esta manera y gracias a la investigación se están desarrollando fármacos dirigidos a esos mecanismos que permiten al sistema inmunitario

combatir el tumor. La forma en la que la inmunooncología aborda el tratamiento del cáncer proporciona ventajas a diferencia de la quimioterapia convencional, como la especificidad, que hará que el tratamiento sólo actúe sobre las células tumorales sin dañar a las sanas, o la memoria inmunológica, ya que una vez estimulado el sistema inmunitario será capaz de volver a activarse en posteriores ocasiones reconociendo y luchando contra el tumor, generando por lo tanto largos supervivientes (ONCOVIDA, 2017). Sin embargo, debido al éxito de las terapias inmunológicas contra el cáncer, cada vez se han hecho más notables los efectos adversos que estas generan y la importancia del farmacéutico en éste ámbito con la finalidad de mejorar la calidad de vida del paciente oncológico durante su tratamiento. En el presente trabajo se realiza una recopilación bibliográfica para ofrecer al profesional farmacéutico información útil para brindar seguridad en todo el proceso de medicación y enfatizar la importancia de la farmacovigilancia y del seguimiento farmacoterapéutico.

3. Objetivos

3.1. General

Desarrollar el tema inmunooncológico, mediante una revisión biblio-hemerografica de 3 tipos de medicamentos para el cáncer con efecto inmunológico (Ipilimumab, Pembrolizumab y Nivolumab), y así ofrecer al profesional farmacéutico las herramientas necesarias para brindar seguridad en el proceso de medicación a los pacientes con cáncer.

3.2. Particulares

- ✓ Enfatizar el mecanismo de acción de los fármacos contra el cáncer con efecto inmunológico mediante la consulta de referencias bibliográficas para diferenciarla de la quimioterapia convencional.
- ✓ Identificar los tipos de reacciones adversas y los grados de las mismas que generan las inmunoterapias en el organismo del paciente, haciendo uso de tablas para así revisar el manejo farmacológico de dichas toxicidades.
- ✓ Investigar las interacciones farmacológicas de los medicamentos con efecto inmunooncológico para brindar al farmacéutico información útil para dicho tema.
- ✓ Proponer las características de la situación clínica del paciente con base en la investigación, para saber si es apto a recibir inmunoterapia.
- ✓ Realizar un proceso de validación adecuado en pacientes con cáncer, mediante la elaboración de un algoritmo de decisión para ayudar al uso seguro de medicamentos con efecto inmunooncológico.

4. Marco Teórico

4.1. Farmacovigilancia.

La OMS define la Farmacovigilancia como “una ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos o cualquier otro posible problema relacionado con medicamentos”. (Sociedad Mexicana de Oncología, 2015)

4.2. Farmacovigilancia en oncología.

Los medicamentos antineoplásicos, son medicamentos novedosos puesto que, de acuerdo con la Sociedad Mexicana de Oncología (2015), el cáncer es uno de los campos de la medicina con mayor actividad de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos; tal es el caso de los medicamentos contra el cáncer con efecto inmunológico.

Si bien las inmunoterapias a veces se consideran no tóxicas o mínimamente tóxicas comparadas con otros tratamientos como la quimioterapia, hay que reconocer que pueden ser excepcionalmente bien tolerados, pero también se pueden asociar con una constelación distinta de efectos secundarios potencialmente inmunes que van desde triviales hasta graves y potencialmente mortales.

La gestión de los pacientes con inhibidores del punto de control inmunitario implica una educación continua que aborda cómo funcionan estos agentes, sus efectos secundarios y las estrategias de gestión del paciente y atención de enfermería. La educación del paciente debe incluir una discusión sobre la activación inmune y cómo las respuestas a la inmunoterapia difieren de las de la quimioterapia. Los efectos secundarios tienden a caracterizarse por inflamación y requieren vigilancia al observar e informar a los proveedores para facilitar una intervención oportuna (Dine, 2017), es por ello que se deben tomar medidas que permitan monitorizar de manera continua la

seguridad de los medicamentos como parte de la normatividad de registro sanitario (en este caso de acuerdo a la **NOM-220-SSA1-2016**).

4.3. Medicamentos antineoplásicos.

Los antineoplásicos son medicamentos que pueden inhibir el crecimiento desordenado de las células, alteran la división celular y destruyen las células que se multiplican rápidamente. Incluyen una serie de sustancias químicas o biológicas, que se utilizan para el tratamiento de enfermedades neoplásicas (Martínez, García, & Hernández, 2002).

Estos medicamentos se clasifican por su mecanismo de acción en:

- Antimetabolitos. Análogos estructurales de metabolitos celulares que actúan en la fase S del ciclo celular, interfieren con la síntesis de bases nitrogenadas del ADN y ARN por bloqueo enzimático.
- Antibióticos. Intercalación en el ADN, producción de radicales libres y rotura de ADN, lo que inhibe su duplicación.
- Agentes alquilantes. Alteran las proteínas y bloquean la función del ADN, mediante la formación de agentes alquilantes.
- Complejos de platino. Inhiben la replicación y transcripción.
- Fijadores de la tubulina. Se encargan de detener la mitosis en la metafase
- Inhibidores de la topoisomerasa. Inhiben la formación de las enzimas que controlan la estructura del ADN durante la replicación y transcripción (Topoisomerasas)
- Anticuerpos monoclonales. Anticuerpos que se unen a los receptores de CTLA-4 o PDL-1 para que las células T destruyan a las células cancerígenas.

- Modificadores de la respuesta biológica. Modifican las interacciones entre el tumor y el organismo en que se aloja. (Martínez, García, & Hernández, 2002)

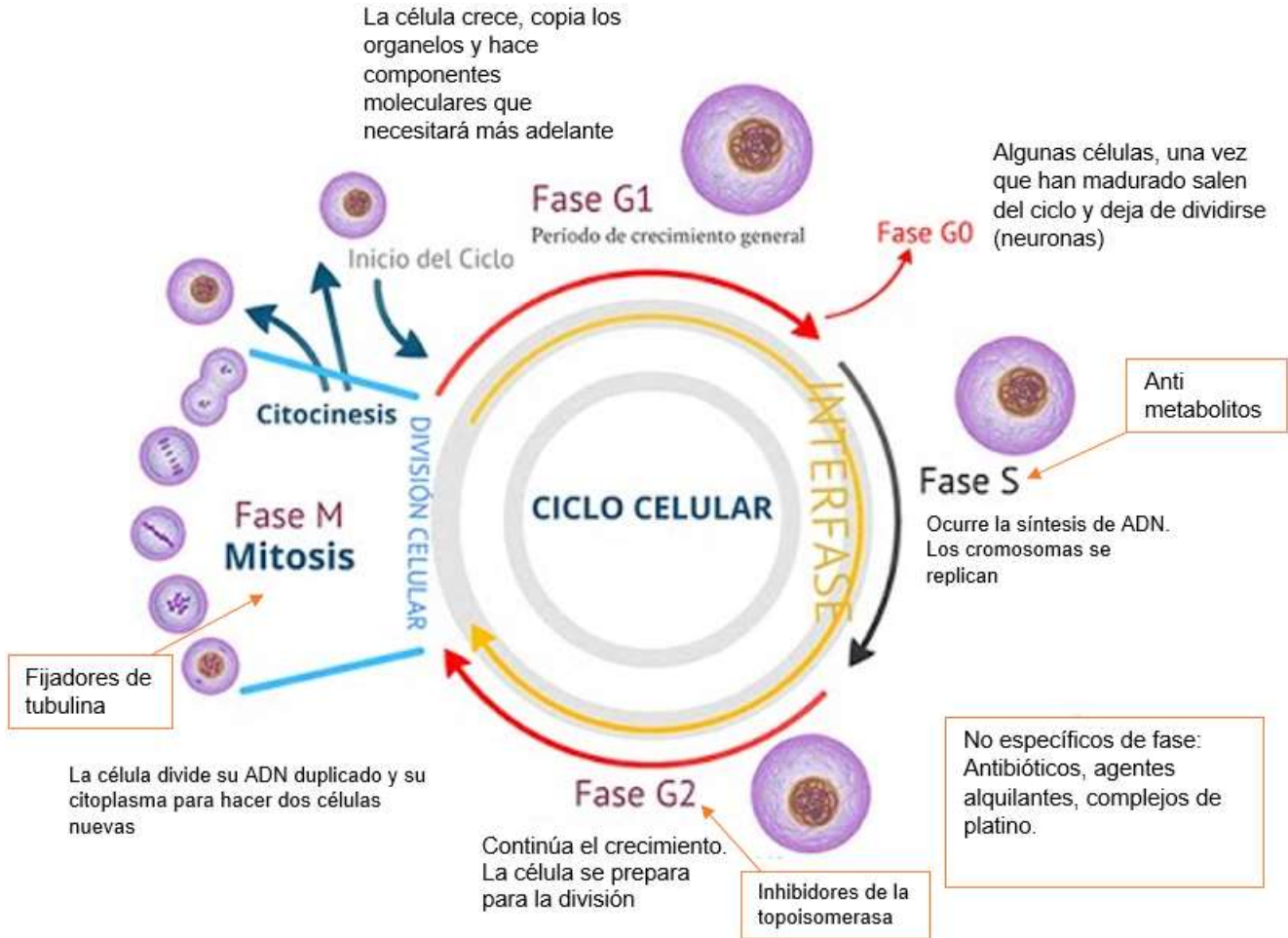


Ilustración 1. Especificidad de fase de los fármacos citotóxicos (Ciencia, 2018)

4.4. Tipos de tratamiento contra el cáncer

Actualmente existen diferentes tipos de tratamientos para combatir el cáncer, el primero, que fue la cirugía, se mantuvo por muchos años siendo el único tratamiento para combatir el cáncer, hasta que en 1896, se descubrió que la radioterapia podía ser usada como tratamiento contra el cáncer. Los cimientos del tercer descubrimiento eficaz para el cáncer, la quimioterapia citotóxica, se establecieron a principios de la década de 1940 cuando se exploró un derivado de la mostaza

nitrogenada como tratamiento para el linfoma, por último a fines de la década de 1990, se introdujeron las primeras terapias dirigidas molecularmente, lo que llevó al cuarto descubrimiento, la terapia dirigida molecularmente, que continúa creciendo. Del mismo modo, a finales de la década de 1990 se sentaron las bases para el quinto descubrimiento del tratamiento, la inmunoterapia (AACR, 2018).

4.4.1. Cirugía

Se usa cuando el cáncer no se ha propagado a otras áreas, es decir se encuentra localizado o encapsulado en una zona en específico, de esta manera se puede extirpar junto con cualquier tejido alrededor que pudiera contener células cancerosas (American Cancer Society, 2015). La cirugía es el tratamiento más eficaz en las neoplasias sólidas.

La cirugía es el tratamiento primario para el cáncer de mama, esófago, tiroides, estomago, hígado, páncreas, colon, recto, piel, melanoma y sarcomas entre muchos otros. Permite estudiar la pieza quirúrgica, una vez extraída y obtener información pronóstica, que suele traducirse en una indicación de tratamiento complementario. (Garcia G., 2013)

4.4.2. Radioterapia

Las radiaciones son flujos de partículas en movimiento rápido de naturaleza y energía cinética variable. Se producen por fenómenos naturales o artificiales. La radiación ionizante, tiene energía suficiente para disociar moléculas como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. La radioterapia se usa principalmente para tratar cánceres localizados (American Cancer Society, 2015). Existen diferentes tipos de radioterapia dependiendo del efecto terapéutico que se desea, como son radioterapia radical (modalidad única de tratamiento), posoperatoria (mejora el control local y se elimina la enfermedad microscópica residual), preoperatoria (para tumores de rápido crecimiento

o con posibilidad de resección limitada) y paliativa (alivio de síntomas en enfermedades incurables). (Maldonado F., 2013)

4.4.3. Quimioterapia.

La quimioterapia consiste en tratar el cáncer con medicamentos de acción fuerte que por lo general se inyectan a través de una vena o se administran oralmente. En la mayoría de los casos se emplea más de un medicamento de quimioterapia. A diferencia de la radioterapia o la cirugía, los medicamentos quimioterapéuticos pueden tratar el cáncer que se ha propagado, ya que viajan por todo el torrente sanguíneo (American Cancer Society, 2015). Puede utilizarse como: tratamiento de inducción (terapéutica citotóxica dada como tratamiento inicial a pacientes con cáncer avanzado e irresecable, en quienes no hay expectativas de tratamiento local exitoso), tratamiento neoadyuvante (tratamiento inicial en pacientes con cáncer localmente avanzado que resulta resecable), tratamiento adyuvante (se usa después de que el tumor primario ha sido controlado con cirugía o radioterapia) y tratamiento paliativo (destinada a aliviar las manifestaciones de la enfermedad incurable o prolongar la supervivencia cuando la curación no es posible). (Aguilar J., 2013)

4.4.4. Terapia dirigida molecularmente. Hormonoterapia.

La hormonoterapia o tratamiento del cáncer con hormonas es una terapia más dentro del arsenal disponible en el tratamiento de algunos tumores como el cáncer de mama y el de próstata. Tanto la mama como la próstata crecen y se desarrollan a lo largo de la vida debido a la influencia que tienen las hormonas sexuales sobre ellas (estrógenos y testosterona, respectivamente). En este caso, el tratamiento hormonal actúa alterando la producción o impidiendo la acción de los

estrógenos o de la testosterona sobre los órganos. Su objetivo es eliminar o reducir el tumor mejorando la supervivencia y la calidad de vida del paciente (Celano C., 2017)

4.4.5. Inmunoterapia.

La inmunoterapia ayuda a estimular de varias maneras para incentivar la respuesta inmune del cuerpo al cáncer, con poco o ningún efecto sobre los tejidos sanos. (Celano C., 2017)

4.5. Inmunidad y el cáncer.

La inmunoterapia se basa en la idea de que el sistema inmune de un paciente puede ser estimulado o mejorado para atacar a los tumores malignos. El primer estudio sistemático de inmunoterapia para el tratamiento de tumores malignos se inició en 1891 por William B. Coley (1862-1936), cirujano de sarcoma óseo, quien inyectó organismos estreptocócicos en un paciente con cáncer para causar erisipela (enfermedad infecciosa que afecta la piel y el tejido subcutáneo) y estimular el sistema inmune. El tumor del paciente desapareció, presumiblemente porque fue atacado por el sistema inmune. Este experimento comenzó el estudio de toda la vida de Coley sobre la



Ilustración 2. William B. Coley (Cancer Research Institute, 2018, en línea.)

inmunoterapia. Durante los siguientes 40 años, trató a cientos de pacientes con sarcomas de huesos y tejidos blandos inoperables mediante inmunoterapia. Su trabajo fue ampliamente publicitado y discutido. Estaba en el lugar ideal para llevar a cabo su trabajo como Jefe de la Unidad de sarcoma óseo en el Memorial Hospital de Nueva York, el primer hospital de cáncer de Estados Unidos, y su trabajo

fue apoyado por la primera beca de investigación del cáncer. Las intuiciones de William Coley

eran correctas: la estimulación del sistema inmunitario puede ser efectiva en el tratamiento del cáncer. Era un modelo del clínico-científico, que trataba pacientes y usaba su práctica para iniciar investigaciones y construir teorías. Pero él era un hombre antes de su tiempo, y se encontró con severas críticas (McCarthy, 2006). A pesar de estas críticas, Coley mantuvo sus ideas, y hoy estamos seguros de que nuestro organismo es capaz de eliminar el cáncer por sí solo, sin embargo, se ha comprobado que, además de la presentación de antígenos por las células dendríticas, otras señales estimuladoras son precisas para activar las células T citotóxicas y se han identificado vías que bloquean dichas señales, promoviendo así el crecimiento del tumor.

El sistema inmunológico interactúa con el tumor en 3 fases: 1) eliminación de las células neoplásicas recientemente desarrolladas por parte de mecanismos inmunes innatos y adaptativos; 2) algunas células capaces de evadir ese ataque inmune pueden entrar en estado durmiente; y 3) finalmente, tales células pueden escapar al control inmune y proliferar, conduciendo a la enfermedad clínicamente aparente, rasgo que se considera hoy característico de las células cancerosas. Lo que quiere decir que el tumor es capaz de evadir nuestro sistema inmune, haciendo uso de ciertos puntos de control inmune como lo son los receptores de PD-1 y CTLA-4 (Sánchez de Cos, 2017). Se ha demostrado que las células cancerosas secretan proteínas que impiden el procesamiento y presentación de antígeno. Con el mismo fin, las células tumorales disminuyen su expresión de moléculas de complejo principal de histocompatibilidad tipo I para evitar ser reconocidas por las células citotóxicas y ser eliminadas (Granados, Arrieta, & Hinojosa, 2016).

4.5.1. Anticuerpos monoclonales para inhibir el punto de control inmunológico.

Como se mencionó anteriormente, las células precancerosas se adaptan y evolucionan de forma gradual para burlar la vigilancia inmunológica. En el caso de los anticuerpos monoclonales

administrados para el tratamiento del cáncer, pueden inhibir CTLA-4 (una molécula que se encuentra en la superficie de los linfocitos T para regularlos, controlando el sistema inmunitario), o bien PDL-1/PDL-2 (proteína que se encuentra en las células T que ayuda a controlar las respuestas inmunitarias del cuerpo inhibiendo a los linfocitos T).

Cuando los receptores de los linfocitos T reconocen los antígenos de superficie que identifican a una célula como cancerosa, éstos se activan para eliminarla. Pero cuando una célula T es activada, también es necesaria una señal de “alto” que asegure que no se producirá una sobre activación. Una de las vías por las que se regula esta activación de los linfocitos T es mediante receptores de inhibición como el PD-1 y el CTLA-4, presentes en la superficie de las células T. Tras la activación, los linfocitos T aumentan la expresión del receptor PD-1 o CTLA-4 que les permitirá recibir la señal de desactivado, que normalmente se expresan en la superficie de células dendríticas (célula que estimula las respuestas inmunitarias) y macrófagos, y que provocará la reducción de la producción de citoquinas y la supresión de la proliferación de las células T.

Cuando CTLA-4 se une a otra proteína llamada B7, o bien cuando el PD-1 se une a otra proteína llamada PD-L1, ayudan a evitar que las células T destruyan las células cancerosas debido a la respuesta que genera la unión a sus receptores inhibiendo la liberación de linfocitos T. Es por eso que los inhibidores de la CTLA-4 o PD-L1 actúan bloqueando estas proteínas para que se suelten los "frenos" del sistema inmunitario y aumente la capacidad de las células T de destruir células cancerosas (Instituto Nacional del Cáncer, 2017).

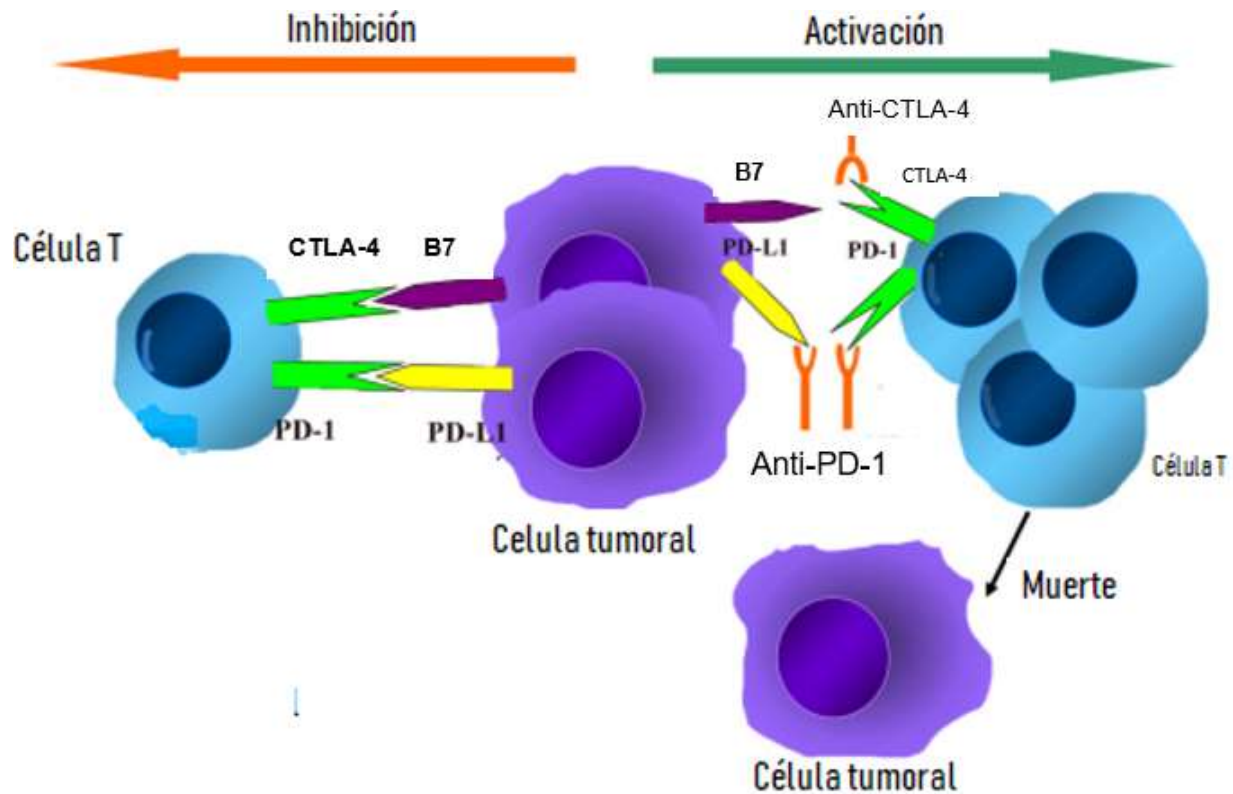


Ilustración 3. Mecanismo de acción de los inhibidores del punto de control inmunológico (Meng X., 2015).

