



Seguridad de las terapias para el tratamiento del melanoma metastásico *BRAF* mutado



7 años desde la resolución de financiación
de Tafinlar® + Mekinist® en España.

Índice

○

1

Introducción	5
---------------------	---

2

Terapias dirigidas	6
Eventos adversos dermatológicos	8
Eventos adversos gastrointestinales	12
Eventos adversos con afectación sistémica y eventos hematológicos	14
Eventos adversos reumatológicos	18
Eventos adversos cardiovasculares	20
Eventos adversos oftalmológicos	24
Eventos adversos pulmonares	26
Eventos adversos renales	28
Eventos adversos neurológicos	30

3

Inmunoterapia	32
Eventos adversos dermatológicos	34
Eventos adversos gastrointestinales	36
Eventos adversos hematológicos	38
Eventos adversos reumatológicos	40
Eventos adversos cardiovasculares	42
Eventos adversos oftalmológicos	44
Eventos adversos pulmonares	46
Eventos adversos renales	48
Eventos adversos neurológicos	50
Eventos adversos endocrinos y reacciones infusionales	52

4

Conclusiones	56
---------------------	----

5

Abreviaturas	58
---------------------	----

6

Referencias	59
--------------------	----



Pablo Cerezuela Fuentes

Doctor especialista en **Oncología Médica** del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, experto en el **cáncer de piel**, particularmente en el **melanoma**.
Enamorado de su tierra, Cartagena, el mar y su familia.

Miembro de la **Junta Directiva del Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (GEM)** desde su creación. Actualmente, participa en más de 20 proyectos de investigación tanto clínica como básica.

Investigador responsable de ensayos clínicos en el **Grupo de Oncología Clínica y Traslacional del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Pascual Parrilla**.



Introducción

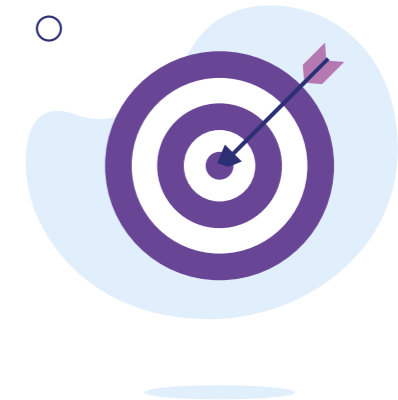
En los últimos años, el tratamiento médico del melanoma se ha visto modificado por fármacos como los **inhibidores de puntos de control inmunitario (IPCI)** y la **inhibición de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK)** a través de los **inhibidores de BRAF y MEK (iBRAF e iMEK)**.

La selección del tratamiento para los pacientes con melanoma metastásico *BRAF* mutado, siempre y cuando no exista una limitación por la participación del paciente en un ensayo clínico o la presencia de alguna patología o condición previa, se divide entre el **uso de terapia dirigida y el uso de inmunoterapia**.

Para seleccionar el tratamiento más adecuado, se debe tener en cuenta el **perfil de toxicidad** de cada opción, así como también el de cada posible combinación para la terapia dirigida.

Podemos decir que las grandes diferencias en cuanto a toxicidad entre la terapia dirigida y la inmunoterapia son su duración en el tiempo, su gravedad, su predictibilidad y su reversibilidad, siendo la toxicidad relacionada con la terapia dirigida habitualmente:¹⁻³

- **Limitada en el tiempo:** tiende a desaparecer al suprimir el agente causal
- **Manejable:** en general, la toxicidad se controla con medidas de soporte y la disminución de dosis, la suspensión o el uso de dosis bajas o moderadas de corticoides
- **Predecible:** conocida y caracterizada en el tiempo, siendo infrecuente la presencia de toxicidades graves e inesperadas



Aproximadamente el 50 % de los melanomas cutáneos presentan una **mutación del gen BRAF**, principalmente en el codón 600, asociada a una activación constitutiva de la actividad de la serina/treonina quinasa con la correspondiente transducción de señales en la vía MAPK. La identificación de esta mutación condujo al desarrollo de **iBRAF altamente selectivos** como **vemurafenib** o **dabrafenib**.⁴

Debido a la activación paradójica de la vía MAPK, la **combinación sinérgica de un iBRAF y un iMEK** ha superado parcialmente ciertas limitaciones, como el desarrollo de resistencia secundaria al tratamiento a los 6 - 8 meses del inicio y el desarrollo de toxicidades de grado 3 - 4. Es por ello que, junto con la inmunoterapia, los iBRAF e iMEK⁵⁻¹⁰ se han convertido actualmente en el **tratamiento de elección en el melanoma metastásico o localmente avanzado e irresecable con mutación BRAF**.⁴

Diversos ensayos comparan ciertas combinaciones de iBRAF e iMEK frente a iBRAF solo, evidenciando un **beneficio en términos de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP)** para la terapia combinada.¹¹⁻¹⁵ A pesar de que los perfiles de seguridad fueron distintos y únicos para cada combinación, todas se caracterizaron por presentar una **incidencia reducida de toxicidad cutánea**,

incluso en los cánceres de piel, debido al efecto protector del iMEK.¹¹⁻¹⁵

No hay que olvidar que las comparaciones entre estudios tienen una validez limitada. Esto se debe principalmente a que las frecuencias de los efectos secundarios documentados dependen tanto del diseño del estudio como de la definición, los tiempos de monitorización, los métodos para evaluar los parámetros de seguridad, el momento en que finaliza el estudio o el tiempo de seguimiento del mismo, entre otros factores. Sin embargo, dado que no existen ensayos directos que comparen las tres posibles combinaciones (**dabrafenib con trametinib [D+T]**, **vemurafenib con cobimetinib [V+C]** y **encorafenib con binimetinib [E+B]**), actualmente la comparación indirecta de cualquiera de estos con vemurafenib es la mejor aproximación.¹³⁻¹⁵

Así mismo, deben considerarse otros sesgos de publicación para aquellos casos y series de casos que describen efectos secundarios raros o muy raros, debido a la dificultad para publicar acerca de una combinación aprobada recientemente.

En cuanto a la toxicidad, en estos últimos años se han publicado tres artículos que realizan comparaciones indirectas de las tres combinaciones.^{4,15,16}

Los **eventos adversos (EA)** de los iBRAF e iMEK pueden clasificarse como **de clase y específicos**. De la misma forma, cada combinación tiene un **perfil de toxicidad propio**.^{4,15,16}

De hecho, los efectos secundarios específicos de cada combinación de iBRAF e iMEK incluyen:¹⁶

- **Fotosensibilidad** para V+C, atribuida a vemurafenib
- **Fiebre** para D+T, atribuida a dabrafenib
- **Parálisis de Bell transitoria** para E+B, asociada a encorafenib

El análisis de Meirson *et al.*¹⁶ es el único con datos de pacientes de vida real realizado a partir de la base de datos FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*).

