

TRABAJO FIN DE GRADO

FACULTAD DE MEDICINA

GRADO EN MEDICINA

CURSO 2024/2025

INMUNOTERAPIA ONCOLÓGICA Y SUS CONSECUENCIAS ENDOCRINOLÓGICAS

AUTORA: MARINA ACUÑA ÁLVAREZ

TUTOTA: DRA. CRISTINA CRESPO SOTO



Universidad de Valladolid

SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. ABSTRACT	4
3. INTRODUCCIÓN	5
3.1 QUÉ ES LA INMUNOTERAPIA	5
3.2 MECANISMO DE ACCIÓN	5
3.3 TIPOS DE FÁRMACOS E INDICACIÓN	6
3.4 REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA INMUNOTERAPIA Y SU CLASIFICACIÓN POR GRAVEDAD	7
4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	9
5. MATERIALES Y MÉTODOS	9
5.1 TIPO DE ESTUDIO	9
5.2 POBLACIÓN EN ESTUDIO	9
5.3 VARIABLES DEL ESTUDIO	10
5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	10
5.5 ASPECTOS ÉTICOS	10
5.6 MEMORIA ECONÓMICA	11
6. RESULTADOS	11
7. DISCUSIÓN	17
8. CONCLUSIONES	20
9. BIBLIOGRAFÍA	20

1. RESUMEN

Introducción: La inmunoterapia se ha convertido en un pilar fundamental en el tratamiento de diferentes cánceres avanzados como el cáncer de pulmón, cáncer vesical o melanoma. Sus principales efectos secundarios son debidos a una excesiva autoinmunidad, que puede afectar a diferentes órganos como el tracto gastrointestinal, endocrino o la piel. La clasificación de su gravedad va de 1 (asintomática) al grado 5 (muerte).

Justificación y objetivos: El uso creciente de la inmunoterapia en Oncología para el tratamiento de tumores avanzados, ha incrementado los efectos secundarios causados por estos fármacos. El objetivo principal de este estudio es analizar los efectos endocrinos asociados a la inmunoterapia y el impacto que tiene sobre el manejo del paciente.

Material y métodos: Es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los 282 pacientes oncológicos en tratamiento inmunoterápico entre enero y diciembre de 2023 en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, analizando cuántos necesitaron ser derivados a la consulta de endocrinología y cómo fue su manejo posterior. El Servicio de Farmacia aporta el listado de pacientes y para la recogida de los datos, con acceso al programa Jimena®, se confecciona una base de datos anonimizada para su posterior manejo con el fin de extraer los resultados de nuestro estudio.

Resultados: De los 282 pacientes en tratamiento con inmunoterapia, 32 desarrollaron endocrinopatía (11.35%). De ellos, 10 fueron mujeres (31,27%) y 22 hombres (68,75%). La media de edad de los pacientes que desarrollaron endocrinopatía fue de 67,66 años (41 y 85 años). La terapia con avelumab registró el mayor porcentaje de efectos secundarios endocrinos (33.33%) mientras que la terapia con pembrolizumab fue la que registró la menor frecuencia (7.97%). El promedio de días entre el inicio del tratamiento y la derivación a endocrino fue mayor en la terapia combinada de ipilimumab y nivolumab (413.5 días) y menor en la terapia con avelumab (128 días). Las endocrinopatías halladas en nuestro estudio son el hipotiroidismo, el hipertiroidismo, la tiroiditis y la insuficiencia suprarrenal, siendo el hipotiroidismo aislado la más frecuente (41%) y la insuficiencia suprarrenal aislada, la menos frecuente (3%).

Conclusiones: El hipotiroidismo es la endocrinopatía más común asociada a la inmunoterapia, frecuentemente con síntomas leves que dificultan su diagnóstico. Su detección requiere análisis de laboratorio y, en la mayoría de los casos, tratamiento hormonal sustitutivo de por vida. Aunque rara vez obliga a suspender la inmunoterapia o ingresar al paciente, el seguimiento debe ser coordinado entre Endocrinología y Atención Primaria para un manejo óptimo de estos pacientes oncológicos.

2. ABSTRACT

Introduction: Immunotherapy has become a mainstay in the treatment of different advanced cancers such as lung cancer, bladder cancer or melanoma. Its main side effects are of an excessive autoimmunity, which can affect different organs such as the gastrointestinal tract, endocrine or skin. The severity classification ranges from 1 (asymptomatic) to grade 5 (death).

Justification and objectives: The growing use of immunotherapy in oncology for the treatment of advanced tumours has increased the side effects caused by these drugs. The main objective of this study is to analyse the endocrine effects associated with immunotherapy and the impact it has on patient management.

Material and methods: It is an observational, descriptive and retrospective study of the 282 oncology patients undergoing immunotherapy treatment between January and December 2023 at "Hospital Universitario Rio Hortega de Valladolid", analyzing how many patients needed to be referred to the endocrinology department and how they were subsequently managed. The Pharmacy Service provided the list of patients and for data collection, with access to the Jimena programme, an anonymized database was created for subsequent management in order to extract the results of our study.

Results: Of the 282 patients treated with immunotherapy, 32 developed endocrinopathy (11.35%). Of these, 10 were women (31.27%) and 22 were male (68.75%). The mean age of patients who developed endocrinopathy was 67.66 years (41 and 85 years). Avelumab therapy had the highest percentage of endocrine side effects (33.33%) while pembrolizumab therapy had the lowest frequency (7.97%). The average number of days between treatment initiation and endocrine referral was highest for ipilimumab and nivolumab combination therapy (413.5 days) and lowest for avelumab therapy (128 days). The endocrinopathies found in our study are hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroiditis and adrenal insufficiency, with isolated hypothyroidism being the most frequent (41%) and isolated adrenal insufficiency the least frequency (3%).

Conclusions: Hypothyroidism is the most common endocrinopathy associated with immunotherapy, often with mild symptoms that make it difficult to diagnose. Its detection requires laboratory tests and, in most cases, lifelong hormone replacement therapy. Although it rarely requires discontinuation of immunotherapy or admission, the follow-up should be coordinated between endocrinology and the health center for optimal management of these oncology patients.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 QUÉ ES LA INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia se ha convertido en un pilar fundamental en el tratamiento del cáncer avanzado en los últimos años, marcando el inicio de una nueva era en la Oncología. [1] A diferencia de otros tratamientos como la quimioterapia, donde el tratamiento va dirigido directamente a la destrucción de las células tumorales o la terapia dirigida, que actúa contra dianas moleculares de las células cancerosas, la inmunoterapia se enfoca en fortalecer y reactivar el propio sistema inmunitario del paciente mediante los inhibidores de puntos de control. Su objetivo es que las células T dejen de estar inhibidas y puedan reconocer y destruir las células tumorales adecuadamente. Como consecuencia, sus principales efectos secundarios son debidos a una excesiva autoinmunidad. [2]

Dentro de los avances más significativos en relación con la inmunoterapia destacamos los puntos de control inmunitario o también conocidos como “checkpoints” que son el CTLA-4 o antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos, PD-1 y PDL-1 o muerte celular programada y su ligando. [3]

3.2 MECANISMO DE ACCIÓN [3] [4]

Los puntos de control inmunitario son reguladores negativos de la función inmunitaria de las células T. Estos receptores desempeñan un papel esencial en la regulación de la inflamación y la respuesta inmune excesiva.

