

## ARTICULO ORIGINAL

# Efectos adversos inmunomediados en pacientes portadores de tumores sólidos tratados con bloqueadores de puntos de control inmunológico en cuatro centros de Montevideo, Uruguay.

**Dahiana Amarillo**<sup>1</sup>  
ORCID: 0000-0002-8615-8639.

**Mathías Jeldres**<sup>2</sup>  
ORCID: 0000-0002-6600-9433

**Clara Rodríguez**<sup>3</sup>  
ORCID: 0009-0008-2507-9444

**Sofía Acuña**<sup>4</sup>  
ORCID: 0009-0007-0912-0868

**Belén Ayala**<sup>4</sup>  
ORCID: 0009-0007-2235-4976

**Florencia Rivero**<sup>4</sup>  
ORCID: 0009-0009-3126-642X

**Esteban Roca**<sup>4</sup>  
ORCID: 0009-0006-8795-3905

**Felipe Sellanes**<sup>4</sup>  
ORCID: 0009-0009-7551-1458

**Sofía Collares**<sup>4</sup>  
ORCID: 0009-0007-0344-9443

**Paula Ghiringelli**<sup>4</sup>  
ORCID: 0009-0005-0903-159X

**Milena Quincke**<sup>4</sup>  
ORCID: 0009-0005-9839-6676

**Bruna Rehermann**<sup>4</sup>  
ORCID: 0009-0005-4112-6820

**Macarena Ribeiro**<sup>4</sup>  
ORCID: 0009-0004-8035-7479

**Milena Zucca**<sup>4</sup>  
ORCID: 0009-0005-4129-0803

**Florencia Gentini**<sup>5</sup>  
ORCID: 0009-0002-4490-969X

**Belen Insagaray**<sup>3</sup>  
ORCID: 0009-0007-3376-8445

**Javier D'Angelo**<sup>3,6</sup>  
ORCID: 0009-0002-9804-3385

**Lucia Rivero**<sup>7</sup>  
ORCID: 0009-0003-3791-2660

**Mauricio Cuello**<sup>3</sup>  
ORCID: 0000-0003-1273-8080

**Federico García**<sup>3</sup>  
ORCID: 0000-0002-5425-6234

- Immune-mediated adverse effects in patients with solid tumors treated with immune checkpoint blockers in four centers in Montevideo, Uruguay.
- Efeitos adversos imunomediados em pacientes com tumores sólidos tratados com bloqueadores de pontos de controle imunológico em quatro centros em Montevideú, Uruguai.

## Resumen

**Introducción:** La inmunoterapia es una estrategia clave en la terapia oncológica actual y sus indicaciones con fines curativos o paliativos siguen creciendo. Su objetivo es fortalecer la respuesta inmune efectora contra las células tumorales con un perfil de efectos adversos diferente al de los tratamientos convencionales. En este trabajo evaluamos el perfil y la frecuencia de efectos adversos inmunomediados de los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI), en pacientes de 4 instituciones de Montevideo.

**Metodología:** Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Se analizaron los datos de pacientes portadores de tumores sólidos que recibieron tratamiento con inhibidores del punto de control inmunológico en cuatro centros asistenciales de Montevideo, Uruguay, en el periodo comprendido entre 2021-2024.

**Resultados:** El 49,5% (n=47) de los pacientes tratados en monodroga (ICI, ICI+ICI) presentaron efectos adversos, 64,3% (n=9) de aquellos tratados con ICI en combinación con ITK y 67,4% (n=33) de quienes recibieron ICI en combinación con QT. En términos generales, el estudio evidenció que la población se comporta de forma similar a los registros publicados.

**Conclusiones:** El creciente uso de los inhibidores de punto de control inmune (inmunoterapia) en el tratamiento del cáncer, trae aparejado la aparición de un nuevo tipo de efectos adversos, conocidos como efectos adversos inmuno relacionados o irAEs. En este trabajo se reportaron los efectos adversos vinculados al tratamiento con inmunoterapia en cuatro centros de Montevideo, Uruguay. El porcentaje de irAEs descrito en este estudio coincide con los reportados en los ensayos clínicos y revisiones sobre el tema.

**Palabras clave:** Cáncer, Toxicidad, Inmunoterapia, Tratamientos del cáncer.

## Abstract

**Introduction:** Immunotherapy is a key strategy in current cancer therapy, and its indications for curative or palliative purposes continue to grow. Its objective is to strengthen the effector immune response against tumor cells with an adverse effect profile different from that of conventional treatments. In this study, we evaluated the profile and frequency of immune-mediated adverse effects of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in patients from four institutions in Montevideo, Uruguay.

1.Facultad de Medicina. Servicio de Oncología Clínica. Médica Uruguaya.

2.Facultad de Medicina. Servicio de Oncología Clínica. Círculo Católico.

3.Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas. Servicio de Oncología Clínica.

4.Universidad de la República. Facultad de Medicina.

5.Médica Uruguaya

6.Círculo Católico

7.Servicio Médico Integral

**Methodology:** This was an observational, descriptive, cross-sectional, and retrospective study. Data from patients with solid tumors who received treatment with immune checkpoint inhibitors at four healthcare centers in Montevideo, Uruguay, between 2021 and 2024 were analyzed.

**Results:** 49.5% (n=47) of patients treated with monotherapy (ICI, ICI+ICI) experienced adverse effects, as did 64.3% (n=9) of those treated with ICI in combination with KIs, and 67.4% (n=33) of those who received ICI in combination with chemotherapy. Overall, the study showed that the population behaved similarly to published records.

**Conclusions:** The increasing use of immune checkpoint inhibitors (immunotherapy) in cancer treatment has led to the emergence of a new type of adverse effect, known as immune-related adverse events (irAEs). This study reported the adverse effects associated with immunotherapy treatment at four centers in Montevideo, Uruguay. The percentage of irAEs described in this study is consistent with those reported in clinical trials and reviews on the subject.