En este **estudio poscomercialización de farmacovigilancia a gran escala**, se evaluaron los eventos adversos graves (EAG) comunicados en esta base de datos. Con la intención de disminuir el impacto de posibles sesgos, se realizó un análisis de la desproporcionalidad de EAG para evaluar si existen diferencias entre las tasas de EAG notificadas respecto a las esperadas.¹⁶

Una tasa de notificación de EAG desproporcionada podría identificar riesgos potenciales asociados a un tratamiento en particular. Esta tasa se evalúa con la *reporting odds ratio* (ROR) o probabilidad de que un EAG se comunique frente a que no se haga.

También se puede evaluar con el *odds ratio* (OR), comparando el OR de un EAG con el de una combinación, respecto a la OR del mismo EAG con las otras dos combinaciones. En este análisis se consideró significativo un ROR >1 o un valor de $p < 0,005$. Con esta metodología se observó que los ROR de los EAG dermatológicos aumentan con V+C; los endocrinos, renales, gastrointestinales y neurológicos con E+B y V+C; los vasculares con E+B; y los generales (fiebre y aumento de la proteína C reactiva [PCR]) con D+T.¹⁶



Eventos adversos dermatológicos

Los EA cutáneos más frecuentes son el *rash*, el prurito, la xerosis, la fotosensibilidad, la proliferación queratinocítica, el síndrome mano-pie y la *paniculitis*;¹⁵ aunque su frecuencia disminuye con el uso de la combinación respecto a la monoterapia.¹⁷

Prevalencia

El *rash* es una denominación que engloba diversas entidades: **exantema maculopapular**, **exantema papulopustular** y **eccema**, entre otros. Por este motivo es importante contar con una adecuada descripción para su mejor caracterización. Suele localizarse en el tronco y la raíz de algunos miembros y, a veces, se acompaña de prurito.¹⁵ La **prevalencia del *rash*** fue del 41 %, 24 % y 14 % de los pacientes para V+C, D+T y E+B, respectivamente.¹⁵ La **xerosis cutánea** y el **prurito** (este a veces como consecuencia de la primera) ocurren regularmente en las tres combinaciones con una frecuencia del **10 % al 20 %**.¹⁵ Las reacciones de **fotosensibilidad** se presentan en un 34 % (V+C), 4,3 % (D+T) y 4,2 % (E+B) de los pacientes.¹⁵

Se han descrito **proliferaciones queratinocíticas** que incluyen queratosis *pilaris*, queratosis actínica, carcinoma de células escamosas (CCE), queratoacantoma (KA), papiloma cutáneo e incluso nuevos melanomas, con una **prevalencia de hasta el 7 %** en los pacientes tratados con **iBRAF e iMEK**.¹⁵ Esta manifestación se debe a la sobreactivación paradójica de la vía MAPK que ocurre en las células *BRAF* nativas y ha sido descrita en todos los estudios realizados en pacientes tratados con iBRAF en monoterapia.¹⁸ Su **incidencia disminuye con la asociación** de iBRAF e iMEK. En los estudios COBRIM (V+C), COMBI-v (D+T) y COLUMBUS (E+B), se describe la presencia de CCE en un 4,4 %, 1,4 % y 3,6 % de los pacientes, respectivamente; la presencia de

queratoacantoma en un 1,6 %, 0,6 % y 2,1 %, respectivamente; y de carcinomas basocelulares en un 6,1 %, 0,9 % y 1,6 %, respectivamente.¹⁵ Dentro de las dos variantes clínicas del **síndrome mano-pie** se encuentran la eritrodisestesia palmoplantar (EPP) y la hiperqueratosis palmoplantar (HPP). La incidencia de esta manifestación se presenta en un 10 % de los pacientes tratados con V+C (HPP grados 1 - 2), en un 4 % de los tratados con D+T (en este caso, se incluyen la HPP y la queratodermia palmoplantar) y en un 7 % de los tratados con E+B (grados 1 - 2).¹⁹

La **paniculitis** consiste en el desarrollo de nódulos subcutáneos eritematosos y dolorosos, de predominio en extremidades y glúteos, que pueden cursar con o sin fiebre, artralgias o tumefacción articular. Se han descrito en los pacientes tratados con la combinación de iBRAF e iMEK con una frecuencia no comunicada.²⁰



Ocasionalmente se han comunicado **eventos dermatológicos graves e incluso potencialmente mortales** como el **Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)**, la **necrólisis epidérmica tóxica (NET)** y la **reacción de sensibilidad a medicamentos, con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)**.¹⁵ Asociados al uso de vemurafenib²¹, se han descrito casos de cambio a dabrafenib con éxito a la hora de mantener el tratamiento.²²

Manejo

Los efectos secundarios cutáneos pueden tratarse adecuadamente **sin necesidad de reducir o interrumpir el tratamiento.**

Generalmente, el manejo del **rash** en su forma leve es sintomático, con **antihistamínicos orales, corticoides tópicos y emolientes.** En reacciones más graves se debe considerar tanto la interrupción del tratamiento como el uso de corticoides por vía sistémica o el asesoramiento de un dermatólogo.²³

Para disminuir la incidencia del **exantema**, la **xerosis cutánea** y el **prurito**, es importante mantener una correcta **hidratación** de la piel (uso de jabón de aceite mineral y emolientes). La mayoría de estos eventos **se controlan con humectantes** que contengan urea o glicerina, o con la aplicación tópica de **glucocorticoides.** Para el prurito pueden utilizarse antihistamínicos y lociones de calamina.²³

Sin embargo, los **casos graves** de exantema requieren **corticoides sistémicos**, además de la **interrupción temporal o permanente del fármaco.**¹⁵

La medida ideal para las **reacciones de fotosensibilidad** es la **prevención**, por lo que es necesario informar adecuadamente al paciente. Además, es importante **evitar la exposición solar** mediante el uso de medidas físicas (ropa, gafas de sol, etc.) y la aplicación de un factor de protección solar alto, eficaz contra la radiación ultravioleta A y B. En algunos casos, además pueden utilizarse **corticoides tópicos.**¹⁵



Tanto la **queratosis pilaris** como el **síndrome mano-pie** pueden tratarse con **cremas que contengan urea o ácido salicílico** y, en casos de inflamación, con **corticoides tópicos.** Deben evitarse la presión y la fricción en las zonas afectadas por el síndrome mano-pie (calzado ancho y cómodo, almohadillas, etc.).¹⁵

La **paniculitis** responde adecuadamente a los antiinflamatorios no esteroideos (**AINE**), a los **corticoides tópicos** y a la **compresión local**, siendo infrecuente tener que recurrir a corticoides sistémicos y a la interrupción temporal del tratamiento.¹⁵

Para las **proliferaciones queratinocíticas**, donde se incluyen los KA, el CCE y nuevos melanomas primarios, se requiere la **extirpación quirúrgica.** Estos casos no precisan una reducción de la dosis en la posterior reanudación del tratamiento.¹⁵



En los casos de **reacciones cutáneas graves** (como el SSJ, NET o DRESS), se debe **suspender permanentemente el tratamiento e iniciar corticoterapia** (metilprednisolona 2 mg/kg i.v. o equivalente), disminuyendo progresivamente la dosis en función de la evolución.²⁴ Estos casos son excepcionales, pero requieren la suspensión inmediata de la medicación y el soporte hospitalario, incluso en unidades de cuidados intensivos.^{25,26}

Eventos adversos gastrointestinales

Las toxicidades gastrointestinales suelen ser frecuentes con la terapia de combinación e incluyen la diarrea, las náuseas, los vómitos y las alteraciones hepáticas, entre otras.

