

UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS
ATENDIDOS EN ONCOSALUD EN EL AÑO 2016 - 2018**

TESIS

**PRESENTADO POR BACHILLER
MARIÑAS LUNA MICHELLE ALEXANDRA**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

LIMA – PERÚ

2021

ASESOR
DR. JOSEPH PINTO OBLITAS

AGRADECIMIENTO

A Dios y a la Virgen de Guadalupe, por permitir que mis padres continúen a mi lado apoyándome incondicionalmente.

DEDICATORIA

A mi familia.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la tasa de toxicidad de la inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018. **Materiales y métodos:** la investigación fue observacional, transversal, retrospectiva y descriptiva. La población de estudio fueron los pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el periodo 2016 – 2018 con una muestra final de 37 individuos. La técnica utilizada fue la revisión documentaria de historias clínicas digitales y una ficha de recolección de datos. **Resultados:** Evidenciaron una tasa de toxicidad alta (94.6%) y la mayoría de pacientes presentó efectos relacionados a la misma. También de acuerdo al tipo de inmunoterapia se encontró toxicidad más frecuente en aquellos pacientes que utilizaron la inmunoterapia con Pembrolizumab. El tipo de toxicidad más frecuente encontrado fue fatiga/astenia (48.6%). Por último, no se encontró asociación entre la seguridad de la inmunoterapia con el sexo ni la edad ($p>0.05$). De igual forma el grupo etario más frecuente fue el 65 a 74 años, hubo mayor frecuencia del sexo masculino, la inmunoterapia más usada fue Pembrolizumab (54.1%).

Palabras clave: inmunoterapia, toxicidad, oncológicos

ABSTRACT

Objective: To determine the toxicity rate of immunotherapy in cancer patients treated at Oncosalud in the year 2016 - 2018. **Materials and methods:** the research was observational, cross-sectional, retrospective and analytical. The study population was cancer patients treated at Oncosalud in the period 2016 - 2018, which were a final sample of 37 individuals. The technique used was the documentary review of electronic health record and a data collection sheet. **Results:** They showed a high toxicity rate (94.6%) and the majority of patients presented effects related to it. Also according to the type of immunotherapy, more frequent toxicity was found in those patients who used immunotherapy with Pembrolizumab. The most frequent type of toxicity found was fatigue / asthenia (48.6%). Finally, no association was found between the safety of immunotherapy and gender or age ($p > 0.05$). Similarly, the most frequent age group was 65 to 74 years, there was a greater frequency of males, the most used immunotherapy was Pembrolizumab (54.1%).

Key words: immunotherapy, toxicity, oncology

INTRODUCCIÓN

Con la aparición de nuevas terapias para el tratamiento de pacientes oncológicos que, al contrario de aquellas convencionales como la quimioterapia, estas son más específicas hacia las células cancerígenas. Con estas nuevas terapias se busca mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir la presencia de efectos tóxicos. La atención de este tipo de pacientes viene a ser especializada y el tratamiento es costoso, aquellas personas que no cuentan con un seguro tienen que esperar mucho tiempo o recurrir a técnicas más antiguas. Con lo mencionado la presente investigación buscó determinar la seguridad de la inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud, además determinar cuál es la tasa de toxicidad, la presencia de efectos adversos y las asociaciones con factores sociodemográficos.

Con los datos recolectados se beneficiarán los pacientes atendidos en Oncosalud, muchos de ellos reciben tratamiento al contar con un seguro, debido a que los tratamientos oncológicos son extremadamente caros y algunos de ellos no cuentan con los medios necesarios, por ello es importante tener estrategias específicas, eficaces y elegir el mejor tipo de tratamiento de acuerdo a las características individuales de los pacientes.

ÍNDICE

CARÁTULA	i
ASESOR	ii
AGRADECIMIENTO	iii
DEDICATORIA	iv
RESUMEN	v
ABSTRACT	vi
INTRODUCCIÓN	vii
ÍNDICE	viii
LISTA DE TABLAS	x
LISTA DE GRÁFICOS	xi
LISTA DE ANEXOS	xii
CAPÍTULO I: PROBLEMA	1
1.1 Planteamiento del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.2.1 General	2
1.2.2 Específicos	2
1.3 Justificación	3
1.4 Delimitación del área de estudio	4
1.5 Limitaciones de la investigación	4
1.6 Objetivos	4
1.6.1 General	5
1.6.2 Específicos	5
1.7 Propósito	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1 Antecedentes bibliográficos	6
2.2 Base Teórica	8
2.3 Marco conceptual	20
2.4 Hipótesis	20

2.4.1 General	20
2.4.2 Específicos	20
2.5 Variables	21
2.6 Definición operacional de términos	21
CAPITULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	22
3.1 Diseño metodológico	22
3.1.1 Tipo de investigación	22
3.1.2 Nivel de investigación	22
3.2 Población y Muestra	22
3.3 Técnicas de procesamiento de datos	22
3.4 Diseño de recolección de datos	22
3.5 Procesamiento y análisis de datos	23
3.6 Aspectos éticos	23
CAPITULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	24
4.1 Resultados	24
4.2 Discusión	31
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	33
5.1 Conclusiones	33
5.2 Recomendaciones	33
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
ANEXOS	39

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla N°1. Frecuencia según edad en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 - 2018	24
Tabla N°2. Frecuencia según sexo en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018	25
Tabla N°3. Tasa de toxicidad en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018	26
Tabla N°4. Tipo de inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018	27
Tabla N°5. Tipo de toxicidad en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 - 2018	28
Tabla N°6. Tasa de toxicidad según tipo de inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 - 2018	30
Tabla N°7. Seguridad de inmunoterapia según la edad en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018	31
Tabla N°8. Seguridad de inmunoterapia según el sexo en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018	32

LISTA DE GRÁFICOS

	Pág.
Gráfico N°1. Frecuencia según edad en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018	24
Gráfico N°2. Frecuencia según sexo en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018	25
Gráfico N°3. Tasa de toxicidad en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018	26
Gráfico N°4. Tipo de inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018	27
Gráfico N°5. Tipo de toxicidad en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018	29

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo N°1. Instrumento de recolección de datos	39
Anexo N°2. Matriz de operacionalización	40
Anexo N°3. Operacionalización de variables	42

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante los últimos años han surgido nuevas terapias para el tratamiento de pacientes oncológicos que, a diferencia de las quimioterapias citotóxicas, son más selectivas hacia las células tumorales y su microambiente, como es el caso de las terapias biológicas o inmunoterapias, donde se insertan las vacunas terapéuticas. Estas nuevas modalidades terapéuticas poseen como objetivo impactar en la supervivencia de los pacientes, con mayor calidad de vida, reduciendo significativamente los efectos tóxicos como en el diseño de inmunoterapia frente a la que se han hecho avances en el tratamiento de algunos tipos de cáncer. Cuando los receptores de los linfocitos T reconocen a los receptores presentes en las células tumorales, éstos se activan para intentar combatirlas. Una vez los LT son activados y se ha producido la respuesta inmune, también existe una vía de terminación de la señal para evitar una sobre respuesta inmunológica¹.

Una de las vías por las que se termina la respuesta inmune linfocitaria, es mediante receptores de inhibición como el PD-1 (receptor de muerte programada). PD-1 es una proteína transmembrana que se expresa en LT, LB y células NK. Este receptor se une a los ligandos PDL1 y PD-L2, expresados en los distintos tipos de tumores como mama, pulmón, riñón, entre otros. La interacción de los ligandos con la proteína transmembrana inhibe directamente la apoptosis de la célula tumoral, además de promover la terminación de la acción de los LT efectores.²

Si bien es cierto el uso de la inmunoterapia ha reducido significativamente la presencia de toxicidad en los pacientes, en algunos casos existen efectos adversos que se manifiestan como en el estudio de Ezponda et al¹ donde la presencia de reacciones adversas tuvo una prevalencia de 27,9% sobre todo en aquellos pacientes que fueron tratados para

melanoma, también más de la mitad de las reacciones presentaron evidencia radiológica como neumonitis, colitis, tiroiditis y miocarditis. Por otro lado, la neumonitis fue la evidencia radiológica más frecuente. De igual manera, sobre los efectos adversos de la inmunoterapia, se encontró que el efecto adverso más frecuente fue la astenia con una prevalencia del 46,7%, un 27% presentó toxicidad cutánea donde el síntoma más frecuente fue el prurito, un 17% presentó mialgias y artralgias, otro 13% presentó náuseas y vómitos, 11% presentó diarrea³.