**Key words:** Cancer, Toxicity, Immunotherapy, Cancer treatments.

---

## Resumo

**Introdução:** A imunoterapia é uma estratégia fundamental no tratamento atual do câncer, e suas indicações para fins curativos ou paliativos continuam a crescer. Seu objetivo é fortalecer a resposta imune efetora contra as células tumorais, com um perfil de efeitos adversos diferente do dos tratamentos convencionais. Neste estudo, avaliamos o perfil e a frequência de efeitos adversos imunomediados de inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) em pacientes de quatro instituições em Montevideú, Uruguai.

**Metodologia:** Trata-se de um estudo observacional, descritivo, transversal e retrospectivo. Foram analisados dados de pacientes com tumores sólidos que receberam tratamento com inibidores de checkpoint imunológico em quatro centros de saúde em Montevideú, Uruguai, entre 2021 e 2024.

**Resultados:** 49,5% (n=47) dos pacientes tratados com monoterapia (ICI, ICI+ICI) apresentaram efeitos adversos, assim como 64,3% (n=9) daqueles tratados com ICI em combinação com inibidores de quinase (IQs) e 67,4% (n=33) daqueles que receberam ICI em combinação com quimioterapia. De modo geral, o estudo mostrou que a população se comportou de maneira semelhante aos registros publicados.

**Conclusões:** O uso crescente de inibidores de checkpoint imunológico (imunoterapia) no tratamento do câncer levou ao surgimento de um novo tipo de efeito adverso, conhecido como eventos adversos relacionados à imunidade (EAI). Este estudo relatou os efeitos adversos associados ao tratamento com imunoterapia em quatro centros de Montevideú, Uruguai. A porcentagem de EAI descrita neste estudo é consistente com a relatada em ensaios clínicos e revisões sobre o assunto.

**Palavras-chave:** Câncer, Toxicidade, Imunoterapia, Tratamentos contra o câncer.

---

## Introducción

El cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Uruguay no es la excepción.<sup>(1)</sup> Según la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, en Uruguay esta enfermedad ocupa el segundo lugar como causa de muerte luego de las enfermedades cardiovasculares; constituyendo un cuarto del total de los fallecimientos registrados.<sup>(2)</sup>

La inmunoterapia, particularmente los inhibidores de puntos de control inmunológicos (ICI), han revolucionado el tratamiento del cáncer mejorando significativamente la sobrevida, superando ampliamente los resultados obtenidos con terapias convencionales como la quimioterapia.

Los ICI actúan bloqueando moléculas reguladoras negativas del sistema inmune, como el eje PD1-PDL1 y CTLA-4, lo que permite potenciar las actividades citotóxicas reactivando los mecanismos efectores antitumorales. Debido a la eficacia demostrada, estos tratamientos se han incorporado ampliamente en los esquemas terapéuticos oncológicos actuales, utilizados tanto en combinación con quimioterapia o terapias dirigidas, como en monoterapia.

Sin embargo, la activación inmune inducida por estos tratamientos puede desencadenar efectos adversos inmunomediados (irAEs, immune-related adverse events), que reflejan una desregulación del sistema inmune con daño a tejidos normales. Los irAEs representan una toxicidad distintiva de los ICI, derivada de la activación sostenida del sistema inmune.

Estas reacciones pueden clasificarse según su gravedad (grados 1 a 4, de acuerdo con los criterios del Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE), el órgano o sistema afectado, y el momento de aparición<sup>(3,4,5)</sup>.

Los órganos más comúnmente comprometidos son la piel (rash, prurito, vitiligo), el sistema digestivo (colitis, diarrea), el sistema endocrino (hipofisitis, tiroiditis, insuficiencia adrenal), pulmón (neumonitis), hígado (hepatitis autoinmune) y, con menor frecuencia, el sistema nervioso central y periférico (neuropatías, encefalitis), el corazón (miocarditis) y riñón (nefritis intersticial)<sup>(3,5,6,7)</sup>. La presentación clínica es variable y, en ocasiones, inespecífica, lo que puede dificultar el diagnóstico precoz.

El enfoque diagnóstico de los irAEs debe ser integral y orientado al órgano blanco, incluyendo evaluación clínica detallada, pruebas bioquímicas, estudios por imágenes y, en algunos casos, biopsia. Es fundamental descartar otras causas de toxicidad, progresión tumoral, infecciones o efectos adversos de tratamientos concomitantes<sup>(5,6)</sup>.

El manejo de los irAEs se basa en la suspensión temporal o definitiva del ICI de acuerdo a la gravedad y en la administración de inmunosupresores, siendo los corticosteroides sistémicos la primera línea de tratamiento. En casos refractarios o graves, puede requerirse el uso de agentes inmunomoduladores como infliximab, micofenolato, tocilizumab o ciclofosfamida, dependiendo del órgano afectado<sup>(5,8)</sup>. El tratamiento debe ser escalonado y supervisado por equipos multidisciplinarios, integrando oncología, gastroenterología, endocrinología, neumología, neurología o reumatología, según el caso<sup>(4,5,6,7,8,9,10,11)</sup>.

El reconocimiento precoz y el tratamiento adecuado de los irAEs son fundamentales para evitar complicaciones graves e irreversibles, permitiendo además la eventual reintroducción segura de la inmunoterapia en pacientes seleccionados<sup>(4,5,6,7,8,9,10,11)</sup>.

Este trabajo tiene como objetivo evaluar los efectos adversos inmunomediados (irAEs) y su frecuencia en pacientes con tumores sólidos tratados con inhibidores de puntos de control (inmunoterapia) en monodroga o combinada, en cuatro centros públicos y privados de Montevideo, Uruguay.