Prevalencia

La incidencia de la **diarrea** es **mayor con la combinación** de iBRAF+iMEK **que con iBRAF en monoterapia**, reportándose en un 61 %, 34 % y 36 % de los pacientes (V+C, D+T, E+B), respectivamente.¹⁵ Se ha detectado un mecanismo de aumento de la secreción de cloruro en el tubo digestivo que genera una diarrea secretora.¹⁵

La presencia de **náuseas y vómitos** ocurre en un 42,5 - 25,5 % (V+C), 36 - 30,6 % (D+T) y 41,1 - 29,7 % (E+B) de los pacientes.¹⁵

Las **alteraciones hepáticas** de cualquier grado ocurren con una frecuencia aproximada del 20 - 25 % para la combinación V+C, y del 10 - 15 % para D+T y E+B.¹⁵



La **toxicidad hepática grave** es un evento **poco frecuente**.¹⁵ Tras un evento de toxicidad hepática grave por vemurafenib, se utilizó la combinación de D+T, consiguiendo una buena tolerabilidad.^{12,27}

Manejo

El manejo de la **diarrea** incluye la **rehidratación** y, en ocasiones, **el uso de antidiarreicos** como la loperamida. En los **casos de grado 3**, se debe suspender el tratamiento hasta su resolución y aportar sueros y electrolitos a fin de evitar complicaciones como la deshidratación, la hipotensión o la insuficiencia renal (IR). La **suspensión temporal** del tratamiento, junto con las medidas de soporte, resuelven habitualmente el cuadro en unos días.¹⁵

Las **náuseas y los vómitos** suelen manejarse de manera adecuada con el uso de **metoclopramida**, siendo poco habitual el requerimiento de corticoides u otros antieméticos como los antagonistas del receptor 5 HT-3 de la serotonina.²⁸



En caso de **alteración hepática** con elevaciones de **grado 2**, se recomienda mantener una **vigilancia estrecha** y continuar el tratamiento. En caso de una alteración de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o γ -glutamiltanspeptidasa (GGT) de grado 3, el tratamiento debe **suspenderse temporalmente**. Se recomienda valorar la suspensión previa si también aumenta la bilirrubina. La **toxicidad hepática grave** requiere la **inmediata suspensión del tratamiento**, lo que suele conducir a la recuperación de los valores normales.¹⁵

Eventos adversos con afectación sistémica y eventos hematológicos

La afectación sistémica y los eventos hematológicos pueden manifestarse principalmente como fiebre, fatiga, edema y anemia, y son muy frecuentes con la terapia combinada.

Prevalencia

La **fiebre** es uno de los **principales síntomas** en el tratamiento con **D+T**, la cual se presenta en **más de la mitad de los pacientes**, aunque **solo en el 3 %** lo hace con un **grado 3** (COMBI-i).²⁹ La fiebre aparece principalmente en las primeras 4 semanas de tratamiento. El tratamiento con E+B y V+C puede inducir también fiebre en un 18,2 % y 28,7 % de los pacientes.

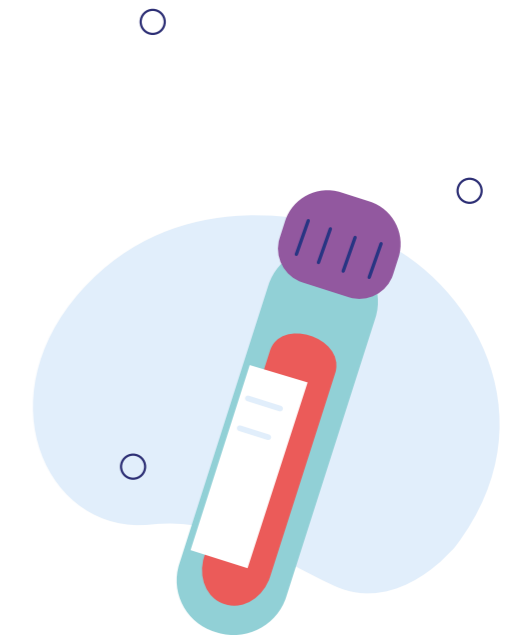
La **fatiga** puede estar acompañada de fiebre o desarrollarse de forma independiente, con frecuencias similares en las tres combinaciones (28 - 37 %).

El **edema periférico** es un efecto secundario típico de los iMEK, de predominio en extremidades, siendo especialmente frecuente el edema facial en los párpados. La frecuencia del edema de cualquier grado es del 13,8 % para V+C, del 13,7 % para D+T y del 1,6 % para E+B. Un 0,3 % de los pacientes tratados con D+T puede alcanzar un grado 3 - 4, y en el resto de combinaciones el porcentaje es del 0 %.¹⁵

La **anemia** es el **EA hematológico más frecuente**. Su prevalencia es de un 15,8 % para los pacientes tratados con V+C, de un 15,1 % con E+B y de un 7,4 % para aquellos tratados con D+T. La anemia de grado 3 se desarrolla en un 1,6 %, 2 % y 4,3 % (V+C, D+T y E+B), respectivamente.¹⁵

También se describen otros eventos hematológicos como la **neutropenia**, que suele presentar un inicio tardío (hasta 2 meses después del comienzo del tratamiento). Su prevalencia es del 1,2 % en pacientes tratados con V+C, del 9,1 % con D+T y del 4 % con E+B.

