

## INTRODUCCIÓN

La **inmunoterapia** con inhibidores de punto de control inmunológico (ICI) ha supuesto un avance al aprovechar la respuesta inmune para atacar aquellas células cancerosas del organismo.

“Potenciadores inmunes”/ “Normalizadores inmunes”.

- Anti-CTLA-4 → Ipilimumab
- Anti-PD-1 → Pembrolizumab y Nivolumab
- Anti-PD-L1 → Atezolizumab

## OBJETIVOS

### Objetivo general:

• Saber realizar el manejo clínico de los IrAE endocrinológicos de la inmunoterapia del cáncer.

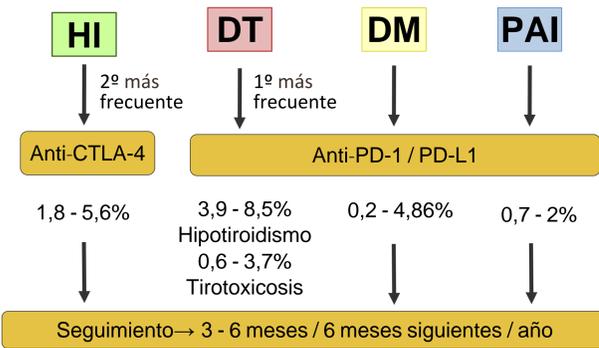
### Objetivos específicos:

- Estudiar la incidencia de los diferentes IrAE endocrinológicos.
- Saber las características clínicas de cada tipo de IrAE endocrino.
- Saber cuándo realizar cribado, cómo diagnosticar y cómo tratar los diferentes IrAE endocrinos.
- Conocer cómo se realiza en la asistencia sanitaria pública este proceso.

**Palabras clave:** Inmunoterapia, ICI, CTLA-4, PD-1, PD-L1, hipofisitis, disfunción tiroidea, diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia suprarrenal.

## RESULTADOS

Los IrAE más frecuentes son **disfunción tiroidea (DT)**, **hipofisitis (HI)**, **diabetes mellitus (DM)**, **insuficiencia suprarrenal primaria (PAI)** e **hipoparatiroidismo**. La mayor incidencia de IRAE endocrina se ha visto relacionada con la terapia en combinación con anti-CTLA-4 y anti-PD-1 / anti-PD-L1. En cambio, en monoterapia varía en función de cada tipo de IrAE endocrino.