Los linfocitos T se generan en el hígado fetal y en la médula ósea en los adultos. Los linfocitos T maduran en el timo para que puedan distinguir los antígenos extraños de las moléculas propias. Los receptores de los linfocitos T maduros (TCR) deben reconocer los antígenos expresados por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de las células presentadoras de antígenos (CPA) en el timo. Las células T capaces de reconocer el CMH cuando se le presenta un antígeno propio serán las estimuladas para que sobrevivan mientras que, dentro de éstas, algunas tienen demasiada avidez por estos antígenos, por lo que también serán eliminadas (selección positiva y negativa). Tras la maduración en el timo, los linfocitos T maduros migrarán a los tejidos linfoides periféricos.

El CTLA-4 actúa fundamentalmente a nivel de las células T reguladoras en los ganglios linfáticos, aunque también está presente en los linfocitos T convencionales activados. Pertenece a la familia de CD28, y como éste, se une al B7 de las CPAs, pero su función es inhibitoria para finalizar la respuesta linfocitaria. Al unirse a B7 con más avidez que CD28 impide que se sigan activando más LT.

El PD-1 actúa fundamentalmente sobre las células T efectoras en los tejidos periféricos, finalizando la respuesta inmune para evitar reacciones autoinmunes. La unión de PD1 a PDL-1 impide la destrucción de la célula tumoral.

El bloqueo de estos puntos de control inmunitario permite que las células T reguladoras y efectoras puedan seguir activándose y desempeñen una función antitumoral de forma mucho más eficiente. La inhibición de CTLA-4 permite aumentar los clones de células T y permite reducir la inmunosupresión provocada por las células T reguladoras. La inhibición de PD1-PDL1 favorece la reactivación de las células T antitumorales. El bloqueo conjunto de ambas vías de control inmunitario favorecerá la potenciación de la respuesta inmunitaria contra las células tumorales para que la respuesta al tratamiento sea más robusto y duradero.

3.3 TIPOS DE FÁRMACOS E INDICACIÓN [5–10]

Los fármacos más usados para el tratamiento oncológico en la práctica clínica habitual son los siguientes: (Tabla 1)

FAMILIA	NOMBRE	INDICACIÓN
ANTICTLA-4	Ipilimumab	Melanoma, CCR, CPNM, MPM, CRC con dMMR o MSI-H, CCEE. En combinación con nivolumab: Melanoma, CCR, CCR dMMR o MSI-H, MPM, CCEE
	Tremelimumab	CHC, CPNM
ANTI-PD-1	Nivolumab	Melanoma, CPNM, MPM, CCR, LHc, CCECC, carcinoma urotelial, CRC dMMR o MSI-H, CCEE, adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago

	Pembrolizumab	Melanoma, CPNM, LHc, carcinoma urotelial, CCECC, CCR, MSI-H, dMMR, carcinoma de esófago, CMTN, CE, cáncer de cuello uterino, adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica, CVB.
ANTI-PDL-1	Atezolizumab	CU, CPNCPM, CMTN,CHC
	Durvalumab	CPNM, CPM, CVB, CHC, cáncer de endometrio
	Avelumab	CCM, CU, CCR

Tabla 1. Tipos de fármaco y su indicación.

Leyenda

CCR: Carcinoma de células renales, CPNM: Cáncer de pulmón no microcítico, MPM: Mesotelioma pleural maligno, CRC con dMMR o MSI-H: Cáncer colorrectal con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos o inestabilidad de microsatélites alta, CCEE: Carcinoma de células escamosas de esófago, LHc: Linfoma de Hodgkin clásico, CCEECC: Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, CE: Cáncer de esófago, CVB: Carcinoma de vías biliares, CU: Carcinoma urotelial, CMTN: Cáncer de mama triple negativo, CHC: carcinoma hepatocelular, CCM: carcinoma de células de Merkel.

3.4 REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA INMUNOTERAPIA Y SU CLASIFICACIÓN POR GRAVEDAD

En la actualidad, el uso creciente de los inhibidores del punto de control inmunitario en el tratamiento de diferentes cánceres ha supuesto, como es esperado, un aumento progresivo de los efectos secundarios asociados al tratamiento.

Órganos o sistemas como la piel, el hígado, el tracto gastrointestinal y el sistema endocrino se pueden ver afectados en la práctica clínica por esa excesiva autoinmunidad. A nivel endocrino la afectación se ve principalmente en hipófisis, tiroides, glándulas suprarrenales y páncreas.

Las patologías endocrinas que se han descrito en diferentes estudios incluyen hipopituitarismos, hipofisitis, trastornos tiroideos, diabetes mellitus, insuficiencia suprarrenal primaria, síndrome de Cushing dependiente de ACTH, hipoparatiroidismos y diabetes insípida. [11]

La mayor parte de los efectos secundarios son de gravedad leve o moderada y son reversibles si se detectan temprano y se tratan adecuadamente. [12] Para eso es

importante que cualquier paciente en tratamiento con inmunoterapia reporte a su médico de referencia, lo antes posible, cualquier síntoma de nueva aparición o empeoramiento de los existentes. De lo contrario, se pueden encontrar efectos más graves e irreversibles que requieran una terapia hormonal sustitutiva de forma indefinida. [13]

El tiempo de aparición de los síntomas varía en función del fármaco y de cada persona, por lo que es muy variable y puede incluir una franja de tiempo que va desde días hasta incluso años después de abandonar el tratamiento. [14]

En referencia a la tabla de “Clasificación de gravedad de los IrAEs” (Efectos adversos inmunomediados) del Manual de Endocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología [1] podemos definir lo siguiente: (Tabla 2)

GRADO	SÍNTOMAS	INTERVENCIÓN O TRATAMIENTO
1	Asintomática, observaciones clínicas o de diagnóstico	No
2	Sintomático, limitación leve de la actividad de la vida diaria	Terapia de reemplazo
3	Síntomas graves, limitación de la actividad diaria y cuidado personal	Hospitalización
4	Consecuencias potencialmente mortales	Intervención urgente
5	Muerte	

Tabla 2. Clasificación de la gravedad de los IRAEs.