La **trombocitopenia, la linfopenia y la eosinofilia** ocurren en menos del 5 % de los pacientes y no suelen ser graves.¹⁵



Manejo

El adecuado manejo de la **fiebre** en pacientes que reciben la **combinación D+T** es de especial importancia, pues de ella puede depender la continuidad del tratamiento. El estudio COMBI-APlus^{30,31} evalúa un **algoritmo de tratamiento de la pirexia** adaptado a pacientes con melanoma estadio III tratados en adyuvancia con D+T; algoritmo que posteriormente se implementó en el estudio COMBI-i²⁹ en el contexto metastásico. Con dicho algoritmo de manejo, **ambos fármacos se interrumpen rápidamente al inicio de la pirexia** (temperatura ≥ 38 °C) y, en caso de sospecha de pirexia recurrente, el tratamiento puede interrumpirse incluso con los pródromos de esta (escalofríos, sudores nocturnos o síntomas similares a los de la gripe, sin necesidad de alcanzar temperaturas ≥ 38 °C).

El tratamiento se reinicia al mismo nivel de dosis una vez los pacientes se encuentran **asintomáticos durante al menos 24 horas**. Con esta **estrategia de manejo de la pirexia** se redujeron los casos de grado 3 - 4, la hospitalización relacionada con la fiebre y la interrupción del tratamiento adyuvante con D+T. **Esta interrupción temporal** (de 2 a 7 días aproximadamente) de ambos fármacos es mucho más eficaz que la reducción habitual de dosis.

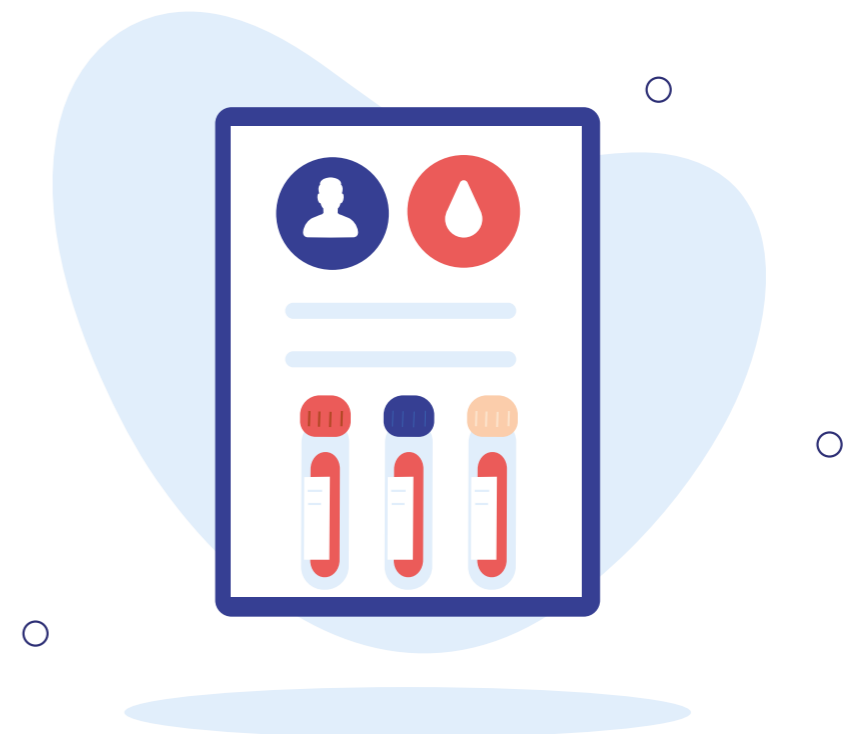
Ocasionalmente puede ser útil el uso de antitérmicos, la hidratación adecuada o incluso el inicio de corticoides a dosis bajas (5 - 10 mg de prednisona al día), con la intención de suspender el tratamiento lo antes posible.^{30,31}

La **fatiga** es un síntoma de difícil valoración y tratamiento. Las **medidas no farmacológicas**, como el ejercicio o la higiene del sueño, pueden ser de utilidad. Por otro lado, el tratamiento farmacológico puede contemplar el uso de corticoides o psicoestimulantes, como el metilfenidato.³²

En casos de **edemas** leves y tras la exclusión de otras causas, como hipoalbuminemia o alteración de la función renal, es adecuado el **tratamiento sintomático** con terapia de compresión y elevación de la zona afectada durante el sueño.¹⁵

Para el manejo de la **anemia** se debe realizar un estudio dirigido para evaluar la reposición de los **déficits detectados** (hierro, ácido fólico, etc.), el **soporte transfusional** según la gravedad, la situación del paciente y los síntomas asociados. La suspensión del tratamiento se contempla si la gravedad es 3 (< 8 g/dl), pudiendo reiniciarlo con reducción de la dosis tras la recuperación de la normalidad.³³

La **trombocitopenia** de grado 3 ($< 50.000/\text{mm}^3$) implica la **suspensión temporal del tratamiento** hasta la recuperación y la valoración de su reinicio a dosis reducidas. Tanto la **linfopenia** como la **eosinofilia** no requieren un manejo especial, salvo la valoración del requerimiento de tratamiento profiláctico de infecciones oportunistas en los casos de linfopenias marcadas y prolongadas.³³



Eventos adversos reumatológicos

Los principales EA reumatológicos y musculoesqueléticos son la artralgia, la artritis y la mialgia, y con una menor frecuencia se describen casos de vasculitis.

Prevalencia

El principal evento adverso musculoesquelético es la **artralgia**. Tanto la artralgia como la **artritis** son muy **frecuentes en la monoterapia con iBRAF**, pero su **incidencia se reduce con el uso de la combinación iBRAF+iMEK**. Aunque la artralgia de grado 1 - 2 sigue siendo un EA muy común, los eventos de grado ≥ 3 ocurren con una frecuencia de solo el 0,5 - 2 %.¹⁵

La **mialgia** también es un EA **muy común** que se desarrolla en un **14 - 19 %** de los pacientes que reciben tratamiento combinado.

Dentro de las **vasculitis** se encuentran tanto la **afectación renal** (glomerulonefritis) como la **ocular** (vasculitis retiniana), aunque solo se han descrito reportes de casos aislados para estos eventos con el uso del tratamiento de combinación.¹⁵

Manejo

El tratamiento de los síntomas leves de **artralgia, artritis o mialgia** incluye la **reducción o retirada** del iBRAF y el uso de **AINE** o **corticoides a dosis bajas** para controlar los síntomas.¹⁵

El tratamiento de la **vasculitis** depende de la gravedad de su presentación. En las **formas graves**, se requiere la **suspensión definitiva del tratamiento** y el uso de **corticoides a dosis altas**.¹⁵

El apoyo de Reumatología es especialmente importante en los casos que presentan una mala respuesta a las medidas previas. En estos casos se debe **valorar el uso de inmunosupresores** como metotrexato o leflunomida (el uso de este último podría prevenir el crecimiento del melanoma en combinación con iMEK).³⁴



Eventos adversos cardiovasculares

Los EA cardiovasculares asociados al tratamiento son la prolongación del intervalo QT, la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la hipertensión arterial (HTA) y el tromboembolismo pulmonar (TEP).³⁵