De la misma manera en otro estudio en el cual se evidencio la presencia de efectos adversos en el 46,4% de los pacientes estudiados donde el 25% presento problemas gastrointestinales como diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal y pérdida de apetito. También el 17,9% evidenció problemas en la piel como eczemas, sequedad y prurito⁴.

Por otro lado, con el desarrollo del presente estudio se recogieron datos precisos sobre la presencia de efectos adversos y la asociación con factores sociodemográficos, así como el tipo de fármaco que los genera, estos resultados servirán para realizar un manejo adecuado y preciso de la inmunoterapia.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1 General

¿Cuál es la tasa de toxicidad de la inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 - 2018?

1.2.2 Específicos

- ¿Cuál es la tasa de toxicidad de acuerdo al tipo de inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018?
- ¿Cuáles son los tipos de toxicidades en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018?

- ¿Cuáles son las características asociadas a la seguridad de la inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016-2018?

1.3 JUSTIFICACIÓN

Teórica

La elección de la inmunoterapia como tratamiento contra el cáncer es ahora uno de los campos de investigación más recientes en el cual se plantea desarrollar nuevas estrategias de tratamiento y lograr la cura de esta enfermedad. La investigación más profunda sobre la inmunoterapia llevará a desarrollar nuevas alternativas terapéuticas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Práctica

Con el desarrollo de la presente investigación se tendrá una data precisa sobre los principales efectos adversos y las tasas de toxicidad de la inmunoterapia, con ello podrá crearse mejores estrategias terapéuticas de acuerdo al tipo de fármaco utilizado, así mismo se dará a conocer los efectos adversos de acuerdo a la edad y al sexo, estos resultados servirán para realizar tratamientos más específicos que mejorarán la calidad de vida de los pacientes.

Social

De igual forma se beneficiarán los pacientes atendidos en Oncosalud, muchos de ellos reciben tratamiento al contar con un seguro, debido a que los tratamientos oncológicos son extremadamente caros y algunos de ellos no cuentan con los medios necesarios, por ello es importante tener estrategias específicas, eficaces y elegir el mejor tipo de tratamiento de acuerdo a las características individuales de los pacientes.

Metodológica

Con el desarrollo del presente estudio, la creación o modificación de los instrumentos utilizados quedarán como base científica para futuras investigaciones, podrán ser usados para realizar investigaciones de seguimiento y de causa efecto.

1.4 DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO

• Delimitación espacial o geográfica

La investigación fue realizada en la Clínica Oncosalud del distrito de San Borja

• Delimitación temporal

Se evaluó un grupo de pacientes oncológicos tratados entre los años 2016-2018

• Delimitación social

Pacientes oncológicos tratados con inmunoterapia

• Delimitación conceptual

La investigación abordó conceptos de inmunoterapia

1.5 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

El resultado de la presente investigación será relevante para poblaciones similares, debido a que los tratamientos oncológicos son de costos elevados y la mayoría de ellos son atendidos a través de seguros de salud. Existe la suficiente literatura a nivel internacional, por diversos medios sobre todo los digitales, en el caso de estudios nacionales si habrá una limitación al no existir mucha literatura referente al tema.

1.6 OBJETIVOS

1.6.1 General

Determinar la tasa de toxicidad de la inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018.

1.6.2 Específicos

- Estimar la tasa de toxicidad de acuerdo al tipo de inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018
- Listar los tipos de toxicidades en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018.
- Describir las características asociadas a la seguridad de la inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016-2018.

1.7 PROPÓSITO

Se buscó generar datos actualizados de la inmunoterapia, información que es relevante e imprescindible para la eficacia y seguridad de los tratamientos en pacientes oncológicos. Así mismo, se identificó los efectos adversos más frecuentes, la relación con la edad y el sexo. De igual forma, el presente estudio buscó contribuir de manera preventiva con información de primera mano para mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

2.1.1 Antecedentes internacionales

En la investigación de Chung *et al.* (2019) realizada para establecer la eficacia y seguridad del Pembrolizumab para tratar el cáncer de cuello uterino avanzado con tratamiento previo, se presentaron efectos adversos en el 65,3% de los pacientes y los más frecuentes fueron hipotiroidismo (10,2%), disminución del apetito (9,2%) y fatiga (9,2%). Los eventos adversos de grado 3 a 4 relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 12,2% de los pacientes. La monoterapia con pembrolizumab demostró una actividad antitumoral duradera y una seguridad manejable en pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado⁵.

En el estudio de Rugo *et al.*(2018), donde se buscó determinar la seguridad y el efecto antitumoral de pembrolizumab en pacientes con patología oncológica mamaria avanzada y receptor estrógeno positivo y factor de crecimiento negativo. Se encontró prevalencia de efectos adversos en el 64% de los individuos, donde los más frecuentes fueron náuseas (20%), fatiga (12%). El pembrolizumab fue bien tolerado con una respuesta general modesta pero duradera en ciertos pacientes con cáncer de mama *ER + / HER2-* avanzado, *PD-L1* positivo, tratado previamente⁶.

En el estudio de Wang *et al.* en el año 2018 con la finalidad de estimar la presencia de diarrea y colitis a consecuencia de los inhibidores de puntos de control inmunológicos en 327 pacientes con neoplasias malignas. Se encontró una prevalencia de diarrea en el 36.2% de los individuos participantes del estudio, asimismo un 24,5% requirió tratamiento inmunosupresor. Los pacientes con diarrea o colitis inducida por ICPI tienen mejores resultados de supervivencia⁷.

En el estudio de Presotto *et al* (2020), donde se buscó evaluar la toxicidad endocrina en 179 pacientes con cáncer que recibieron tratamiento con nivolumab o pembrolizumab, los resultados evidenciaron una toxicidad endocrina en el 30,2% de los pacientes y se relacionó con disfunción tiroidea, con la excepción de un caso de diabetes mellitus. La toxicidad tiroidea ocurrió dentro de los 2 meses desde el inicio de la inmunoterapia (83% de los casos). Una disfunción tiroidea preexistente fue un predictor significativo de brote de enfermedad⁸.

En la investigación de Yamamoto *et al* (2020) con la finalidad de identificar las características clínicas de la hepatotoxicidad por consecuencia del uso de inhibidores de puntos de control inmunitarios en 250 pacientes oncológicos. Los resultados evidenciaron que 45 pacientes presentaban niveles altos de transaminasas (> tres veces lo normal). De ellos 21 presentaban *HIM*, los otros 24 presentaban este signo por causas distintas, se produjo hepatotoxicidad inmunomediada en el 9,5% de los pacientes tratados con *ICI*. La frecuencia de *HIM* varió según el tipo de cáncer y el fármaco utilizado, y fue significativamente mayor en pacientes con melanoma maligno y en pacientes que recibieron terapia combinada de ipilimumab-nivolumab⁹.

En el estudio de Ramos *et al en el 2019* que tuvo como objetivo determinar la disfunción tiroidea por el uso de nivolumab en 40 pacientes oncológicos pulmonares. Se encontró modificaciones tiroideas en el 22,7%, 6 desarrollaron hipotiroidismo y 3 hipertiroidismo posterior a 3.8 y 2.3 ciclos de nivolumab. Los pacientes con hipertiroidismo no mostraron captación en la gammagrafía con yodo y sus valores hormonales volvieron a la normalidad en menos de seis meses. Nivolumab se suspendió por toxicidad en un paciente. Un paciente con hipertiroidismo también desarrolló diabetes autoinmune y un paciente con hipotiroidismo también presentó hipogonadismo¹⁰.

2.1 Antecedentes Nacionales

En la investigación de Martínez donde se evaluó la eficacia y seguridad de inhibidores de punto de control inmune en pacientes oncológicos renales avanzados, fue una revisión sistemática donde se evaluó 5 estudios, la presencia de efectos adversos fue reportada en la mayoría de estudios. Eventos adversos de grado 3 o más, tres estudios reportaron mayor frecuencia de éstos en los que recibieron algún *IPI* siendo sólo estadísticamente significativa en los que recibieron atezolizumab + bevacizumab (RR= 0,74; IC95%: 0,64 a 0,85). Mientras que un estudio reportó mayor frecuencia de eventos adversos grado 3 o más con sunitinib (RR= 0,74; IC95%: 0,66 a 0,83). Por último, la mayoría de estudios reportó mayor número de muertes por toxicidad en el grupo que recibía IPI frente a sunitinib¹¹.