## Metodología

### a) Tipo de estudio

Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Análisis de datos de pacientes portadores de tumores sólidos que recibieron tratamiento con inhibidores del punto de control inmunológico en cuatro centros asistenciales de Montevideo, Uruguay, en el periodo comprendido entre 2021-2024.

#### **b) Población**

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer (tumores sólidos) que recibieron al menos un ciclo de tratamiento de inmunoterapia con ICIs, en el Hospital de Clínicas, Médica Uruguaya, SMI y Círculo Católico.

La muestra fue seleccionada por conveniencia de acceso, incluyendo a todos los pacientes que otorgaron su consentimiento para participar, y que cumplieran con los criterios de inclusión y de exclusión establecidos.

#### **c) Criterios de inclusión**

Pacientes mayores de 18 años con tumores sólidos, que hayan firmado el consentimiento informado y que hayan recibido tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario, ya sea como monoterapia o en combinación con quimioterapia o terapia dirigida.

#### **d) Criterios de exclusión**

Pacientes menores de 18 años, portadores de tumores hematológicos y aquellos que no otorgaron su consentimiento informado.

#### **e) Variables**

Características epidemiológicas como, edad, sexo, tipo y características histológicas del tumor, estadificación TNM, número de metástasis, sitio de metástasis.

Antecedentes personales: cardiovasculares, respiratorios, neurológicos, nefrourológicos, gastrointestinales, hematológicos, metabólicos, otras neoplasias, VIH, tóxicos (alcohol, tabaco).

Tratamiento recibido: tipo de inmunoterapia recibida (anti PD-1, anti PD-L1, anti CTLA-4), tratamiento concomitante o previo con quimioterapia, suspensión del tratamiento y su causa. Tiempo bajo tratamiento: definido como el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la suspensión de este ya sea por fallecimiento, efecto adverso (EA), progresión o abandono.

Tiempo de aparición de los efectos adversos: tiempo entre el inicio del tratamiento y la aparición del EA.

Efectos adversos: neumonitis, rash cutáneo, prurito, vitiligo, mialgia, artralgia, fatiga, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipofisitis, insuficiencia suprarrenal, hiperglucemia, polineuropatía, miocarditis, colitis, transaminitis, disminución del apetito, dolor abdominal, vómitos, náuseas, diarrea, anemia, trombocitopenia, nefritis, insuficiencia renal.

#### **f) Análisis estadístico**

Los datos se recolectaron a través de la revisión de historias clínicas, la recolección de datos personales, clínicos y epidemiológicos de los pacientes tratados bajo estos regímenes, luego de asegurar anteriormente el consentimiento informado de cada paciente o familiar (en caso de pacientes fallecidos).

Se desarrolló un análisis descriptivo de los resultados. Las variables cualitativas se presentaron mediante frecuencias absolutas y relativas, y posteriormente en gráficas de barra. Para las cuantitativas se utilizaron medidas de resumen (mediana, media y desvío estándar) Para el contraste de variables cualitativas correspondientes se utilizó el test de Chi Cuadrado con el programa estadístico JASP.

Se utilizó el método de Kaplan-Meier con el programa estadístico SPSS® versión 25 para calcular la mediana de tiempo bajo tratamiento hasta la suspensión o fallecimiento por cualquier causa.

#### **g) Consideraciones éticas**

Para este trabajo se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes. El estudio fue registrado previamente en el Ministerio de Salud Pública (MSP) bajo el número de referencia 9063703. Fue aprobado por el Comité de Ética de todas las instituciones involucradas. Se incluyeron los criterios tanto nacionales como internacionales en cuanto a las normas éticas para las investigaciones biomédicas cumpliendo con el decreto número 158/019 el cual remite en su fundamentación a la declaración de Helsinki del año 2000, a la Declaración Universal de Derechos Humanos, a los artículos 44 y 72 de la Constitución de la República, la Ley No 9202

del artículo 44 del Anexo del Decreto número 379/008, la Ley 18331, la Ley 18335 y el Artículo 339 de la Ley 18362.

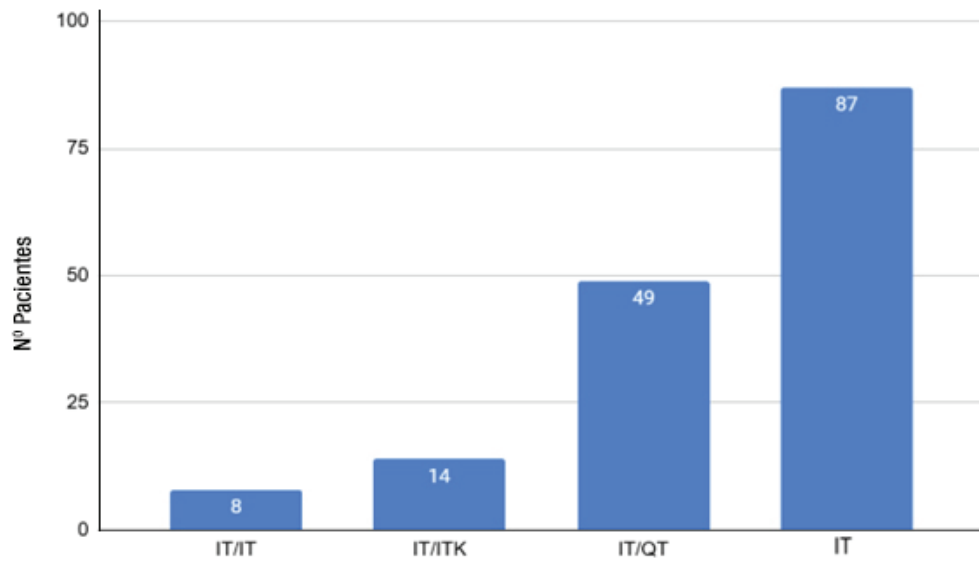
## Resultados

Se analizaron 158 pacientes. En la tabla 1 se presentan las características de los mismos.