El tratamiento combinado de un iBRAF con un iMEK se asoció a un mayor riesgo de EA cardiovasculares en comparación con el uso de iBRAF en monoterapia. De la misma forma, el uso del tratamiento combinado iBRAF con iMEK también se asoció a un mayor riesgo de TEP (riesgo relativo 4,36).^{35,36}

Prevalencia

La **prolongación del intervalo QT** se asocia principalmente, pero no exclusivamente, al **tratamiento con iBRAF**. Este EA es dosis dependiente y aparece en grado ≥ 3 en el 1 % de los pacientes tratados con V+C.¹⁴

Aunque otros iBRAF no parecen prolongar el intervalo QT, otros factores como los trastornos electrolíticos, el síndrome de QT largo o ciertas interacciones medicamentosas pueden potenciar este EA.¹⁵

El grado de disfunción del ventrículo izquierdo puede variar **desde cambios asintomáticos hasta la insuficiencia cardíaca (IC) grave**. La frecuencia de la disminución de la FEVI de grado ≥ 3 (es decir, $< 40\%$ o una disminución $> 20\%$ desde el inicio) es del 2 %, 4 % y 1 % con V+C, D+T y E+B, respectivamente.¹⁵ Aparece entre los meses 1 y 13 del inicio del tratamiento combinado y se resuelve en la mayoría de los casos.¹⁵

La **HTA** suele producirse, aunque no de manera exclusiva, por iBRAF, y su incidencia es del 16 %, 29 % y 11 % con las combinaciones V+C, D+T y E+B, respectivamente.¹⁵



Diversos estudios han evaluado la **toxicidad cardiovascular poco frecuente**,³⁶ destacando por importancia el tromboembolismo venoso (TEV) asociado a la combinación de iBRAF e iMEK.

En los ensayos pivotaes, el embolismo pulmonar de cualquier grado se ha descrito en el 2 % de los pacientes tratados con D+T, en el 0,8 % de los tratados con V+C y en el 4,7 % de los tratados con E+B.¹²⁻¹⁵



Manejo

Para una adecuada aproximación al manejo de los EA cardiovasculares hay que considerar los **factores predisponentes**, como la cardiotoxicidad subclínica mediada por inmunoterapia o el daño inducido por radioterapia, ya **que podrían aumentar el riesgo** de sufrirla. También se deben considerar los antecedentes de HTA, una edad >65 años y un IMC >30 kg/m². La mayoría de los EA cardíacos pueden manejarse adecuadamente y son reversibles.³⁷

Previo al inicio del tratamiento, se recomienda la determinación de la FEVI, así como de los valores de troponina, creatina-fosfoquinasa (CK) y péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), adaptando controles adicionales en función de los factores de riesgo y la clínica del paciente.¹⁵

Ante la **prolongación del intervalo QT** deben **corregirse los desequilibrios electrolíticos** que sucedan, por ejemplo, debido a episodios de diarrea, y deben **evitarse otros fármacos** que prolonguen el intervalo QT.^{15,38} Se recomienda realizar un electrocardiograma antes del inicio

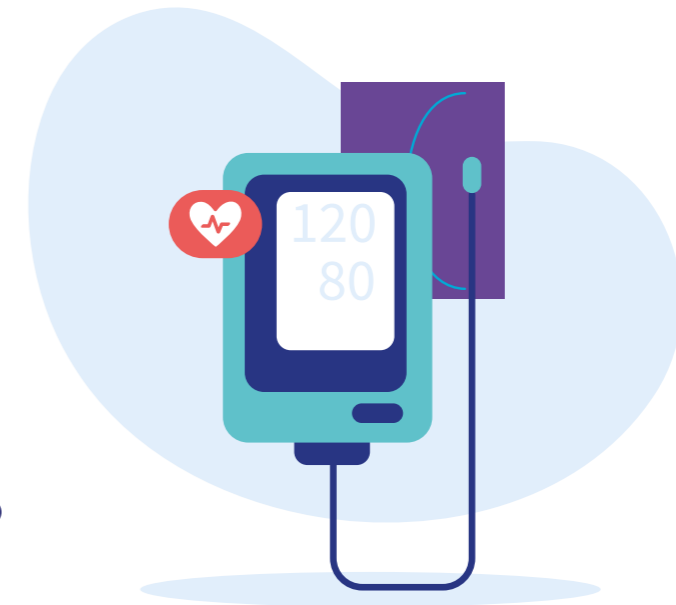
del tratamiento, mensualmente los primeros 3 meses y, posteriormente, cada 3 - 4 meses. El tratamiento debe interrumpirse en caso de presentar un valor de QT corregido >500 ms o un aumento mayor de 60 ms respecto al valor previo al tratamiento.¹⁵

Se recomienda **interrumpir temporalmente** el tratamiento en caso de una **reducción de la FEVI >10 %**, reanudándolo posteriormente con una disminución de un nivel de dosis. En caso de una **caída >20 %**, se requiere una **suspensión definitiva**.

Se aconseja el **seguimiento conjunto con el equipo de Cardiología** para valorar la asociación de beta-bloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).¹⁵

La **HTA** suele responder adecuadamente al tratamiento recomendado por las guías clínicas, sin necesidad de modificar o interrumpir el uso del fármaco.¹⁵

El manejo del **TEV** se basa en la retirada de los fármacos, la corrección de los factores predisponentes, el uso de heparina y, en los casos necesarios, el soporte hemodinámico.³⁹⁻⁴¹



Eventos adversos oftalmológicos

Los eventos oftalmológicos comprenden un variado grupo de condiciones, tales como el desprendimiento neuroretiniano seroso (DNS), la inflamación ocular y la oclusión de la vena retiniana (OVR).

Prevalencia

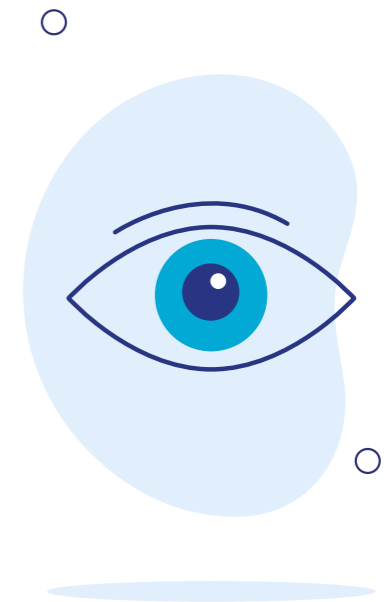
El **DNS** abarca un conjunto de acontecimientos como la retinopatía serosa, la coriorretinopatía, el edema macular o el desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, y **se asocia al tratamiento de combinación**. A menudo es asintomático, pudiendo generar visión borrosa, disminución de la agudeza visual, discromatopsia y fotofobia. Puede aparecer a las horas, los días o semanas del inicio del tratamiento con iBRAf e iMEK y se asocia principalmente a iMEK. **Su frecuencia varía**, pues el diagnóstico depende del momento y de los exámenes oftalmológicos utilizados, con una incidencia del 13 % al 8 % de los pacientes con V+C y E+B respectivamente, en aquellos ensayos clínicos donde se incluyeron exámenes regulares mediante tomografía de coherencia óptica (OCT).¹⁵ No obstante, la suma de la prevalencia de eventos oculares (incluyendo visión borrosa, coriorretinopatía y desprendimiento de retina) es del 33 %, 5,4 % y 26 % para V+C, D+T y E+B, respectivamente.¹⁵