4.5.2. Ipilimumab.

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4 completamente humano, producido mediante tecnología de ADN recombinante (IgG-1k). Fue el primer inhibidor de los puntos de control inmunológico que demostró su eficacia en el melanoma avanzado y fue aprobado en 2011 por la FDA (Food and Drug Administration) y por la EMA (European Medicines Agency) para el tratamiento de melanoma metastásico dada su capacidad para prolongar la supervivencia en estos pacientes en comparación con otras terapias (Iglesias, 2017). Bloquea específicamente la señal inhibitoria del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) sobre sus ligandos CD80/CD86. El CTLA-4 es un regulador negativo de la activación de los linfocitos T. El ipilimumab potencia la

activación y proliferación de los linfocitos T, así como la infiltración de los linfocitos en los tumores, lo que lleva a la muerte de las células tumorales. El mecanismo de acción de ipilimumab es indirecto, potenciando la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T (Hospital Reina Sofía Córdoba, 2012). Está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

4.5.2.1. Posología, indicaciones y pautas.

El régimen de inducción recomendado es de 3 mg/kg, administrados por vía intravenosa a lo largo de un período de 90 minutos cada 3 semanas, con un total de 4 dosis. Se deben evaluar las pruebas de función hepática y pruebas de función tiroidea a nivel basal y antes de cada dosis. Además, durante el tratamiento se debe evaluar cualquier signo o síntoma que pueda corresponder a acontecimientos adversos relacionados con el sistema inmunitario, como diarrea y colitis.

Tabla 1. Indicación, dosis y periodicidad de Ipilimumab sólo o combinado con otros anticuerpos. (Bristol-Myers Squibb Pharma, 2018)

	INDICACIÓN	DOSIS	VIA DE ADMIN.	PERIODICIDAD
SÓLO	Melanoma metastásico o no extirpable	3 mg/kg	Intravenosa	Durante 90 min cada 3 semanas, hasta un total de 4 dosis

	INDICACIÓN	DOSIS	VÍA DE ADMIN.	PERIODICIDAD
COMBINADO	Pacientes estables con Melanoma y progresión de la enfermedad.	3mg/kg de Ipilimumab + 1 mg/kg de Nivolumab y	Intravenosa	Durante 30 min cada 3 semanas por las primeras 4 dosis
	Cáncer de células renales y de colon.	1mg/kg de Ipilimumab + 3 mg/kg de Nivolumab, respectivamente		

En combinación, la dosis recomendada de ipilimumab es de 3 mg / kg con 1 mg / kg de Nivolumab y se administra por vía intravenosa cada 3 semanas durante las primeras 4 dosis. A partir de entonces, sigue la segunda fase, después de 3 semanas de la última dosis en combinación, en la que se administra Nivolumab en monoterapia por vía intravenosa de 240 mg cada 2 semanas, o en una dosis de 480 mg cada 4 semanas, después de 6 semanas pasadas de la terapia combinada.

Tabla 2. Dosis recomendada y tiempo de perfusión para la administración intravenosa de Ipilimumab en combinación con Nivolumab. (Bristol-Myers Squibb Pharma, 2018)

	Dosificación de terapia combinada cada 3 semanas durante 4 ciclos.	Fase de monoterapia
Nivolumab	1 mg/kg durante 30 min.	250 mg cada 2 semanas durante 30 min o 480 mg cada 4 semanas durante 60 min.
Ipilimumab	3 mg/kg durante 90 min.	-----

4.5.2.2. Interacciones Farmacológicas (IF).

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con ipilimumab. Sin embargo, dado que los anticoagulantes aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal y esta es una reacción adversa de ipilimumab se consideran contraindicados o con un tratamiento bien monitorizado.

4.5.2.3. Farmacocinética.

De acuerdo con un análisis farmacocinético de la población, se obtuvieron los siguientes parámetros para ipilimumab: semivida terminal de 15.4 días (34.4%); eliminación sistémica de 16.8 ml/h (38.1%); y volumen de distribución en el estado estacionario de 7.47 l (10.1%). La media (porcentaje del coeficiente de variación) de $C_{mín}$ (Concentración mínima) de ipilimumab alcanzado en el estado estacionario con un régimen de inducción de 3 mg/kg fue de 19.4 µg/ml. La eliminación aumentó con el aumento del peso corporal y la LDH (Lactato Deshidrogenasa) en nivel basal. (European Medicines Agency, 2017)

4.5.3. Pembrolizumab.

Anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG4-k (Iglesias, 2017), que se une al receptor de la muerte programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es expresado en las células T activadas durante la fase efectora en tejidos periféricos. La unión de PD-1 a sus ligandos PD-L1 (B7-H1) y PD-L2 (B7-DC) que se expresan en las células tumorales y macrófagos tisulares provoca una inhibición de la activación de los linfocitos T que facilita la tolerancia inmunológica, evitando el rechazo tumoral por el sistema inmune (Iglesias, 2017). Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las

células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral. Está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos, cáncer de pulmón no micocítico localmente avanzado o metastásico, linfoma de Hodgkin o carcinoma urotelial con previo tratamiento de platino (VADEMECUM, 2017).

4.5.3.1. Posología, indicaciones y pautas.

La dosis recomendada es de 2 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes deben recibir el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Tabla 3.Indicaciones de Pembrolizumab en monoterapia y en tratamiento combinado. (MSD, 2018)

	Indicaciones	Dosis	Vía de administración	Periodicidad
Melanoma	Melanoma no resecable o metastásico.	200 mg durante 30 min; en pacientes pediátricos: 2 mg/kg hasta un máx. de 200 mg	Intravenosa	Cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad.

CA de pulmón de células no pequeñas	Con Pemetrexed y platino es tratamiento de primera línea para CPCNP ¹ no escamoso metastásico ² Agente único para pacientes con CPCNP con una alta expresión de PD-L1 o con progresión de la enfermedad	200 mg durante 30 min	Intravenosa	Cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad. Cada 3 semanas durante 4 ciclos; cada 3 semanas durante 2 años. (Borghaei, Langer, & et.al., 2018)
		Pemetrexed 500 mg/m ² durante 10 min mas carboplatino; Pembrolizumab 200 mg ³ (Borghaei, Langer, & et.al., 2018)	Intravenosa	
Linfoma de Hodgkin	Linfoma refractario o que han recaído después de 3 o más líneas y terapias anteriores.	200 mg durante 30 min	Intravenosa	Cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta 24 meses en pacientes sin progresión
CA de células escamosas de cabeza y cuello	Recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad en o después de la quimioterapia con platino	200 mg durante 30 min	Intravenosa	Cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta 24 meses en pacientes sin progresión
Linfoma no Hodgkin de células B	Pacientes adultos y pediátricos con cáncer refractario ⁴ o que han recaído después de 2 o más líneas previas de terapia.	200 mg durante 30 min; en pacientes pediátricos: 2 mg/kg hasta un máx. de 200 mg	Intravenosa	Cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta 24 meses en pacientes sin progresión

¹ Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

² Sin aberraciones de tumores genómicos con EGFR (proteína o receptor que se une al factor de crecimiento epidérmico y hace que las células se multipliquen) o ALK (Cinasa de linfoma anaplásico)

³ Cuando se administre en combinación con quimioterapia, pembrolizumab debe ser administrado antes que la quimioterapia cuando se administren el mismo día.

⁴ Cáncer que no responde al tratamiento con platino.

Carcinoma urotelial	Carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado, que expresan PD-L1 o que no son elegibles para terapia que contenga platino. Con progresión de la enfermedad con quimioterapia.	200 mg durante 30 min	Intravenosa	Cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta 24 meses en pacientes sin progresión
Inestabilidad de microsatélites (cáncer colorectal)	Tumores no resecables o metastásicos que no responden a otros tratamientos satisfactoriamente; que han progresado después del tratamiento con fluoropirimidina, oxaliplatino o irinotecan.	200 mg durante 30 min; en pediátricos: 2 mg/kg hasta un máx. de 200 mg	Intravenosa	Cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta 24 meses en pacientes sin progresión
CA gástrico	Adenocarcinoma de unión gástrica o gastroesofágica localmente avanzado o metastásico recurrente que expresan PD-L1	200 mg durante 30 min	Intravenosa	Cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta 24 meses en pacientes sin progresión
CA cervicouterino	Cáncer cervical recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad cuyos tumores expresan PD-L1	200 mg durante 30 min	Intravenosa	Cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta 24 meses en pacientes sin progresión

4.5.3.2. Interacciones Farmacológicas.

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con pembrolizumab.

4.5.3.3. Farmacocinética.

Pembrolizumab se administra por vía intravenosa y, por lo tanto, tiene una biodisponibilidad inmediata y completa. De forma coherente con una distribución extravascular limitada, el volumen de distribución de pembrolizumab en el estado estacionario es pequeño. Como se esperaba de un anticuerpo, pembrolizumab no se une a las proteínas plasmáticas de una forma específica. Pembrolizumab se cataboliza mediante vías inespecíficas; el metabolismo no contribuye a su eliminación. El aclaramiento sistémico de pembrolizumab es de 0,2 l/día y la semivida terminal ($t_{1/2}$) es de 26 días aproximadamente (European Medicines Agency, 2017).

4.5.4. 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. Nivolumab potencia 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, lo que genera la destrucción de las células tumorales por los Linfocitos T. Al igual que Pembrolizumab, este medicamento está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos, cáncer de pulmón no micocítico localmente avanzado o metastásico, linfoma de Hodgkin o carcinoma urotelial con previo tratamiento (VADEMECUM, 2017).

4.5.4.1. Posología, indicaciones y pautas.

- Posología en monoterapia para melanoma.

La dosis recomendada es de 3 mg/kg de nivolumab administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.

- Posología en combinación con ipilimumab.

La dosis recomendada es 1 mg/kg de nivolumab, administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 3 semanas para las primeras 4 dosis en combinación con 3 mg/kg de ipilimumab administrados por vía intravenosa durante 90 minutos.

El tratamiento, ya sea en monoterapia o en combinación con ipilimumab, se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento. No se recomienda ni escalada ni reducción de dosis y se puede retrasar o suspender la dosificación de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

Tabla 4. Indicaciones de Nivolumab en monoterapia y en tratamiento combinado. (Bristol-Myers Squibb, 8/2018)

	Indicaciones	Dosis	Vía de administración	Periodicidad
Melanoma	Irresecable o metastásico positivo o sin mutación BRAF V600, en combinación con ipilimumab para melanoma irresecable o metastásico.	Monoterapia: 240 o 480 mg; combinado: 1mg/kg + ipilimumab el mismo día.*	Intravenosa	Monoterapia: Durante 60 min cada 2 o 4 semanas respectivamente; combinado: cada 3 semanas por 4 dosis

CA Pulmón	Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas que muestra progresión durante o después de la quimioterapia con platino	240 o 480 mg	Intravenosa	Durante 60 min cada 2 o 4 semanas respectivamente
Ca renal	Carcinoma avanzado de células renales que han recibido terapia antiangiogénica previa. Pacientes con riesgo intermedio o bajo de carcinoma avanzado de células renales no tratado previamente, en combinación con ipilimumab	Monoterapia: 240 o 480 mg; combinado: 3mg/kg + ipilimumab el mismo día.*	Intravenosa	Monoterapia: Durante 60 min cada 2 o 4 semanas respectivamente; combinado: cada 3 semanas por 4 dosis
Linfoma de Hodgkin	Pacientes con linfoma de Hodgkin clásico que ha presentado recidiva o progresión luego de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.	240 o 480 mg	Intravenosa	Durante 60 min cada 2 o 4 semanas respectivamente
CA de cabeza y cuello	Recurrente o metastásico que ha sufrido progresión de la enfermedad luego de terapia con platino	240 o 480 mg	Intravenosa	Durante 60 min cada 2 o 4 semanas respectivamente

Carcinoma urotelial	Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad luego de tratamiento basado en platino.	240 o 480 mg	Intravenosa	Durante 60 min cada 2 o 4 semanas respectivamente
CA de colon	Pacientes con cáncer de colon avanzado que ha progresado a pesar de la quimioterapia o con alta presencia de inestabilidad de microsatelites	Monoterapia: 240 o 480 mg; combinado: 1mg/kg + ipilimumab el mismo día.*	Intravenosa	Monoterapia: Durante 60 min cada 2 o 4 semanas respectivamente; combinado: cada 3 semanas por 4 dosis

* Nivolumab 1 mg / kg, seguido de Ipilimumab el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis, luego Nivolumab 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas, si se suspende Nivolumab también tiene que suspenderse Ipilimumab.

4.5.4.2. Interacciones Farmacológicas.

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con Nivolumab.

4.5.4.3. Farmacocinética.

De acuerdo con un análisis poblacional realizado con nivolumab en intervalo de dosis de 0.1 – 10 mg/kg. Las medias de aclaramiento, semivida terminal y la exposición media a 3 mg/kg cada 2 semanas fueron de 7.9 ml/h y 25.0 días, y 86.6 µg/ml respectivamente. se espera que se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que las IgG endógenas (European Medicines Agency, 2017).

4.5.5. Aprobación por la FDA para Ipilimumab, Nivolumab y Pembrolizumab.

Cada avance contra el cáncer mejora la supervivencia y la calidad de vida de las personas en todo el mundo porque estimula el desarrollo de nuevas y mejores formas de prevenir, detectar, diagnosticar, tratar y curar algunas de las muchas enfermedades que llamamos cáncer. Entre los avances se encuentran las nuevas terapias contra el cáncer aprobadas para su uso por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). Desde el 1 de agosto de 2017 hasta el 31 de julio de 2018, la FDA aprobó 14 nuevas terapias contra el cáncer y amplió los usos de 11 terapias previamente aprobadas. Esto ayuda a reducir las tasas de mortalidad por cáncer.

4.5.5.1. Ipilimumab.

Ipilimumab (Yervoy) fue el primer inhibidor de punto de control aprobado por la FDA en marzo de 2011, fue el primer tratamiento en extender la supervivencia general en pacientes con melanoma metastásico. Más de 20 años de investigación básica y clínica respaldaron el desarrollo de ipilimumab, comenzando con los descubrimientos de los genes CTLA-4 en 1987.

4.5.5.2. Ipilimumab y nivolumab.

En mayo de 2018, la FDA aprobó el uso de ipilimumab en combinación con nivolumab para tratar a ciertos pacientes con la forma más común de cáncer de riñón, el carcinoma de células renales. La combinación está destinada a aquellos que tienen un carcinoma de células renales avanzado que se clasifica como de riesgo intermedio o alto para un mal resultado con el tratamiento estándar; los resultados se basaron en un ensayo clínico fase III que demostró que la combinación mejoró significativamente las tasas de supervivencia en comparación con el tratamiento estándar.

En julio de 2018, también se aprobó la combinación de ipilimumab y nivolumab para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal que se caracteriza por el biomarcador de inestabilidad

microsatélite alta o desajuste en el ADN y que ha progresado después del tratamiento con una combinación de quimioterapéuticos citotóxicos. Esta aprobación se basó en los resultados de un ensayo clínico de fase II que mostró que el 46 por ciento de los pacientes que fueron tratados con la combinación tuvieron una reducción del tumor. (AACR, 2018)

4.5.5.3. Pembrolizumab.

En septiembre de 2014, fue aprobado pembrolizumab como inhibidor del punto de control que ataca el freno de las células T llamado PD-1, por la FDA para melanoma avanzado. Años de investigación básica y clínica respaldaron el desarrollo de pembrolizumab, comenzando con los descubrimientos de PD-1 en 1992. (AACR, 2018)

En agosto de 2016 la FDA otorgó la aprobación de pembrolizumab para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas recurrente o metastásico de cabeza y cuello con progresión de la enfermedad en o después de la quimioterapia que contiene platino. (Larkins. E., 2017)

En septiembre de 2017, la FDA aprobó pembrolizumab para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma recurrente localmente avanzado o metastásico, gástrico o gastroesofágico que ha progresado a pesar de otros dos tratamientos y que las pruebas positivas para PD-L1 utilizan un diagnóstico acompañante definido. La aprobación se basó en el hecho de que el tratamiento con pembrolizumab provocó una reducción del tumor en poco más del 10 por ciento de los pacientes incluidos en un ensayo clínico de fase II.

En junio de 2018, el uso de pembrolizumab se amplió aún más para incluir el tratamiento de ciertos pacientes con cáncer cervical y ciertos pacientes con linfoma no Hodgkin. Específicamente, el pembrolizumab fue aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer cervical recurrente o metastásico que da positivo para PD-L1 usando un diagnóstico acompañante definido y que ha

progresado a pesar del tratamiento con quimioterapia citotóxica, y para el tratamiento de pacientes con linfoma mediastínico de células B grandes, que es un tipo agresivo de linfoma no Hodgkin, que no ha respondido o que ha recaído después de otros dos o más tratamientos. Las aprobaciones se basaron en los resultados de ensayos clínicos de fase II que muestran que el tratamiento con pembrolizumab provocó una reducción del tumor en el 14 por ciento y el 45 por ciento de los pacientes, respectivamente. (AACR, 2018)

El 20 de agosto de 2018, la FDA otorgó a pembrolizumab (Keytruda) la aprobación regular para el tratamiento inicial, o de primera línea, de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastático (CPCNP) cuyos tumores no tienen mutaciones en los genes EGFR o ALK. (National Cancer Institute, 2017)

4.5.5.4. Nivolumab.

El 23 de noviembre de 2015, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos aprobó nivolumab (OPDIVO, Bristol-Myers Squibb Company) para pacientes con carcinoma avanzado de células renales que hayan recibido terapia antiangiogénica previa. La aprobación se basó en los datos de eficacia y seguridad demostrados en un estudio abierto y aleatorizado de 821 pacientes con carcinoma de células renales avanzado que progresaron después de al menos una terapia antiangiogénica, donde las tasas de respuesta confirmadas fueron 21.5%. (XU, 2017)

La FDA aprobó Nivolumab para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin clásico que ha recaído o ha progresado después del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas el 17 de mayo de 2016. La aprobación acelerada se basó en dos ensayos (263 pacientes), donde se

produjo una tasa de respuesta objetiva del 65%, 58% de remisión parcial, 7% de remisión completa. (Kasamon, 2017)

El 10 de noviembre de 2016, la FDA aprobó nivolumab para el tratamiento del cáncer de células escamosas de la cabeza y el cuello (SCCHN). Esta nueva aprobación es para el uso de nivolumab en pacientes con SCCHN que ha progresado durante la quimioterapia con un medicamento a base de platino o que ha recurrido o hecho metástasis después de la quimioterapia con platino. (National Cancer Institute, 2016)

En agosto de 2017, la FDA amplió los usos aprobados de nivolumab para incluir a ciertos pacientes con cáncer colorrectal caracterizados por la presencia de características moleculares específicas, o biomarcadores, llamados inestabilidad de microsatélites. Entre estos pacientes, nivolumab está destinado a aquellos cuyo cáncer ha progresado a pesar del tratamiento con quimioterapia. La aprobación se basó en los resultados de un ensayo clínico de fase II que mostró que el tratamiento con nivolumab condujo a la reducción del tumor en más del 30 por ciento de los pacientes.