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La inmunoterapia se ha convertido en un tratamiento con un uso creciente por parte de los oncólogos para tratar tumores. Esto supone, en consecuencia, un aumento de los efectos secundarios causados por estos fármacos. El objetivo de este estudio es analizar los efectos de la inmunoterapia como tratamiento de tumores avanzados, concretamente sobre los órganos endocrinos y el impacto que tiene sobre el manejo de estos pacientes.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los pacientes oncológicos que se encontraban en tratamiento inmunoterápico entre enero y diciembre de 2023 en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, analizando cuántos de ellos necesitaron ser derivados a la consulta de endocrinología y cómo fue su manejo posterior.

5.2 POBLACIÓN EN ESTUDIO

Los criterios de inclusión son:

-Pacientes mayores de 18 años que han requerido comenzar un tratamiento con inmunoterapia debido a un tumor avanzado y lo han continuado durante al menos 6 meses.

Los criterios de exclusión son:

-Pacientes menores de 18 años.

-Pacientes que hayan interrumpido el tratamiento inmunoterápico antes de los 6 meses.

Serán incluidos todos los pacientes que cumplen los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión en el ámbito de realización del estudio.

Para la recogida de los datos se confeccionará una base de datos en el programa Microsoft Excel® (versión 14.4.0.). Será el Servicio de Farmacia, tras la aprobación del estudio por el CEIm (comité de Ética de la Investigación con Medicamentos) quién aporta el listado de pacientes que se encontraban en tratamiento inmunoterápico en el período de tiempo del estudio. Se requiere acceso al programa Jimena IV® con la finalidad de proceder a la revisión de la historia clínica de los pacientes incluidos en el estudio.

El estudiante accede a una base anonimizada con los datos del estudio para su posterior manejo.

Dado que se trata de un estudio retrospectivo, que no implica ninguna intervención sobre el paciente y tras consultarlo con el CEIm, se ha determinado que no es necesario proporcionar ni una hoja de información al paciente ni obtener un consentimiento informado.

5.3 VARIABLES DEL ESTUDIO

Se procederá a la recogida de la información de la Historia Clínica, se incluyen las siguientes variables:

- Código del paciente
- Datos demográficos: fecha de nacimiento (dd/mm/aa) y sexo (hombre/mujer)
- Tipo de tumor: carcinoma de pulmón, cáncer de mama, cáncer de células renales, carcinoma urotelial, melanoma...
- Fecha de inicio de tratamiento (dd/mm/aa)
- Fármaco inmunoterápico utilizado
- Derivación a endocrinología: si/no
- Fecha de derivación a endocrinología (dd/mm/aa)
- Tipo de endocrinopatía: hipófisis, tiroides, diabetes, insuficiencia suprarrenal
- Clasificación de la gravedad: 1/2/3/4/5
- Tipo de tratamiento endocrinológico requerido
- Suspensión del tratamiento inmunoterápico: si/no
- Ingreso hospitalario: si/no
- Manejo ambulatorio: si/no
- Seguimiento en endocrinología: si/no

5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se expresarán como frecuencias absolutas y porcentajes.

En las variables cuantitativas se analizará si siguen una distribución normal a través de la prueba de Kolmogórov-Smirnov y se expresarán como media y distribución estándar o como mediana y amplitud intercuartil.

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

- El estudio se llevará a cabo de conformidad con todas las leyes y normativas aplicables, de acuerdo a los principios éticos internacionales, fundamentalmente la Declaración de Helsinki (Fortaleza 2013) y las normas de Buena Práctica Clínica de la ICH (Internacional Conference of Harmonization).
- El estudio se realizará según lo establecido en este protocolo, una vez evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) de las Áreas de Salud de Valladolid.

- La información referente a la identidad de los pacientes será considerada confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no podrá ser desvelada ni divulgada. Los datos de los pacientes recogidos en el cuaderno de recogida de datos durante el estudio deberán documentarse de manera anónima y disociada, vinculándose a un código, de manera que únicamente el investigador podrá asociar tales datos a una persona identificada o identificable. Cada paciente tendrá un código de identificación. Los datos serán tratados con absoluta confidencialidad, según la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de datos Personales y garantía de los derechos digitales.

- Los autores principales y responsables de la investigación declaran no tener ningún conflicto de intereses.

5.6 MEMORIA ECONÓMICA

El proyecto no recibirá ningún tipo de financiación.

El estudio seguirá la práctica clínica habitual, por lo que no supondrá ningún coste económico añadido en la actividad asistencial habitual del paciente.

6. RESULTADOS

Se recopilaron datos en nuestro estudio del total de 282 pacientes oncológicos que estaban recibiendo tratamiento con inmunoterapia durante el año 2023. De estos, 11 pacientes fueron tratados con una combinación de ipilimumab y nivolumab, 62 pacientes recibieron únicamente nivolumab, 138 pacientes fueron tratados con pembrolizumab, 42 pacientes con atezolizumab, 20 pacientes con durvalumab y 9 pacientes con avelumab. (*Figura 1*)

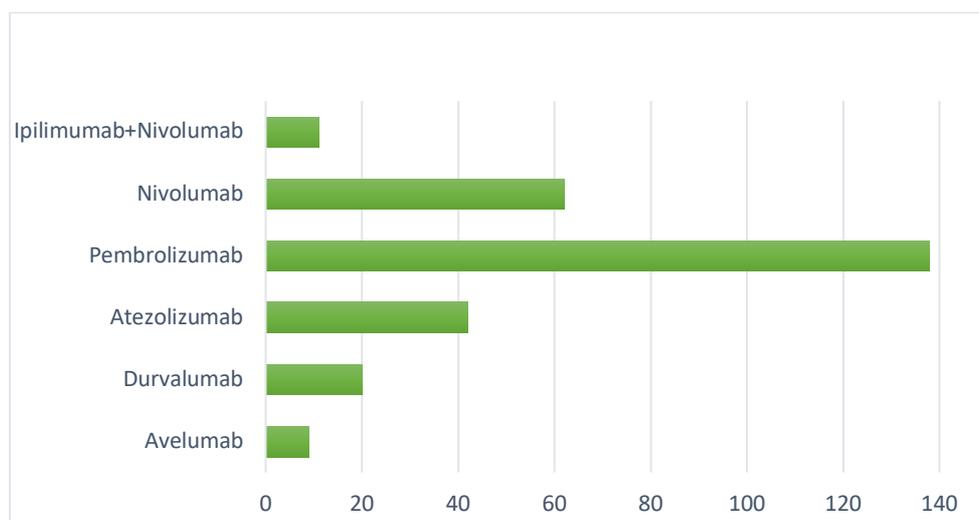


Figura 1. Número de pacientes tratados con cada fármaco inmunoterápico.