La **inflamación ocular**, que comprende la uveítis y la conjuntivitis, rara vez es inducida por el tratamiento y se asocia al uso de iBRAf. La **OVR** presenta una incidencia similar a la de los pacientes no tratados con la combinación, no estando establecidas ni su relación ni sus consecuencias terapéuticas.¹⁵ En los datos publicados de ensayos clínicos en fase I, II y III de iMEK se ha denotado una prevalencia general del 0,5%.⁴²

Manejo

En los casos de **DNS**, la afectación suele ser **transitoria** y a menudo no precisa tratamiento, sino únicamente un control evolutivo; aunque **en casos graves** puede ser necesaria la interrupción de la dosis o la reducción del iMEK.¹⁵

La **inflamación ocular** suele controlarse con **corticoides tópicos**, salvo en casos graves, donde podría ser necesaria la interrupción o disminución de la dosis de iBRAf. Ante una **OVR**, se precisa la **suspensión** del iMEK.¹⁵



Eventos adversos pulmonares

La toxicidad pulmonar es un evento infrecuente y, en la mayoría de los casos, el principal evento pulmonar es la neumonitis.

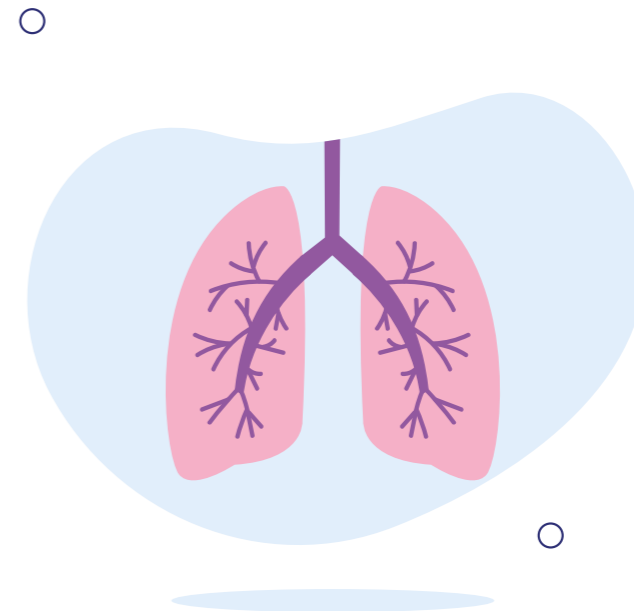
Prevalencia

Los eventos de grado 3 - 4 de **enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis** asociados inicialmente a IMEK ocurrieron **hasta en el 2 %** de los casos con la combinación. En algunos casos, su presentación clínica mostraba una disociación clínico-radiológica.¹⁵

Manejo

La presencia de **enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis** obliga a **descartar** inicialmente una **infección pulmonar**.

A menudo la **suspensión del tratamiento** es suficiente para la recuperación del cuadro; si bien puede ser necesario el tratamiento con **altas dosis de corticoides** con una posterior disminución progresiva de estos. Una vez recuperado el cuadro, y según su severidad, se puede valorar **reintroducir los fármacos o cambiar de combinación**, con un seguimiento estrecho del paciente.¹⁵



Eventos adversos renales

Los EA renales incluyen principalmente la IR, pero también se describen las lesiones glomerulares y la vasculitis granulomatosa con glomerulonefritis como toxicidades graves e infrecuentes. Estas pueden estar acompañadas o no de síndrome nefrótico y se asocian principalmente al uso de iBRAF.⁴³

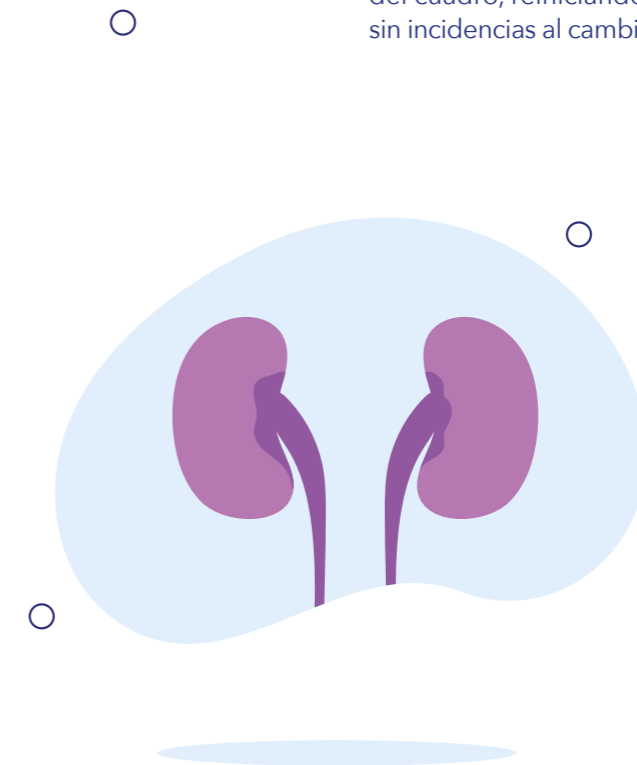
Prevalencia

La IR se asocia a la **terapia combinada** y se caracteriza por un aumento de la creatinina (Cr), generalmente por daño túbulo-intersticial, con un componente agudo y crónico. Su incidencia es del 2,8 % en los pacientes tratados con V+C, del 1,1 % en aquellos tratados con D+T y del 1,6 % en los tratados con E+B.¹⁵

Manejo

Las **alteraciones de la función renal** pueden obligar a **interrumpir temporalmente el tratamiento**, reiniciándolo posteriormente según la mejoría de la función renal con una reducción de dosis. El control de otros factores como la diarrea, la fiebre o la deshidratación ayuda a mantener una adecuada función renal.¹⁵

En los casos de **lesiones glomerulares** y de **vasculitis granulomatosa con glomerulonefritis**, la suspensión de la combinación ha permitido la reversión del cuadro, reiniciándose el tratamiento sin incidencias al cambiar de combinación.¹⁵



Eventos adversos neurológicos

Los eventos neurológicos son relativamente poco frecuentes y principalmente incluyen las neuropatías periféricas.