2.2 BASE TEÓRICA

2.2.1 Cáncer generalidades

El cáncer es una enfermedad provocada por un grupo de células capaces de multiplicarse sin ningún control y de manera autónoma. Estas invaden localmente y a distancia otros tejidos. Si bien el cáncer, algunos autores lo han definido como una entidad letal y definitiva del momento actual, tenemos que reconocer que su frecuencia a nivel mundial, como causa de muerte, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), ocupaba para 2008 el segundo lugar (7.7 millones de defunciones) y que, por añadidura, más del 70% de muertes por esta causa se registraron en países de ingresos bajos o medianos. Esta cifra, según cálculos para 2030, llegará a superar los 13.1 millones. Se ha demostrado que el impacto económico del cáncer es de casi 1 billón de dólares anuales, sin contar por supuesto el costo humano en términos de sufrimiento¹².

El término “cáncer” agrupa entidades clínicas de diverso origen, como cáncer de mama, neuroblastomas, osteosarcomas o leucemias entre

otras. A pesar de las distintas manifestaciones clínicas de esta enfermedad, ha sido posible generar un consenso en ciertos principios comunes que se observan en las distintas entidades clínicas, cuya complejidad se ha ido descifrando gracias a los avances tecnológicos¹².

Ya en el comienzo del estudio de esta enfermedad, en 1838, se describió que el tejido canceroso estaba conformado por células con morfología alterada, y se postuló que la causa de esta enfermedad yacía en lesiones celulares. Actualmente, el cáncer es considerado como un desorden de células que se dividen anormalmente, lo que conduce a la formación de agregados que crecen dañando tejidos vecinos, se nutren del organismo y alteran su fisiología. Además, estas células pueden migrar e invadir tejidos lejanos, donde encuentran un nicho apropiado para continuar su crecimiento originando una metástasis que en muchas ocasiones es la causa de muerte de los individuos afectados¹³.

Durante los últimos años, el desarrollo de nuevas tecnologías ha permitido conocer diversos aspectos de la fisiología celular. El estudio de las células cancerosas tanto a nivel celular, molecular, metabólico y genético ha permitido mejorar de manera significativa el manejo de los distintos aspectos clínicos de esta enfermedad, como el crecimiento tumoral, invasividad y metástasis y entregando antecedentes que permitan predecir la sensibilidad a distintos tipos de terapia¹³.

En el ámbito clínico, esto se ha traducido en la introducción de biomarcadores tumorales (moléculas que se expresan en niveles anormales en ciertos tipos de cáncer y pueden ser detectadas para diagnosticar o analizar la evolución de una enfermedad) y la identificación de potenciales blancos terapéuticos. Por lo tanto, la aplicación de conocimientos básicos de fisiopatología celular se ha traducido en mejoras en las estrategias preventivas, diagnósticas, terapéuticas y pronósticas para los pacientes afectados o en riesgo de cáncer¹³.

El proceso por el cual las células normales se transforman en cancerosas se denomina carcinogénesis. La comprensión de este proceso se logró principalmente por el desarrollo de técnicas de estudio genético. Mediante estas, se estableció que la transformación progresiva de células normales a derivados altamente malignos se originaba en alteraciones en el material genético (mutaciones). Estas mutaciones le confieren a una célula la capacidad de dividirse a una tasa mayor que su cohorte y generar una descendencia que conserva esta mutación (clones). Posteriormente, las células hijas acumulan subsecuentes y diversas mutaciones que permite generar distintos clones. Estos presentan mayores capacidades de sobrevivida y crecimiento, ventajas proliferativas respecto de su contraparte normal que permite generar un clon neoplásico persistente. Normalmente, las células del sistema inmune son capaces de eliminar a estas células tumorales, en un proceso denominado inmunovigilancia tumoral. Sin embargo, algunos de estos clones pueden adquirir nuevas capacidades que les permiten evadir estos mecanismos de control y se desarrolla una neoplasia¹³.

El rol de las alteraciones genéticas en la carcinogénesis fue puesto de manifiesto al descubrir en el genoma humano, genes homólogos a genes retrovirales relacionados previamente con el desarrollo de tumores. En células humanas normales estos genes se denominaron protooncogenes y se relacionan con el crecimiento y proliferación de las células normales. Cuando se encuentran mutados se denominan oncogenes y su mutación es de tipo dominante, es decir, sólo es necesario que uno de los alelos sufra una mutación para que la proteína que codifica, gane funcionalidad. Esto generalmente se traduce en aumento de sobrevivida y proliferación¹⁴.

Sin embargo, estos no son los únicos genes que explican el desarrollo tumoral. La descripción por parte de Knudson, de un modelo de 2 hits en el desarrollo de la retinoblastoma asociada a la mutación del gen *RB1*, llevó indirectamente al descubrimiento de los genes supresores de

tumores, que controlan la proliferación, reparación celular y apoptosis (muerte celular). Knudson describió que en individuos afectados por retinoblastomas se produce una primera mutación en la línea germinal (*primer hit*) que inactiva uno de los alelos del gen *RB1*, dejando el otro alelo funcional, en un estado de *heterocigosis*, lo que disminuye a 50% la cantidad de proteína funcional. Para que se genere un tumor, debe ocurrir una segunda mutación somática en el alelo normal de *RB1* (*segundo hit*) que lleva a la pérdida de la expresión de la proteína. Por lo tanto, para que se desarrolle la enfermedad, ambos alelos deben estar mutados, por lo que la mutación es de tipo *recesiva*. En este caso, las mutaciones de los genes supresores de tumores se traducen en una pérdida de su función, de las proteínas que codifican y, por lo tanto, una falla en los mecanismos de control y reparación internos de la célula, permitiendo su proliferación y crecimiento descontrolados, además de la acumulación de nuevas mutaciones. El mecanismo por el cual se pierde la copia normal del gen se ha denominado pérdida de heterocigosis o *LOH* (por su nombre en inglés: *Loss Of Heterozygosity*) que es la principal forma de silenciamiento de genes supresores de tumor. Las mutaciones que explican la *LOH* son variadas y generalmente afectan grandes segmentos cromosómicos, por lo que se pueden pesquisar mediante técnicas moleculares que detectan la pérdida de marcadores cromosómicos aledaños al gen de interés, en particular de secuencias denominadas microsatélites. En general, un tumor con alta incidencia de *LOH* se relaciona con un pronóstico desfavorable ¹⁵.

Se presume que en una célula normal ocurren diariamente alrededor de 20 000 eventos que dañan el ADN y cerca de 10 000 errores de replicación. Las células poseen mecanismos complejos y a veces redundantes para la reparación de alteraciones o daño en el ADN, en los que están involucrados los genes de reparación del ADN. Existen alrededor de 153 genes que participan directamente en la reparación del ADN, cuyos principales mecanismos incluyen la reparación de mal

pareamiento (o *missmatch*), reparación por escisión de base o nucleótido, unión de extremos no homólogos y recombinación homóloga. Algunos ejemplos de estos genes son *BRCA1* y *2* (relacionados con el cáncer de mama y ovario), y *MSH2*, *MLH1* y *MSH6* (relacionados con cáncer colorrectal hereditario no poliposo). Cuando ocurren mutaciones en estos genes, la disfunción de las proteínas que codifican hace a las células más sensibles a agentes que dañan el ADN y a la adquisición y acumulación de nuevas mutaciones que favorecen la carcinogenesis. Algunos individuos son portadores de mutaciones heterocigotas en estos genes, lo que se asocia a una mayor susceptibilidad de desarrollar distintos tipos de cáncer ¹⁶.

Las mutaciones de los genes responsables de la carcinogenesis pueden ser heredadas o ser adquiridas *de novo* (o mutaciones somáticas) generalmente producto de la exposición a sustancias del ambiente (carcinógenos) o agentes biológicos (virus oncogénicos), o ser heredadas. En las últimas dos décadas se han descrito más de 50 síndromes de susceptibilidad a cáncer de alta penetrancia, ligados a la herencia de mutaciones en genes específicos. A pesar de que la prevalencia de estas mutaciones es baja, en la clínica ha representado un gran avance en términos de la introducción de estrategias preventivas a través de la evaluación de familias de alto riesgo¹⁷.

Para que estas mutaciones iniciadoras o promotoras de tumores logren persistir en una célula y dar origen a un clon tumoral, a nivel de la célula y su microambiente deben darse dos eventos fundamentales, que son comunes a todos los tipos tumorales: la inestabilidad genómica que favorece la adquisición de mutaciones y la inflamación tumorigénica.

Capacidades comunes de las células tumorales

A pesar de las diversas entidades clínicas agrupadas como cáncer, es posible identificar ciertas características comunes de las células tumorales que permiten entender esta enfermedad y el desarrollo de nuevas estrategias clínicas comunes para su manejo¹⁸.