	Todos n=158	Pacientes con inmunoterapia sola n=95	Pacientes con tratamiento combinado n=63
Edad (años)	60.9 ± 12.5	60.8 ± 12.6	60.7 ± 12.6
Sexo (n) M/F (%)	84 / 74 (53/47)	53 / 42 (33/27)	31 / 32 (20/20)
<b>Criterio de tratamiento</b>			
Paliativo	138 (87.3)	82 (59.4)	56 (40.6)
Curativo	20 (12.7)	13 (65)	7 (35)
<b>Agente de IT</b>			
Pembrolizumab	101 (63.9)	59 (58.4)	42 (41.6)
Atezolizumab	21 (13.3)	10 (47.6)	11 (52.4)
Nivolumab	28 (17.7)	20 (71.4)	8 (28.6)
Durvalumab	4 (2.5)	3 (75)	1 (25)
Cemiplimab	3 (1.9)	2 (66.7)	1 (3.3)
Nivolumab + ipilimumab	1 (0.6)	1 (100)	0 (0)
<b>Distribución de tumor primario</b>			
CBP	66 (41.8)	39 (59.1)	27 (40.9)
Riñón	32 (20.2)	22 (68.8)	10 (31.3)
Melanoma	16 (10.1)	15 (93.8)	1 (6.3)
Ginecológico	14 (8.9)	2 (14.3)	12 (85.7)
ORL	9 (5.7)	4 (44.4)	5 (55.6)
Vejiga	6 (3.8)	4 (66.7)	2 (33.3)
Colorrectal	6 (3.8)	4 (66.7)	2 (33.3)
Piel no melanoma	4 (2.5)	3 (75)	1 (25)
Esófago	3 (1.9)	1 (33.3)	2 (66.7)
Hígado	2 (1.3)	1 (50)	1 (50)

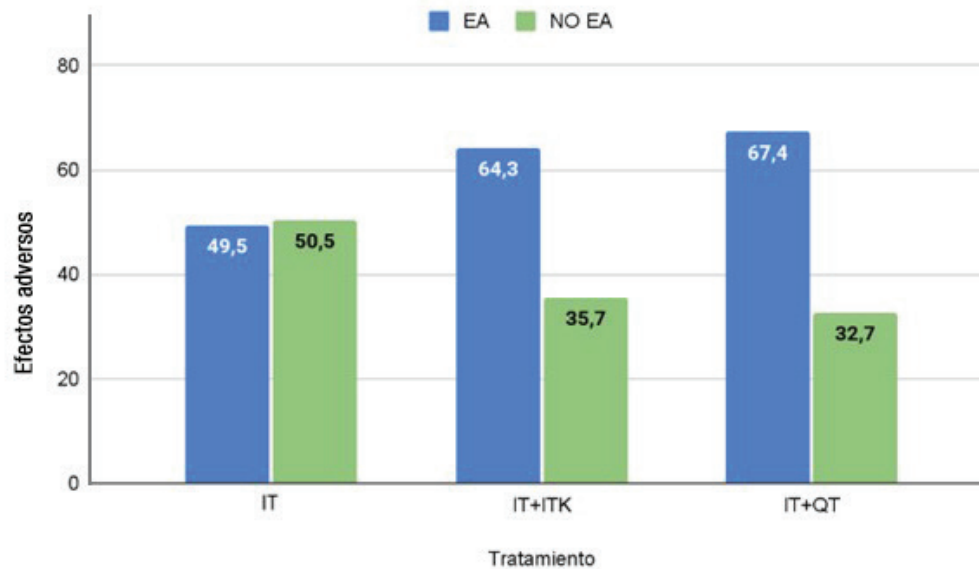
**Tabla 1:** Características de la población. Los resultados expresan n (%) o media ± desviación estándar y en porcentajes. Abreviaturas: CBP- cáncer broncopulmonar, ORL-otorrinolaringológico

En la gráfica 1 se presenta el tratamiento. 87/158 pacientes (55,1%) recibieron inmunoterapia como monoterapia, 8/158 (5,1%) recibieron una combinación de inmunoterapia, 49/158 (31%) recibieron inmunoterapia en combinación con quimioterapia y 14/158 (8,8%) la recibieron asociada a inhibidores de la tirosin cinasa (ITK).



**Gráfico 1:** Distribución de los pacientes según el tratamiento recibido.  
Abreviaturas: IT – inmunoterapia, IT/IT- combinación de inmunoterapia, IT/QT- combinación inmunoterapia y quimioterapia, IT/ITK- combinación inmunoterapia e inhibidores tirosin-quinasa.

En cuanto a la presencia de toxicidades de acuerdo al tratamiento recibido, el 49,5% (n=47) de los pacientes tratados en monodroga (ICI, ICI+ICI) presentaron efectos adversos, 64,3% (n=9) de aquellos tratados con ICI en combinación con ITK y 67,4% (n=33) de quienes recibieron ICI en combinación con QT. Gráfico 2.



**Gráfico 2:** Presencia de efectos adversos en los diversos tipos de tratamiento.  
Abreviaturas: IT – inmunoterapia, IT/QT- combinación inmunoterapia y quimioterapia, IT/ITK- combinación inmunoterapia e inhibidores tirosin-quinasa.

En la tabla 2 se describen los efectos adversos divididos por sistema.