Prevalencia

Dentro de las neuropatías se describe un conjunto de posibles complicaciones que a menudo podrían pasar inadvertidas.

De hecho, el estudio COLUMBUS refleja una prevalencia de **hasta el 12 %**.⁴⁴

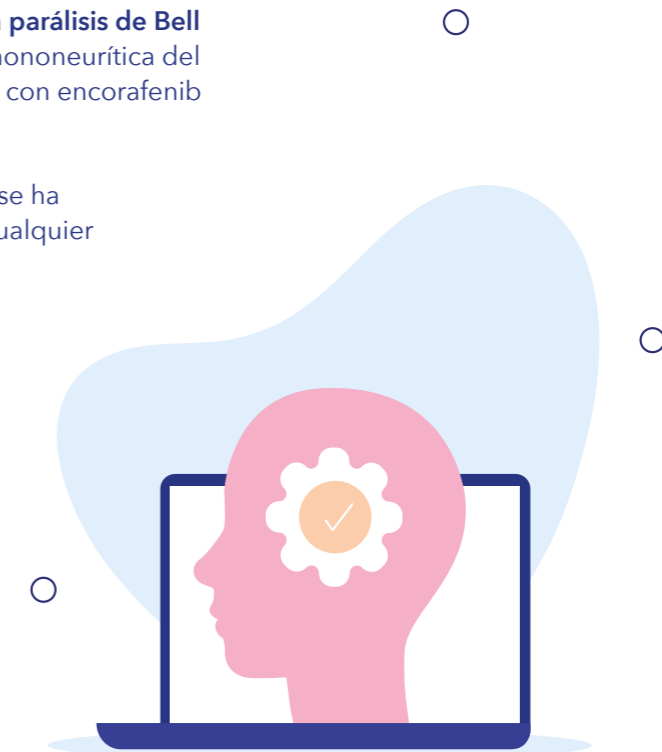
El estudio de Meirson *et al.*¹⁶ muestra que la combinación E+B se asoció a un notable índice de neuropatías periféricas, principalmente el **síndrome de Guillain-Barré (SGB)**, pero no se puede determinar la influencia que tiene sobre esta incidencia el tratamiento previo con IPCI. También se describe como un EA relativamente frecuente la **parálisis de Bell transitoria**, una variante mononeurítica del SGB que se ha producido con encorafenib en monoterapia.⁴⁵

La **toxicidad neurológica** se ha comunicado asociada a cualquier combinación.⁴⁶⁻⁵⁰

Manejo



Las **manifestaciones graves de toxicidad neurológica** pueden requerir soporte ventilatorio, el uso de corticoterapia y la suspensión del tratamiento, lo cual permite habitualmente la recuperación de los pacientes.⁴⁷



Se ha documentado que las células tumorales forman interfaces cercanas con la matriz extracelular, las células del estroma y, también, las células inmunitarias que normalmente se encuentran en el microambiente tumoral.

Dichas células **favorecen la inflamación crónica, mejoran la inmunomodulación** y, al mismo tiempo, **proporcionan un microambiente intratumoral proangiogénico** que facilita que las células tumorales escapen del reconocimiento y la posterior eliminación por parte de la inmunovigilancia del huésped.⁵¹

Los **IPCI** son anticuerpos diseñados para **bloquear las principales señales reguladoras que modulan las respuestas inmunológicas**, contrarrestando la supresión inmunitaria típica del microambiente tumoral y, por tanto, permitiendo que las células T reactivas a las células tumorales generen una respuesta anticancerígena efectiva.⁵²

Existen diversos ensayos que han evaluado los IPCI tanto en monoterapia como en combinación y que han dado lugar a su aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA). Estos se pueden dividir en dos grandes categorías o clases: aquellos que tienen como diana

el **receptor 1 de muerte celular programada (PD-1)**, entre los que se encuentran **pembrolizumab y nivolumab**,^{53,54} o el **ligando** de este (**PD-L1**), como **atezolizumab** (su indicación aún no está aprobada para el tratamiento del melanoma)⁵⁵, y aquellos que tienen como diana el **antígeno 4 de linfocito T citotóxico (CTLA-4)** en el contexto del eje CTLA-4-CD28, como **ipilimumab**.⁵⁶ Tanto **nivolumab como ipilimumab** están aprobados en monoterapia y como terapia combinada.⁵²

Recientemente, ha sido aprobada por la EMA la combinación de los IPCI nivolumab y relatlimab como nueva opción terapéutica para el melanoma no resecable o metastásico.⁵⁷ Relatlimab es un inhibidor del gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3). No obstante, no se revisarán los EA de esta inmunoterapia en la presente monografía debido a su reciente aprobación y a la consiguiente falta de información respecto a su seguridad.

Dado que los IPCI se emplean durante todo el curso de la enfermedad, desde estadios tempranos a más avanzados, los riesgos del tratamiento, incluyendo los potenciales EA a largo plazo, deberían evaluarse en base a los **objetivos de la terapia**.⁵²

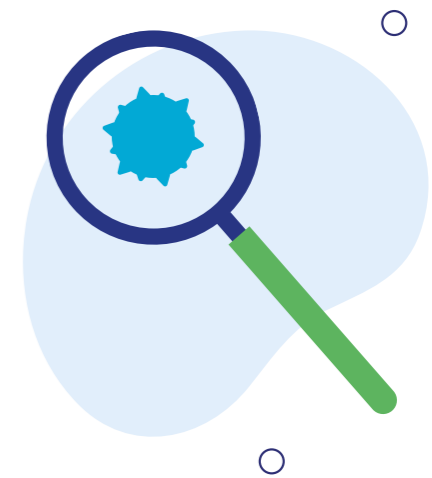
También es importante destacar su **particularidad en el manejo de los EA**, ya que suelen administrarse mensualmente por infusión, imposibilitando el manejo de muchos EA mediante la suspensión o reducción de la dosis; lo que implica en muchos casos la presencia inmediata del paciente en un centro médico.⁵⁸

Los EA relacionados con el mecanismo de acción inmunológico de la inmunoterapia se denominan comúnmente **EA inmunológicamente relacionados o inmunorrelacionados**. Se clasifican según la escala de gravedad de los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE),⁵⁹ que también permite comparar toxicidades entre ensayos clínicos.⁵²

Se han descrito EA inmunorrelacionados en los pacientes tratados con **inhibidores anti-PD-L1** con una **frecuencia del 74 %**, en aquellos tratados con **inhibidores anti-CTLA-4** con una **frecuencia del 89 %**, y en aquellos que han recibido la **combinación de IPCI** con una **frecuencia del 90 %**. Para los EA de grado ≥ 3 , las frecuencias son del 14 %, 34 % y 55 %, respectivamente.⁵²