Hanahan y Weinberg el año 2000, tras un exhaustivo análisis de la literatura publicada, describieron 6 características que son compartidas por las células tumorales:

- Independencia de señales de crecimiento
- Insensibilidad a estímulos que inhiben el crecimiento
- Invasividad y metástasis
- Invasividad y metástasis
- Potencial ilimitado de replicación
- Angiogenesis sostenida¹⁸

Estas características son adquiridas en los diversos tipos celulares por distintos mecanismos y eventos durante el proceso carcinogénico. El año 2011, estos autores describieron 2 nuevas características: reprogramación del metabolismo energético y evasión de la destrucción inmune, lo que concluye en 8 características intrínsecas de las células tumorales. Su desarrollo se ve favorecido por la inestabilidad genómica y la inflamación las fomenta¹⁸.

El cáncer y el sistema inmunitario En la mayoría de las circunstancias, el sistema inmunitario natural del cuerpo no identifica al cáncer como extraño al cuerpo. Una razón para explicar esto es que las células del cáncer no son invasores externos, como es el caso de los virus y las bacterias. En cambio, las células del cáncer son versiones alteradas (mutadas) de las células normales del cuerpo. Como tal, es posible que una célula cancerosa no presente una característica única (un antígeno, por ejemplo) que provocaría una respuesta inmunitaria¹⁹.

Las células del cáncer parecen tener casi la misma estructura que las células normales. Uno de los desafíos que los investigadores enfrentan en el desarrollo de nuevas y mejores terapias para el cáncer es aprender más sobre las diferencias entre las células del cáncer y las células normales. Cualquier diferencia en la estructura que pueda identificarse como exclusiva de la célula del cáncer les servirá a los investigadores para desarrollar tratamientos que destruyan las células del cáncer sin ser tóxicos para las células normales¹⁹.

Otro problema es que las células del cáncer pueden inhibir la actividad inmunitaria. Es posible que este factor contribuya a la incapacidad del sistema inmunitario de reconocer a las células del cáncer como extrañas. Puede que ciertos tipos de cáncer, como el linfoma, se presenten en pacientes cuyo sistema inmunitario esté inhibido por enfermedades o farmacoterapias (tratamientos con medicamentos). La inmunoterapia, también llamada “terapia biológica”, es un tratamiento prometedor y constituye un área activa de investigación para ciertos tipos de cáncer. El desarrollo de las inmunoterapias se basa en el concepto de que las células inmunitarias o sus productos (tales como los anticuerpos), que pueden reconocer y destruir las células del cáncer, se pueden producir en el laboratorio y administrar a los pacientes para tratar el cáncer. Varios tipos de inmunoterapia han sido aprobados como tratamientos o están actualmente en fase de estudio en ensayos clínicos para determinar su eficacia en el tratamiento de distintos tipos de cáncer de la sangre²⁰.

Por lo general, las inmunoterapias causan efectos secundarios a corto plazo menos intensos que la mayoría de las quimioterapias o radioterapias, las que no solamente destruyen las células del cáncer, sino que también afectan las células normales que se dividen rápidamente. Los efectos de la quimioterapia sobre las células normales provocan la caída del cabello, las úlceras bucales, las náuseas, una disminución de la resistencia a las infecciones y otros efectos secundarios²⁰.

Tipos de inmunoterapia

Algunas de las inmunoterapias para el cáncer de la sangre que se usan actualmente o están en fase de estudio son:

- Terapia con anticuerpos monoclonales
- Radioinmunoterapia
- Interferones e interleucinas
- Infusión de linfocitos del donante
- Alotrasplante de células madre de intensidad reducida
- Terapia con receptores de antígenos quiméricos (*CAR-T*, por sus siglas en inglés)
- Vacunas terapéuticas para el cáncer

Cuando la inmunoterapia se usa para tratar el cáncer:

- Se administra con más frecuencia en combinación con otros tipos de tratamiento para el cáncer
- Tal vez se use como terapia de mantenimiento luego de la quimioterapia de combinación
- Se usa como monoterapia en algunos casos en el tratamiento de personas con cáncer de la sangre²¹

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) organizó un panel multidisciplinario que revisó la literatura y propuso pautas generales y recomendaciones específicas de sistemas de órganos para el manejo de eventos adversos asociados con la inmunoterapia con inhibidores de punto de control. El enfoque general se describe en esta sección, y las recomendaciones más específicas se discuten a continuación para las diversas toxicidades. Nuestro enfoque es consistente con esas recomendaciones y las de la Sociedad para la Inmunoterapia del Cáncer²².

Modificaciones de dosis y terapia inmunosupresora: en general, el tratamiento de eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario moderados o graves (*irAE*) requiere la interrupción del inhibidor del punto

de control y el uso de inmunosupresión con corticosteroides. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento para detectar evidencia inicial de eventos adversos de grado²²

El tratamiento se basa en la gravedad de la toxicidad observada:

- Para los pacientes con toxicidades inmunomediadas de grado 2 (moderadas), el tratamiento con el inhibidor del punto de control debe suspenderse y no debe reanudarse hasta que los síntomas o la toxicidad sean de grado 1 o menos. Los corticosteroides (prednisona 0.5 mg / kg / día o equivalente) deben iniciarse si los síntomas no se resuelven dentro de una semana.
- Para los pacientes que experimentan toxicidades inmunomediadas de grado 3 o 4 (graves o potencialmente mortales), el tratamiento con el inhibidor del punto de control debe suspenderse permanentemente. Se deben administrar dosis altas de corticosteroides (prednisona de 1 a 2 mg / kg / día o equivalente). Cuando los síntomas disminuyen al grado 1 o menos, los esteroides pueden disminuirse gradualmente durante al menos un mes²³.

Si los síntomas no mejoran claramente, particularmente después de aproximadamente tres días con esteroides intravenosos, nuestro enfoque es administrar infliximab (5 mg / kg) en lugar de continuar con un ciclo prolongado de corticosteroides intravenosos en dosis altas. Si los síntomas persisten después de la primera dosis de infliximab, se puede repetir una segunda dosis de infliximab (5 mg / kg) dos semanas después de la dosis inicial²⁴.

El enfoque para el manejo de toxicidades específicas se discute en las secciones individuales a continuación.

Impacto de los agentes inmunosupresores en la eficacia de la inmunoterapia: para los pacientes que han requerido esteroides u otros inmunosupresores, los datos sugieren que la eficacia del inhibidor del punto de control inmunitario no se ve afectada. Sin embargo, para los

pacientes que están siendo evaluados para un nuevo tratamiento con inmunoterapia después de experimentar un *irAE*, el uso concurrente de terapia inmunosupresora se asocia con una menor eficacia de la inmunoterapia. (Ver "Retratamiento después de toxicidad previa" a continuación)²⁵.

Los datos son los siguientes:

- Anticuerpos *anti-PD-1* : los *IrAE* son significativamente menos frecuentes con los anticuerpos anti-programados del receptor 1 de muerte celular (*PD-1*) en comparación con ipilimumab .

En un análisis de 576 pacientes con melanoma avanzado tratados en cuatro ensayos clínicos, el 24 por ciento recibió terapia inmunosupresora para el tratamiento de eventos adversos relacionados con el tratamiento. No hubo diferencias significativas en la tasa de respuesta objetiva entre los que recibieron tratamiento inmunosupresor y los que no (29,8 versus 31,8 %). La mediana de la duración de la respuesta no se alcanzó en aquellos con terapia inmunosupresora, en comparación con 22 meses en aquellos que no requieren terapia inmunosupresora.

- Ipilimumab: los datos más extensos con ipilimumab provienen de una experiencia de una sola institución que analizó la incidencia de *irAE* y los resultados del tratamiento en 298 pacientes con melanoma tratados con ipilimumab (3 mg / kg) fuera de un entorno de ensayo clínico. Se observaron *IrAE* en 254 pacientes (85%) y 103 pacientes (35%) requirieron corticosteroides. La terapia con factor alfa de necrosis antitumoral se usó en 29 casos (10%) que no respondieron rápidamente a los corticosteroides²⁶.

La mediana de supervivencia general fue de 16,5 meses, y la tasa de supervivencia estimada a dos años fue del 39% para toda la cohorte. La supervivencia general fue la misma en pacientes que tenían un *irAE* en comparación con aquellos sin un *irAE*, y no hubo diferencia entre los que requieren corticosteroides y los que no requieren terapia

inmunosupresora. El tiempo hasta el fracaso del tratamiento, definido como la necesidad de terapia alternativa o muerte, fue de 5.7 meses para toda la cohorte. Al igual que con la supervivencia general, no hubo diferencias significativas entre aquellos con y sin *IRAE* o entre aquellos tratados con corticosteroides y aquellos que no reciben corticosteroides.