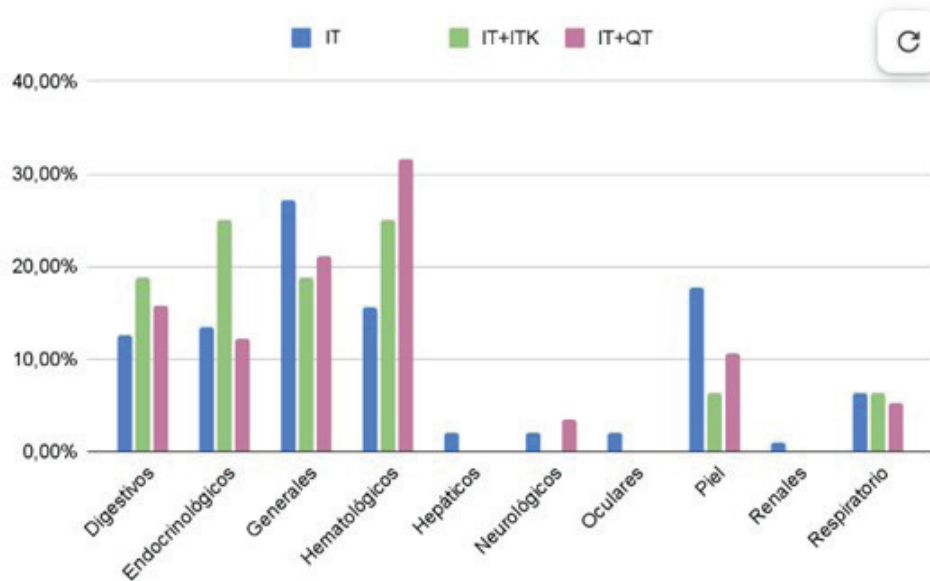
Sistema	Efecto adverso	Frecuencia
Digestivo	Diarrea	8 (5%)
	Vómitos	6 (4%)
	Náuseas	11 (7%)
	Otros	4 (3%)
General	Astenia	29 (18%)
	Musculoesquelético	15 (9%)
	Otros	4 (3%)
Piel	Vitiligo	3 (2%)
	Psoriasis	2 (1%)
	Rash	6 (4%)
	Prurito	4 (3%)
	Otros	2 (1%)
Endócrino	Hipo/hipertiroidismo	23 (15%)
	Diabetes	1 (0.6%)
	Otros	2 (1%)
Hepático	Hepatitis	2 (1%)
Respiratorio	Neumonitis	8 (3%)
Ocular	Ojo seco	2 (1%)
Hematológicos	Plaquetopenia	9 (6%)
	Neutropenia	4 (3%)
	Anemia	26 (16%)
	Otros	10 (6%)

**Tabla 2:** Registro total de efectos adversos. Resultados expresados en frecuencia absoluta (n) y relativa (%).

Los efectos adversos hematológicos fueron los más frecuentes, presentes en un 31% (n=49) de la población, el más frecuente fue anemia en un 16% (n=26). En segundo lugar siguieron las toxicidades generales, que se presentaron en un 30% (n=48). Dentro de estas, la más prevalente fue la astenia (18%), los eventos músculo esqueléticos (9%), seguido de “otros” (3%). El tercer grupo más frecuente fueron los efectos adversos digestivos, reportados en un 19% (n=29), siendo náuseas el más frecuente (7%). En cuarto lugar, los efectos adversos endocrinos estuvieron presentes en 26 pacientes, representando un 16,6% de la población estudiada. El hipotiroidismo y el hipertiroidismo fueron los más frecuentes (15%). Los efectos adversos en la piel fueron reportados en 17 pacientes, un 11% de la población. En orden decreciente de frecuencia se reportaron: rash, prurito, vitiligo, psoriasis y “otros”. Con lo que respecta al sistema respiratorio, estos fueron poco frecuentes, siendo el único EA reportado la neumonitis en un 3%. Por último, tanto las toxicidades hepáticas como las oculares fueron las menos frecuentes. Hubo dos casos de cada una, representando un 1% de la población, (hepatitis y ojo seco respectivamente).

La mediana de tiempo de aparición de los EA para toda la población y para cualquier efecto adverso fue de 9 semanas. Los efectos adversos en piel tuvieron una mediana de 6 semanas, los endocrinológicos de 12, 9 semanas para los digestivos, 8 semanas para los respiratorios (incluyendo únicamente neumonitis), 9 para los hematológicos, 6 en los generales (incluyendo únicamente astenia) y 18 semanas los musculoesqueléticos.

En la gráfica 3 podemos observar la distribución de los efectos adversos clasificados por sistema de acuerdo al tratamiento recibido.



**Gráfica 3:** Efectos adversos por sistema según el tratamiento recibido (%).  
Abreviaturas: Abreviaturas: IT – inmunoterapia, IT/QT- combinación inmunoterapia y quimioterapia, IT/ITK- combinación inmunoterapia e inhibidores tirosin-quinasa.

En la tabla 3 se muestran variables que pudieran impactar en la presencia de efectos adversos inmuno mediados. El sexo, las enfermedades tabaco dependientes y el criterio de tratamiento no presentaron una relación estadísticamente significativa. El antecedente de enfermedades autoinmunes mostró una influencia en la probabilidad de aparición de toxicidades a nivel de la piel (valor p: 0,012), sistema endocrino (valor p: 0,012) e hígado (valor p: <0,001). Otra de las variables que demostró ser significativa fue la edad, observándose que los menores de 65 años tienen mayor probabilidad de presentar EA digestivos (valor p: 0,033), generales (valor p: 0,003) y cutáneos (valor p: 0,039).