De los 282 pacientes en tratamiento con inmunoterapia 32 desarrollaron endocrinopatía mientras que 250 no lo hicieron. Esto corresponde a una frecuencia relativa de 11.35% para el desarrollo de endocrinopatía y del 88.65% para la ausencia de endocrinopatía. (Figura 2)

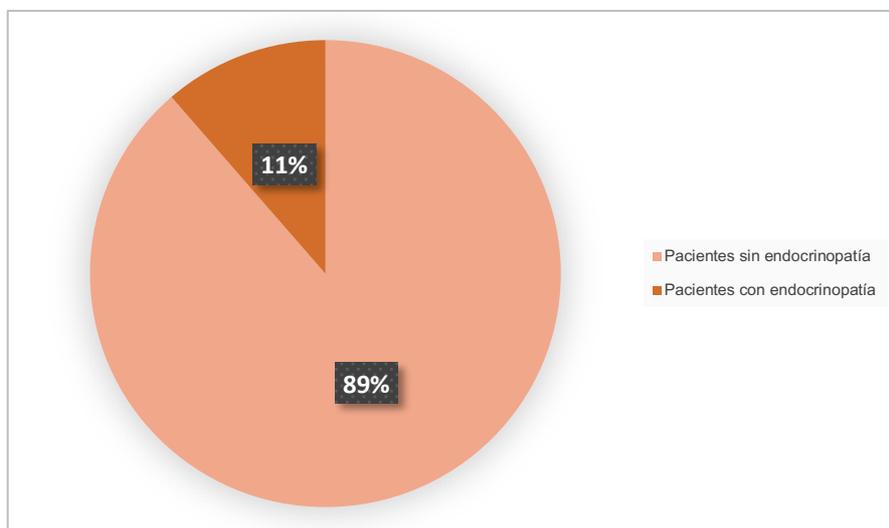


Figura 2. Frecuencia total de pacientes con endocrinopatía asociada a tratamiento inmunoterápico.

Del total de 32 pacientes que desarrollaron la endocrinopatía, 10 fueron mujeres (31.25%) y 22 fueron hombres (68.75%).

La media de edad de los pacientes que desarrollaron endocrinopatía fue de 67,66 años, con un rango entre 41 y 85 años. El paciente de menor edad tenía 41 años mientras que el mayor alcanzaba los 85. La mediana tiene un valor de 67,5 años.

Dentro del total de 32 pacientes que desarrollaron la endocrinopatía (11,35%), la distribución de los casos fue la siguiente: 2 de los 11 (18.18%) pacientes tratados con la combinación de ipilimumab y nivolumab, 5 de los 62 (8.06%) tratados exclusivamente con nivolumab, 11 de los 138 (7.97%) pacientes tratados con pembrolizumab, 7 de los 42 (16.67%) pacientes tratados con atezolizumab, 4 de los 20 (20%) pacientes tratados con durvalumab y 3 de los 9 (33.33%) pacientes tratados con avelumab. (Figura 3)

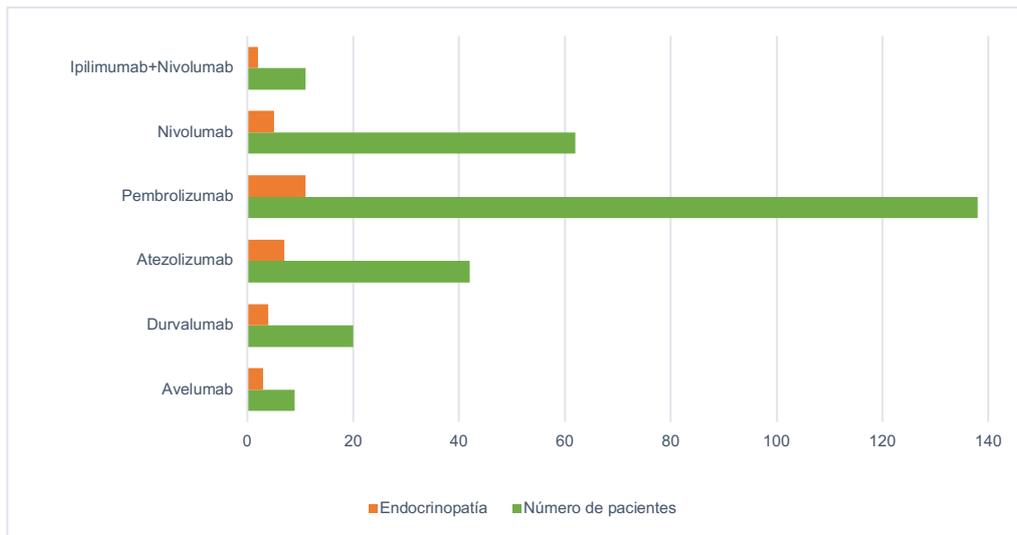


Figura 3. Frecuencia de las endocrinopatías con cada fármaco inmunoterápico.

A continuación, la *Tabla 3* presenta las frecuencias de aparición de endocrinopatías inducidas por cada uno de los fármacos.

Tratamiento	Frecuencia absoluta (n)	Frecuencia relativa (%)
Ipilimumab + nivolumab	2	18.18%
Nivolumab	5	8.06%
Pembrolizumab	11	7.97%
Atezolizumab	7	16.67%
Durvalumab	4	20%
Avelumab	3	33.33%

Tabla 3. Comparativa de la distribución de endocrinopatías inducidas con cada fármaco inmunoterápico.

La *Figura 4* muestra los días transcurridos, en cada paciente que desarrolló endocrinopatía, desde el inicio del tratamiento hasta su derivación a endocrinología. Cada fármaco inmunoterápico se encuentra representado con un color:

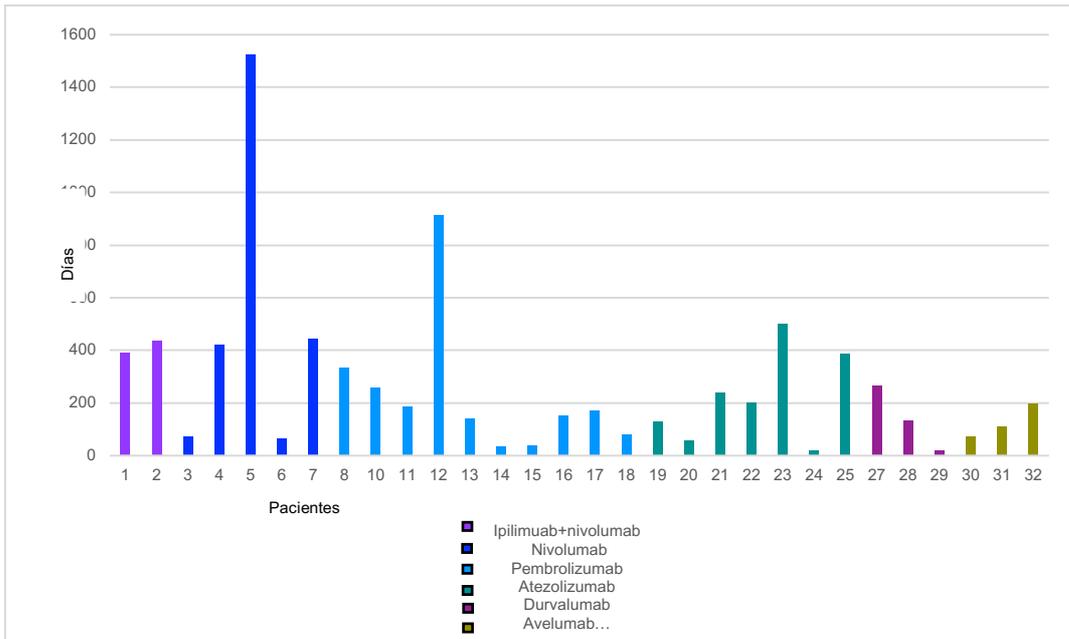


Figura 4. Días desde el inicio del tratamiento de la inmunoterapia hasta la detección de la endocrinopatía

La figura 5 refleja el promedio de días entre el inicio del tratamiento y la derivación a Endocrinología, ordenado de forma decreciente por fármacos:

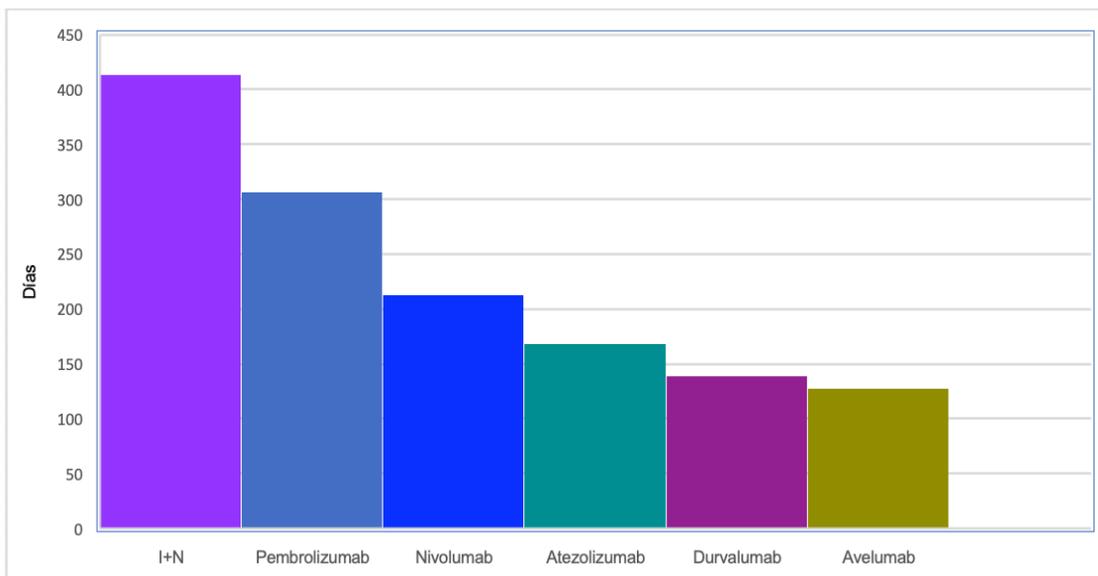


Figura 5. Promedio de días desde inicio de tratamiento hasta la derivación a endocrinología por grupo de tratamiento.

De los resultados obtenidos en los pacientes a los que se les ha diagnosticado una endocrinopatía inducida por la inmunoterapia distinguimos entre el hipotiroidismo, el hipertiroidismo, la tiroiditis y la insuficiencia suprarrenal. En general, estas patologías

suelen cursar de forma silente, dando síntomas muy leves, por lo que de rutina se solicitan analíticas que vigilen la función de los órganos endocrinos.

El tratamiento para el hipertiroidismo consiste en la administración de propanolol y metamizol mientras que para el hipotiroidismo se trata con levotiroxina. En el caso de la tiroiditis, el cuadro suele debutar con un hipertiroidismo transitorio que se maneja con propanolol si hay síntomas adrenérgicos, y que, en muchos casos, evoluciona hacia un hipotiroidismo permanente, el cual requiere terapia hormonal sustitutiva de por vida con levotiroxina. No obstante, en algunas ocasiones, la función tiroidea se normaliza espontáneamente, sin necesidad de intervención terapéutica. Por su parte, el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal se basa en la administración de hidrocortisona.

Dado que los pacientes habitualmente presentan solo síntomas leves, no suelen requerir la suspensión del tratamiento inmunoterápico ni el ingreso hospitalario. Estas patologías se manejan de forma ambulatoria, con un seguimiento conjunto entre los endocrinólogos y los médicos de Atención Primaria desde el Centro de Salud.

De forma general, en las explicaciones posteriores de cada uno de los pacientes, si no se especifica, significa que:

- La tiroiditis es en forma de hipertiroidismo-hipotiroidismo.
- No se ha necesitado suspender el tratamiento con inmunoterapia.
- No se ha producido ingreso hospitalario y el manejo ha sido ambulatorio con seguimiento por el Endocrino y el médico de Atención Primaria.

En cuanto a la clasificación por gravedad, se clasifican como gravedad 2 a todos nuestros pacientes, a excepción de las tiroiditis que evolucionan a normofunción, que son considerados como gravedad 1. A pesar de que hay pacientes que han requerido hospitalización, lo que se consideraría gravedad 3, las causas de hospitalización no son debido a las endocrinopatías inmunomediadas (las causas son toxicidades digestivas, cutáneas, hepáticas...) por lo que no incluimos esta gravedad 3 en nuestra lista de pacientes.

Analizando más específicamente a cada paciente de forma individual y agrupados por cada tipo de inmunoterapia utilizada, de los pacientes tratados **con ipilimumab y nivolumab**, el paciente 1 con diagnóstico de melanoma desarrolló una tiroiditis que requirió temporalmente la suspensión del tratamiento por efectos adversos no

endocrinológicos, con posterior reintroducción a dosis más bajas. El paciente 2 con cáncer renal desarrolló tiroiditis e insuficiencia suprarrenal.

De los pacientes tratados con **nivolumab**, el paciente 3 con cáncer gástrico y los pacientes 4, 5 y 6 con cáncer de pulmón desarrollaron hipotiroidismo, mientras que el paciente 7 con cáncer gástrico desarrolló una insuficiencia suprarrenal.