Combinación o secuenciación de la inmunoterapia con otros agentes: la inmunoterapia se está combinando con otros agentes sistémicos para tratar una variedad de tumores. Dichas combinaciones dan como resultado perfiles de toxicidad variados. Los médicos deben evaluar y tratar las toxicidades asociadas con cada agente individual y estar al tanto del potencial de desarrollo de nuevas toxicidades²⁷.

- Inmunoterapia más quimioterapia: los detalles sobre la eficacia y la toxicidad de la inmunoterapia más quimioterapia en el cáncer de pulmón no microcítico se analizan por separado. (Consulte "Manejo del cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas que carece de una mutación impulsora: inmunoterapia", sección sobre "Opción preferida: inmunoterapia más quimioterapia".)
- Inmunoterapia más terapia dirigida: los detalles sobre la eficacia y la toxicidad de la inmunoterapia más la terapia antiangiogénica dirigida a la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (*VEGF*) en el carcinoma avanzado de células renales se analizan por separado²⁸.

Eventos adversos sistémicos:

Fatiga

Se encuentra entre los efectos secundarios más comunes observados, con una frecuencia general estimada de 16 a 24% para los agentes anti-programados de receptor de muerte celular 1 (*PD-1*) y anti-programados de ligando de muerte celular 1 (*PD-L1*) y aproximadamente el 40% en los tratados con ipilimumab.

Reacciones relacionadas con la perfusión - Efectos secundarios relacionados con la infusión leves han sido reportados en hasta 25% de los pacientes tratados con agentes *anti-PD-L1* *anti-PD-1* o. La incidencia reportada de reacciones severas o potencialmente mortales relacionadas con la infusión ha sido inferior al 2 por ciento²⁹.

Toxicidad dermatológica y sinusal

Es el evento adverso relacionado con el sistema inmune (*irAE*) más común asociado con los inhibidores del punto de control. El manejo de la toxicidad dermatológica se resume en la tabla de pautas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO).

Aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con ipilimumab experimentarán erupción cutánea y / o prurito, y aproximadamente del 30 al 40% de los tratados con nivolumab o pembrolizumab tendrán complicaciones dermatológicas. La alopecia se ha informado en aproximadamente 1 a 2% de los casos. Para la mayoría de los pacientes, la toxicidad dermatológica es la primera *irAE* experimentada, con un inicio promedio de 3.6 semanas después del inicio del tratamiento³⁰.

Diarrea / colitis

Diarrea es una queja clínica común en pacientes sometidos a tratamiento con anticuerpos que bloquean el punto de control. La atención cuidadosa al diagnóstico y tratamiento de los primeros síntomas asociados con la toxicidad gastrointestinal puede disminuir el riesgo de una toxicidad más severa.

Hepatotoxicidad

Manifestaciones: se pueden observar elevaciones en los niveles séricos de las enzimas hepáticas, aspartato aminotransferasa (*AST*) y alanina aminotransferasa (*ALT*) tanto con el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (*CTLA-4*) como con el receptor de muerte celular programada 1 (*PD-1*) bloqueo³¹.

Neumonitis

La neumonitis es una complicación infrecuente pero potencialmente grave o mortal del tratamiento con inmunoterapia con inhibidor de punto de control (62-66) aproximadamente del 85% a 90% de todos los casos.

2.3 MARCO CONCEPTUAL

Cáncer: Tumor maligno, duro o ulceroso, que tiende a invadir y destruir los tejidos orgánicos circundantes³².

Inmunoterapia: Inmunización pasiva de un individuo mediante la administración de anticuerpos específicos, generalmente contenidos en un suero, que se realiza con fines curativos o preventivos³³.

Inhibidores de punto de control. Son moléculas que se encuentran en las células inmunitarias que necesitan ser activadas o inactivadas para iniciar una respuesta inmunitaria³⁴.

Interleucinas (IL): Son un grupo de citoquinas que actúan como señales químicas entre los glóbulos blancos de la sangre³⁴.

Interferones (IFN): Son proteínas o glicoproteínas que distintos tipos celulares producen como respuesta a estímulos diversos, entre los que destacan las infecciones víricas³⁴.

2.4 HIPÓTESIS

2.4.1 General

Debido a que el objetivo general es descriptivo no hay hipótesis general

2.4.2 Especificas

HE # 01: Debido a que el objetivo específico #1 es descriptivo no se plantea hipótesis específica 01

HE# 02: Debido a que el objetivo específico #2 es descriptivo no se plantea hipótesis específica 02

HE # 03:

H₁: Existen características asociadas a la seguridad de la inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016-2018.

H₀: No existen características asociadas a la seguridad de la inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016-2018

2.5 VARIABLES

Variable Dependiente

Seguridad

Variables Independientes

Edad, sexo, tipo de inmunoterapia

2.6 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS

Edad: Tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el diagnóstico de la enfermedad.

Sexo: Características biológicas que distinguen entre masculino y femenino.

Tipo de inmunoterapia: Fármaco utilizado como tratamiento

Pembromizulab

Nivolumab

Atezolizumab

Avelumab

Seguridad inmunoterapia: Presencia o no de síntomas adversos.

Nausea

Prurito

Falta de apetito

Hipo / hipertiroidismo

Diarrea / colitis

Neumonitis

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 DISEÑO METODOLÓGICO

3.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Observacional, porque no hubo intervención del investigador.

Transversal, porque las variables fueron medidas en una sola ocasión.

Retrospectivo, los datos analizados fueron de fuente indirecta, se recogieron de archivos o documentos.

Descriptivo, porque la variable analizada es única, se midió distribución y características.

3.1.2 NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Descriptivo, mide presencia, característica y distribución de las variables.

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Población: Pacientes oncológicos que recibieron terapia inmunológica atendidos en Oncosalud en el periodo 2016 – 2018.

Muestra: No se utilizó fórmula muestral porque se trabajó con toda la población oncológica que recibió terapia inmunológica atendidos en Oncosalud (N= 37) en el periodo 2016-2018.

3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Técnica revisión documentaria de las historias clínicas digitales, instrumento ficha de recolección de datos. (Anexo 01)

3.4 DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Como primer paso se tramitaron todos los permisos administrativos a la institución administrativa, así como la aprobación por parte del comité de ética de la UPSJB, posterior a ello se recogió la información y se creó una base de datos, donde los mismos fueron ordenados, codificados y aquellos incompletos o incongruentes fueron eliminados. Finalmente fueron tabulados en el software estadístico SPSS versión 26.

3.5 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

- Para la estadística descriptiva los datos fueron presentados en tablas de frecuencia.
- Los gráficos fueron realizados mediante el software Excel con el uso de gráficos por sectores y de barras.
- Para la estadística bivariada se utilizó la prueba chi cuadrado para las variables cualitativas, se buscó asociación y un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

Para realizar este trabajo de investigación se realizó una evaluación por el comité de ética de la Universidad Privada San Juan Bautista, el cual nos permitió realizar dicho trabajo previa aprobación del mismo. Asimismo, se consideraron los criterios basados en la declaración de Helsinki de privacidad, ética y confidencialidad, que rigen para la realización de investigaciones. De igual forma se respetó el anonimato de los individuos que fueron participes del estudio, los datos que se recopilaban de las historias clínicas fueron tratados de manera estrictamente académica, no fueron manipulados ni distorsionados, así se respetó los principios de moralidad y ética que rigen las investigaciones médicas y están suscritas en el código de ética del colegio médico del Perú, capítulo 6, art 42, 43.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1 RESULTADOS

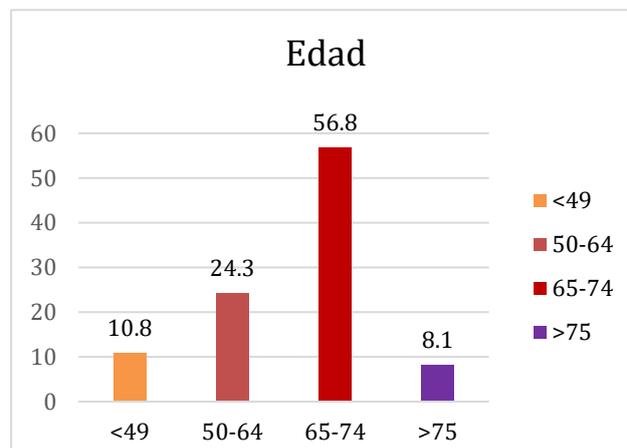
Análisis descriptivo

Tabla N°1. Frecuencia según edad en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018