Efecto adverso	Sexo			Enf tabaco dep			Enf autoinmune			Edad			Criterio de tto			Asma			
	F	M	Valor-p	Si	No	Valor-p	Si	No	Valor-p	≤65	>65a	Valor-p	Paliativo	Curativo	Valor-p	Si	No	Valor-p	
Digestivo	Si	8	10	0.829	9	9	0.605	1	17	0.227	15	3	0.033	16	2	0.334	1	17	0.919
	No	66	74		79	61		2	138		80	60		122	18		7	133	
General	Si	16	24	0.316	21	19	0.633	1	39	0.747	32	8	0.003	36	4	0.558	4	36	0.099
	No	68	60		67	51		2	116		63	55		102	16		4	114	
Piel	Si	13	11	0.434	12	12	0.542	2	22	0.012	19	5	0.039	22	2	0.489	1	23	0.823
	No	61	73		76	53		1	133		76	58		116	18		7	127	
Endocrino	Si	10	14	0.582	14	10	0.773	2	22	0.012	17	7	0.245	22	2	0.489	2	22	0.423
	No	64	70		74	60		1	133		73	56		116	18		6	128	
Hepático	Si	1	1	0.928	1	1	0.87	1	1	<0.001	2	0	0.246	2	0	0.588	0	2	0.742
	No	73	83		87	69		2	154		93	63		136	20		8	148	
Respiratorio	Si	7	4	0.247	7	4	0.583	1	10	0.07	3	3	0.376	9	2	0.568	0	11	0.427
	No	67	80		81	66		2	145		87	60		129	18		8	139	
Ocular	Si	2	0	0.123	2	0	0.204	0	2	0.843	2	0	0.246	2	0	0.588	0	2	0.742
	No	72	34		86	70		3	153		93	63		136	20		8	148	
Hematológicos	Si	19	18	0.529	24	13	0.2	1	36	0.682	26	11	0.15	34	3	0.342	2	35	0.914
	No	55	66		64	57		2	119		69	52		104	17		6	115	

**Tabla 3:** Análisis estadístico de las variables.

Los pacientes estuvieron bajo tratamiento una mediana de 51 semanas (EE: 6.980, IC:95%). De los 158 pacientes que participaron del estudio, 40,5% de ellos continuaban en tratamiento al momento de finalizar el estudio, mientras que el 59,49% restante fallecieron o suspendieron el tratamiento. Gráfico 4.

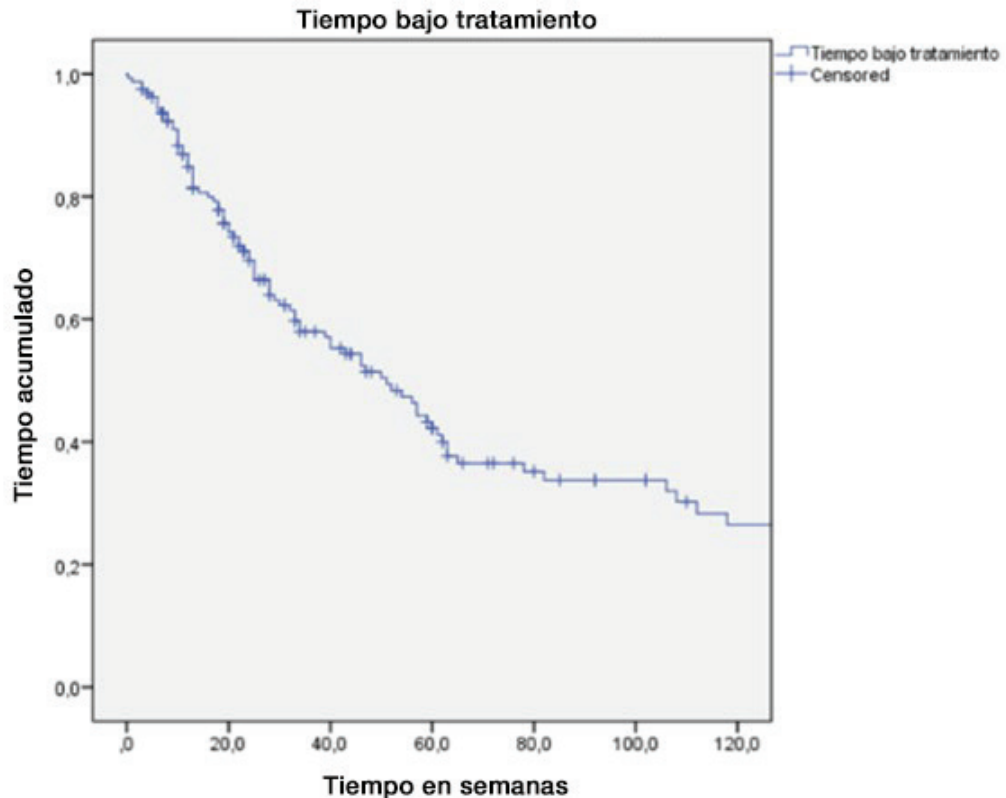


Gráfico 4: Curva de sobrevida bajo tratamiento según ocurrido el evento.

## Discusión

La relevancia de este estudio descriptivo multicéntrico, llevado a cabo en cuatro centros asistenciales de Montevideo – Uruguay, radica en su contribución al conocimiento local sobre los efectos adversos inmunomediados asociados al tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario, siendo el primero en describir y analizar dichas toxicidades en nuestro medio.

La actualización y difusión de estos datos resultan fundamentales para tomar decisiones informadas al considerar esta modalidad terapéutica, sopesando cuidadosamente sus riesgos y beneficios.

En términos generales, el estudio evidenció que la población se comporta de forma similar a los registros publicados.