## INMUNOTERAPIA

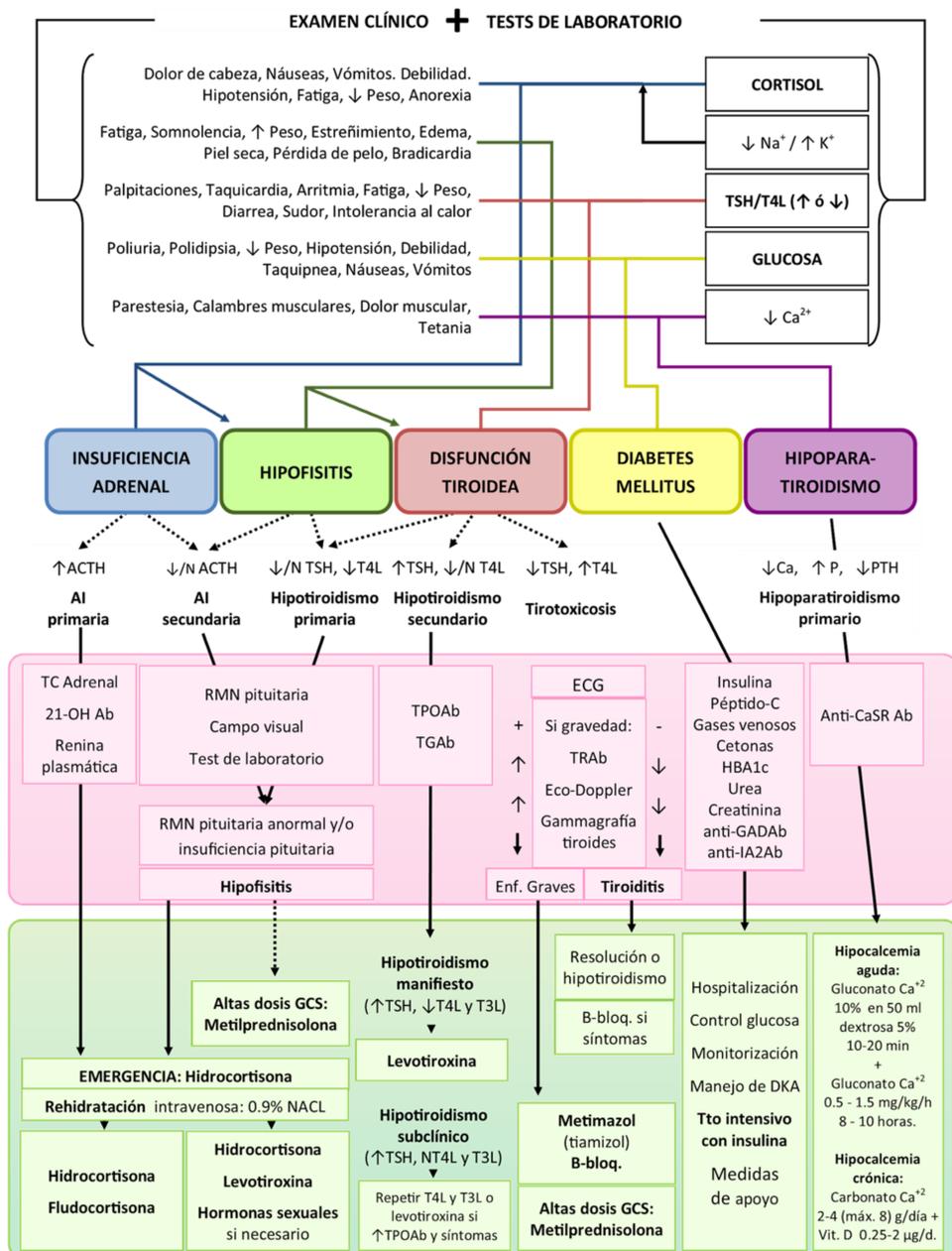


Figura 1: Resumen de la clínica, tratamiento y diagnóstico de los diferentes tipos de IrAE. Esquema modificado de Stelmachowka et al.

## MÉTODO

**Diseño:** Revisión bibliográfica completa y sistemática utilizando como estrategia de búsqueda PubMed, cuyos términos introducidos fueron “endocrinology effects and immunotherapy” para búsquedas más generales e “hypophysitis and immunotherapy” y “thyroid disorders and immunotherapy” para artículos más específicos.

Como **criterios** se han recogido artículos desde 2018 hasta la actualidad relacionados con el tema de estudio, además de casos clínicos del Hospital Universitario de Badajoz para elaborar la discusión.

## DISCUSIÓN

### CASO CLÍNICO 1

Mujer de 77 años diagnosticada de melanoma invasivo tipo desmoplásico en zona dorsal derecha en 2018 participando en ensayo clínico con pembrolizumab. Tras 5 ciclos, refiere astenia intensa con valores de ACTH y cortisol descendidos, abandonando el ensayo.

**IrAE producida:** HI por pembrolizumab Vs. Astenia con pembrolizumab sin afectación hipofisaria.

**Tratamiento:** corticoides en pauta descendente

### CASO CLÍNICO 2

Mujer de 43 años intervenida de carcinoma renal en 2013 en tratamiento con fármacos biológicos distintos en años posteriores al diagnóstico. Tras iniciar tratamiento con nivolumab en 2020 presenta clínica de astenia e hinchazón y alteración tiroidea analítica.

**IrAE producida:** tiroiditis en fase de tirotoxicosis que da lugar a un hipertiroidismo primario, tratándose con anti-tiroideos a dosis bajas. Posteriormente evoluciona a un hipotiroidismo franco suspendiéndose anti-tiroideos e iniciando tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

## CONCLUSIONES

- Es importante conocer el manejo clínico de los IrAE endocrinos por la repercusión que conlleva. Aunque los ICI son las terapias más prometedoras frente al cáncer, las publicaciones son muy recientes y desconocidas para muchos profesionales.
- La combinación de tratamiento con anti-CTLA-4 y anti-PD-1 generalmente se ha asociado con la mayor incidencia y gravedad de los IrAE endocrinos inducidos por ICI.
- Las características clínicas son inespecíficas, existiendo a veces dificultad para su diagnóstico por presentar síntomas similares a la progresión del cáncer.
- Es preciso que las sociedades científicas elaboren unas guías clínicas para orientar en el cribado, diagnóstico y tratamiento de los IrAE endocrinos puesto que no existen muchas publicaciones que profundicen en ello.
- La exposición de casos clínicos procedentes del HUB permite conocer cómo se lleva a cabo dicho procedimiento en la asistencia sanitaria pública, mediante la vigilancia por parte de Oncología Médica, para conseguir una detección temprana, y un seguimiento estrecho por parte de Endocrinología.

## BIBLIOGRAFÍA

- Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P, et al. French endocrine society guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(2):G1-18.
- Stelmachowska-Banaś M, Czajka-Oraniec I. Management of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: An updated review. *Endocr Connect*. 2020;9(10):R207-28
- Nogueira E, Newsom-Davis T, Morganstein DL. Immunotherapy-induced endocrinopathies: assessment, management and monitoring. *Ther Adv Endocrinol Metab* [Internet]. 2019;10(6):204201881989618. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042018819896182>
- Ferrari SM, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Ruffilli I, Patrizio A, et al. Autoimmune Endocrine Dysfunctions Associated with Cancer Immunotherapies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(10):2560. Disponible en: <https://immunonetwerk.org/DOLx.php?id=10.4110/in.2020.20.e9>