En septiembre de 2017, nivolumab fue aprobado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular que ha progresado a pesar del tratamiento con el sorafenib terapéutico de orientación molecular (Nexavar), que es el tratamiento estándar para la enfermedad. La aprobación se basó en los resultados de un ensayo clínico de fase I / II que mostró que algunos pacientes tuvieron una contracción tumoral parcial o completa después del tratamiento con nivolumab. Entre aquellos cuyos tumores se encogieron, las respuestas fueron duraderas, y la mayoría duró 12 meses o más. (AACR, 2018)

El 2 de febrero de 2017, la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. Otorgó una aprobación acelerada a nivolumab para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial

metastático o avanzado localmente que presentan una progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia que contiene platino o progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses de tratamiento neoadyuvante o adyuvante con una quimioterapia que contiene platino. La aprobación se basó en un estudio de un solo brazo que trataba a pacientes con carcinoma urotelial metastásico, la tasa de respuesta objetiva fue del 19.6%. (FDA, U.S. Food and Drug Administration, 2017)

El 16 de agosto de 2018, la Administración de Alimentos y Fármacos otorgó una aprobación acelerada a nivolumab (Opdivo, Bristol-Myers Squibb Company Inc.) para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con progresión después de la quimioterapia con base en platino y al menos otra línea de terapia previa, basada en la demostración de una tasa de respuesta general duradera de entre 6 y 18 meses en un subgrupo de pacientes con tumores sólidos metastásicos. (FDA U.S. Food and Drug Administration, 2018)

4.5.6. PD-L1 como biomarcador para el uso de Inmunoterapia

Para optimizar el tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario, existe la necesidad de descubrir biomarcadores validados que puedan guiar las decisiones de tratamiento y ayudar a identificar a los pacientes que tienen más probabilidades de responder a la inmunoterapia con inhibidores del punto de control inmunitario y menos probabilidades de experimentar eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAE: efectos adversos relacionados con la inmunoterapia) o desarrollar resistencia a estos agentes. (The Oncology Pharmacist, 2018)

La muerte programada 1 (PD-1) es un punto de control inmunitario que limita las respuestas inmunitarias excesivas a los antígenos y evita la autoinmunidad. El PD-1 se puede expresar en una variedad de células inmunes que incluyen linfocitos T, linfocitos B, células Natural Killer (NK),

monocitos activados y células dendríticas (CD). PD-1 solo se expresa en la superficie de los linfocitos T activados y no en las células T en reposo, por lo tanto, se puede usar como un marcador de activación en las células T.

Como ya se mencionó anteriormente, las células tumorales expresan antígenos que pueden ser reconocidos por el sistema inmune y activan una respuesta inmune (vigilancia inmune). Estos antígenos pueden ser antígenos tumorales específicos exclusivos de la neoplasia, o antígenos asociados con el tumor que también se expresan en células normales pero tienen una expresión aberrante o desregulada en los tumores. Independientemente de si los antígenos son exclusivos o asociados, los tumores tienen la capacidad de evadir la acción del sistema inmunológico en mayor o menor grado a través de múltiples mecanismos. Estos mecanismos incluyen, entre otros, la pérdida de la expresión del antígeno y la inhibición de la respuesta inmunitaria mediante la expresión de moléculas con efectos inmunosupresores, como los moduladores de control del punto de control inmunitario PD-1 / PD-L1. El desarrollo farmacéutico en inmunoterapia en los últimos años se ha concentrado alrededor de la inhibición del punto de control. El bloqueo de PD-1 y / o PD-L1 podría restaurar la función de las células T citotóxicas hacia las células tumorales y, por lo tanto, inducir una respuesta inmunológica anticancerígena válida. Se tiene evidencia clínica de que la expresión de PD-L1 podría tener un papel predictivo y / o pronóstico cuando se utilizan inhibidores de punto de control (Maleki S., 2017) ya que los datos clínicos disponibles es que los altos niveles de expresión de la membrana celular del tumor PD-L1 se correlacionan con mejores resultados con el bloqueo de PD-1 / PD-L1. (The Oncology Pharmacist, 2018).

La PD-L1 está regulada en tumores sólidos seleccionados y puede detectarse mediante inmunohistoquímica (IHC) en células tumorales. La asociación de la expresión de PD-L1 y la

eficacia de los bloqueos del punto de control PD-1 / PD-L1 se investiga en muchos estudios. Se observa una amplia variabilidad de la expresión de PD-L1 en diferentes tipos de tumores. (Meng X., 2015)

Es importante tomar en cuenta que no existe una definición estándar sobre el límite considerado como sobreexpresión y de que la expresión de PD-L1 en células tumorales es un proceso que evoluciona con el tiempo y, por lo tanto, la evaluación en un solo punto de tiempo o en un número muy limitado de puntos de tiempo sería generalmente insuficiente para predecir la respuesta a la inhibición del punto de control. Esto puede explicar la diversidad en los resultados obtenidos de los diferentes estudios en los que se ha explorado el PD-1 / PD-L1 como biomarcadores de respuesta. (Maleki S., 2017) De acuerdo a algunos ensayos, la expresión de PD-L1 es variable y parece depender de múltiples factores, incluida la histología del tumor, el anticuerpo del ensayo utilizado para medir la expresión, el componente celular evaluado (células tumorales y / o células inmunes infiltrantes de tumores). (The Oncology Pharmacist, 2018)

Un ejemplo de ello es un estudio realizado a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con $\geq 50\%$ de expresión de PD-L1 como monoterapia de primera línea, se observaron respuestas significativas con pembrolizumab (Keytruda) en comparación con la quimioterapia basada en platino (The Oncology Pharmacist, 2018). Estos resultados proporcionan evidencia adicional de la utilidad de niveles más altos de PD-L1 en la selección de pacientes con CPCNP para monoterapia (The Oncology Pharmacist, 2018). En otro ensayo clínico de nivolumab (Opdivo) versus docetaxel (Taxotere) en pacientes con CPCNP avanzado o metastásico previamente tratados, se observaron respuestas duraderas con nivolumab en histologías y niveles de expresión de PD-L1. Sin embargo, el PD-L1 como biomarcador predictivo en este ensayo no

fue tan útil para predecir una respuesta duradera. Los pacientes con la expresión más alta de PD-L1 tuvieron respuestas duraderas, pero los pacientes que no expresaron PD-L1 tuvieron respuestas superiores.

Otro ejemplo es un ensayo que examinó atezolizumab (Tecentriq) en pacientes con CPCNP avanzado tratado previamente, mostró resultados similares a los observados en los ensayos clínicos anteriores. Pero en este caso, los pacientes tratados con atezolizumab tuvieron mejores respuestas y supervivencia en comparación con docetaxel en todos los niveles de expresión de PD-L1, incluidos los pacientes que no expresaron PD-L1.

En otro ensayo clínico de nivolumab versus everolimus (Afinitor) en pacientes con carcinoma avanzado de células renales, la expresión de PD-L1 fue un indicador de respuesta de mal pronóstico.

En un ensayo clínico de carcinoma hepatocelular, pasó lo mismo que con el atezolizumab en CPCNP, ya que se observaron tasas de respuesta similares con nivolumab independientemente de la expresión de PD-L1, y se han observado tendencias similares en los ensayos de cáncer colorrectal.

Los esfuerzos de investigación clínica se han centrado en evaluar el papel del estado de expresión de PD-L1 en las células tumorales y en las células inmunitarias que se infiltran en el tumor para predecir el beneficio clínico de los anticuerpos anti-PD-1 / PD-L1 en muchos cánceres. Sin embargo, como ya se demostró, existen limitaciones a la capacidad de la expresión PD-L1 para predecir la respuesta a las terapias inmunológicas. Según la evidencia disponible, aunque los niveles más altos de expresión de PD-L1 pueden indicar una mayor probabilidad de respuesta a los Inhibidores del punto de control inmunitario anti-PD-1 / PD-L1, es un biomarcador de

respuesta imperfecto y puede no ser adecuado como biomarcador definitivo para seleccionar pacientes para el bloqueo de PD-1 / PD-L1 en todos los tipos de tumores y en respuesta a diferentes inhibidores del punto de control inmunitario, para que pueda ser considerado como un biomarcador ideal, tendría que facilitar la selección de pacientes que probablemente respondan a la terapia con anticuerpos anti-PD-1 / PD-L1, a la vez que se evite que los pacientes no respondan a tratamientos innecesarios y a reacciones adversas asociada a la inmunoterapia de acuerdo a los valores de un paciente, pero no es así.

La expresión PD-L1 es una herramienta útil, pero como es parte de un microambiente dinámico y complejo, se necesita más investigación para optimizar su aplicación en la toma de decisiones clínicas, así que la evaluación compuesta de varios biomarcadores puede ser necesaria para informar las decisiones de tratamiento clínico. En este contexto, hay evidencia acumulada que indica que los datos de otros biomarcadores, como la carga mutacional del tumor o el estado de inestabilidad de microsatélite, combinados con la expresión del tumor PD-L1, pueden ser más informativos para predecir la respuesta a la inmunoterapia. (The Oncology Pharmacist, 2018)

4.5.7. Efectos adversos de la inmunoterapia.

Varios estudios han informado datos sobre la seguridad de los inhibidores del punto de control inmune. (S. Cousin, 2017). La inmunoterapia puede conducir a la desregulación de la hemostasia inmunológica al aumentar las células inmunitarias no asociadas con la respuesta antitumoral que luego ataca el tejido normal. (M. Charlene, 2018)

La reacción más prevalente es la afectación cutánea representada por una erupción máculo-papular pruriginosa en el 44 – 68% de los pacientes y suele aparecer durante el primer mes del tratamiento, generalmente se localizan las lesiones en el tronco y la superficie extensora de las extremidades.

Así mismo se ha descrito exacerbación de dermatitis preexistentes como el eczema, rosácea, vitíligo o alopecia. La toxicidad intestinal puede iniciarse con dolor abdominal, fiebre y diarrea, que pueden ser hemorrágicas y llevar hasta perforación intestinal cuando se trata de toxicidad grave. La hepatotoxicidad se ha confirmado hasta en el 19% de los pacientes y se manifiesta mediante la elevación de las enzimas hepáticas con o sin hiperbilirrubinemia. En cuanto a las endocrinopatías, se han descrito hipofisitis, hipertiroidismo, hipotiroidismo e insuficiencia adrenal. Otros efectos adversos menos frecuentes son la uveítis, conjuntivitis, pancreatitis, citopenias, neuropatías, miopatías, neumonitis y nefritis (Unamuno & Botella, 2016).

A continuación se enlistan algunos de los efectos adversos que son producidos por Ipilimumab, Pembrolizumab y Nivolumab de acuerdo con S. Cousin, 2017:

Tabla 5. Efectos adversos producidos por Ipilimumab, Pembrolizumab y Nivolumab.

Tratamiento	Sistema	Toxicidad
Ipilimumab	Neurológico	Síndrome de Guillain-Barré. Encefalopatía- Meningoencefalitis. Polineuropatía desmielizante. Mielitis transversal. Miositis y miastenia simultáneas. Miopatía. Meningoradiculoneuritis. Síntomas neurológicos atípicos.
	Hematológico	Neutropenia Hemofilia A Trombocitopenia Anemia
	Ocular	Inflamación orbital Uveítis. Queratitis ulcerosa.

		Neuritis óptica. Coroidopatía y desprendimiento de retina.
	Endócrino	Hipofisitis. Tiroiditis.
	Cardiológico	Cardiomiopatía Takotsubo. Miocarditis. Fibrosis miocárdica. Insuficiencia cardiaca
	Sistémico	Sarcoidosis.
	Nefrológico	Nefritis lúpica.
Pembrolizumab	Neurológico	Encefalopatía aguda. Exacerbación o nuevos casos de miastenia grave.
	Neumológico	Neumonía.
	Cutáneo	Pitiriasis liquenoide. Dermatitis liquenoide psoriasisiforme. Reacción esclerodermoide.
	Endócrino	Diabetes. Hipofisitis. Hipertiroidismo.
	Sistémico	Sarcoidosis
	Cardiovascular	Miocarditis
	Digestivo	Pancreatitis
	Ocular	Vasculitis retinal. Uveítis y papilitis.
	Músculo esquelético	Artritis y tenosinovitis
Nivolumab	Sistémico	Sarcoidosis. Miositis.
	Neurológico	Miastenia grave. Desmielinización del sistema nervioso central

	Muscular	Rabdomiólisis
	Cutáneo	Exacerbación de psoriasis.
	Gastrointestinal	Enfermedad hepática colangítica.
	Cardiaco	Miocarditis. Taponamiento cardiaco.
	Endócrino	Hipofisitis. Hipo e Hipertiroidismo. Diabetes. Insuficiencia suprarrenal.
	Renal	Glomerulonefritis.

4.5.7.1. Inmunoterapia vs quimioterapia.

La quimioterapia puede producir múltiples efectos adversos aunque no todos ocurrirán siempre, ni con la misma gravedad. La quimioterapia clásica, por lo general, afecta a aquellos tejidos con mayor capacidad de replicación (folículos pilosos, médula ósea, mucosa digestiva, gónadas), y que pueden regenerarse rápidamente. También puede afectar al tejido miocárdico y al pulmonar, con menor capacidad regenerativa, lo que conlleva lesiones permanentes que pueden aparecer mucho tiempo después de finalizar el tratamiento. La quimioterapia también puede dañar el material genético de las células, con lo que estas pueden sufrir mutaciones y favorecer, sumado al historial de factores de riesgo de cáncer, la aparición de una segunda neoplasia primaria. En cambio, la inmunoterapia, presenta toxicidad más selectiva tumoral, aunque se describen una gran cantidad de efectos adversos autoinmunes. Con frecuencia se producen reacciones de hipersensibilidad como rash cutáneo. (Garrell, 2015) Una de las preocupaciones con respecto a la toxicidad asociada con el sistema inmunitario es que los pacientes con enfermedad autoinmune de referencia pueden

experimentar una toxicidad peor. Sin embargo, una serie de pacientes tratados con inmunoterapia han demostrado que estos agentes pueden administrarse relativamente seguros a la mayoría de los pacientes con enfermedades autoinmunes preexistentes, pero se debe vigilar atentamente a los pacientes para detectar toxicidad. (M. Charlene, 2018)

Tabla 6. Cuadro comparativo de reacciones adversas entre la quimioterapia clásica (Garrell, 2015) y la inmunoterapia (S. Cousin, 2017), (Bustos, 2018)

Quimioterapia	Inmunoterapia
Aparato digestivo	
Náuseas, vómito, diarrea, estreñimiento, gingivitis, aftas, sequedad bucal. (toxicidad precoz o inmediata ⁵)	Diarrea (33 - 51 %, toxicidad precoz ⁶), colitis (5-10 semanas, depende de la dosis) Disminución de apetito (14 – 27 %).
Enteritis (toxicidad tardía ⁷)	Hepatitis (es rara, toxicidad retardada) Pancreatitis (los valores enzimáticos pueden ser normales en el 46% de los casos)
Médula ósea, células sanguíneas	
Anemia, neutropenia, trombocitopenia. (toxicidad precoz o inmediata)	-----

⁵ Horas - días – semanas.

⁶ Días – semanas.

⁷ Meses – años.

Alteraciones Cutáneas	
Alopecia, eritrodisestesia palmoplantar, erupciones cutáneas, onicodistrofia, onicolisis, erupciones acneiformes, xerosis, flebitis, necrosis tisular, urticaria, hiperpigmentaciones, erupciones acneiformes o eczematosas, psoriasis. (toxicidad precoz o inmediata)	Prurito, erupciones cutáneas (6-21 %, toxicidad precoz) y vitíligo (este último informado muy raramente, después de varios meses)
Toxicidad renal	
Insuficiencia renal aguda o crónica, cistitis hemorrágica (toxicidad precoz o inmediata)	Nefritis (< 2%, toxicidad tardía)
Toxicidad neurológica	
Neuropatía periférica encefalopatía, toxicidad cerebelosa, parálisis de nervios craneales, mielopatía, ototoxicidad, déficit cognitivo, pérdida de visión, encefalopatía. (toxicidad retardada ⁸)	Meningitis, encefalopatía (14 – 17 %), Síndrome de Guillain-Barré, miastenia (casos muy raros, toxicidad retardada)
Toxicidad cardiaca	
Cardiomiopatías (toxicidad tardía), arritmias y procesos isquémicos. (toxicidad retardada)	Miocarditis (< 1%, toxicidad precoz)
Toxicidad pulmonar	
Neumonitis intersticial (toxicidad precoz o inmediata), fibrosis pulmonar (toxicidad tardía).	Neumonía (muy rara, toxicidad retardada), Pneumonitis
Disfunciones sexuales	
En el hombre: disfunción eréctil, incapacidad para eyacular, eyaculación retrograda. En la mujer: dispareunia, sequedad vaginal. Ambos sexos: incapacidad para llegar al orgasmo y alteraciones psicológicas. (toxicidad retardada)	-----
Alteraciones oculares	
Ojo seco, cataratas. (toxicidad tardía)	Uveítis, inflamación orbital y queratitis (con ipilimumab en casos muy raros)
Disfunción gonadal	

⁸ Semanas – meses.

Amenorrea transitoria, menopausia, aspermia infertilidad (toxicidad retardada), hipogonadismo, esterilidad (toxicidad tardía).	-----
Sistema endócrino	
-	Hipofisitis, hipo e hipertiroidismo, diabetes, insuficiencia suprarrenal, tiroiditis. (22% de los pacientes, toxicidad tardía)
Alteración en los órganos de los sentidos	
Conjuntivitis, pérdidas auditivas por ototoxicidad, alteraciones del gusto y del olfato. (toxicidad precoz o inmediata)	Problemas oculares
Alteraciones Psicopatológicas	
Demencia, déficit de memoria, delirio, ansiedad, trastornos del sueño, psicosis, alucinaciones. (toxicidad retardada)	-----
Segundas neoplasias (toxicidad tardía)	-----

4.5.7.2. Manejo y control de los efectos adversos de la inmunoterapia.

Siempre que sea prevenible, los efectos adversos potenciales deben abordarse con anticipación. Los oncólogos deben preguntar a los pacientes sobre sus antecedentes personales y familiares en cuanto a enfermedades autoinmunes o tratamientos inmunosupresores, esto debido a que de acuerdo con estudios realizados, cuando se inicia el tratamiento inmunológico en pacientes con tratamientos autoinmunes, se observan exacerbaciones de dichos antecedentes, como manifestaciones recurrentes o aumentadas de síntomas anteriores, o bien, rechazo de trasplantes o injertos (Johnson, Sullivan, & et.al., 2016). En el caso de brotes de enfermedad pueden resolverse con dosis bajas de corticosteroides (5-30 mg de prednisona al día). Para los efectos adversos típicos de la inmunoterapia se pueden manejar bien con corticosteroides (1 mg/kg) seguidos de disminuciones graduales de estos. Se pueden usar también tratamientos específicos para el tipo de efecto adverso que se genera dependiendo del grado, por ejemplo, para pacientes a los cuales les

surja nuevamente artritis se puede utilizar hidroxicloroquina, o bien, pacientes con colitis grado 3 o 4 se pueden administrar dosis de corticosteroides e infliximab (Johnson, Sullivan, & et.al., 2016).

En resumen, los esteroides son el primer tratamiento inmunosupresor que se administra. Después de la mejora de los efectos adversos, los esteroides deben disminuirse gradualmente. En el caso de empeoramiento de los síntomas o falta de mejoría después de 3 a 5 días de esteroides, el uso de otros agentes inmunosupresores (como infliximab, micofenolato, inmunoglobulinas e inhibidores de mTOR) debe discutirse caso por caso. Como ya se mencionó, el uso de infliximab (5 mg/kg) se basa en su uso en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Los oncólogos deben considerar que los esteroides no afectan la respuesta antitumoral del tratamiento y que no existe una correlación entre la dosis o la duración del tratamiento de los inhibidores del punto de control inmunológico y la eficacia del tratamiento. Con respecto a estos datos, cuando se enfrentan a un paciente con efectos adversos graves, los oncólogos siempre deben considerar retrasar o discontinuar definitivamente el tratamiento inmunológico y priorizar los efectos secundarios del tratamiento. En el caso de toxicidades peligrosas para la vida (grado 4) o graves (grado 3), el tratamiento inmunológico debe suspenderse permanentemente (S. Cousin, 2017).

Tabla 7. Recomendaciones sobre los efectos adversos de la inmunoterapia (Pharmacy Times, 2018).