Edad	N	%
<49	4	10,8
50-64	9	24,3
65-74	21	56,8
>75	3	8,1
TOTAL	37	100.0

Fuente: Elaboración propia

Gráfico N°1. Frecuencia según edad en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 - 2018



Fuente: Elaboración propia

Interpretación

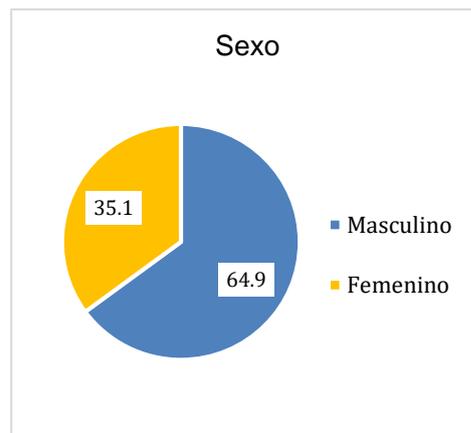
Del total de pacientes (37) hubo una mayor frecuencia en el grupo etario de 65 a 74 años (56.8%), 50 a 64 años (24.3%), menor a 49 años (10.8%) y por último menores mayores de 75 años (8.1%). Tabla 1, grafico 1

Tabla N°2. Frecuencia según sexo en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 - 2018

Sexo	N	%
Masculino	24	64.9
Femenino	13	35.1
Total	37	100.0

Fuente: Elaboración propia

Gráfico N°2. Frecuencia según sexo en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 - 2018



Fuente: Elaboración propia

Interpretación

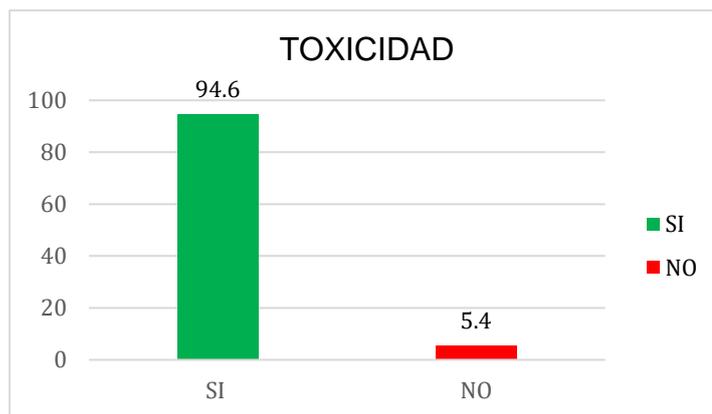
Del total de pacientes (37) el mayor porcentaje fue masculino (64.9%) y femenino (35.1%). Tabla 2, gráfico 2

Tabla N°3. Tasa de toxicidad en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 - 2018

Toxicidad	N	%
SI	35	94,6
NO	2	5,4
Total	37	100,0

Fuente: Elaboración propia

Gráfico N°3. Tasa de toxicidad en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 - 2018



Fuente: Elaboración propia

Interpretación

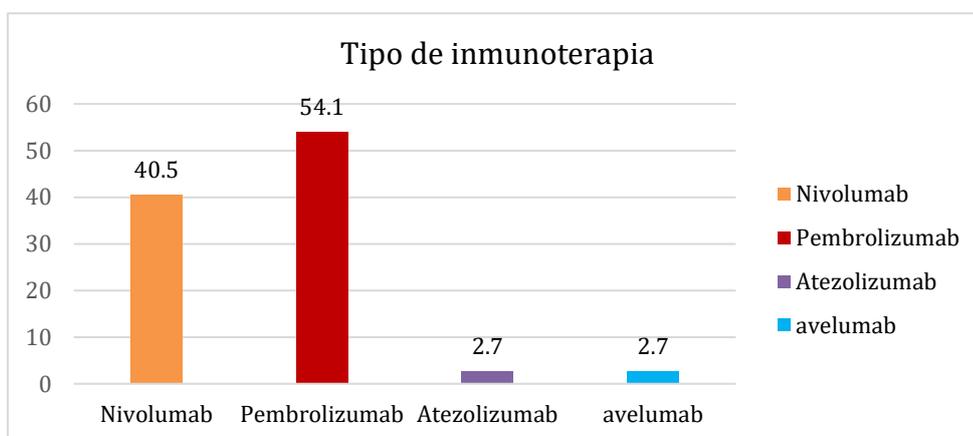
De acuerdo a la presencia de toxicidad se encontró una tasa de 94.6% y los que no presentaron toxicidad 5.4%

Tabla N°4. Tipo de inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 - 2018

Inmunoterapia	N	%
Nivolumab	15	40.5
Pembrolizumab	20	54.1
Atezolizumab	1	2.7
avelumab	1	2.7
Total	37	100,0

Fuente: Elaboración propia

Gráfico N°4. Tipo de inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 - 2018



Fuente: Elaboración propia

Interpretación

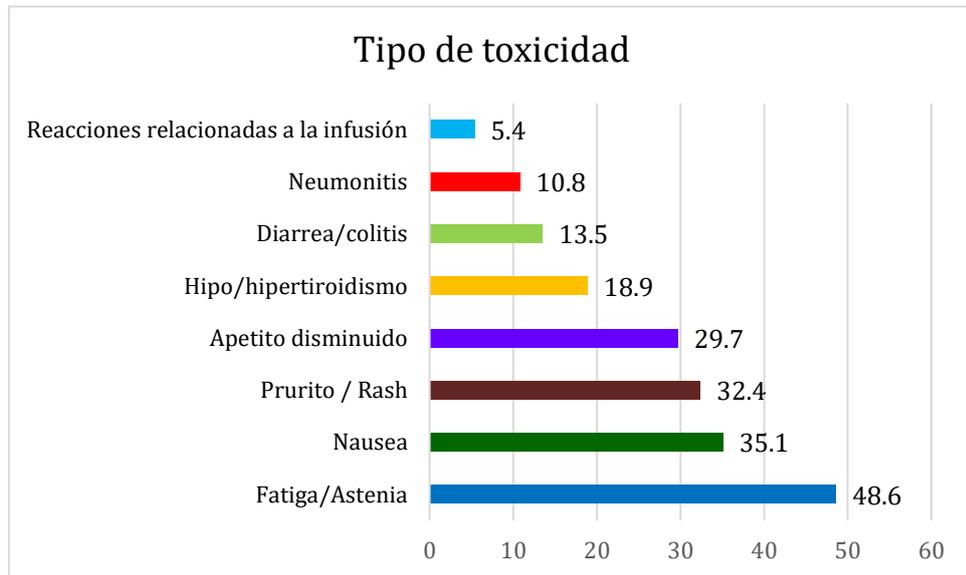
De acuerdo al tipo de inmunoterapia, el mayor porcentaje fue de Pembrolizumab (54.1%), Nivolumab (40.5%), Atezolizumab (2.7%) y Avelumab (2.7%).

Tabla N°5. Tipo de toxicidad en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 - 2018

Tipo de toxicidad	N	%
Fatiga/Astenia	18	48.6
Nausea	13	35.1
Prurito / Rash	12	32.4
Apetito disminuido	11	29.7
Hipo/hipertiroidismo	7	18.9
Diarrea/colitis	5	13.5
Neumonitis	4	10.8
Reacciones relacionadas a la infusión	2	5.4

Fuente: Elaboración propia

Gráfico N°5. Tipo de toxicidad en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 - 2018



Fuente: Elaboración propia

Interpretación

De acuerdo al tipo de toxicidad se encontró una mayor frecuencia de fatiga/astenia (48.6%), Náuseas (35.1%), Prurito/Rash (32.4%) apetito disminuido (29.7%), Hipo/hipertiroidismo (18.9%), Diarrea/colitis (13.5%), neumonitis (10.8%) y reacciones relacionadas a la infusión (5.4%)

Tabla N°6. Tasa de toxicidad según tipo de inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 - 2018

Tipo de inmuno terapia	TOXICIDAD					
	NO		SI		Total	
	N	%	N	%	N	%
Nivolumab	1	2.7	14	37.8	15	40.5
Pembrolizumab	1	2.7	19	51.4	20	54.1
Atezolizumab	0	0	1	2.7	1	2.7
avelumab	0	0	1	2.7	1	2.7
TOTAL	2	5.4	35	94.6	37	100.0

Fuente: Elaboración propia

Interpretación

En la tabla 6 observa que de aquellos pacientes que presentaron toxicidad (35) el mayor porcentaje fue por el uso de Pembrolizumab (51.4%), Nivolumab (37.8%), Atezolizumab (2.7%) y Avelumab (2.7%).