De los pacientes en tratamiento con **pembrolizumab**, el paciente 8 con cáncer de mama y ovario desarrolló insuficiencia suprarrenal e hipotiroidismo que requirió de la suspensión temporal del tratamiento. El paciente 9 con cáncer de pulmón desarrolló tiroiditis y también requirió la suspensión temporal del tratamiento.

Los pacientes 10 y 13 con cáncer de pulmón y el paciente 18 con melanoma, desarrollaron tiroiditis. Los pacientes 11, 12, 15, 16 y 17 con cáncer de pulmón a excepción del 15 con cáncer de cérvix y 17 con cáncer de próstata, desarrollaron hipotiroidismo, requiriendo el último una suspensión del tratamiento de forma temporal. Finalmente, el paciente 14 con cáncer de pulmón, desarrolló un hipertiroidismo evolucionando a normofunción (gravedad 1).

De los pacientes tratados con **atezolizumab**, el paciente 19 con cáncer urotelial desarrolló tiroiditis, el paciente 20 con cáncer urotelial desarrolló tiroiditis que evolucionó a normofunción (gravedad 1). El paciente 21 con cáncer de mama desarrolló hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal que requirió suspensión del tratamiento e ingreso hospitalario. El paciente 22 con colangiocarcinoma y el paciente 23 con cáncer de pulmón desarrollaron hipertiroidismo. El paciente 24 con cáncer vesical y el paciente 25 con cáncer de pulmón desarrollaron ambos tiroiditis.

En cuanto a los pacientes tratados con **durvalumab**, el paciente 26 y el 28 con cáncer de pulmón desarrollaron hipotiroidismo. El paciente 27 con colangiocarcinoma desarrolló tiroiditis evolucionando a normofunción (gravedad 1) y requirió suspensión del tratamiento e ingreso hospitalario. El paciente 29 con cáncer de pulmón desarrolló hipertiroidismo que requirió suspensión del tratamiento de forma temporal.

Atendiendo al **avelumab**, el paciente 30 con cáncer urotelial desarrolló tiroiditis y precisó suspensión del tratamiento de forma temporal. El paciente 31 y el paciente 32 con cáncer vesical desarrollaron hipotiroidismo y requirieron suspensión del tratamiento.

En cuanto a los tipos de tumores presentados en los pacientes, se registraron los siguientes: cáncer de pulmón en 15 pacientes; carcinoma urotelial y cáncer vesical en 3 pacientes cada uno; melanoma, cáncer gástrico, colangiocarcinoma y cáncer de mama en 2 pacientes cada uno; y cáncer renal, cáncer de cérvix y cáncer de próstata en 1 paciente cada uno.

A continuación, se muestra una figura que refleja la frecuencia de cada endocrinopatía en el grupo de pacientes estudiados: (Figura 6)

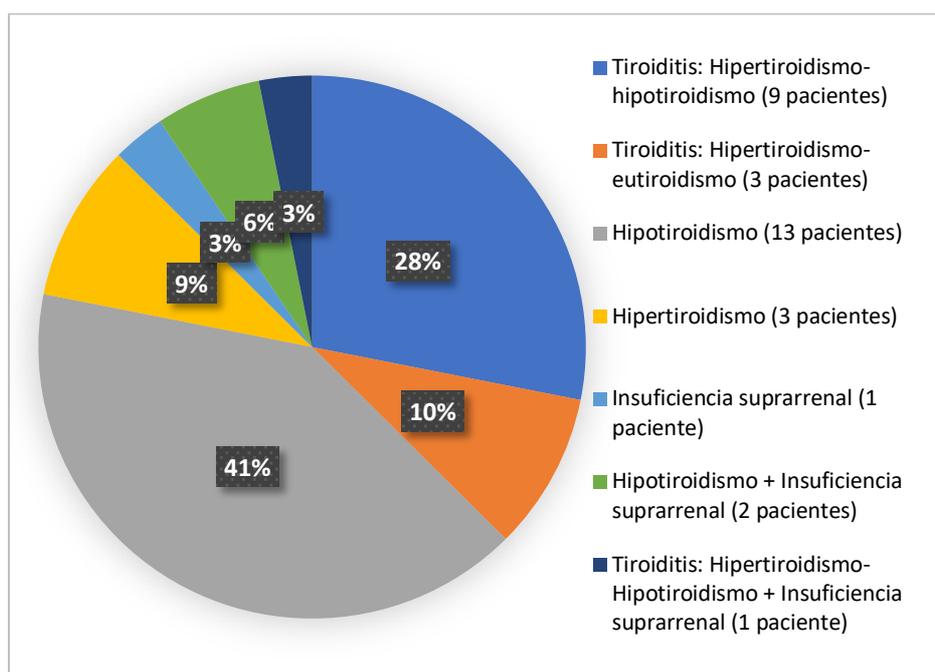


Figura 6. Frecuencia de cada endocrinopatía

7. DISCUSIÓN

El creciente empleo de la inmunoterapia como tratamiento en neoplasias de carácter avanzado ha supuesto un aumento de la supervivencia de estos pacientes. Como consecuencia de estos tratamientos se han identificado efectos adversos a diferentes niveles.

En este estudio se analiza un conjunto de pacientes tratados con inmunoterapia para valorar cuantos de ellos han desarrollado una endocrinopatía como efecto adverso de la terapia, evaluando tanto el impacto de estas complicaciones en su evolución clínica y el tiempo medio de aparición de las mismas, como el seguimiento y el tratamiento que se ha llevado a cabo en cada paciente.

Los resultados reflejan que, de un total de 282 pacientes, 32 desarrollaron alguna endocrinopatía, lo que representa el 11.35%. Esta frecuencia es comparable con la reportada en otros estudios donde se señala una incidencia aproximada del 5 al 10 % [14]. El fármaco con el que se registró el mayor número de endocrinopatías fue avelumab con un 33.33%, mientras que pembrolizumab fue el que provocó menor porcentaje de casos con un 7.97%. Esto contrasta con los resultados reflejados en el *Manual de la SEEN* [1], donde la mayor frecuencia de endocrinopatías fue en la terapia combinada ipilimumab-nivolumab mientras que la menor fue en la terapia con avelumab. En cuanto al promedio de días entre inicio de la inmunoterapia y la aparición de la endocrinopatía y su consiguiente derivación a endocrino, la terapia combinada de ipilimumab con nivolumab presentó el mayor promedio con 413.5 días. Por el contrario, la terapia con avelumab mostró el menor promedio con 128 días. No obstante, la sintomatología leve de las endocrinopatías puede suponer un obstáculo para su diagnóstico inmediato [12] por lo que hay que tener en cuenta que hay valores muy extremos que pueden alterar el promedio de días calculados para estos pacientes. En la literatura existente se estima que los síntomas en la mayoría de las ocasiones aparecen en las primeras 20 semanas [11] [15].