Grado de efecto adverso	Actuación
Grado 1	En general, los inhibidores de los puntos de control pueden continuarse con una estrecha vigilancia de las toxicidades leves, con la excepción de las toxicidades neurológicas y algunas hematológicas.
Grado 2	Para toxicidades moderadas, los inhibidores del punto de control deben mantenerse hasta que los síntomas y/o los valores de laboratorio vuelvan a los niveles de grado 1 o inferiores. Se pueden ofrecer corticosteroides.
Grado 3	Para toxicidad grave, los pacientes deben recibir corticosteroides en dosis altas durante al menos 6 semanas. Se recomienda extremar la precaución cuando se reinicie la inmunoterapia después de una toxicidad de grado 3, si se reinicia.
Grado 4	En general, una toxicidad muy grave requiere interrumpir la terapia con inhibidores del punto de control de forma permanente.

Tabla 8. Manejo de eventos adversos relacionados con la inmunoterapia. (Brahmer, Lachetti, & Schneider, 2018)

Efecto adverso inmunológico	Grado	Manejo	Recomendaciones generales
Toxicidad en la piel	1 (Los síntomas no afectan la calidad de vida o se controlan con un régimen tópico y / o un antiprurítico oral)	Deben continuar ofreciendo el TI ⁹ . Se debe tratar la piel con emolientes tópicos (si se observa una piel predominantemente seca) y / o una potencia de leve a moderada (hidrocortisona 2,5% o equivalente a triamcinolona 0,1% o equivalente) corticosteroides tópicos (signos de inflamación / enrojecimiento con o sin picazón). Debe recomendar a los pacientes que eviten los irritantes de la piel y la exposición al sol.	Se recomienda un estudio diagnóstico: Antecedentes pertinentes y examen físico; descartar infección, efecto de otro medicamento o una afección cutánea relacionada con otra enfermedad sistémica; realizar un chequeo biológico, que incluye un recuento de células sanguíneas; estudios serológicos; biopsia de piel, se puede realizar fotografía clínica cuando esté indicado; revisión de medicamentos indicados para el paciente y descartar otras causas de sensibilidad inducidas por medicamentos
	Dermatitis Rash	2 (Reacción inflamatoria que afecta la calidad de vida y requiere una intervención basada en el diagnóstico)	
	3 (Como G2 pero sin respuesta a las intervenciones indicadas para una dermatitis G2)	Deben suspender TI y consultar con dermatólogo, si está disponible, para determinar si es apropiado reanudarla. Debe tratar la piel con emolientes tópicos, antihistamínicos orales y corticosteroides tópicos de alta potencia. Iniciar por vía intravenosa (IV) (metilprednisolona (o equivalente) dosificada a 1 a 2 mg / kg y disminuir durante al menos 4 semanas. Si no se resuelve, consultar con el dermatólogo	
	4 (Todas las erupciones graves no se pueden controlar con intervenciones previas y resultan intolerables)	Deben suspender inmediatamente TI y consultar al dermatólogo para determinar la conveniencia de reanudar la terapia tras la resolución de la toxicidad de la piel y cuando los corticosteroides se reducen a prednisona (o equivalente) 10 mg o menos.	

⁹ Tratamiento Inmunológico contra el cáncer.

Epidermólisis bullosa	1 Asintomático, ampollas que cubren, ASC ¹⁰ al 10% y sin eritema asociado	El cese del TI no es necesario, y solo se garantiza la observación y / o el cuidado local de la herida. Una vez que se observa una ampolla o erosión, que es esencialmente una ampolla carente, en el examen, con eritema o síntomas asociados, la reacción se debe considerar debido a la terapia inmunológica y se califica en 2 o más	Examen de diagnóstico Examen físico Descarte cualquier otra etiología del problema de la piel, como una infección, el efecto de otro medicamento o una afección de la piel relacionada con otra enfermedad sistémica. Si es necesario, un chequeo biológico, incluido un recuento de células sanguíneas, hígado, y pruebas de riñón; considere las pruebas de anticuerpos séricos para descartar el penfigoide bulloso o, bajo la guía de la dermatología, enviar suero del paciente para pruebas inmunofluorescentes indirectas para descartar otras enfermedades ampollas autoinmunes Referencia a dermatología para ampollas que no se explican por otras causas infecciosas o transitorias (por ejemplo, herpes) simplex, herpes zoster, impétigo bulloso, picadura de
	2 (Ampollas que afectan la calidad de vida y requieren una intervención, ASC del 10 – 30%)	Suspenda TI y consulte con el dermatólogo para determinar si es apropiado reanudar. Preste atención al cuidado local general de la herida, que incluye ungüento y vendas simples de vaselina o una gasa y vendajes con ungüento simple de petrolato sobre cualquier erosión abierta piel después de que la ampolla se haya reventado o si el techo de la ampolla se desprende fácilmente Aconseje a los pacientes para que eviten los irritantes de la piel y la sobreexposición al sol, use ropa protectora, use protectores solares. Recomendar tratamiento como los anteriores (p. ej., clobetasol, betametasona o equivalente) y reevaluar cada 3 días para la progresión o mejora Umbral bajo para iniciar el tratamiento con prednisona (o equivalente) a dosis de 0,5-1 mg / kg y disminuir gradualmente durante al menos 4 semanas Monitorear a los pacientes.	
	3 (30% de ASC con dolor asociado y limitación del autocuidado)	Suspender TI y consulte con dermatólogo para determinar si es apropiado reanudarla. Administre IV metilprednisolona (o su equivalente) 1-2 mg / kg, disminuyendo durante al menos 4 semanas. Uso de corticosteroides sistémicos y el tratamiento con rituximab, como un enfoque alternativo para el tratamiento inmunológico.	

¹⁰ Área Superficial del Cuerpo

	4 (Anormalidades que cubren más del 30 % del ASC)	Suspender de forma permanente el TI. Hospitalizar al paciente inmediatamente y colocarlo bajo la supervisión de un dermatólogo. Administre IV metilprednisolona (o su equivalente) 1-2 mg / kg, disminuyendo durante al menos 4 semanas. Uso de corticosteroides sistémicos y el tratamiento con rituximab, como un enfoque alternativo para el tratamiento inmunológico.	insecto bulloso, ampollas por fricción o presión) Considere la posibilidad de una biopsia de la piel (evaluación tanto de hematoxilina como de eosina de la piel lesionada y evaluación de inmunofluorescencia directa de la piel perilesional)
Reacciones adversas cutáneas severas (SSJ¹¹, NET¹²)	1	No hay categoría grado 1 ya que progresa inmediatamente a G3 o 4	Evaluación diagnóstica Examen total de la piel del cuerpo con atención al examen de todas las membranas mucosas y una revisión completa de los sistemas. Descartar cualquier otra etiología del problema de la piel, como una infección, el efecto de otro medicamento o una afección cutánea relacionada con otro. Un chequeo biológico y pruebas de función hepática y renal, incluido el análisis de orina, además del análisis de sangre; deben considerarse biopsias de la piel Si se observa afectación de membrana mucosa o ampollas en la piel, considere la posibilidad de ingreso temprano a un centro de quemados para una mayor supervisión y manejo.
	2 (Exantema morbiliforme ("maculopapular") que cubre 10% - 30% de ASC con síntomas sistémicos, linfadenopatía o hinchazón facial)	Suspenda TI y monitoree a los pacientes cada 3 días para ver la progresión a una mayor participación de ASC y / o de la membrana mucosa. Considere seguir atentamente a los pacientes con fotografía en serie. Inicie el tratamiento con emolientes tópicos, antihistamínicos orales y corticosteroides tópicos de resistencia media a alta. de prednisona (o equivalente) 0.5-1 mg / kg cónico durante al menos 4 semanas.	
	3 (Piel desprendida, ASC al 10% con signos de afectación de la mucosa (p. Ej., Eritema, púrpura, desprendimiento epidérmico, desprendimiento de la membrana mucosa)	Suspenda TI y consulte con dermatología. Trate la piel con emolientes tópicos y otros emolientes de vaselina, antihistamínicos orales y corticosteroides tópicos de alta resistencia; La dimeticona también se puede ofrecer como alternativa al petrolato. Administre IV metilprednisolona (o equivalente) 0,5-1 mg / kg y convierta a corticosteroides orales, destete durante al menos 4 semanas, mantenga un equilibrio de líquidos y electrolitos, minimizando las pérdidas de agua insensibles y previniendo infecciones	

¹¹ Síndrome de Stevens-Johnson

¹² Necrosis Epidérmica Tóxica

	4	Suspender permanentemente el TI. Admitir al paciente de inmediato a una unidad de y cuidado de heridas. Considerar consultas adicionales basadas en el manejo de las superficies de la mucosa (p. Ej., Oftalmología; urología; ginecología; cirugía de oídos, nariz y garganta; etc.) Iniciar IV metilprednisolona (o equivalente) 1-2 mg / kg, disminuyendo cuando la toxicidad se resuelve o ciclosporina también se puede considerar en casos graves cuando los corticosteroides no responden. Consideración de dolor / consulta paliativa.	
Toxicidades gastrointestinales	1 (Aumento de menos de cuatro deposiciones por día sobre la línea de base; Aumento leve en la salida de ostomía en comparación con la línea de base)	El TI puede suspenderse temporalmente y reanudarse si la toxicidad no excede el G1. Monitorear la deshidratación y recomendar cambios en la dieta. Puede obtener una consulta de gastroenterología para casos prolongados de G1.	Se debe realizar un análisis de sangre y heces. Considerar la prueba de lactoferrina (para la estratificación del paciente). para determinar quién necesita endoscopia más urgente y calprotectina (para hacer un seguimiento de la actividad de la enfermedad). Se deben considerar las infecciones, realizar tomografía computarizada del abdomen y la pelvis y endoscopia GI con biopsia ya que existe evidencia que demuestra que la presencia de ulceración en el colon puede predecir una refractaria a los corticosteroides curso, que puede requerir infliximab temprano.
Colitis	2 (Aumento de menos de cuatro a seis deposiciones por día sobre la línea de base; Aumento moderado en la salida de ostomía en comparación con la línea de base)	Debe suspender el TI temporalmente hasta que los síntomas del paciente se recuperen a G1; puede considerar la suspensión permanente de los agentes CTLA-4 y puede reiniciar los agentes PD-1, PD-L1 si el paciente puede recuperarse a G1 o menos. Se puede ofrecer 10 mg de dosis de prednisona equivalente solo si está clínicamente indicado en casos individuales. También incluya atención de apoyo con medicamentos como Imodium si se ha descartado una infección. Administre corticosteroides, a menos que la diarrea sea transitoria, comenzando con una dosis inicial de 1 mg / kg / día de prednisona o equivalente. Cuando los síntomas mejoren a G1. o menos, reducir los corticosteroides durante al menos 4-6 semanas antes de reanudar el tratamiento.	

	<p>3 (Aumento de siete o más deposiciones por día sobre la línea de base, Incontinencia, indicación de hospitalización, aumento severo de la producción de ostomía en comparación con el valor basal.)</p>	<p>Considerar la posibilidad de interrumpir permanentemente los agentes CTLA-4 y reiniciar los agentes PD-1, PD-L1 si el paciente puede recuperarse a G1 o menos. Administrar corticosteroides (dosis inicial de 1-2 mg / kg / d de prednisona o equivalente). Considere la hospitalización o la instalación ambulatoria para pacientes con deshidratación o desequilibrio electrolítico. Si los síntomas persisten 3-5 días o se repiten después de la mejoría, considere la administración de corticosteroides intravenosos o no corticosteroides (p. ej., infliximab)</p>	
	<p>4 (Consecuencias que amenazan la vida, intervención urgente)</p>	<p>Interrumpir permanentemente el TI. Administrar 1-2 mg / kg / d de metilprednisolona o su equivalente hasta que los síntomas mejoren a G1, y luego comenzar a disminuir de 4 a 6 semanas. Dentro de 2-3 días Considere la posibilidad de una endoscopia GI inferior si los síntomas son refractarios a pesar del tratamiento o si existe preocupación por nuevas infecciones</p>	
Hepatitis	<p>1 (asintomático, valores superiores a lo normal)</p>	<p>Continuar el TI con una estrecha vigilancia; considerar etiologías alternativas Monitor de laboratorios de una a dos veces por semana. Gestionar con cuidados de apoyo para el control de los síntomas.</p>	<p>Monitoree al paciente para detectar pruebas de sangre hepáticas anormales antes de cada infusión y / o semanalmente si la función G1 del hígado no es la correcta. Para G2 o superior: debe analizarse el estudio de otras causas de enzimas hepáticas elevadas, hepatitis viral, historial de alcohol, estudio de hierro, evento tromboembólico, ecografía hepática, imagen transversal para posibles metástasis hepáticas De malignidad primaria.</p>
	<p>2 (asintomático, valores superiores a lo normal)</p>	<p>Suspenda el TI temporalmente y reanude si recupera a G1 o menos con prednisona menor o igual a 10 mg / d. Para toxicidad con síntomas, puede administrar corticosteroides 0,5-1 mg / kg / d de prednisona o su equivalente si la elevación anormal persiste con síntomas clínicos significativos. 3-5 días Aumentar la frecuencia de control a cada 3 días. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar medicamentos innecesarios y cualquier fármaco hepatotóxico conocido</p>	
	<p>3 (Disfunción hepática sintomática, fibrosis por biopsia, cirrosis compensada, reactivación de la hepatitis crónica)</p>	<p>Suspender permanentemente el TI. Iniciar inmediatamente Corticosteroide 1-2 mg / kg de metilprednisolona o equivalente. Si con el corticosteroide no mejora después de 3 días, considere micofenolato mofetil o azatioprina Laboratorios a diario o cualquier otro día. Si no se logran mejoras con los corticosteroides o para los pacientes en terapia de combinación con un agente nuevo, con quimioterapia estándar o con terapia dirigida, consulte al hepatólogo para una evaluación patológica adicional de la hepatitis.</p>	

	4 (función hepática descompensada)	Suspenda permanentemente el TI. Administre 2 mg / kg / d de equivalentes de metilprednisolona Si el corticosteroide es refractario o si no presenta mejoría después de 3 días, considere micofenolato mofetil Monitoree los laboratorios diariamente; considerar la monitorización de pacientes hospitalizados. Hepatología consultar si no se logró una mejoría con el corticosteroide. Se puede intentar una reducción gradual de los corticosteroides alrededor de 4-6 semanas cuando los síntomas mejoren a G1 o menos.	
Toxicidad pulmonar	1 (Asintomático, limitado a un lóbulo del pulmón o, 25% del parénquima pulmonar, solo observaciones clínicas o diagnósticas)	Suspender TI con evidencia radiográfica de progresión de neumonitis. Puede ofrecer una repetición de TC en 3-4 semanas; En pacientes que han tenido una prueba de referencia, pueden ofrecer una repetición de espirometría / CDCMC ¹³ en 3-4 semanas Puede reanudar el tratamiento con evidencia radiográfica de mejoría o resolución. Si no hay mejoría, debe tratarse como G2. Monitorear a los pacientes semanalmente con historia clínica y examen físico y oximetría de pulso También puede ofrecer radiografía de tórax.	El tratamiento diagnóstico debe incluir lo siguiente: Radiografía de tórax, TC ¹⁴ , oximetría de pulso. Para G2 o superior, puede incluir el siguiente tratamiento infeccioso: hisopo nasal, cultivo y sensibilidad del esputo, hemocultivo y sensibilidad, cultivo de orina y sensibilidad
	Pneumonitis	2 (Sintomático, involucra más de un lóbulo del pulmón o 25% -50% del parénquima pulmonar, indica intervención médica)	

¹³ Capacidad difusora del pulmón para el monóxido de carbono.

¹⁴ TC: Tomografía computarizada.

	3 (síntomas severos, requiere hospitalización, involucra a todos lóbulos pulmonares o. 50% del parénquima pulmonar, limitando el autocuidado)	Descontinuar de forma permanente el TI; metilprednisolona IV 1-2 mg / kg / d; no mejora después de 48 horas, puede agregar infliximab 5 mg / kg o micofenolato mofetilo IV 1 g dos veces al día o IGIV ¹⁵ durante 5 días o ciclofosfamida; Reducir los corticosteroides durante 4 a 6 semanas. Broncoscopia con LBA ¹⁶ Biopsia transbronquial. Los pacientes deben ser hospitalizados para su tratamiento posterior.	
	4 (compromiso respiratorio potencialmente mortal, urgente intervención indicada (intubación))	Se trata como grado 3	
Toxicidades endócrinas	1 TSH < 10 mIU / L y asintomático	Deben continuar con el TI con un seguimiento y monitoreo estrictos de TSH, FT4	TSH ¹⁷ y FT4 ¹⁸ cada 4-6 semanas como parte del monitoreo clínico de rutina en terapia o para la detección de casos en pacientes sintomáticos
Hipotiroidismo			

¹⁵ Inmunoglobulina Intravenosa.

¹⁶ Lavado broncoalveolar.

¹⁷ Hormona estimulante de tiroides.

¹⁸ Tiroxina libre, por sus siglas en ingles.

	2 (Síntomas moderados; capaz de realizar AD ¹⁹ ; TSH persistentemente 10 mIU / L)	Puede suspender el TI hasta que los síntomas alcancen la línea de base. Considerar la consulta endocrina. Prescribir suplementos de hormona tiroidea en pacientes sintomáticos con algún grado de elevación de TSH o en pacientes asintomáticos con niveles de TSH persistentes. 10 mIU / L (medido con 4 semanas de diferencia) Monitoree la TSH cada 6-8 semanas, mientras que el reemplazo de hormona a TSH normal puede usarse a corto plazo (2 semanas) para asegurar la adecuación del tratamiento en las personas con hipotiroidismo donde se encontraba el FT4 inicialmente bajo. Una vez tratado adecuadamente, debe monitorear la función tiroidea (al menos TSH) cada 6 semanas mientras esté en terapia activa con TI o según sea necesario para los síntomas para asegurar un reemplazo apropiado; repetir la prueba anualmente o según lo indicado por los síntomas una vez estables	
	3 y 4 (Síntomas graves, consecuencias medicamente significativas o potencialmente mortales, incapacidad para realizar AD)	Suspenda la TI hasta que los síntomas se resuelvan al inicio con la suplementación apropiada. Realizar consulta endocrina. Se puede admitir para terapia intravenosa si hay signos de mixedema (bradicardia, hipotermia) Suplementación y reevaluación de la tiroides como en G2	
Hipertiroidismo	1 (Asintomático o con leves síntomas)	Puede continuar TI con un seguimiento y monitoreo estrictos de TSH, FT4 cada 2-3 semanas hasta que quede claro si habrá hipertiroidismo persistente o hipotiroidismo.	Monitoree la TSH, FT4 cada 4-6 semanas desde el inicio de la terapia o según sea necesario para la detección de casos en pacientes sintomáticos. Considere los anticuerpos del receptor de TSH si hay características clínicas y sospecha de enfermedad grave (p. Ej., Oftalmopatía)
	2 (Leves síntomas, capaz de realizar AD)	Considere suspender la TI hasta que los síntomas vuelvan a los valores iniciales. Considere la consulta endocrina (p. Ej., Atenolol, propranolol) para el alivio sintomático. Hidratación y atención de apoyo Los corticosteroides no suelen ser necesarios para acortar la duración. Para el hipertiroidismo persistente (>6 semanas) o la sospecha clínica, para la enfermedad de Graves y	

¹⁹ Actividades Diarias.

		considere la tionamida (metimazol o PTU ²⁰) Consulte la endocrinología para la enfermedad de Graves.	Vigilancia estrecha de la función tiroidea cada 2-3 semanas después del diagnóstico para detectar la transición al hipotiroidismo en pacientes con tiroiditis e hipertiroidismo
	3 y 4 (Síntomas graves, consecuencias medicamente significativas o potencialmente mortales, incapacidad para realizar AD)	Suspenda TI hasta que los síntomas desaparezcan con el tratamiento adecuado. Consulta con bloqueador endocrino (por ejemplo, atenolol, propranolol) para el alivio sintomático. Para síntomas graves o preocupación por tormenta tiroidea, hospitalice al paciente e inicie prednisona 1-2 mg / kg / día o equivalente disminuida. más de 1-2 semanas; Considere también el uso de Ioduro de potasio o tionamida (metimazol o PTU)	
Insuficiencia Suprarrenal primaria	1 (asintomático, con leves síntomas)	Considere suspender la TI hasta que el paciente se estabilice con la hormona de reemplazo. Consulta endocrina, Terapia de reemplazo con prednisona (5-10 mg al día) o hidrocortisona (10-20 mg por vía oral todas las mañanas, 5-10 mg por vía oral temprano en la tarde) Puede requerir fludrocortisona (0.1 mg / d) para la sustitución de mineralocorticoides en insuficiencia suprarrenal primaria. Aumente o disminuya la dosis según lo exijan los síntomas.	Evaluación diagnóstica para pacientes en los que se sospecha insuficiencia suprarrenal: Evaluar ACTH ²¹ (AM), nivel de cortisol (AM) Panel metabólico básico (Na, K, CO2, glucosa)
	2 (Leves síntomas, capaz de realizar AD)	Considere suspender la TI hasta que el paciente se estabilice con la hormona de reemplazo. Consulta endocrina. Inicie el tratamiento ambulatorio con un mantenimiento de dos a tres veces (si es prednisona, 20 mg al día; si es hidrocortisona, 20-30 mg por la mañana y 10-20 mg por la tarde). Reducir la dosis de estrés de los corticosteroides hasta las dosis de mantenimiento durante 5-10 días. Terapia de mantenimiento como en G1	Considere la prueba de estimulación ACTH para resultados indeterminados Si la insuficiencia suprarrenal primaria (alto ACTH, bajo cortisol) se encuentra bioquímicamente: Evaluar la causa precipitante de crisis como la infección Realizar una TC adrenal para metástasis / hemorragia

²⁰ Propiltiouracilo.