Según el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos <sup>(12)</sup>, los efectos adversos en pacientes tratados con ICI son entre leves y moderados y afectan frecuentemente la piel, colon, sistema endócrino, hígado, pulmones, corazón, osteomuscular y sistema nervioso central. A su vez, en un estudio descriptivo realizado sobre 100 participantes en el “Hospital 12 de octubre de Madrid” <sup>(13)</sup> el cual tenía como objetivo describir los principales efectos inmunomediados, se observó que los más prevalentes fueron los generales, hepáticos, cutáneos y del sistema endocrino. Estos resultados son concordantes con los de este análisis.

En comparación con otros estudios, nuestro trabajo coincide en que por lo general, el prurito comienza antes que el rash, así como también que son los más frecuentes en cuanto a toxicidades de piel. <sup>(11,14,15,16)</sup> En cuanto a la frecuencia del rash y el prurito, en nuestro reporte fue menor a la esperada, lo que probablemente se deba a que sea un síntoma minimizado por los pacientes, o no diagnosticado o registrado de forma correcta por el clínico. Las toxicidades de piel se pudieron observar en promedio a partir de las 6 semanas para el grupo en combinación con quimioterapia y 6 para el monodroga, concordante con lo observado en otros estudios donde los mismos aparecían de 3 a 8 semanas posterior al inicio del tratamiento.

En consonancia con la bibliografía reportada, entre los efectos endocrinológicos aparecen con mayor frecuencia los distiroidismos, como hipotiroidismo e hipertiroidismo (15%), los cuales fueron agrupados para este análisis (Tabla 2), mientras que toxicidades como diabetes mellitus son menos frecuentes (0,6%). <sup>(17,18)</sup> El tiempo de aparición de los mismos también tuvo un comportamiento habitual en particular el hipotiroidismo con aparición en los primeros 3 meses

de terapia, siendo 12 semanas para el grupo combinado con quimioterapia y 15 semanas para el grupo monodroga.

Acercas de los EA hepáticos, tuvimos una frecuencia baja, con 1% de la población estudiada, pertenecientes principalmente al grupo tratado con monodroga. Por esta razón vemos una posible asociación con un mecanismo inmunomediado. La misma fue baja en comparación con la bibliografía donde está presente hasta en un 4% en pacientes con monodroga y se incrementa en el tratamiento combinado.<sup>(18)</sup>

Está descrito en otros trabajos que los EA oculares en pacientes con ICI son menores al 1%, siendo el más frecuente el ojo seco. Esto coincide con nuestro trabajo, en el cual pudimos observar un 1% de pacientes con dicho EA (tabla 2).

En cuanto a la esfera respiratoria, la neumonitis es el EA respiratorio que se ha registrado con mayor frecuencia dentro de las investigaciones, no obstante, su incidencia general es baja, constatándose un porcentaje de presentación de un 1-4%. Los resultados del presente trabajo son coincidentes registrándose un porcentaje de presentación de 3%.

El resto de los efectos adversos también fueron coincidentes con la literatura internacional.

Dentro de las limitaciones en el estudio podemos destacar dos aspectos. Por un lado, el reducido tamaño muestral no es representativo de ciertas características en la población general. Por otro lado, existe un contraste respecto a la mayoría de la bibliografía consultada ya que esos pacientes se encuentran bajo el marco de un ensayo clínico siendo muy estricto el reporte de los efectos adversos, en cambio en este trabajo se recabó información de historias clínicas en las que los datos pueden estar ausentes, y se depende del registro del médico tratante.

El aumento exponencial del uso de estos tratamientos, la aparición de nuevas indicaciones, junto a la mayor sospecha por parte de clínicos en puertas de emergencia, internistas y oncólogos sobre los efectos adversos inmunomediados, lleve a que estos porcentajes crezcan a corto plazo, junto al reporte de efectos adversos de mayor rareza y combinaciones de estos en un mismo paciente.

## Conclusiones

El creciente uso de los inhibidores de punto de control inmune (inmunoterapia) en el tratamiento del cáncer, trae aparejado la aparición de un nuevo tipo de efectos adversos, conocidos como efectos adversos inmuno relacionados o irAEs. En este trabajo se reportaron los efectos adversos vinculados al tratamiento con inmunoterapia en cuatro centros de Montevideo, Uruguay. El porcentaje de irAEs descrito en este estudio coincide con los reportados en los ensayos clínicos y revisiones sobre el tema. La realización de estudios de este tipo brinda información local del tema, ya que es de gran importancia generar evidencia de estos tratamientos en el medio local y formar equipos multidisciplinarios que puedan responder a las nuevas necesidades de nuestros pacientes.

## Agradecimientos

En primer lugar a los pacientes que han otorgado su consentimiento para que este estudio pueda realizarse.

En segundo lugar a los Jefes de servicios participantes SMI y Hospital de Clínicas (Dr Gabriel Krygier). Círculo Católico (Dra Isabel Alonso). Médica Uruguaya (Dra Marta Agazharian) y a las instituciones que avalaron el mismo.

Como agradecimiento especial a las nurses y administrativas que colaboraron con las listas de pacientes para su análisis. (Lic Gabriela Latorraca, Lic Silvana Fenochi, Lic Madelaine Ibarra).