En cuanto a la frecuencia de cada endocrinopatía, por orden decreciente se observó el hipotiroidismo con 13 casos; la tiroiditis como hipertiroidismo-hipotiroidismo con 9 casos; la tiroiditis como hipertiroidismo-eutiroidismo y el hipertiroidismo, ambos con 3 casos cada uno. Posteriormente, el hipotiroidismo con insuficiencia suprarrenal con 2 casos y la tiroiditis como hipertiroidismo-hipotiroidismo con insuficiencia suprarrenal, así como la insuficiencia suprarrenal aislada, con 1 caso cada uno.

En la literatura existente, el hipotiroidismo es siempre lo más frecuente [12] [15] [16] En segundo lugar, se encuentra en algunos estudios el hipertiroidismo, y en otros, las tiroiditis. Es importante considerar que en cada estudio se contabiliza de una forma la manera de expresar cada endocrinopatía, ya que, por ejemplo, algunos incluyen el hipotiroidismo incluyendo también el episodio final de la tiroiditis.

En contraste con la bibliografía descrita, estudios como el reflejado en *el manual de la SEEN* [1] establece que el efecto endocrino más frecuente en pacientes en tratamiento con antiCTLA-4 es la hipofisitis. Sin embargo, en nuestro estudio solo se incluyen pacientes en terapia de un antiCTLA4 (ipilimumab) combinado con un antiPD1 (nivolumab) y no se detectaron casos de hipofisitis. En este mismo estudio, se establece que el efecto adverso más frecuente en pacientes con terapia antiPD1 y antiPDL1, es

la patología tiroidea, especialmente el hipotiroidismo, hallazgos que también coinciden con los de nuestro estudio.

Los pacientes sometidos a inmunoterapia son pacientes oncológicos, y en muchas ocasiones pluripatológicos, que requieren de tratamiento corticoideo a grandes dosis. Esto puede provocar que, si se desarrolla una insuficiencia suprarrenal, se enmascare su diagnóstico y pase desapercibida.

Las complicaciones recogidas en nuestro estudio son las endocrinopatías, por eso es el Servicio de Endocrinología y Nutrición quién se encarga, junto a los médicos de familia, del seguimiento de estos pacientes de forma ambulatoria.

Según la tabla de clasificación de la gravedad de los irAE del *manual de la SEEN*, [1] todos los pacientes de nuestro estudio desarrollaron la endocrinopatía con una gravedad 2, excepto aquellos que presentaron una afectación transitoria con resolución del cuadro. Este es el caso de las tiroiditis con hipertiroidismo que evolucionaron a normofunción tiroidea, que se consideran de gravedad 1. Estos en muchas ocasiones no llegan a derivarse a Endocrinología por la resolución del cuadro en poco tiempo con el único tratamiento del hipertiroidismo. La gravedad 2, por lo tanto, indica que el paciente es sintomático y precisa de terapia de reemplazo hormonal de por vida mientras que la gravedad 1 son pacientes asintomáticos que no requieren tratamiento.

Cabe destacar que las complicaciones endocrinológicas no suelen requerir de suspensión de la inmunoterapia, ya que éstas son leves y se resuelven con medicación [15]. En total 9 pacientes requirieron suspender la medicación, pero ocasionado por otras causas como fracaso del tratamiento o aparición de otras complicaciones más graves.

Un total de 4 pacientes requirieron ingreso hospitalario. Dos a causa de una insuficiencia suprarrenal, uno por una tiroiditis y otro asociado a otra causa.

En algún estudio se ha descrito que las endocrinopatías inmunomediadas pueden estar asociadas a una mejor respuesta clínica de la inmunoterapia contra los tumores, pero se necesitan más estudios para evaluar ese posible efecto. [17]

8. CONCLUSIONES

- El hipotiroidismo es la endocrinopatía asociada a la inmunoterapia más frecuente tanto en nuestro estudio como en la literatura existente.
- La mayoría de los pacientes presentan sólo una leve sintomatología por lo que se requiere de un alto índice de sospecha para su diagnóstico.
- A pesar de la búsqueda activa de endocrinopatías, estas pueden pasar inadvertidas en muchas ocasiones, debido a la gran variabilidad en el tiempo de su aparición, lo que supone que el seguimiento muy estrecho sea difícil.
- El diagnóstico de confirmación se realizará mediante una analítica y la mayoría precisarán de un tratamiento hormonal sustitutivo de por vida, lo que corresponde a una gravedad 2.
- En general, los pacientes no necesitan suspender la inmunoterapia ni ser hospitalizados, salvo en aquellos casos en los que surgen complicaciones más graves o el tratamiento esté resultando ineficaz.
- El seguimiento de estos pacientes debe realizarse por un Endocrino y por su médico de atención primaria para mantener un control estricto de cada paciente, pues son pacientes oncológicos lo que les hace más vulnerables a cualquier alteración analítica o complicación.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Cobo DGA, Ramos MA, Corral BP. Alteraciones endocrinológicas asociadas a la inmunoterapia oncológica. Manual Endocrinología y Nutrición de la Sociedad española de endocrinología y nutrición.
2. ES-ESMO-Guía-para-Pacientes-los-Efectos-Secundarios-Relacionados-con-la-Inmunoterapia-y-su-Manejo.
3. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. American Journal of Clinical Oncology 2016;39:98-106.
4. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy — immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. Nat Rev Endocrinol 2017;13:195-207.
5. . :: CIMA :: FICHA TECNICA YERVOY 5 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 2025 mar 16];Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11698001/FT_11698001.html
6. . :: CIMA :: FICHA TECNICA TECENTRIQ 1200 MG CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 2025 mar 16];Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT_1171220001.html

7. . :: CIMA :: FICHA TECNICA OPDIVO 10 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 2025 mar 16];Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014002/FT_1151014002.html
8. . :: CIMA :: FICHA TECNICA KEYTRUDA 25 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 2025 mar 16];Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html
9. . :: CIMA :: FICHA TECNICA IMFINZI 50 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 2025 mar 16];Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181322001/FT_1181322001.html
10. . :: CIMA :: FICHA TECNICA BAVENCIO 20 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 2025 mar 16];Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171214001/FT_1171214001.html
11. Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, Yentz S, MacEachern MP, Shen LY, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol* 2019;5:1.
12. Sznol M, Postow MA, Davies MJ, Pavlick AC, Plimack ER, Shaheen M, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treatment Reviews* 2017;58:70-6.
13. Li Y, Zhao J, Wang Y, Xu Y, Li R, Zhao Y, et al. Common endocrine system adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *Cancer Pathogenesis and Therapy* 2024;2:164-72.
14. Li Y, Zhao J, Wang Y, Xu Y, Li R, Zhao Y, et al. Common endocrine system adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *Cancer Pathogenesis and Therapy* 2024;2:164-72.
15. Majety P, Groysman A, Seery V, Shea M, Hou R. Monitoring Endocrine Complications of Immunotherapy: A Screening Tool. *Cureus* [Internet] 2022 [citado 2025 abr 27];Available from: <https://www.cureus.com/articles/103121-monitoring-endocrine-complications-of-immunotherapy-a-screening-tool>
16. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D, on behalf of the Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *The Oncologist* 2016;21:804-16.
17. Paschou SA, Lontos M, Eleftherakis-Papaiakovou E, Stefanaki K, Markellos C, Koutsoukos K, et al. Oncological Patients With Endocrine Complications After Immunotherapy With Checkpoint Inhibitors Present Longer Progression-Free and Overall Survival. *Front. Oncol.* 2022;12:847917.