²¹ Hormona Adenocorticotropa.

	3 y 4 (Síntomas graves, consecuencias médicamente significativas o potencialmente mortales, incapacidad para realizar AD)	Suspenda la TI hasta que el paciente se estabilice con la hormona de reemplazo. Consulta endocrina. Consulte en la clínica o, después de las horas, haga una derivación al servicio de urgencias para solución salina normal (al menos 2 l) y corticosteroides con dosis de estrés IV en la presentación (hidrocortisona 100 mg o dexametasona 4 mg (Si el diagnóstico no es claro y se necesitarán pruebas de estimulación)) Reduzca gradualmente los corticosteroides con dosis de estrés hasta las dosis de mantenimiento de 7 a 14 días después del alta. Terapia de mantenimiento como en G1	
Hipofisitis	1 (asintomático, con leves síntomas)	Considerar suspender la TI hasta que el paciente se estabilice con hormonas de reemplazo. Suplemento hormonal, según sea necesario, usando la dosis anterior para el hipotiroidismo primario y la insuficiencia suprarrenal (p. Ej., Hidrocortisona 10-20 mg por vía oral en la mañana, 5-10 mg por vía oral en la tarde; levotiroxina por peso) Terapia de testosterona o estrógeno según sea necesario en personas sin contraindicaciones. Consulta endocrina. Siempre comience con corticosteroides varios días antes de la hormona tiroidea para evitar una crisis suprarrenal precipitante Siga FT4 para el reemplazo de hormona tiroidea (la TSH no es exacta)	Diagnóstico: Baja ACTH con bajo cortisol. TSH baja o normal con un FT4 bajo. Hipernatremia y agotamiento de volumen con diabetes insípida. Baja testosterona o estradiol con bajo LH ²² y FSH ²³ . Pruebas: Evaluar ACTH, cortisol (AM), TSH, FT4, electrolitos.
	2 (Leves síntomas, capaz de realizar AD)	Considere suspender TI hasta que el paciente se estabilice con hormonas de reemplazo Consulta endocrina Suplementación hormonal como en G1	Considere evaluar los niveles de LH, FSH y testosterona en hombres o estrógenos en mujeres premenopáusicas con fatiga, pérdida de la libido y cambios de humor.
	3 y 4 (Síntomas graves, consecuencias médicamente significativas o potencialmente mortales,	Suspenda la TI hasta que el paciente se estabilice con hormonas de reemplazo Consulta endocrina. Suplementación hormonal como en G1. Considere la terapia de dosis inicial de pulso con prednisona 1-2 mg / kg oral por día (o equivalente) disminuido durante al menos 1-2 semanas.	Considere la RM del cerebro con o sin contraste con cortes hipofisarios / sellar en pacientes con múltiples anomalías endocrinas 6 nuevos

²² Hormona luteinizante

²³ Hormona foliculoestimulante.

	incapacidad para realizar AD)		dolores de cabeza severos o quejas de cambios en la visión
Diabetes	1 (Síntomas asintomáticos o leves; Valor de la glucosa en ayunas. DLN ²⁴ (160 mg / dL o 8,9 mmol / l); No hay evidencia de cetosis o evidencia de laboratorio de DMT1.)	Puede continuar el TI con un seguimiento clínico cercano y una evaluación de laboratorio. Puede iniciar la terapia oral para aquellos con DMT2 de inicio reciente Detección de DMT1 si corresponde, por ejemplo, inicio agudo con valores normales anteriores o preocupación clínica por cetosis.	Controle a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de DM ²⁵ nueva o que empeoran, incluida la medición de la glucosa al inicio y con cada ciclo de tratamiento durante la inducción durante 12 semanas, luego cada 3-6 semanas a partir de entonces. Para guiar el tratamiento en la hiperglucemia de inicio reciente, los médicos deben considerar el historial médico del paciente, el historial de exposición y los factores de riesgo para cada subtipo de DM. La evaluación de laboratorio en caso de sospecha de DMT1 ²⁶ debe incluir pruebas de cetosis en la orina y una evaluación de la brecha aniónica en un panel metabólico. La descarboxilasa del ácido anti-glutámico, las células anti-islotas o los anticuerpos anti-insulina son altamente específicos para la diabetes autoinmune. Los niveles de insulina y péptido C también pueden ayudar en el diagnóstico.
	2 (Síntomas moderados, capaces de realizar AD, valor de glucosa en ayunas. 160-250 mg / dL; o 8.9- 13.9 mmol / L, cetosis o evidencia de DMT1 en cualquier nivel de glucosa	Puede suspender la TI hasta que se obtenga el control de la glucosa. Valorar la terapia oral o agregar insulina para empeorar el control en la DMT2. Debería administrarse insulina para la DMT1 (o como terapia predeterminada si hay confusión sobre el tipo). Consulta endocrina urgente para cualquier paciente con DM1. En ausencia de endocrinología, la medicina interna puede ser suficiente. Considere el ingreso para T1DM si no se dispone de una evaluación ambulatoria temprana o si hay signos de cetoacidosis.	
	3 y 4 (Síntomas graves, consecuencias médicamente significativas o potencialmente mortales, incapacidad para realizar AD. G3: <250-500 mg / dL (. 13.9-27.8 mmol / L) G4: <500 mg / dL (. 27.8 mmol / L))	Suspenda la TI hasta que se obtenga el control de la glucosa en la terapia con reducción de la toxicidad para G1 o menos. Consulta endocrina urgente para todos los pacientes. Inicie la terapia de insulina para todos los pacientes. Admita el manejo de pacientes hospitalizados: Preocupación por desarrollar DKA ²⁷	

²⁴ Debajo del límite normal.

²⁵ Diabetes Mellitus.

²⁶ Diabetes Mellitus tipo 1.

²⁷ Cetoacidosis diabética, por sus siglas en inglés.

Toxicidad musculoesquelética	1 (Dolor leve con inflamación, eritema o hinchazón de las articulaciones)	Continuar con TI Iniciar la analgesia con paracetamol y / o AINE ²⁸ .	G1: Historial reumatológico completo y examen de todas las articulaciones periféricas en busca de sensibilidad, inflamación y rango de movimiento; examen de la columna vertebral Considere radiografías / imágenes simples para excluir metástasis y evaluar daño articular (erosiones), si corresponde. Considere panel de sangre autoinmune; si los síntomas sugieren artritis reactiva o afectan la columna vertebral, considere la prueba HLA ²⁹ B27. Considere la derivación temprana a un reumatólogo, si hay inflamación articular (sinovitis) o si persisten los síntomas de artralgia. 4 semanas, los pacientes con artritis inflamatoria deben ser monitoreados con exámenes reumatológicos en serie, incluidos marcadores inflamatorios, cada 4-6 semanas después de instituirse el tratamiento.
	Artritis inflamatoria	2 (Dolor moderado asociado a signos de inflamación, eritema o hinchazón de las articulaciones, limitando las AD)	
	3 y 4 (Dolor severo asociado con signos de inflamación, eritema o hinchazón de las articulaciones; daño articular irreversible; incapacitante limitando las AD)	Suspenda TI temporalmente y puede reanudarse en consulta con la reumatología, si se recupera a G1 o menos. Inicie prednisona oral 0.5-1 mg / kg. Si la mejoría después de 4 semanas o si empeora mientras tanto, considere el FARME sintético como metotrexato, leflunomida o Biológico: considerar la terapia con anticitocina, como los inhibidores del receptor de TNF-a o IL-6. (Nota: como precaución, la inhibición de IL-6 puede causar perforación intestinal; aunque esto es extremadamente raro, no debe usarse en pacientes con colitis). Realice una prueba de detección de hepatitis viral B, C y TB ³¹ latente / activa antes del tratamiento con FARME. Remisión a la reumatología.	

²⁸ Antiinflamatorio no esteroideo

²⁹ Histocompatibilidad

³⁰ Fármaco Antirreumático modificador de la enfermedad

³¹ Tuberculosis.

Miositis	1 (Debilidad leve con o sin dolor)	Continuar con TI. Si la CK ³² está elevada y el paciente tiene debilidad muscular, puede ofrecer corticosteroides orales, y tratar como G2 Ofrezca analgesia con paracetamol o AINE si no hay contraindicaciones.	Historial reumatológico y neurológico completo en relación con el diagnóstico diferencial; examen reumatológico y neurológico, incluida la fuerza muscular; y examen de la piel en busca de hallazgos sugestivos de dermatomiositis. La debilidad muscular es más típica de la miositis que del dolor. Considere condiciones preexistentes que pueden causar síntomas similares. Las pruebas de sangre para evaluar la inflamación muscular CK, las transaminasas (AST, ALT), LDH y aldolasa también pueden elevarse Troponina para evaluar la afectación miocárdica y otras pruebas cardíacas, como el ecocardiograma, según sea necesario Marcadores inflamatorios (ESR y CRP) Considere la posibilidad de EMG, imágenes (MRI) y / o biopsia de forma individual cuando el diagnóstico es incierto y se superponen con síndromes neurológicos, como la miastenia gravis,
	2 (Debilidad moderada con o sin dolor, limitando el AD apropiado para su edad)	Suspenda TI temporalmente y puede reanudarse después del control de los síntomas, si la CK es normal y la dosis de prednisona, 10 mg; Si empeora, tratar según G3 y administrar AINE según sea necesario Derivación a reumatólogo o neurólogo. Si la CK se eleva tres veces o más, inicie prednisona o equivalente a 0.5-1 mg / kg Puede requerir la interrupción permanente de la TI en la mayoría de los pacientes con síntomas G2 y hallazgos objetivos (enzimas elevadas, resonancia magnética muscular anormal o biopsia)	
	3 y 4 (Debilidad severa con o sin dolor, limitando el cuidado personal)	Suspenda TI hasta G1 o menos mientras esté fuera de la supresión inmunitaria y continúe permanentemente si hay evidencia de afectación miocárdica. Considere la hospitalización por debilidad severa. Derivación a reumatólogo o neurólogo. Iniciar prednisona 1 mg / kg o equivalente. Considere 1-2 mg / kg de metilprednisolona IV o dosis mayores en bolo si hay compromiso grave (debilidad que limita la movilidad, cardíaca, respiratoria, disfagia). Considere la posibilidad de la terapia con IgIV. Considere otra terapia inmunosupresora, como el metotrexato, azatioprina o micofenolato mofetilo, si los síntomas y los niveles de CK no mejoran o empeoran después de 4-6 semanas; El rituximab se usa en la miositis primaria, pero se recomienda precaución debido a su larga duración biológica.	

³² Creatinina quinasa

Polimialgia reumática	1 (Rigidez y dolor leves)	Continuar TI. Inicie la analgesia con paracetamol y / o AINE si no hay contraindicaciones	Historial reumatológico completo en relación con el diagnóstico diferencial y el examen de todas las articulaciones y la piel Compruebe si hay síntomas de arteritis temporal, como dolor de cabeza o trastornos visuales; consulte a un oftalmólogo si está presente y considere realizar una biopsia de la arteria temporal. Evaluar el diagnóstico diferencial de miositis. Marcadores inflamatorios (VSG ³³ , PCR ³⁴) Remisión temprana a un reumatólogo.
	2 (Rigidez y dolor moderados, limitando las AD)	Considere suspender TI y reanudar después del control de los síntomas, prednisolona, 10 mg; Si empeora, tratar según G3. Iniciar prednisona 20 mg / d o equivalente; Si los síntomas mejoran, comience a disminuir la dosis después de 3-4 semanas. Si no hay mejoría o no se requieren dosis más altas después de 4 semanas, escale a G3 Considere la referencia a reumatología.	
	3 y 4 Rigidez y dolor severos, limitando el autocuidado)	Suspenda TI y puede reanudar, en consulta con la reumatología, si se recupera a G1 o menos; sin embargo, tenga en cuenta que se han notificado casos de toxicidad que se repiten tras un nuevo desafío. Referencia a reumatología. Debe iniciarse prednisona 20 mg / d o equivalente. Si no hay mejoría o necesidad de dosis más altas durante un tiempo prolongado, puede ofrecer un agente conservador de corticosteroides como el metotrexato o la inhibición de IL-6 con tocilizumab (Nota: recuerde que la inhibición de IL-6 puede causar perforación intestinal; aunque esto es extremadamente raro no debe utilizarse en pacientes con colitis o metástasis GI). Considerar la admisión para el control del dolor.	
Toxicidades renales	1 (Aumento en el nivel de creatinina de >0.3 mg/dL; creatinina 1.5 a 2 sobre la línea base)	Considere la posibilidad de suspender temporalmente la TI, en espera de la consideración de posibles etiologías alternativas (contraste IV reciente, medicamentos, estado de los líquidos) y la función renal de referencia.	Monitoree a los pacientes para detectar la creatinina sérica elevada antes de cada dosis El análisis de orina de rutina no es necesario, excepto para descartar una IU ³⁵ , etc .; nefrología puede considerar más a fondo. Si no se identifica una causa alternativa potencial de AKI ³⁶ , entonces se debe suspender la biopsia y proceder
	Nefritis 2 (Creatinina 2-3 sobre la línea base)	Suspender TI temporalmente. Consultar nefrología. Evalúe otras causas (contraste IV reciente, medicamentos, estado de los líquidos, etc.); si se descartan otras etiologías, administrar 0,5-1 mg / kg / d de equivalentes de prednisona. Si empeora o no mejora: 1 a 2 mg / kg / d de equivalentes de prednisona e interrumpir el tratamiento de forma permanente. Si se mejora a	

³³ Velocidad de sedimentación globular.

³⁴ Prueba de proteína C-reactiva

³⁵ Infección urinaria.

³⁶ Lesión renal aguda.

		G1 o menos, disminuya los corticosteroides durante 4-6 semanas. Si no hay recurrencia de insuficiencia renal crónica, discuta la reanudación de TI con el paciente después de tener en cuenta los riesgos y beneficios.	directamente con la terapia inmunosupresora.
	3 (Creatinina > 3 sobre la línea base o > 4 mg/dL, se requiere hospitalización)	Descontinúe de forma permanente la IT.	
	4 Consecuencias que amenazan la vida; diálisis indicada.	Consultar nefrología. Evaluar por otras causas (contraste IV reciente, medicamentos, estado del fluido, etc) Administrar corticosteroides (dosis inicial de 1-2 mg / kg / d de prednisona o equivalente).	
Nefritis sintomática: seguimiento	1	Si se mejora con respecto al valor inicial, reanude el monitoreo de creatinina de rutina.	Se describe en la columna “Manejo”
	2	Si se mejora a G1, disminuya los corticosteroides durante al menos 3 semanas antes de reanudar el tratamiento con el monitoreo de creatinina de rutina. Si persisten las elevaciones en 7 días o empeoran y no hay otra causa encontrada, tratar como G3	
	3	Si se mejora a G1, disminuya los corticosteroides durante al menos 4 semanas. Si las elevaciones persisten de 3 a 5 días o empeoran, considere la posibilidad de inmunosupresión adicional (p. Ej., Micofenolato)	
	4	Si se mejora a G1, disminuya los corticosteroides durante al menos 4 semanas. Si las elevaciones persisten entre 2 y 3 días o empeoran, considere la posibilidad de una inmunosupresión adicional (p. Ej., Micofenolato)	
Toxicidades en el Sistema Nervioso	1	Sin grado 1	AChR ³⁷ y anticuerpos musculares antistriados en sangre; Si los anticuerpos AChR son negativos, considere la presencia de quinasa específica para el músculo y 4 anticuerpos
	2 (Síntomas que interfieren con las AD, debilidad generalizada leve)	Suspenda TI y puede reanudarse en pacientes G2 solo si los síntomas se resuelven. Debe consultar la neurología. La piridostigmina comienza con 30 mg por vía oral tres veces al día y aumenta gradualmente hasta un máximo de 120 mg por vía oral cuatro veces al día según lo tolerado y según los síntomas.	
Miastenia Grave			

³⁷ Receptor de acetilcolina

		Administre corticosteroides (prednisona, 1-1.5 mg / kg por vía oral al día); destete basado en la mejora de los síntomas	relacionados con lipoproteínas en la sangre. Evaluación de la función pulmonar Considere la posibilidad de una RM ³⁸ del cerebro y / o la columna vertebral, dependiendo de los síntomas para descartar la participación del SNC ³⁹ por enfermedad o diagnóstico alternativo. Si hay insuficiencia respiratoria o CPK ⁴⁰ elevada, troponina T, realice un examen cardíaco con ECG ⁴¹ y ETT ⁴² para una posible miocarditis concomitante Consulta neurológica.
	3 y 4 Limitar el autocuidado, la debilidad limita la marcha, CUALQUIER disfagia, debilidad facial, debilidad de los músculos respiratorios o síntomas rápidamente progresivos, debilidad generalizada moderada a severa.	Descontinuar permanentemente TI Consulta de neurología. Continuar con los corticosteroides e iniciar IgIV ⁴³ 2 g / kg durante 5 días (0,4 g / kg / d) o plasmaféresis durante 5 días Evaluación frecuente de la función pulmonar. Revisión neurológica diaria.	
Síndrome de Guillain-Barré	1	No aplica	Tratamiento diagnóstico Consulta neurologica RM de la columna vertebral con o sin contraste (descartar la lesión compresiva y evaluar el aumento / engrosamiento de la raíz nerviosa), la citología debe enviarse con cualquier muestra de VSG de un paciente con cáncer. Las pruebas de anticuerpos contra el suero de gangliósido para el síndrome de Guillain-
	2 (Moderada, algunas interferencias con las AD)	Descontinuar TI. Admisión a la unidad para pacientes hospitalizados con capacidad de transferencia rápida a monitoreo. Inicie IgIV (0,4 g / kg / d durante 5 días para una dosis total de 2 g / kg) o plasmaféresis. Los corticosteroides generalmente no se recomiendan para el síndrome de Guillain-Barré; sin embargo, se pueden usar (metilprednisolona 2-4 mg / kg / d), seguido de una disminución gradual de los corticosteroides	
	3 y 4 (Grave, limitando el autocuidado y las ayudas, debilidad limitando la marcha, CUALQUIER disfagia, debilidad facial, debilidad de los músculos		

³⁸ Resonancia Magnética

³⁹ Sistema Nervioso Central

⁴⁰ Creatina Fosfoquinasa

⁴¹ Electrocardiograma

⁴² Ecocardiograma transtorácico

⁴³ Inmunoglobulina Intravenosa.

	respiratorios o síntomas rápidamente progresivos)	La dosis de corticosteroides altas (metilprednisolona 1 g / d durante 5 días) también puede considerarse para G3-4 junto con IgIV o plasmaféresis Vigilancia neurológica frecuente y de la función pulmonar. Monitor de disfunción autonómica concurrente. Manejo no opioide del dolor neuropático. Tratamiento del estreñimiento.	Barre y sus subtipos deben realizarse. Estudios de electro diagnóstico para evaluar polineuropatía. Pruebas de función pulmonar. Frecuentes chequeos neuronales.
Encefalitis	1 (Moderado, algunas interferencias con las AD, síntomas relacionados con el paciente (es decir, dolor pero sin debilidad o limitación de la marcha)	Suspenda TI y discuta la reanudación con el paciente solo después de tener en cuenta los riesgos y beneficios. Sugiera aciclovir IV concurrente hasta que se obtengan resultados de PCR y resultados negativos. Administre metilprednisolona 1-2 mg / kg. Si se presentan síntomas o bandas oligoclonales graves o progresivas, considere la administración de dosis altas de corticosteroides como metilprednisolona 1 g IV diariamente durante 3-5 días más IVIG 2 g / kg durante 5 días	Punción lumbar: verifique el recuento de células y la glucosa de la proteína y realice tinción de Gram, cultivo, PCR ⁴⁴ para VHS ⁴⁵ y otras PCR virales según la sospecha, citología, bandas oligoclonales, encefalopatía autoinmune y paneles paraneoplásicos. Puede ver un recuento elevado de glóbulos blancos con predominio linfocítico con proteínas elevadas para evaluar las convulsiones subclínicas
	2 (Leve, no interfiere con la función y los síntomas no conciernen al paciente. Nota: Cualquier problema de los nervios craneales debe ser manejado como moderado)	Si es positivo para el anticuerpo de la encefalopatía autoinmune y mejora limitada o nula, considere el uso de rituximab o plasmaféresis en consulta con neurología.	panel de tiroides que incluye TPO ⁴⁶ y tiroglobulina
	3 y 4 (Autocuidado severo, limitante y ayudas garantizadas)		Descartar anemia / trombocitopenia concurrente, que puede presentar cefalea severa y confusión.
Meningitis aséptica	1 (Moderado, algunas interferencias con las AD, síntomas relacionados con el paciente (es decir, dolor	Suspenda TI y discuta la reanudación con el paciente solo después de tener en cuenta los riesgos y beneficios. Considere la terapia antiviral empírica (aciclovir IV) y antibacteriana. Una vez que las infecciones bacterianas y virales son negativas, se pueden controlar de cerca los corticosteroides o considerar la	Resonancia magnética del cerebro. AM Cortisol, ACTH para descartar insuficiencia suprarrenal.