## Bibliografía

- 1- World Health Organization. Cáncer [Internet]. Geneva: WHO, 2022 [citado 2024 may 27]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- 2- Comisión Contra el Cáncer. Registro Nacional del Cáncer [Internet]. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, 2022. [citado 2024 may 27]. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/categoria/Registro-Nacional-de-Cancer-14>

- 3- Sun Q, Hong Z, Zhang C, Wang L, Han Z, Ma D. Immune checkpoint therapy for solid tumours: clinical dilemmas and future trends. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 Aug 28;8(1):320. doi: 10.1038/s41392-023-01522-4.
- 4- Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019 Sep;16(9):563-580. doi: 10.1038/s41571-019-0218-0.
- 5- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-68. doi: 10.1056/NEJMra1703481.
- 6- Siddiqui MA, Usmani A, Ansari MN, Almoselhy RIM. Immune-related adverse events in immunotherapy: Challenges in diagnosis, monitoring, and management. *Toxicol Rep.* 2025 Apr 23;14:102036. doi: 10.1016/j.toxrep.2025.102036.
- 7- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018 Jun 10;36(17):1714-1768. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385.
- 8- Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer.* 2016 Feb;54:139-148. doi: 10.1016/j.ejca.2015.11.016.
- 9- Spain L, Walls G, Julve M, O'Meara K, Schmid T, Kalaitzaki E, et al. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature. *Ann Oncol.* 2017 Feb 1;28(2):377-385. doi: 10.1093/annonc/mdw558.
- 10-Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):95.
- 11-Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Dec;33(12):1217-1238. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.001.
- 12-Estados Unidos. Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer e inmunoterapia: investigación y efectos secundarios [Internet]. s.l.: NCI, 2019[citado 2024 nov 16]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2019/cancer-inmunoterapia-investigacion-efectos-secundarios>
- 13-Pérez-Cárdenas MD, Sánchez-Castro S. Study of the main immunomediated effects detected in a new advanced Nursing practice consultation. *Ene [Internet].* 2022 [citado 2024 may 27]; 16(2). Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1988-348X2022000200005](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2022000200005)
- 14-Chhabra N, Kennedy J. A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity: Immune Checkpoint Inhibitors. *J Med Toxicol.* 2021 Oct;17(4):411-424. doi: 10.1007/s13181-021-00833-8.
- 15-Villa-Crespo L, Podlipnik S, Anglada N, Izquierdo C, Giavedoni P, Iglesias P, et al. Timeline of Adverse Events during Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Melanoma and Their Impacts on Survival. *Cancers (Basel).* 2022 Feb 27;14(5):1237. doi: 10.3390/cancers14051237.
- 16-Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Cs sz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1823-1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
- 17-Baraka B, Abosheishaa H, Nassar M. Immunotherapy-induced thyroid dysfunction: an updated review. *Egypt J Intern Med.* 2023;35:48. doi: 10.1186/s43162-023-00210-7
- 18-Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2;373(1):23-34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.

**Conflicto de interés**

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

**Nota de contribución autoral**

**Dahiana Amarillo:** conceptualización, curación de datos, validación, análisis formal, redacción – revisión y edición.

**Mathías Jeldres:** conceptualización, curación de datos, validación, análisis formal, redacción – revisión y edición.

**Clara Rodríguez:** conceptualización, curación de datos, validación, análisis formal, redacción – revisión y edición.

**Sofía Acuña:** investigación, redacción – borrador original.

**Belén Ayala:** investigación, redacción – borrador original.

**Florencia Rivero:** investigación, redacción – borrador original.

**Esteban Roca:** investigación, redacción – borrador original.

**Felipe Sellanes:** investigación, redacción – borrador original.

**Sofía Collares:** investigación, redacción – borrador original.

**Paula Ghiringhelli:** investigación, redacción – borrador original.

**Milena Quincke:** investigación, redacción – borrador original.

**Bruna Reherrmann:** investigación, redacción – borrador original.

**Macarena Ribeiro:** investigación, redacción – borrador original.

**Milena Zucca:** investigación, redacción – borrador original.

**Florencia Gentini:** investigación, redacción – borrador original.

**Belén Insagaray:** investigación, redacción – borrador original.

**Javier D'Angelo:** investigación.

**Lucía Rivero:** investigación.

**Mauricio Cuello:** análisis formal, validación, redacción – revisión y edición.

**Federico García:** conceptualización, curación de datos, validación, análisis formal, redacción – revisión y edición.

**Nota de referencia autoral**

**Dahiana Amarillo:** Oncóloga Clínica. Asistente Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Policlínica de toxicidades de la Inmunoterapia. Oncóloga Médica Uruguaya.

**Mathías Jeldres:** Oncólogo Clínico. Ex Asistente Servicio de Oncología. Clínica Hospital de Clínicas. Policlínica de toxicidades de la Inmunoterapia. Oncólogo Círculo Católico.

**Clara Rodríguez:** Oncóloga Clínica. Profesor Adjunta Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas.

**Sofía Acuña:** Bachiller. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

**Belén Ayala:** Bachiller. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

**Florencia Rivero:** Bachiller. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

**Esteban Roca:** Bachiller. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

**Felipe Sellanes:** Bachiller. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

**Sofía Collares:** Bachiller. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

**Paula Ghiringhelli:** Bachiller. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

**Milena Quincke:** Bachiller. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

**Bruna Reherrmann:** Bachiller. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

**Macarena Ribeiro:** Bachiller. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

**Milena Zucca:** Bachiller. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

**Florencia Gentini:** Residente Oncología Médica.

**Belén Insagaray:** Residente Oncología Médica. Asistente Departamento Básico de Medicina.

**Javier D'Angelo:** Residente Oncología Médica.

**Lucía Rivero:** Residente Oncología Médica.

**Mauricio Cuello:** Oncólogo clínico. Profesor Agregado Servicio de Oncología Clínica Hospital de Clínicas. Director académico Hospital de Clínicas. Facultad Medicina. Universidad de la República.

**Federico García:** Internista. Sub-director INCA - ASSE. Jefe policlínica de toxicidades de la Inmunoterapia Hospital de Clínicas. Facultad Medicina. Universidad de la República.

**Nota de disponibilidad de datos**

Los autores declaran que el conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio están disponibles en: <https://drive.google.com/drive/folders/1UYPRJgaOdSi0cn8d0F2AGK7HmUcOlhQv>

**Nota del editor**

El editor responsable por la publicación del presente artículo es la **Dra. Mercedes Perendones**.