INMUNOTERAPIA ONCOLÓGICAS Y SUS CONSECUENCIAS ENDOCRINOLÓGICAS



Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Río Hortega

Autora: Marina Acuña Álvarez
Tutora: Dra. Cristina Crespo Soto

INTRODUCCIÓN

- ❖ La inmunoterapia se ha convertido en un pilar fundamental en el tratamiento de diferentes **cánceres avanzados** como cáncer de pulmón, cáncer vesical o melanoma.
- ❖ La inmunoterapia actúa reactivando el propio sistema inmunitario mediante inhibidores de puntos de control como CTLA-4, PD-1 y PDL-1.
- ❖ Sus principales efectos secundarios son de una excesiva autoinmunidad, que puede afectar a diferentes órganos como el tracto gastrointestinal, endocrino o la piel.
- ❖ Los efectos suelen ser leves, pero pueden volverse graves e irreversibles si no se detectan a tiempo.
- ❖ La clasificación de su gravedad va de 1 (asintomática) al grado 5 (muerte).

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

- ❖ Justificación: El uso creciente de la inmunoterapia en Oncología para el tratamiento de tumores avanzados, ha incrementado los efectos secundarios causados por estos fármacos.
- ❖ Objetivo principal: Analizar los efectos endocrinos asociados a la inmunoterapia y el impacto que tiene sobre el manejo de estos pacientes

MATERIAL Y MÉTODOS

- ❖ Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de 282 pacientes oncológicos en tratamiento con inmunoterapia durante 2023 en el H.U.R.H. de Valladolid.
- ❖ Se analiza cuántos necesitaron ser derivados a la consulta de endocrinología y cómo fue su manejo posterior.
- ❖ Uso de la plataforma Jimena IV para recogida de datos de las historias clínicas.
- ❖ Base de datos anonimizada creada en Microsoft Excel 14.4.0.

RESULTADOS

Entre los pacientes que desarrollaron endocrinopatía asociada al tratamiento inmunoterápico:

Con endocrinopatía	11% (32/282)
Sin endocrinopatía	89% (250/282)

- 88.65% hombres (22/32) y 31.27% mujeres (10/32)
- Edad media **67.66 años** (41-85 años)
- Lo más frecuente en la **evolución**: síntomas leves, necesidad de terapia hormonal sustitutiva y manejo ambulatorio del paciente (sin ingreso hospitalario).
- Tumor con mayor porcentaje de endocrinopatía: **cáncer de pulmón**

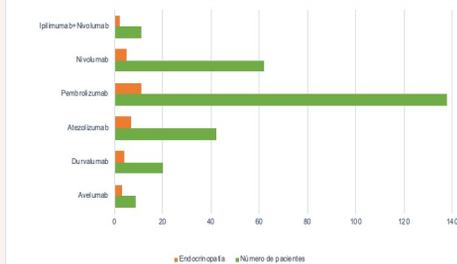


Figura 2. Frecuencia de las endocrinopatías con cada fármaco inmunoterápico.

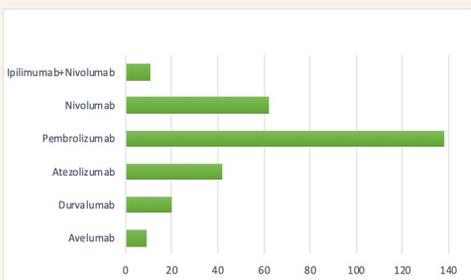


Figura 1. Número de pacientes tratados con cada fármaco inmunoterápico.

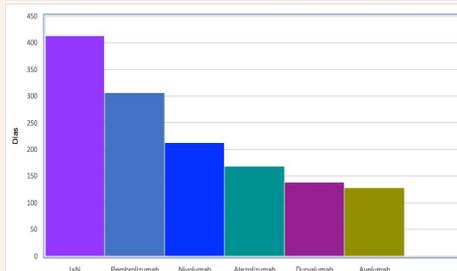


Figura 3. Promedio de días desde inicio de tratamiento hasta la derivación a endocrinología por grupo de tratamiento.

Tratamiento	Frecuencia
Ipilimumab + nivolumab	18.18% (2/11)
Nivolumab	8.06% (5/62)
Pembrolizumab	7.97% (11/138)
Atezolizumab	16.67% (7/42)
Durvalumab	20% (4/20)
Avelumab	33.33% (3/9)

Tabla 1. Comparativa de la distribución de endocrinopatías inducidas con cada fármaco inmunoterápico.

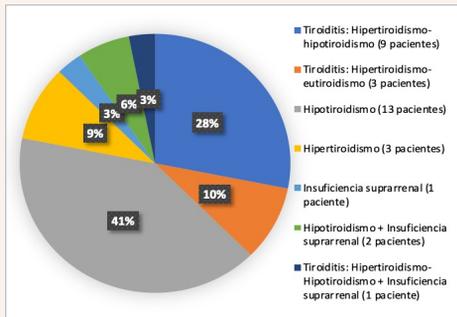


Figura 4. Frecuencia de cada endocrinopatía.

CONCLUSIONES

- ❖ El hipotiroidismo es la endocrinopatía más común asociada a la inmunoterapia, frecuentemente con síntomas leves que dificultan su diagnóstico.
- ❖ Para el diagnóstico de las endocrinopatías, es necesario realizar un análisis de laboratorio y, en la mayoría de los casos, administrar un tratamiento hormonal sustitutivo de por vida.
- ❖ En general, los pacientes no necesitan suspender la inmunoterapia ni ser hospitalizados, salvo en aquellos casos en los que surgen complicaciones más graves o el tratamiento esté resultando ineficaz.
- ❖ El seguimiento debe ser coordinado entre endocrinología y atención primaria para un manejo óptimo de estos pacientes oncológicos.

BIBLIOGRAFÍA