⁴⁴ Reaccion en cadena de la polimerasa.

⁴⁵ Virus de herpes simple.

⁴⁶ Peroxidasa tiroidea.

	<p>pero sin debilidad o limitación de la marcha)</p> <p>2 (Leve, no interfiere con la función y los síntomas no conciernen al paciente. Nota: Cualquier problema de los nervios craneales debe ser manejado como moderado)</p> <p>3 y 4 Autocuidado severo, limitante y ayudas garantizadas)</p>	<p>prednisona oral 0.5-1 mg / kg o la metilprednisolona IV 1 mg / kg si los síntomas son moderados / graves.</p>	<p>Considere la punción lumbar: mida la presión de apertura; comprobar el recuento de células y la proteína de la glucosa; y realice tinción de Gram, cultivo, PCR para VHS y otras PCR virales Puede ver un recuento elevado de glóbulos blancos con glucosa normal, cultivo normal y tinción de Gram; Pueden ver linfocitos reactivos o histiocitos en la citología.</p>
Toxicidades Cardiovasculares	<p>1 (Pruebas anormales de biomarcadores cardíacos, incluyendo ECG anormal)</p> <p>2 (Pruebas de detección anormales con síntomas leves)</p> <p>3 (Pruebas moderadamente anormales o síntomas con actividad leve)</p>	<p>Considera lo siguiente: Suspender TI y discontinuar permanentemente después de G1. Corticosteroides en dosis altas (1-2 mg / kg de prednisona) iniciados rápidamente (por vía oral o por vía intravenosa según los síntomas) Admitir paciente, consulta de cardiología. Manejo de los síntomas cardíacos según las pautas de ACC / AHA⁴⁷ y con orientación de cardiología Transferencia inmediata a una unidad de atención coronaria para pacientes con troponina elevada o anomalías de conducción</p>	<p>ECG. Considere la posibilidad de troponina, especialmente en pacientes tratados con terapias inmunológicas combinadas Ante signos / síntomas (considerar consulta cardiología): ECG Troponina BNP⁴⁸ Ecocardiograma RXP⁴⁹</p>
Miocarditis, pericarditis, arritmias, función ventricular alterada con			

⁴⁷ Colegio Americano de Cardiología y Asociación Americana del Corazón (por sus siglas en inglés), respectivamente.

⁴⁸ Péptido natriurético cerebral.

⁴⁹ Radiografía de pecho.

insuficiencia cardíaca y vasculitis	4 (Descompensación de moderada a grave, se requiere medicación intravenosa o intervención, afecciones potencialmente mortales)	En pacientes sin una respuesta inmediata a los corticosteroides en dosis altas, considere la adición de micofenolato, infliximab o globulina antitimocítica.	Pruebas adicionales para guiarse por la cardiología y pueden incluir Prueba de estrés Cateterización cardíaca Resonancia magnética cardíaca
Toxicidades oculares	1 (Asintomático)	Continuar TI. Consulte a oftalmología dentro de 1 semana. Administración de lagrimas artificiales.	Evaluación, bajo la dirección de oftalmología. Compruebe la visión en cada ojo por separado
Uveítis	2 (Se requiere intervención médica, anterior uveítis)	Suspender TI temporalmente hasta después de la consulta de oftalmología. Consultas urgentes en oftalmología. Corticosteroides tópicos, agentes cicloplégicos, corticosteroides sistémicos. Puede reanudar el tratamiento con TI una vez fuera de los corticosteroides sistémicos, que están puramente indicados para los efectos adversos oculares o una vez que los corticosteroides para otras IRAE ⁵⁰ sistémicas concurrentes se reducen a < 10 mg; los corticosteroides tópicos oculares continuos están permitidos cuando se reanuda la terapia para controlar y minimizar la toxicidad local. Reanudar TI después de regresar a G1 o menos	La visión del color, reflejo rojo, tamaño, forma y reactividad de la pupila. Examen fundoscópico Inspección de la parte anterior del ojo con linterna.
	3 (Panuveítis ⁵¹)	Descontinuar permanentemente TI Referencias urgentes en oftalmología. Corticosteroides sistémicos y corticosteroides intravítreos / perioculares / tópicos.	
	4 (> de 50 Células por Campo)	Descontinuar permanentemente TI Referencia a oftalmología emergente. Corticosteroides sistémicos (prednisona IV 1-2 mg / kg o metilprednisolona 0.8-1.6 mg / kg) y corticosteroides intravítreos / perioculares / tópicos según la opinión del oftalmólogo.	

⁵⁰ Evento adverso relacionado con el sistema inmunológico.

⁵¹ Inflamación difusa del tracto uveal.

4.6. Farmacia clínica y atención farmacéutica.

La Farmacia Clínica abrió un nuevo marco de trabajo y de ejercicio profesional de la farmacia hacia una intervención farmacéutica orientada al paciente. Gracias a esto, el farmacéutico hospitalario logró varios objetivos como son:

- ✓ Cambiar el concepto que se tenía de la farmacia hospitalaria hasta los años 60 en que se consideraba que la farmacia del hospital era el centro o almacén desde el que se distribuían los medicamentos que prescribían los médicos, sin ninguna o muy escasa intervención profesional del farmacéutico.
- ✓ Introducirse en la clínica como uno de los profesionales capaces de aportar sus conocimientos para mejorar el nivel y calidad asistencial de los pacientes hospitalizados.
- ✓ El reconocimiento por parte de los demás profesionales del equipo de salud de que el farmacéutico del hospital es un profesional capacitado en un área de conocimiento específico y que es útil para apoyar e intervenir en los procesos de toma de decisiones en farmacoterapia.
- ✓ Que su actividad como farmacéutico hospitalario y clínico fuera reconocida por las autoridades sanitarias del país y ello se reflejará en la ley general de salud.

Con la introducción del concepto de Farmacia Clínica, los farmacéuticos empezaron a responsabilizarse de cómo se utilizan los medicamentos en los pacientes y con ello, cambian la orientación profesional que anteriormente ponía su énfasis en el producto farmacéutico, por el énfasis colocado sobre el paciente como sujeto que consume los medicamentos y que sufre

problemas de salud relacionados con el fármaco, bien porque se producen efectos indeseados en el paciente, o bien porque no se consigue el efecto terapéutico que se persigue.

La farmacia clínica y la atención farmacéutica van de la mano, la farmacia clínica puede ser aprovechada para un rápido y eficaz desarrollo de la atención farmacéutica. La atención farmacéutica se define de la siguiente manera: “Es la provisión responsable del tratamiento farmacológico con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.”

La Atención Farmacéutica implica el proceso a través del cual un farmacéutico coopera con un paciente y otros profesionales mediante el diseño, ejecución y monitorización de un plan terapéutico que producirá resultados terapéuticos específicos para el paciente. Esto a su vez supone tres funciones primordiales:

- 1) Identificación de PRM⁵² potenciales o reales.
- 2) Resolver PRM reales.
- 3) Prevenir PRM potenciales.

Se entiende por PRM cualquier problema de salud que presente un paciente y que sea producido o esté relacionado con su tratamiento farmacoterapéutico. (Bonafant, 2002)

Es preciso entender que garantizar el proceso de utilización de un medicamento no asegura que se alcancen resultados positivos en el paciente, el farmacéutico clínico, por lo tanto, debe darle prioridad a la evaluación de los resultados en la salud del paciente, que son los que verdaderamente

⁵² Problemas Relacionados con los Medicamentos.

determinan el grado de beneficio o daño del fármaco, es por eso que viene a colación el término “Resultados Negativos asociados a la Medicación” (RNM) lo cual se refiere a aquellos problemas de salud del paciente atribuibles al uso (o desuso) de los medicamentos que no cumplen con los objetivos terapéuticos. En la tabla 8. Se muestra la clasificación de los RNM, utilizándose para medirlos una variable clínica que define el problema de salud.

Tabla 9. Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación. Elaborada por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (Universidad de Granada) y Grupo de Investigación en Farmacología (Universidad de Granada, 2007)

Necesidad
Problema de salud no tratado. El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita
Efecto de medicamento innecesario. El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita
Efectividad
Inefectividad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación
Inefectividad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación
Seguridad
Inseguridad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento

Inseguridad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento

(Ruiz de Adane, 2012)

Una vez aclarados estos conceptos, es importante que el farmacéutico oncológico los tenga presentes para poder llevar a cabo las prácticas efectivas dirigidas a fomentar el uso seguro de los medicamentos en el tratamiento contra el cáncer.

La Atención Farmacéutica es un elemento necesario de la asistencia sanitaria y debe estar integrado con los otros elementos. Sin embargo, la Atención Farmacéutica es proporcionada para el beneficio directo del paciente y el farmacéutico es responsable directo ante el paciente de la calidad de esta asistencia. La relación fundamental en la Atención Farmacéutica es un intercambio mutuo beneficioso en el cual el paciente otorga autoridad al proveedor y el proveedor entrega competencia y compromiso (acepta responsabilidad) al paciente.

Es importante destacar que Atención Farmacéutica NO es en ningún caso un intento de invadir competencias de otros miembros del equipo de salud sino al contrario. La colaboración multidisciplinaria es hoy, más que nunca, indispensable para dispensar una atención sanitaria global y completa y la Atención Farmacéutica es una parte integrante de la Atención Sanitaria. Por consiguiente, Atención Farmacéutica consiste en asumir, por parte de los farmacéuticos, el rol que les corresponde en las materias relacionadas con los medicamentos, desde la selección de los fármacos más adecuados, colaborando con el médico en la toma de decisiones para la prescripción, la recomendación y consejo a los pacientes sobre su uso, administración y precauciones, la asesoría responsable en el uso de medicamentos de dispensación sin receta médica, en la monitorización de los tratamientos farmacoterapéuticos que deben seguir los pacientes, en la vigilancia del

cumplimiento de tales tratamientos y de las posibles reacciones adversas e identificar la presencia de problemas relacionados con los medicamentos (PRM) en el paciente. (Bonaf, 2002)

4.7. Seguimiento farmacoterapéutico.

El seguimiento farmacoterapéutico se considera la “actividad del farmacéutico centrada en evaluar la evolución del paciente tras una actuación farmacéutica, con el fin de comprobar que se resuelven o previenen los PRM identificados y su morbilidad asociada, así como prevenir o identificar la aparición de nuevos PRM en el paciente”. El farmacéutico debe considerar el seguimiento farmacoterapéutico como parte de sus actividades, es decir como una práctica profesional.

El seguimiento farmacoterapéutico consta de tres partes importantes:

i. **Monitorización Farmacoterapéutica:**

Que consta de: Validación de la prescripción, monitorización farmacocinética, revisión de la Historia Farmacoterapéutica.

ii. **Entrevista al profesional sanitario, paciente o cuidador:**

Monitorización de parámetros analíticos/pruebas diagnósticas, información explícita sobre PRM, cuestionarios (adherencia, calidad de vida), comunicación verbal.

iii. **Revisión de la historia clínica:**

Revisión de la Historia Farmacoterapéutica, evolución médica de signos y síntomas en los pacientes, evolución de signos y síntomas en Hoja de Enfermería, evolución del control de constantes, revisión de parámetros analíticos/pruebas diagnósticas. (Climente, 2005)

4.8. La participación del farmacéutico en el cuidado del paciente oncológico.

Los farmacéuticos de oncología están involucrados en el cuidado de pacientes con cáncer en todas las fases de su tratamiento, como el manejo de medicamentos y de los síntomas, la atención de apoyo, y finalmente con los programas de supervivencia al finalizar su tratamiento. La farmacia debe ofrecer el servicio clínico a todos los pacientes hospitalizados y ambulatorios de una unidad de oncología.

Los objetivos del farmacéutico de oncología son:

- ✓ Son responsables de garantizar la seguridad en la composición y administración de la quimioterapia, mantener un suministro adecuado de medicamentos, minimizar el desperdicio de medicamentos, minimizar la exposición innecesaria a medicamentos peligrosos y administrar los costos y reembolsos de los medicamentos contra el cáncer. Con la aparición de las nuevas tecnologías y la asistencia del personal de apoyo, como los técnicos de farmacia, estas responsabilidades ya no son el foco principal del día de los farmacéuticos.
- ✓ Son vistos como los "expertos en medicamentos contra el cáncer" que enfocan su tiempo en brindar atención directa al paciente y educación para el paciente, y participar activamente en la toma de decisiones clínicas.
- ✓ Trabajar en colaboración con otros profesionales de la salud para desarrollar pautas institucionales y tomar decisiones basadas en la evidencia diseñadas para mejorar la atención al paciente.
- ✓ Participar en comités para mejorar la seguridad, la eficacia y la calidad de la atención del cáncer y son muy confiables y ayudan a desarrollar políticas e implementar programas para

garantizar la seguridad del personal y los pacientes durante la recepción, preparación, administración y monitoreo de los agentes contra el cáncer.

- ✓ Tener capacitación y experiencia que los ubique en una posición óptima para brindar servicios farmacéuticos en todo el proceso de atención al paciente, incluso cuando surjan complicaciones de los pacientes como reacciones adversas, manejo del dolor, etc.
- ✓ Contribución a la investigación sobre el cáncer mediante importantes estudios clínicos, reportando observaciones importantes de la práctica y apoyando programas de investigación de medicamentos. (Hematology/Oncology Pharmacy Association., 2014)

Cuando los pacientes acuden a las clínicas y discuten un diagnóstico de cáncer, entran en contacto con una variedad de profesionales de la salud. Todo lo cual puede desempeñar un papel integral en la entrega de educación al paciente sobre el mecanismo de acción, el objetivo del tratamiento, los posibles efectos secundarios y el manejo de los síntomas. La clave del éxito en la atención farmacéutica radica en un equipo multidisciplinario. El enfoque del equipo multidisciplinario permite la colaboración de varios profesionales de la salud para desarrollar el plan de atención terapéutico adecuado para un paciente individual (Avery, 2015). El equipo multidisciplinario generalmente consiste de un oncólogo, un asistente médico o una enfermera y un farmacéutico. Algunos equipos multidisciplinarios también pueden incluir un nutricionista, un terapeuta ocupacional, una enfermera de oncología clínica y trabajadores sociales médicos. Tener un equipo multidisciplinario es muy eficaz para mejorar la atención del paciente ya que gracias a esto se puede seleccionar la terapia más adecuada, controlar los efectos de los medicamentos prescritos y controlar los efectos adversos que a menudo acompañan al tratamiento del cáncer. (Hematology/Oncology Pharmacy Association., 2014)

4.8.1. Educación sanitaria en oncología.

Es importante que el paciente esté informado acerca de su tratamiento, es por eso que la mayoría de las instituciones oncológicas se centran en brindar educación detallada sobre el tratamiento contra el cáncer que el paciente usará en forma de entrevistas a pacientes, grupos de apoyo e información escrita para la educación continua en el hogar. Los oncólogos a menudo brindan la primera línea de asesoramiento en tratamiento contra el cáncer al paciente que identifica los efectos secundarios comunes. Luego, el proceso de educación continua con el farmacéutico clínico y / o la enfermera de la clínica, según las necesidades del paciente. Se debe hacer un esfuerzo para no bombardear al paciente con demasiada información para procesar en la primera visita cuando se discute el tratamiento. Después de esto, el farmacéutico debe realizar un seguimiento con el paciente después de cada ciclo de tratamiento para ayudar al paciente a un sentido de normalidad, como por ejemplo el entrenamiento físico o los cambios en la dieta. La documentación sobre las estrategias de enseñanza utilizadas y la respuesta del paciente puede ser documentada en una tabla de pacientes.

Otra tarea del farmacéutico al realizar educación sanitaria es evaluar al paciente y hacer las preguntas pertinentes de acuerdo a sus necesidades, Por ejemplo, para pacientes mayores o discapacitados puede preguntar: ¿Vive solo? Si es así, ¿hay alguien que pueda quedarse mientras está recibiendo quimioterapia? ¿Ha recogido sus recetas prescritas por su oncólogo? ¿Tiene transporte? ¿Tiene escaleras en su casa?, etc. Durante la enseñanza de la quimioterapia, ciertos puntos clave deben repetirse o acentuarse para que el paciente pueda recordar la información. Por ejemplo si el paciente demuestra dificultad para memorizar varios enfoques pudieran ser considerados ¿Está el paciente en shock o negación del diagnóstico? Si es así, se debe hacer otra

consulta porque es probable que no se obtenga retención. ¿El paciente tiene Alzheimer leve? ¿El paciente simplemente está ansioso y por lo tanto causa una falta de atención durante la sesión de asesoramiento? Se puede considerar un asesoramiento posterior (Avery, 2015).

El farmacéutico puede crear folletos o solicitarlos a varias organizaciones que se especializan en información oncológica para pacientes y ayudarlos en el asesoramiento sobre su terapia, la atención de apoyo para reconocer y minimizar los posibles efectos secundarios retardados o inmediatos (Society of Hospital Pharmacists of Australia, 2002). Además, los farmacéuticos proporcionan varios sitios web, como la American Cancer Society o la National Cancer Society, a los que los pacientes pueden acudir para obtener información (Avery, 2015).