De la misma forma los que no presentaron toxicidad (2), usaron Nivolumab (2.7%) y Pembrolizumab (2.7%).

Tabla N°7. Seguridad de inmunoterapia según la edad en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 - 2018

EDAD	Toxicidad					
	NO		SI		Total	
	N	%	N	%	N	%
<49 años	0	0,0	4	10.8	4	10.8
50-64 años	0	0,0	9	24.3	9	24.3
65-74 años	2	5.4	19	51.4	21	56.8
>75 años	0	0.0	3	8.1	3	8.1
TOTAL	2	5.4	35	94.6	37	100,0

Fuente: Elaboración propia

Interpretación

No se encontró asociación entre la seguridad de inmunoterapia y la edad. También se encontró que el grupo etario 65 – 74 años fue el que presentó el mayor porcentaje de toxicidad (51.4%) y el grupo etario >75 años fue el que presentó menos toxicidad (8.1%)

Tabla N°8. Seguridad de inmunoterapia según el sexo en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 - 2018

SEXO	Toxicidad					
	NO		SI		Total	
	N	%	N	%	N	%
Masculino	2	5.4	22	59.5	24	64.9
Femenino	0	0,0	13	35.1	13	35.1
TOTAL	2	5.4	35	94.6	37	100,0

Fuente: Elaboración propia

Interpretación

No asociación entre la seguridad de inmunoterapia y el sexo, también se encontró que el sexo que presentó mayor frecuencia de toxicidad fue el masculino (59.5%) y el femenino (35.1%).

4.2 DISCUSIÓN

La seguridad en el uso de inmunoterapia tiene una gran relevancia, al momento de escoger cual tipo de terapia se va a utilizar, el profesional de salud debe tener conocimiento cual es la tasa de toxicidad, el tipo más frecuente y también a que edad o cual sexo tiene mayor prevalencia. Con ello se podrá tener datos más precisos y realizar tratamientos más efectivos y con menos efectos secundarios.

En el presente estudio se encontró una elevada tasa de toxicidad (94.6%) este resultado fue similar al encontrado por Rugo et al, en su estudio encontró que la mayoría de individuos presentó efectos adversos. La presencia de estos síntomas tiene una gran incidencia en la calidad de vida de las personas, si bien es cierto se busca erradicar la presencia de neoplasias, los efectos adversos hacen que el tratamiento sea menos tolerable para los pacientes e incluso en algunos casos se niegan a llevar esta terapia⁶.

De igual forma la tasa de toxicidad de acuerdo al tipo de inmunoterapia evidenció que el uso de Atezolizumab y Avelumab fueron los que menos presentaron toxicidad en los pacientes, este resultado fue similar al encontrado por Martínez que en su estudio determinó que aquellos pacientes tratados con bevacizumab y sunitinib fueron los fármacos que presentaron mayor toxicidad. Es necesario conocer cual tipo de inmunoterapia es la que presenta mayores efectos adversos, con esta información se pueden manejar los tratamientos de manera más eficaz y preservando la calidad de vida de los pacientes¹¹.

Asimismo, se encontró como la toxicidad más frecuente fatiga/astenia, este resultado es divergente al encontrado por Chung et al. en su estudio determinó al hipotiroidismo como la toxicidad más prevalente. La presencia de este trastorno es uno de los más frecuentes asociados al uso de inmunoterapia, es necesario que los pacientes sean tratados lo más pronto posible para evitar complicaciones cardiovasculares y síntomas de activación simpática⁵.

Finalmente, no se encontraron asociaciones con la edad ni con el sexo con la

seguridad de inmunoterapia, este resultado es similar al encontrado por Ramos et al. donde tampoco se estableció asociación con la edad y el sexo de los pacientes.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

- Se encontró una tasa de toxicidad alta, la mayoría de pacientes presento efectos relacionados a la misma.
- También de acuerdo al tipo de inmunoterapia se encontró toxicidad menos frecuente en aquellos pacientes que utilizaron la inmunoterapia con Atezolizumab y Avelumab
- El tipo de toxicidad más frecuente encontrado fue fatiga/astenia.
- Por último, no se encontró asociación entre la seguridad de la inmunoterapia con el sexo ni la edad.

5.2 RECOMENDACIONES

- Concientizar sobre la presencia de toxicidad en los pacientes, tener datos actualizados y específicos. Llevar un sistema de control y seguimiento con aquellos pacientes que presentan algunos síntomas de toxicidad.
- Reforzar el uso de terapias que presenten menores problemas en la salud en los pacientes, evaluar el riesgo – beneficio, crear, perfeccionar las terapias existentes y de ser necesario modificarlas.
- Conocer cuáles son las toxicidades más frecuentes en los pacientes que acuden a las instituciones donde se recibe terapia inmune, con ello se podrá crear estrategias preventivas con la finalidad de diagnosticar y tratar estos efectos de manera precoz.
- Incentivar los estudios de seguimiento para establecer las asociaciones entre la seguridad y los factores que puedan tener mayor frecuencia al momento de presentar mejores resultados y así tener una data para generar estrategias y tratamientos más efectivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Restifo N, Dudley M, Rosenberg S. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(4):269-81. <https://doi.org/10.1038/nri3191>
2. Ezponda A, Calvo M, de Torres J, García A, Castañón E, Cano D et al. Immune-related adverse events as predictors of response in cancer patients undergoing immunotherapy. *Radiologia.* 2020; 62(2):131-138. doi: 10.1016/j.rx.2019.06.004.
3. Rodrigo A. Efectos adversos de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer [tesis de grado] [Madrid]: Universidad Complutense; 2019 [citado mayo 2021]. Recuperado de: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/ANA%20RODRIGO%20CURIEL.pdf>
4. Llorente R. La inmunoterapia en el tratamiento del cancer en un hospital terciario [tesis de grado]. [Madrid]: Universidad Complutense; 2018 [citado abril 2021]. Recuperado de: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/RAUL%20MIGUEL%20LLORENTE.pdf>
5. Chung H, Ros W, Delord J, Perets R, Italiano A, Shapira R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(17):1470-1478. doi: 10.1200/JCO.18.01265.
6. Rugo H, Delord J, Im S, Ott P, Piha S, Bedard P, et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients with Estrogen Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2018;24(12):2804-2811. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3452.
7. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, Ali N, Ali F, Qiao W, et al. Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: retrospective review at MD Anderson. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):37. doi: 10.1186/s40425-018-0346-6.

8. Presotto E, Rastrelli G, Desideri I, Scotti V, Gunnella S, Pimpinelli N, et al. Endocrine toxicity in cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: results of a large multicentre study. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(3):337-345. doi: 10.1007/s40618-019-01112-8.
9. Yamamoto A, Yano Y, Ueda Y, Yasutomi E, Hatazawa Y, Hayashi H, et al. Clinical features of immune-mediated hepatotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors in patients with cancers. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020; 22. doi: 10.1007/s00432-020-03448-8.
10. Ramos A, Rogado J, Sanchez J, Colomer R, Marazuela M. Nivolumab-induced thyroid dysfunction in patients with lung cancer. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019;66(1):26-34. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.005.
11. Martínez N. Eficacia y seguridad de los inhibidores del punto de control inmune en pacientes con cáncer renal avanzado o metastásico: revisión sistemática [tesis pregrado]. [Lima]: Universidad Peruana de Ciencias aplicadas; 2019 [citado 10 marzo 2021]. Recuperado de : <https://repositorioacademico.upc.edu.pe/handle/10757/648763>.
12. Solidoro A. Cáncer en el Siglo XXI. *Acta méd. peruana* [Internet]. 2006 [citado 2021 mayo]; 23(2): 112-118. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172006000200011&lng=es.
13. Sánchez C. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: fisiopatología del cáncer. 2013; *Rev. Medica Clin. Las Condes*, 24(4): 553 – 562. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S071686401370659X>.
14. Weitzel J, Blazer K, MacDonald D, Culver J, Offit K. Genetics, genomics, and cancer risk assessment: State of the Art and Future Directions in the Era of Personalized Medicine. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(5):327-59. doi: 10.3322/caac.20128.