Por lo tanto, la educación sanitaria a pacientes oncológicos incluye:

- ✓ Materiales educativos y programas para proveedores que detallan los medicamentos utilizados para tratar el cáncer y sus complicaciones, las posibles interacciones de los medicamentos, los efectos adversos y el manejo eficaz de los síntomas.
- ✓ Materiales educativos para pacientes y cuidadores en un formato que facilita monitorear e informar inquietudes sobre el tratamiento y comprender el manejo adecuado de este.
- ✓ Herramientas y programas para mejorar el cumplimiento de la medicación con regímenes complicados, incluidos calendarios de dosificación y diarios de medicación. (Hematology/Oncology Pharmacy Association., 2014)

4.8.2. Actuación farmacéutica en oncología.

El papel del farmacéutico clínico en oncología es principalmente identificar, prevenir y gestionar cualquier problema relacionado con los medicamentos, incluida la elección del fármaco, la dosis, las interacciones, la administración y los efectos adversos. Así mismo, pueden desempeñar un

papel importante en el desarrollo de pautas de atención de apoyo para el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por el tratamiento, afecciones cutáneas, toxicidad intestinal y hepática, entre otros efectos adversos que pueden generar el tratamiento oncológico (Osama, 2014), por lo que el farmacéutico oncológico debe ser capaz de:

- ✓ Recopilar y evaluar la información actual y pasada del paciente y la familia necesaria para diseñar un plan farmacoterapéutico.
- ✓ Establecer metas terapéuticas en colaboración con el paciente y otros profesionales.
- ✓ Recomendar, diseñar y modificar un plan terapéutico para los problemas específicos identificados por el paciente mediante la integración de consideraciones fisiopatológicas, farmacoterapéuticas, farmacocinéticas, farmacodinamias, económicas y éticas.
- ✓ Recomendar, diseñar e implementar un plan de monitoreo (por ejemplo, evaluación de seguimiento, evaluación de efectos adversos, evaluación física, evaluación de laboratorio, instrumentos de calificación, frecuencia y duración del seguimiento).
- ✓ Evaluar los resultados en relación con los objetivos terapéuticos (por ejemplo, efectividad, problemas relacionados con los medicamentos, cumplimiento).
- ✓ Predecir y recomendar formas de prevenir posibles PRM, e identificar y sugerir formas de resolver los problemas reales relacionados con los medicamentos.
- ✓ Documentar y comunicar de manera efectiva los hallazgos y recomendaciones con respecto al tratamiento farmacoterapéutico con otros profesionales, pacientes y familiares. (Society of Hospital Pharmacists of Australia, 2002)

El Centro de Mezclas Intravenosas tiene un papel importante en oncología, es el responsable de la preparación y el manejo exacto de los medicamentos contra el cáncer, cuenta con el farmacéutico

clínico, donde éste es capaz de analizar las órdenes del médico y reducir la probabilidad de errores de prescripción, por lo que revisa los expedientes y perfiles farmacoterapéuticos completos del paciente. El farmacéutico oncológico verifica las interacciones entre medicamentos y las interacciones entre medicamentos y enfermedades (para ver si hay interacciones entre el tratamiento elegido y el estado de la enfermedad); por lo tanto, tiene la capacidad de identificar los medicamentos del tratamiento oncológico que pueden causar interacciones con los medicamentos actuales del paciente y analizar las alternativas con el oncólogo si hay otras opciones disponibles. El perfil farmacoterapéutico del paciente también se verifica para ver si el paciente ha sido consultado por un farmacéutico oncológico.

El análisis de los valores de las pruebas de laboratorio son un punto importante, esta discusión puede significar cambios en el tratamiento. Por ejemplo, si el farmacéutico oncólogo observa que el aclaramiento de creatinina⁵³ de un paciente ha disminuido, esto puede justificar una reducción de la dosis debido a que el paciente no puede eliminar el medicamento. Entonces el farmacéutico puede preguntar al paciente sobre su rutina diaria, por ejemplo: ¿Cuántas tazas de líquido toma en promedio por día? ¿Cuántas de esas tazas son agua? Si es así, añadir hidratación podría ser una posible solución. Por supuesto, el farmacéutico aparte de preguntar al paciente tiene que verificar el expediente del paciente para asegurarse de que no haya una restricción de líquidos debido a otra afección médica, como insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca congestiva (Avery, 2015). En algunas otras ocasiones, debido al resultado de sus análisis clínicos, se llega a la conclusión de que

⁵³ Examen médico que busca medir la cantidad de creatinina en la sangre y en la orina, dando una perspectiva global del volumen de sangre que se ha filtrado a nivel renal dentro de las últimas 24 horas.

el paciente no está en condiciones para recibir ese tipo de tratamiento y entonces se tendrá que hablar con el médico oncólogo para ver las posibles alternativas a otro tratamiento.

La información en el plan de atención debe ser detallada, relevante y fácilmente accesible. Los farmacéuticos deben tener acceso fácil y rápido a la información demográfica del paciente, la altura, el peso, el área de la superficie corporal, el tratamiento del médico, la enfermedad y el estadio, los fármacos y dosis de protocolo de tratamiento, el objetivo del mismo (es decir, adyuvante, neoadyuvante, curativo, paliativo), laboratorio pertinente mediciones, signos y síntomas de toxicidad, terapias de cuidados de apoyo preferidas (por ejemplo, analgésicos, antieméticos), alergias, reacciones adversas a medicamentos, dosis acumuladas de medicamentos cuando sea apropiado (por ejemplo, antraciclinas, bleomicina, carmustina), medicamentos actuales y pasados.

Para todo lo anterior el farmacéutico debe documentar las intervenciones clave realizadas en los pacientes diariamente. Puede realizarlo mediante perfiles farmacoterapéuticos para cada paciente donde pueda realizar notas subjetivas, objetivas, de evaluación y planes ampliamente aceptables y que se consideren una forma estándar de documentar la atención al paciente. La documentación debe ser lo suficientemente detallada para que los proveedores que siguen al paciente puedan continuar fácilmente los servicios según las intervenciones previamente documentadas, de tal manera que el siguiente proveedor de atención médica deberá saber cuándo y qué se debe hacer un seguimiento de un paciente en particular. (Society of Hospital Pharmacists of Australia, 2002)

5. Resultados

Como resultado de la investigación bibliográfica se proponen:

1. El manejo y consideraciones para el uso de inmunoterapia con Ipilimumab, Nivolumab, terapia combinada (Ipilimumab + Nivolumab) y Pembrolizumab (ver tabla 10).
2. Algoritmo de toma de decisión para evaluar si el paciente es o no apto al tratamiento inmunooncológico (ver esquema 1).
3. Las consideraciones farmacéuticas para el acondicionamiento de soluciones oncológicas que contengan Ipilimumab (ver tabla 11), Pembrolizumab (ver tabla 12) y Nivolumab (ver tabla 13).
4. Cambios más comunes en los análisis de las pruebas de laboratorio de los pacientes que reciben inmunoterapia (ver tabla 14).
5. La propuesta de algoritmo para el monitoreo del paciente en tratamiento inmunooncológico (ver esquema 2).

Tabla 10. Características de la situación clínica del paciente apto para recibir inmunoterapia (Ipilimumab, Pembrolizumab y Nivolumab) de acuerdo al Diagnóstico y el estadio de la enfermedad.

Diagnostico Base y estadío de la enfermedad			
Diagnostico	Estadío	Recibe inmunoterapia	Tratamiento
Carcinoma de células renales	Avanzado. Mal resultado de tratamiento estándar	Sí	Ipilimumab + Nivolumab o Nivolumab
Cáncer de colon	Progresión después de recibir quimioterapia. Caracterizado por presencia de inestabilidad de micro satélites	Sí	Ipilimumab + Nivolumab o Nivolumab
Melanoma	Avanzado	Sí	Pembrolizumab/Nivolumab/Ipilimumab
Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello	Metastásico recurrente. Progresión después de usar quimioterapia	Sí	Pembrolizumab/Nivolumab
Adenocarcinoma gástrico	Avanzado o metastásico. Sin mejoría después de un primer tratamiento	Sí	Pembrolizumab
Cáncer cervical	Recurrente y que progresa a pesar del primer tratamiento	Sí	Pembrolizumab
Linfoma no Hodgkin		Sí	Pembrolizumab
CPCNP	Sin mutación en gen EGFR o ALK. Avanzado. Tratamiento inicial	Sí	Pembrolizumab/Nivolumab
Linfoma Hodgkin	Progresión después de trasplante de células	Sí	Nivolumab

	madre hematopoyéticas		
Carcinoma hepatocelular	Progresión a pesar del tratamiento estándar	Sí	Nivolumab
Carcinoma urotelial	Metastásico o avanzado localmente o con progresión dentro de 12 meses de recibir terapia con platino	Sí	Nivolumab

Esquema 1. Toma de decisiones de tratamiento inmunooncológico en un paciente con cáncer.

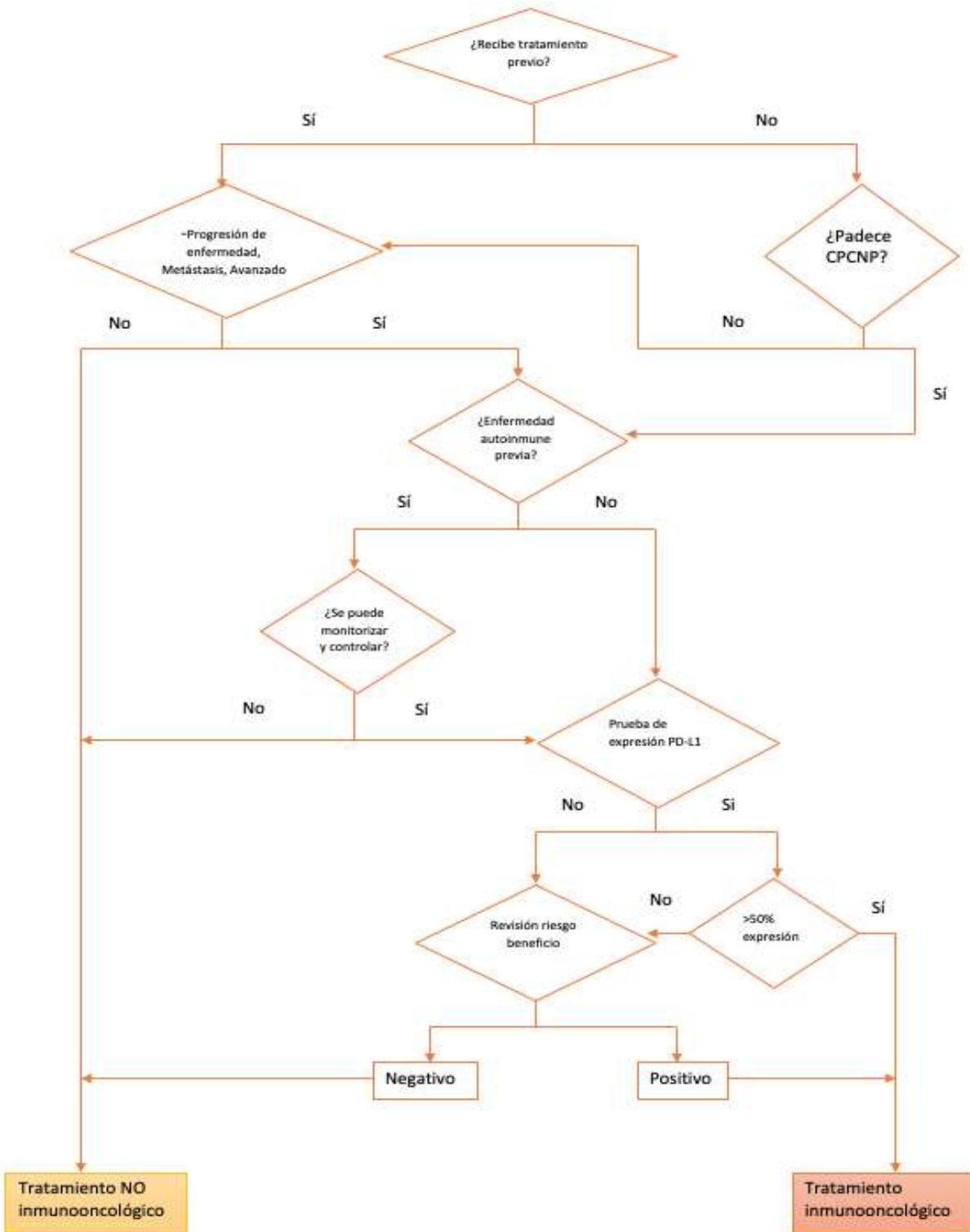


Tabla 11. Ipilimumab (Yervoy) 5 mg/mL en pacientes mayores a 12 años (Bristol-Myers Squibb Pharma), (Bristol-Myers Squibb, 2018).

Posología	Cálculo de la dosis	Volumen ideal	Diluyente ideal	Vía de administración	Tiempo de infusión	Pre medicación al paciente
Melanoma 3 mg/kg	$mg\ Ipi =$	La concentración final debería estar en un rango de 1 a 2 mg/ml.	NaCl al 0.9% o Sol. Glucosada al 5%	Intravenosa	3mg/kg/90 min. Y 1mg/kg/30 min	Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la perfusión pueden recibir ipilimumab o ipilimumab en combinación con nivolumab con una estrecha vigilancia y uso de premedicación de tratamiento profiláctico a dichas reacciones.
Melanoma en combinación con nivolumab. 3 mg/kg	$\times Dosis\ prescrita(mg/kg)$					
Carcinoma de células renales en combinación con nivolumab 1 mg/kg	$Vol\ Ipi = Dosis\ total\ (mg) \times \left(\frac{1mL}{5mg}\right)$					

Tabla 12. Pembrolizumab (Keytruda) 25 mg/mL en pacientes adultos.

Posología	Cálculo de la dosis	Vol. ideal	Diluyente ideal	Vía de adm.	Tiempo de infusión	Premedicación al paciente
Para todos los tratamientos se administran 200 mg de pembrolizumab	$200\ mg \left(\frac{1mL}{25\ mg}\right) = mL\ de\ Pembro^{54}$	Concentración final que vaya de 1 a 10 mg/ml.	NaCl al 0.9% o Sol. Glucosada al 5%	Intravenosa	200 mg/30 min	-----

⁵⁴ Cada vial de pembrolizumab tiene un exceso de llenado de 0.25 mL para asegurar la recuperación de 4 mL de concentrado (un vial: 100 mg/4 mL)

Tabla 13. Nivolumab (Opdivo) 10 mg/mL en pacientes adultos. (Bristol-Myers Squibb, 8/2018), (European Medicines Agency, 2017)

Posología	Cálculo de la dosis	Vol. ideal	Diluyente ideal	Vía de adm.	Tiempo de infusión	Premedicación al paciente
Melanoma 3 mg/kg	En los casos en los que la dosis se administra en mg/kg: $mg\ Nivo =$ $Peso\ paciente\ (kg)$ $\times\ Dosis\ prescrita(mg/kg)$ $Vol\ Nivo^{55} = Dosis\ total\ (mg)$ $\times\ \left(\frac{1mL}{10mg}\right)$	La concentración final de la perfusión debe oscilar entre 1 y 10 mg/ml.	NaCl al 0.9% o Sol. Glucosada al 5%	Intra-venosa	240 mg /30 min 480 mg/ 60 min	Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la perfusión pueden recibir nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab con una estrecha vigilancia y uso de premedicación de tratamiento profiláctico a dichas reacciones.
Melanoma en combinación con Ipilimumab: 1 mg/kg						
Carcinoma de células renales. 240 mg o 480 mg independientemente del peso corporal o en combinación 3mg/kh						
Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). 240 mg o 480 mg independientemente del peso corporal						
Linfoma de Hodgkin clásico. 240 mg o 480 mg independientemente del peso corporal						
Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello. 240 mg o 480 mg independientemente del peso corporal						
Carcinoma urotelial. 240 mg o 480 mg independientemente del peso corporal						
Cáncer de colon. 240 mg o 480 mg independientemente del peso corporal o en combinación 3mg/kg						

⁵⁵ Nivolumab

5.1. Cambios en la respuesta de los análisis de laboratorio.

Se deben realizar análisis de sangre durante todo el tratamiento. Es importante incluir también pruebas de función hepática y tiroidea en el nivel basal antes de cada dosis. Hay que evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enterocolitis, dermatitis, neuropatía y endocrinopatía, y evaluar los análisis bioquímicos clínicos ya que pueden existir cambios en dichos análisis, los cuáles se muestran a continuación en la tabla 13.

Tabla 14. Cambios más comunes en la respuesta a los análisis de las pruebas de laboratorio en uso de inmunoterapia. (European Medicines Agency, 2017)

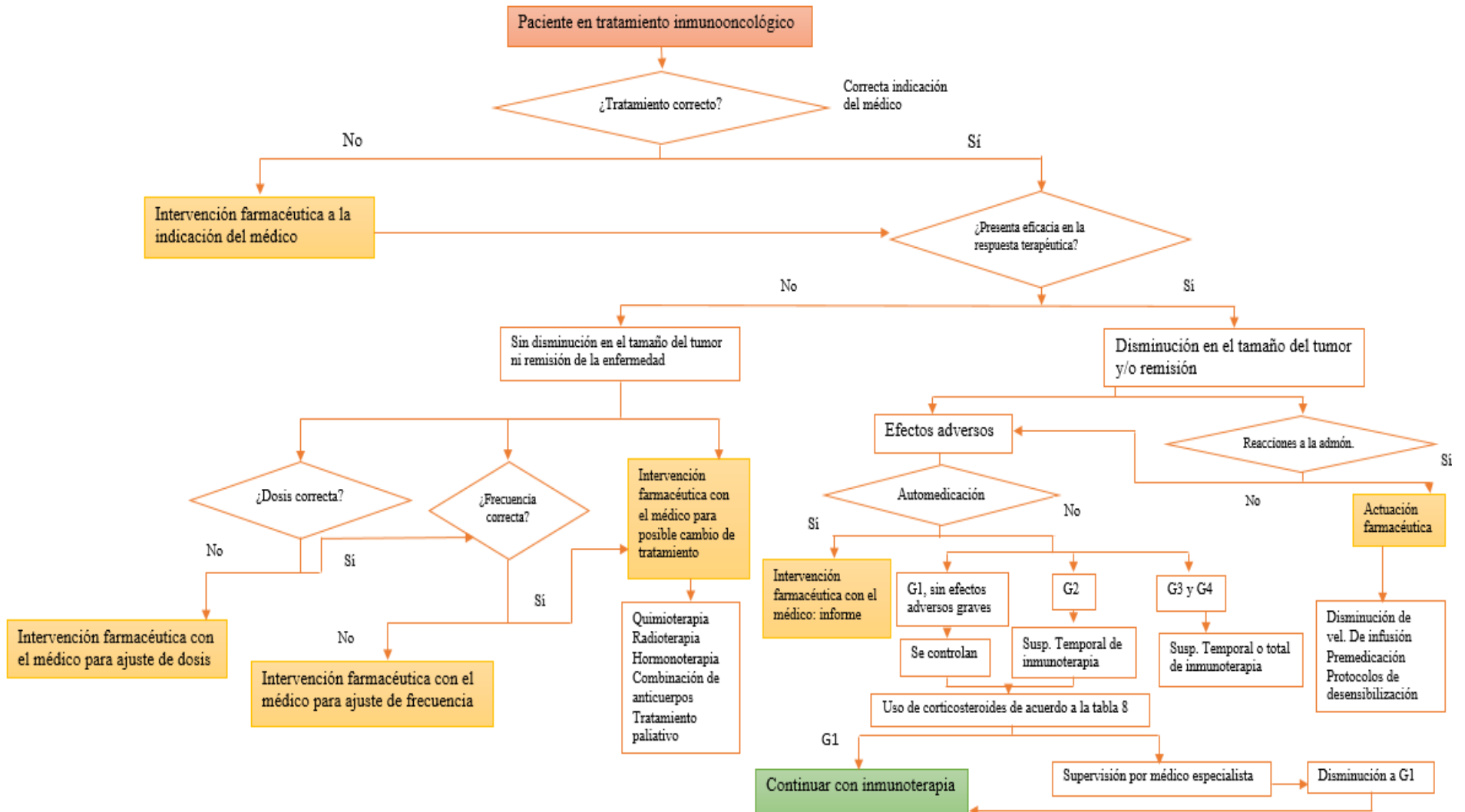
Cambios	Valores normales
Disminución del número de glóbulos rojos, de glóbulos blancos y plaquetas.	GR ⁵⁶ : 4.2-6.1 millones de células/mcL GB ⁵⁷ : 4,500 a 11,000 glóbulos/mcL Plaquetas: 150,000 a 400,000/ mcL.
Variación anormal de las hormonas	Depende de la hormona
Aumento o disminución de magnesio, calcio, sodio, fosfato o potasio en la sangre.	Magnesio: 1.7 a 2.2 mg/dL Calcio: 8.5 a 10.2 mg/dL Sodio: 135 a 145 mEq/L Fosfato: 2.5 - 4.5 mg/dL Potasio: 3,5 a 5,3 mEq/L
Presencia de sangre o proteínas en la orina	-----
Alcalinidad anormalmente elevada de la sangre y otros tejidos corporales.	pH: 7.35 a 7.45
Incapacidad del riñón para eliminar los ácidos de la sangre de manera normal.	pH: 7.35 a 7.45
Presencia de anticuerpos en la sangre frente a algunas de sus propias células.	-----
Aumento de la concentración en sangre de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa o fosfatasa alcalina, aumento de los niveles sanguíneos del producto de desecho, bilirrubina.	Aspartato aminotransferasa: 10 a 34 U/L Alanina aminotransferasa: 4 a 36 U/L Fosfatasa alcalina: 44 a 147 UI/L Bilirrubina total: 0.1 a 1.2 mg/dL
Aumento de la concentración de creatinina en sangre	0.7 a 1.3 mg/dL

⁵⁶ Glóbulos Rojos

⁵⁷ Glóbulos Blancos

Niveles altos (hiperglucemia) o bajos (hipoglucemia) de azúcar en la sangre	70 y 100 mg/dl en ayunas
Aumento del nivel de la enzima que rompe las grasas (lipasa) y de la enzima que rompe el almidón (amilasa).	Lipasa: 12 y 70 U/L Amilasa: 0 a 137 U/L

Esquema 2. Monitoreo del paciente a la respuesta al tratamiento inmunooncológico.



6. Discusión

El farmacéutico en la actualidad juega un papel muy importante en el ámbito hospitalario. Debido a su formación académica, son capaces de proporcionar un cuidado directo al paciente gracias al análisis que realizan en el manejo de los medicamentos. El objetivo del farmacéutico clínico en la actualidad es optimizar el uso de los medicamentos.

Hoy en día, los farmacéuticos clínicos están siendo reconocidos mundialmente como miembros importantes del equipo de atención a los pacientes; gracias a este avance, se ha reconocido al profesional farmacéutico clínico como el encargado de proporcionar atención al paciente optimizando la terapia farmacológica y promoviendo la salud, el bienestar, la prevención de las reacciones adversas y la solución a los RNM.

Como parte de las tareas del farmacéutico clínico es monitorizar y, con ello, evaluar la farmacoterapia, en función de las necesidades de cada paciente, lo que es conocido como seguimiento farmacoterapéutico. En el caso de la farmacia oncológica, el farmacéutico debe prestar interés en el progreso del paciente. Las terapias oncológicas, generan en su mayoría efectos adversos que afectan de cierta manera la calidad de vida del paciente, por lo que el farmacéutico tendrá que evaluar el factor riesgo-beneficio de la terapia indicada al paciente, así como evaluar al paciente para ver si es apto o no a recibir cierto tipo de tratamiento. Con base en lo anterior se realizó un algoritmo de toma de decisión para pacientes que llevarán un tratamiento inmunooncológico y que de esta manera resulte más fácil para el farmacéutico poder evaluar a un paciente antes del tratamiento. En el algoritmo se tomó en cuenta factores importantes y determinantes para poder evitar reacciones adversas graves como enfermedades autoinmunes

previas; también se incluyeron las indicaciones ya aprobadas por la FDA como estadio de la enfermedad, y pruebas que aporten o tengan la posibilidad de aportar beneficios en la respuesta al tratamiento como el de la expresión de PD-L1. En el caso de esta prueba, cabe destacar, que se trata de un factor importante a considerar para el uso de inmunoterapia, aunque hay diferentes factores a considerar y se trata de un biomarcador variado y no se puede utilizar como tal para predecir la respuesta a las terapias inmunológicas, se puede utilizar como ayuda pronóstica para saber si el paciente podría tener probabilidades altas de reaccionar satisfactoriamente a la terapia y así decidir si usará o no inmunoterapia, aunque es importante tener en cuenta el factor riesgo-beneficio del tratamiento, teniendo en cuenta que PD-L1 no se usa como biomarcador predictivo.

Al momento de recibir una orden médica el farmacéutico tiene que analizarla haciendo uso del expediente, del perfil farmacoterapéutico del paciente y de sus propios conocimientos, esto con el objetivo de reducir los posibles errores de prescripción. En caso de que se halle uno, hay que hacerlo saber al médico de inmediato para que pueda corregirse a tiempo. En los resultados de este trabajo, se realizaron 3 tablas, sobre el acondicionamiento de soluciones que contengan Ipilimumab, Nivolumab y Pembrolizumab, donde se incluye, dosis, volumen ideal, diluyente ideal, vía de administración, tiempo de infusión y si el paciente necesita o no premeditación, esto con la finalidad de utilizarlo como base o pauta para el farmacéutico y facilitar el análisis de la indicación en cuanto a acondicionamiento de las soluciones.

Hoy en día existen, como ya se analizó, 5 pilares para el tratamiento del cáncer, para que un paciente sea candidato o no para un tratamiento dependerá de diversos factores como son tipo de cáncer, fase, tamaño del tumor, etc. En el caso de la inmunoterapia es importante tomar en cuenta los antecedentes médicos del paciente. El objetivo de la inmunoterapia, es la administración de

anticuerpos específicos para bloquear las respuestas anti linfocitos T normales que genera nuestro organismo, por lo que cabe la posibilidad de generar respuestas autoinmunes, donde el propio sistema inmunitario ataca las células sanas del organismo, de ahí la importancia de saber si el paciente tiene antecedentes de enfermedades autoinmunes, en este caso, los pacientes están más susceptibles a generar reacciones adversas graves, sin embargo, es posible que se pueda administrar inmunoterapia, en casos en los que se pueda controlar y monitorizar la enfermedad autoinmune, realizando análisis clínicos al paciente cada cierto tiempo y ayudándole con su medicamento primario a su enfermedad.

El farmacéutico tendrá en cuenta las posibles reacciones adversas del medicamento oncológico, por lo que su tarea es prevenirlas e identificarlas en el momento en que surjan para sugerir formas de resolución de dichas reacciones, de tal manera que pueda comunicar sus recomendaciones con los demás profesionales para que en conjunto se pueda tomar una decisión adecuada sobre el tratamiento oncológico. La mayoría de las reacciones adversas que genera la inmunoterapia están relacionadas con la hemostasia del sistema inmune, esto es algo que el farmacéutico deberá tener en cuenta para prevenirlas o tratarlas en el momento en que aparezcan. Como ya se mencionó, un tratamiento con corticosteroides (variando la dosis y el corticosteroide dependiendo del tipo y del grado de reacción adversa) por lo general ayuda a controlar la reacción y se puede seguir con el tratamiento inmunológico, sin embargo, en los casos en donde la reacción sube a grados mayores como 3 o 4 es importante suspender el tratamiento inmunológico debido al riesgo que podría generar en el paciente (aunque también hay RAM's en las que en un grado 1 se tiene que suspender el tratamiento inmunológico, tratar la reacción adversa y cuando esta se haya eliminado, puede proseguir con inmunoterapia o bien, suspenderla definitivamente). Un buen tratamiento de la

reacción adversa podría generar una disminución o eliminación de esta y se podría continuar el tratamiento inmunológico, siempre y cuando se siga monitorizando al paciente y del tipo de reacción que se generó.

Los análisis clínicos del paciente deben de considerarse constantemente, realizar pruebas de función hepática y tiroidea, y realizar evaluaciones a los pacientes para neuropatía, endocrinopatía, etc. ya que puede haber cambios debido a la administración de anticuerpos que generan el bloqueo de los receptores que ayudan a la homeostasis inmunológica. Lo anterior también genera cambios en los resultados de los análisis clínicos del paciente, al no haber un balance de las células inmunológicas, y generar así posibles ataques autoinmunes, se pueden ver involucrados los sistemas endocrinos, dermatológicos y hematológicos, los cuales tienen una función importante en la producción de células, hormonas, enzimas y elementos, que al ser afectados generan cambios en los resultados de laboratorio. Se debe de tener cuidado con ellos ya que pueden indicar un problema mayor para ser tratado; con ese factor en cuenta, en los resultados se realizó una tabla con las variaciones más comunes en los estudios sanguíneos del paciente tratado con inmunoterapia.

Para todo lo anterior, es importante que el farmacéutico documente la información que recopile del paciente, haciendo uso de su expediente y llenando perfiles farmacoterapéuticos, donde se pueda colocar información general del paciente, nombre del médico tratante, alergias, diagnóstico primario, diagnósticos secundarios, comorbilidades, resultados de análisis clínicos, medicamentos tomados actualmente, así como dosis indicada, dosis recomendada, vía de administración y frecuencia de estos. Debe existir también un apartado de interacciones y reacciones adversas que hayan surgido durante sus tratamientos, para una menor solución y monitoreo. El perfil

farmacoterapéutico tiene la finalidad de ser una ayuda para realizar la validación de cualquier medicamento que esté prescrito al paciente. Con la ayuda de esta herramienta, el farmacéutico debe monitorear constantemente la respuesta del paciente al tratamiento inmunológico, es por eso que se ideó una propuesta de algoritmo de decisión, en donde se evalúa si es o no el tratamiento adecuado al paciente y los puntos clave en donde se puede realizar intervención farmacéutica, siendo así una ayuda para el farmacéutico clínico. En el algoritmo realizado se evalúa el tamaño del tumor y remisión de la enfermedad, dosis y frecuencia correcta, efectos adversos y reacciones a la administración.

7. Conclusiones

- 1) Se desarrolló el tema inmunooncológico, ofreciendo al profesional farmacéutico información práctica, herramientas y ayuda bibliográfica para facilitar la actuación farmacéutica en pacientes con cáncer.
- 2) La inmunoterapia es una terapia innovadora contra el cáncer que aprovecha la respuesta inmunitaria natural del cuerpo, aumentando la capacidad para atacar y destruir a las células del cáncer de manera más efectiva, lo cual ha dado tasas sin precedentes de respuestas tumorales satisfactorias.
- 3) La inmunoterapia tiene un mecanismo de acción diferente a la quimioterapia, por lo que genera toxicidades leves o moderadas y reversibles si se detectan temprano comparándolas con la quimioterapia, de esta manera, se puede decir que es un tratamiento que ayuda a mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer de una manera menos agresiva y más satisfactoria.
- 4) Las reacciones adversas que genera la inmunoterapia son relacionadas con el sistema inmunológico, aparecen por lo general semanas o meses después de iniciar el tratamiento y pueden ser reguladas en su mayoría con corticosteroides, si se detectan a tiempo pueden ser controladas y continuar con el tratamiento inmunooncológico, de lo contrario, pueden ser tratadas y continuar más adelante con el tratamiento sin problemas.
- 5) No se encontró información documentada sobre interacciones farmacológicas de los anticuerpos monoclonales, ya que no se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas con estos medicamentos.

- 6) Se realizó una propuesta de las características de la situación clínica de un paciente con base en su historial clínico para evaluar si el paciente es óptimo a recibir tratamiento inmunooncológico y de esta manera analizar la indicación del médico hacia el paciente.
- 7) Se realizó un proceso de validación para el uso seguro de medicamentos con efecto inmunooncológico en pacientes con cáncer mediante un algoritmo de decisión, para ayudar a la implementación de Actuación Farmacéutica.
- 8) En el presente trabajo se ha hecho notar que el farmacéutico clínico forma parte vital del equipo de atención a la salud para ayudar a mejorar el tratamiento y calidad de vida del paciente, que junto con sus conocimientos y principios éticos pone la salud y la vida del paciente en primer lugar, lo que lo convierte en parte importante del Sistema de Salud.
- 9) El farmacéutico no solo tiene la tarea de dispensar medicamentos, sino dado los conocimientos y la formación adquirida, tiene la capacidad de analizar las prescripciones médicas, evaluar y solucionar PRM y RNM y contribuir en la mejoría de la salud de los pacientes.

8. Referencias

- AACR, A. A. (2018). *American Association for Cancer Research 2018, Finding Cures Together*.
- Aguilar J., Á. M. (2013). Principios del tratamiento con fármacos citotóxicos. En A. O. Granados M., *Oncología y cirugía. Bases y principios* (pág. 768). Mexico: Manual Moderno.
- American Cancer Society. (30 de marzo de 2015). *Tipos comunes de tratamiento para el cáncer*. Obtenido de <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/despues-del-diagnostico/tratamientos-comunes-contra-el-cancer.html>
- Avery, M. W. (2015). The Importance of Pharmacist Providing Patient Education in Oncology. *Journal of Pharmacy Practice*. Vol. 28(1) , 26-30.
- Bonal, J. A. (2002). Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. En F. E. Hospitalaria, *Farmacia Hospitalaria. Tomo I* (págs. 275 - 292). España.
- Borghaei, H., Langer, C., & et.al. (2018). 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 1-6.
- Brahmer, J., Lachetti, C., & Schneider, B. e. (2018). Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 1714 -1768.
- Bristol-Myers Squibb. (Febrero de 2018). *Prospecto de Prescripción. Yervoy, Ipilimumab*. Obtenido de Bristol-Myers Squibb: <https://www.bms.com/assets/bms/argentina/documents/medicine-prospecto/YERVOY%20-%20Disp.%205001-18%20%20Prescribing%20Information.pdf>
- Bristol-Myers Squibb Pharma, E. (s.f.). *PRIOLOG I SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA*. Italia. Del sitio web: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_hr-0.pdf: Agencia Europea de Medicamentos.
- Bristol-Myers Squibb, C. (8/2018). *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, OPDIVO*. Princenton, N.J. Del sitio web : https://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf.
- Burstein, J. H., & Krilov, L. e. (2017). Clinical Cancer Advances 2017: Annual Report on Progress. *Journal of Clinical Oncology*, 1341.

- Bustos, A. B. (2018). Inmunoterapia en oncología: un nuevo desafío radiológico. *Sociedad Española de Radiología Médica*, *RX-1102*, 1-9.
- Cann H., N. J. (2004). Dr William Coley and tumour regression: a place in history or in the future. *Postgraduate Medical Journal*, En línea, del sitio web: <https://pmj.bmj.com/content/79/938/672.info>.
- Celano C., E. S. (2017). Pilares del tratamiento del cáncer: cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia. En I. N. Cáncer, *Manual de Enfermería Oncológica* (págs. 12-13). Argentina.
- Ciencia, A. (05 de Julio de 2018). *Acerca ciencia*. Obtenido de <https://www.acercaciencia.com/2012/10/15/ciclo-celular/>
- Climente, M. J. (2005). *Manual para la atención farmacéutica*. Valencia, España: AFAHPE.
- Dine, J. (2017). *Immune Checkpoint Inhibitors: An Innovation in Immunotherapy for the Treatment and Management of Patients with Cancer*. Nueva York, USA.
- European Medicines Agency. (2017). *FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO*. Reino Unido.
- FDA U.S. Food and Drug Administration. (2018). *FDA grants nivolumab accelerated approval for third-line treatment of metastatic small cell lung cancer*. USA: En línea, del sitio web <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm617370.htm>.
- FDA, U.S. Food and Drug Administration. (2017). *Nivolumab for Treatment of Urothelial Carcinoma*. USA: U.S. Food and Drug Administration.
- García G., A. F. (2013). Fundamentos y Principios del tratamiento quirúrgico. En A. O. Granados M., *Oncología y cirugía. Bases y principios*. (págs. 108-117). Mexico: Manual Moderno.
- Garrell, I. G.-C. (2015). Efectos adversos de la quimioterapia, las terapias dirigidas contra el cáncer y la hormonoterapia: ¿Qué debe saber el médico de familia? *Actualizaciones, FMC*. 2015;22(9):482-93.
- Granados, M. A. (2016). *TRATAMIENTO DEL CÁNCER. Oncología médica, quirúrgica y radioterapia*. México: Manual moderno.
- Granados, M., Arrieta, O., & Hinojosa, J. (2016). *TRATAMIENTO DEL CÁNCER. Oncología médica, quirúrgica y radioterapia*. México: El Manual Moderno.
- Hematology/Oncology Pharmacy Association. (2014). *The Role of Hematology/Oncology Pharmacists*. Chicago, USA.
- Hospital Reina Sofía Córdoba. (2012). *IPILIMIMAB en Melanoma cutáneo avanzado*. Informe de la CFT.

- Iglesias, P. (2017). Cancer immunotherapy-induced endocrinopathies: Clinical behavior and. *European Journal of Internal Medicine*, 1-7.
- Instituto Nacional del Cáncer. (2017). *CTLA-4 y PD-1*. EEUU: En línea, del sitio web <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=777030> y <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=777027> respectivamente.
- Instituto Nacional del Cáncer. (2017). *Estadísticas del cáncer*. USA: En línea, del sitio web <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>.
- Johnson, B., Sullivan, J., & et.al. (2016). Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA Oncol.* 2016;2(2), 234-340.
- Kasamon, Y. e. (2017). FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Relapsed or Progressive Classical Hodgkin Lymphoma. *The Oncologist*, 585-591.
- Larkins, E., B. G. (2017). FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma with Disease Progression on or After Platinum-Containing Chemotherapy. *The Oncologist*, En línea, del sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5507654/>, 873-878.
- M. Charlene, I. E. (2018). Immunotherapy Toxicity. *Elsevier*, 0889-8588/18, 1-13.
- Maldonado F., T. D. (2013). Principios de la terapia con radiaciones. En A. O. Granados M., *Oncología y Cirugía. Bases y Principios* (pág. 768). México: Manual Moderno.
- Maleki S., G. C. (2017). Biomarkers of response to PD-1/PD-L1 inhibition. *ELSEVIER*, 116-124.
- Martínez, T., García, F., & Hernández, e. a. (2002). Los citostáticos. *Revista Electrónica Semestral de Enfermería*, 1-16.
- McCarthy, E. (2006). The Toxins of William B. Coley and the Treatment of Bone and Soft-Tissue Sarcomas. *IOWA. ORTHOPAEDIC JOURNAL*, Iowa Orthop J. 2006; 26: 154–158.
- Meng X., H. Z. (2015). Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blockade Immunotherapy. *ELSEVIER*, 868-876.
- MSD, M. &. (2018). *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, KEYTRUDA*. Irlanda, Del sitio web: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf: MSD International.
- National Cancer Institute. (2016). *FDA Approves Nivolumab for Head and Neck Cancer*. USA: En línea, del sitio web <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2016/fda-nivolumab-scchn>.

- National Cancer Institute. (2017). *FDA Expands Approval of Pembrolizumab for First-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer*. En línea, del sitio web <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/fda-pembrolizumab-lung-expanded>.
- ONCOVIDA. (2017). Inmunooncología. *ONCOVIDA*, 16.17, En línea, https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/ONCOVIDA_29_Inmuno_oncologia.pdf.
- Osama, M. (2014). Oncology pharmacist: Role and expectations. *Journal of Computer Science and Technology*, 107.
- Pharmacy Times. (19 de Febrero de 2018). *Pharmacy Times*. Obtenido de <https://www.pharmacytimes.com/news/understanding-managing-immunotherapy-side-effects>
- Ribas, A. W. (2018). Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science Journals* 359, 1350–1355, 1-6.
- Ruiz de Adane, R. (2012). Atención Primaria. Resultados negativos asociados a la medicación. *ELSEVIER*, 123-184.
- S. Cousin, J. S. (2017). Toxicity profiles of immunotherapy. *Pharmacology & Therapeutics*, *JPT-07100*, 1-10.
- Sánchez de Cos, J. (2017). Nueva inmunoterapia y cáncer de pulmón. *Bronconeumología*. 53(12), 682–687.
- Senra, V. (2002). *En cáncer. Epidemiología, etiología, diagnóstico y prevención*. Madrid, España.: Elsevier Science Imprint.
- Sociedad Española de Oncología Médica. (2018). *La inmunoterapia en algunos tipos de tumores*. Madrid, En línea, del sitio web: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/NdP_HITOS_EN_InmunoOncologia_2018.pdf: SEOM.
- Sociedad Mexicana de Oncología. (2015). Farmacovigilancia en Oncología: un reto vigente. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 71-74.
- Society of Hospital Pharmacists of Australia. (2002). SHPA Standards of Practice for the Provision of Clinical Oncology Pharmacy Services. *Journal of Pharmacy Practice and Research* Volume 32, No. 2, 115 - 118.
- The Oncology Pharmacist. (13 de Septiembre de 2018). *Rationale for PD-L1 Expression as a Biomarker in Immuno-Oncology*. Obtenido de The Oncology Pharmacist: <http://theoncologypharmacist.com/top->

supplements?view=article&secid=15262:rationale-for-pd-11-expression&artid=17557:rationale-for-pd-11-expression

The Oncology Pharmacist. (Mayo de 2018). *The Oncology Pharmacist*. Obtenido de The Strengths and Pitfalls of PD-L1 as a Biomarker for Immunotherapy: <http://theoncologypharmacist.com/top-issues/2018-issues/may-2018-vol-11-no-1/17438-strengths-and-pitfalls-of-pd-11-as-a-biomarker#.XHknwxUeHtg.gmail>

Unamuno, B., & Botella, R. (2016). Inmunoterapia del melanoma. *PIEL. FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA*, 649-656.

VADEMECUM. (2017). *Nivolumab*. En línea, del sitio web <https://www.vademecum.es/principios-activos-nivolumab-l01xc17>.

VADEMECUM. (2017). *Pembrolizumab*. En línea, del sitio web <https://www.vademecum.es/principios-activos-pembrolizumab-l01xc18>.

XU, J. e. (2017). FDA Approval Summary: Nivolumab in Advanced Renal Cell Carcinoma After Anti-Angiogenic Therapy and Exploratory Predictive Biomarker Analysis. *The Oncologist*, 22(3):311-317.