15. Pepiński W, Sołtyszewski I, Skawrońska M, Rogowski M, Zalewska R, Kozłowski L et al. Loss of heterozygosity (LOH)--implications for human genetic identification. *Folia Histochem Cytobiol.* 2009;47(1):105-10. doi: 10.2478/v10042-009-0019-x.
16. Forrester H, Li J, Hovan D, Ivashkevich A, Sprung C. DNA repair genes: alternative transcription and gene expression at the exon level in response to the DNA damaging agent, ionizing radiation. *PLoS One.* 2012;7(12):e53358. doi: 10.1371/journal.pone.0053358.
17. Mitrus I, Bryndza E, Sochanik A, Szala S. Evolving models of tumor origin and progression. *Tumour Biol.* 2012 Aug;33(4):911-7. doi: 10.1007/s13277-012-0389-0
18. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
19. Salazar O. Flavio. El sistema inmune, herramienta estratégica en la batalla contra el cáncer. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2000 [citado 2021 mayo]; 71(4): 296-306. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062000000400003&lng=es.
20. Rincon N, Jimenez E, & Rincon J. Inmunoterapia aplicada para el tratamiento de cáncer mediante vacunas desarrolladas con biomateriales. 2020; *Revista Cubana de Química*, 32(1), 20-44. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2224-54212020000100020&lng=es&tlng=es.
21. Schmeel F, Schmeel L, Gast S, Schmidt-Wolf I. Adoptive immunotherapy strategies with cytokine-induced killer (CIK) cells in the treatment of hematological malignancies. *Int J Mol Sci.* 2014 Aug 21;15(8):14632-48. doi:10.3390/ijms150814632

- 22.** Inogés S., Rodríguez Calvillo M., López Díaz de Cerio A., Zabalegui N., Melero I., Sánchez Ibarrola A. et al. Inmunoterapia activa en el tratamiento de neoplasias hematológicas. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2004 [citado 2021 mayo]; 27(1): 45-62. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000100006&lng=es.
- 23.** Feliu J, Heredia V, Gironés S, Jiménez B, Saldaña J, Guillén C, et al. Management of the toxicity of chemotherapy and targeted therapies in elderly cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2019;22(4):457-67. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02167-y>
- 24.** Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:235-71. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101324>
- 25.** Méndez R, Ruiz-Cabello F, Rodríguez T, Del Campo A, Paschen A, Schadendorf D, et al. Identification of different tumor escape mechanisms in several metastases from a melanoma patient undergoing immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2007;56(1):88-94.. <https://doi.org/10.1007/s00262-006-0166-2>.
- 26.** Makkouk A, Weiner GJ. Cancer immunotherapy and breaking immune tolerance: new approaches to an old challenge. *Cancer Res*. 2015;75(1):5-10. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2538>
- 27.** Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, Wolchok JD. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(5):273-90. » <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.25>
- 28.** Harris SJ, Brown J, Lopez J, Yap TA. Immuno-oncology combinations: raising the tail of the survival curve. *Cancer Biol Med*. 2016;13(2):171-93. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0015>
- 29.** Tang Y, Szabados B, Leung C, Sahdev A. Adverse effects and radiological manifestations of new immunotherapy agents. *Br J Radiol*. 2019 Jan;92(1093):20180164. doi: 10.1259/bjr.20180164.

- 30.** Davies M, Duffield EA. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. *Immunotargets Ther.* 2017; 6:51---71.
- 31.** Haanen J, Carbonnel F, Robert C, Kerr K, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. *Ann Oncol.* 2018;29 Suppl.4: iv264-6.
- 32.** Lage A. El espacio de la biotecnología en el control del cáncer: oportunidades y desafíos en Cuba. *Rev Cubana Salud Pública [Internet].* 2011 [citado 2021 mayo]; 37(5): 661-674. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662011000500014&lng=es
- 33.** D'alotto T, Blidner A, Girotti M, Maller M, Rabinovich G. Inmunoterapia en cáncer. *Perspectivas actuales, desafíos y nuevos horizontes; Medicina (Buenos Aires); Medicina,* 78; 5; 336-348. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/84766>
- 34.** Reyes J, González B, Rodríguez C, Navarrete C, Salazar A, Villagra Alejandro et al. Actualización general de inmunoterapia en cáncer. *Rev. méd. Chile [Internet].* 2020 Jul [citado 2021 Mayo]; 148(7): 970-982. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000700970&lng=es.
- 35.** Manual MSD versión para profesionales [Internet]. 2021 [cited 16 March 2021]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/authors>

ANEXO 01: Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

1. NOMBRE: _____
2. HC: _____
3. EDAD: _____
4. SEXO:
 - a) Mujer
 - b) Hombre
5. FECHA DE DIAGNÓSTICO: _____
6. EGFR ESTADO DE MUTACIÓN:
 - a) Mutación positiva
 - b) Mutación negativo
 - c) Indeterminada
 - d) Resultado pendiente
 - e) No realizado

7. TIPO DE INMUNOTERAPIA
 - a) Nivolumab
 - b) Pembrolizumab
 - c) Atezolizumab
 - d) Ipilimumab
 - e) Avelumab
 - f) Tremelimumab
 - g) Otros
8. EVENTOS ADVERSOS:
 - a) Fatiga/astenia
 - b) Disminución de apetito
 - c) Nauseas
 - d) Diarrea/colitis
 - e) Neumonía
 - f) Prurito/rash
 - g) Hipo/hipertiroidismo
 - h) Toxicidad renal
 - i) Toxicidad hepática
 - j) Toxicidad neurológica/muscular

MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN

Alumno: Mariñas Luna Michelle Alexandra

Asesor: Joseph Pinto Oblitas

Local: Oncosalud

Tema: SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS ATENDIDOS EN ONCOSALUD EN EL AÑO 2016 - 2018

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS
<p>General:</p> <p>PG: ¿Cuál es la tasa de toxicidad de la inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 - 2018?</p> <p>Específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuál es la tasa de toxicidad de acuerdo al tipo de inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018? • ¿Cuáles son los tipos de toxicidades en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018? • ¿Cuáles son las características asociadas a la seguridad de la inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016-2018? 	<p>General:</p> <p>OG: Determinar la tasa de toxicidad de la inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018.</p> <p>Específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estimar la tasa de toxicidad de acuerdo al tipo de inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018 • Listar los tipos de toxicidades en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016 – 2018. • Describir las características asociadas a la seguridad de la inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016-2018. 	<p>General:</p> <p>Debido a que el objetivo general es descriptivo no hay hipótesis general</p> <p>Específicas:</p> <p>H1: Existen características asociadas a la seguridad de la inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016-2018.</p> <p>H0: No existen características asociadas a la seguridad de la inmunoterapia en pacientes oncológicos atendidos en Oncosalud en el año 2016-2018</p>

Diseño metodológico	Población y Muestra	Técnicas e Instrumentos
<p>- Nivel: Relacional</p> <p>- Tipo de Investigación: Tipo observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo.</p>	<p>Población: Pacientes oncológicos que recibieron terapia inmunológica atendidos en oncosalud en el periodo 2016 – 2018.</p> <p>Muestra: No se utilizó fórmula muestral porque se trabajó con</p>	<p>Técnica: Los datos fueron recolectados a través de la revisión digitales y posteriormente analizados con el software</p> <p>Instrumentos: Ficha de recolección de datos</p>

	toda la población oncológica que recibió terapia inmunológica atendidos en oncosalud (N= 37) en el periodo 2016-2018.	
--	---	--

Firma asesor

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Alumno: Mariñas Luna Michelle Alexandra

Asesor: Joseph Pinto Oblitas

Local: Oncosalud

Tema: SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS ATENDIDOS EN ONCOSALUD EN EL AÑO 2016 - 2018

VARIABLE: Seguridad de la inmunoterapia			
INDICADORES	ÍTEMS	NIVEL DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
Fatiga/Astenia	1	Nominal	Ficha de recolección de datos
Nausea	1	Nominal	
Prurito/rash	1	Nominal	
Falta de apetito	1	Nominal	
Hipo / hipertiroidismo	1	Nominal	
Diarrea / colitis	1	Nominal	
Neumonitis	1	Nominal	
Reacción relacionada con la infusión	1	Nominal	

VARIABLES:			
EDAD INDICADORES	ÍTEMS	NIVEL DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
Historia clínica digital	1	Razón	Ficha de recolección
SEXO INDICADORES	ÍTEMS	NIVEL DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
De acuerdo a la Historia clínica digital	1	Nominal	Ficha de recolección
TIPO DE IMUNNO TERAPIA INDICADORES	ITEMS	NIVEL DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
Pembrolizumab	1	Nominal	Ficha de recolección
Nivolumab	1	Nominal	
Atezolizumab	1	Nominal	

Avelumab	1	Nominal	
----------	---	---------	--

Firma asesor