Los perfiles de toxicidad fueron muy diferentes para estos tres tipos de tratamientos:⁶⁰

- Los **EA dermatológicos** fueron comunes tanto con inhibidores anti-CTLA-4 como con anti-PD-L1, pero fueron **más frecuentes en el grupo tratado con CTLA-4**
- Los **inhibidores anti-PD-L1** se asociaron más frecuentemente a **EA endocrinos** (glándula tiroides) y **pulmonares** (disnea y neumonitis)
- En cambio, los **inhibidores CTLA-4** se asociaron a mayores tasas de **hipofisitis y toxicidades gastrointestinales**



Eventos adversos dermatológicos

Los EA dermatológicos asociados a la inmunoterapia son frecuentes y se dan hasta en el 71,5 % de los pacientes tratados con IPCI.⁶¹ Entre estos EA se encuentran distintas presentaciones englobadas como *rash*, que incluyen exantema maculopapular, eccema o dermatitis atópica, erupción liquenoide, enfermedades ampollares, *rash* pruriginoso y acneiforme, así como también el vitiligo y algunas reacciones cutáneas graves.

Prevalencia

La prevalencia del *rash* en los pacientes tratados con pembrolizumab es del 17 %, ⁶² mientras que en los tratados con la combinación de ipilimumab y nivolumab (I+N) es del 30 % ⁶³.

Respecto al **prurito**, la prevalencia es del 20 % en los pacientes tratados con pembrolizumab en monoterapia, ⁶² y del 35 % en aquellos que fueron tratados con la combinación de I+N ⁶³.

En el caso del **vitiligo**, la prevalencia es menor en ambos grupos, siendo del 13 % para los pacientes tratados con pembrolizumab ⁶² y del 9 % para aquellos tratados con la combinación de I+N ⁶⁴.



Las toxicidades cutáneas graves (grado ≥ 3) se observan en **el 3 % de los pacientes** que reciben monoterapia. ⁶⁵ Ciertas manifestaciones como las dermatosis ampollosas y otros EAG cutáneos (SSJ, DRESS, entre otros) son menos frecuentes, pero potencialmente mortales. ⁶⁶

Manejo

Para los pacientes que presenten **prurito sin rash**, el tratamiento con **corticoides tópicos** y **antihistamínicos orales** puede ser suficiente. ⁵²

En los pacientes con **rash (grado <3)** deben realizarse estudios analíticos y una valoración de la **superficie corporal afectada** y de las características especiales que pueda presentar, como la presencia de ampollas o la afectación de las mucosas, entre otros. ⁵²

En los **cuadros más graves** (grado ≥ 3), la evaluación se debe realizar conjuntamente con Dermatología y puede ser necesaria una **biopsia cutánea**. ⁵² Si es así, o si se sospecha una erupción liquenoide, pénfigo, penfigoide o incluso cuadros más severos como SSJ o DRESS, entre otros, el tratamiento debe interrumpirse hasta la resolución del cuadro o la mejoría significativa de los síntomas. ⁵²

Ante la **falta de respuesta** al tratamiento con corticoides, se recomienda el uso de **rituximab** en los casos de pénfigo o penfigoide ampolloso, **dupilumab** en caso de eccema, **infliximab** para la erupción liquenoide y **omalizumab** para manejar la urticaria o el prurito. ⁵²

En los pacientes con antecedente de **rash de grado 3** por inmunoterapia, **el reinicio del tratamiento está contraindicado**. ⁵²

Eventos adversos gastrointestinales

Los EA gastrointestinales son otra de las complicaciones más frecuentes reportadas con el uso de IPCI, y los más destacados son la colitis y la hepatotoxicidad.

Prevalencia

La frecuencia de la **colitis** es de aproximadamente un 19 % con la monoterapia anti-PD-1 y de un 54 % con la combinación anti-CTLA-4 y anti-PD-1.⁶¹

Los casos de **hepatotoxicidad** reportados se presentan entre el 2 % y el 10 % de los pacientes tratados con monoterapia IPCI y entre el 25 % y el 30 % de los tratados con la combinación I+N. **Alrededor del 15 % presenta hepatotoxicidad de grado ≥ 3** , siendo necesaria la suspensión del tratamiento en estos casos.⁶⁵

Manejo

Las **náuseas y los vómitos** de grado ≥ 2 deben tratarse con **antieméticos** y, en caso de falta de respuesta en los 5 - 7 días posteriores al inicio, debe valorarse una esofagogastroduodenoscopia. En este caso no está recomendado el uso de corticoides.⁶⁷ Respecto al manejo de la **colitis**, cuando esta es de grado ≥ 2 se recomienda realizar **estudios complementarios**: determinación de la calprotectina fecal, descartar infecciones (parásitos, *Clostridium Difficile*, citomegalovirus [CMV]) y enfermedad celíaca. Para el manejo de la colitis debe iniciarse el tratamiento con **corticoides** con una dosis de prednisona de 1 mg/kg/día y, en los casos de grado 3 - 4, aumentarse la administración i.v. entre 1 - 2 mg/kg/día. Tras

4 semanas de la mejoría sintomática (grado ≤ 1), se debe realizar una **reducción gradual de la dosis de corticoides**.⁶⁸ Si la toxicidad es mayor (grado ≥ 3), el tratamiento debe **suspenderse temporalmente**, pudiendo reanudarse tras la mejoría a grado ≤ 1 con una dosis de prednisona < 10 mg/día.⁶⁹ En aquellas situaciones sin respuesta a la terapia con corticoides en 3 - 5 días, en las que los síntomas reaparecen al disminuir la dosis de estos o en las que se evidencia una presentación ulcerosa grave por colonoscopia, se recomienda el uso de infliximab (o de vedolizumab en los casos de refractariedad al primero) para reducir el riesgo de recurrencia de colitis. Antes de iniciar estos tratamientos, se recomienda descartar infecciones previas por el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la tuberculosis.⁷⁰

La **toxicidad hepática** debe tratarse con **corticoides**, y la dosis dependerá de la gravedad del cuadro. En los pacientes con toxicidad de grado 2 debe iniciarse prednisona a una dosis de 0,5 - 1 mg/kg/día (o equivalente), mientras que en los más graves (grado 3 - 4) debe iniciarse metilprednisolona a una dosis de 1 - 2 mg/kg/día (o equivalente). Debe disminuirse gradualmente durante 4 - 6 semanas tras revertir la toxicidad a grado ≤ 1 .⁷¹ Si esta no mejora (grado ≤ 1 a los 10 - 14 días del inicio de los corticoides) o si la toxicidad hepática reaparece tras su reducción gradual, se puede iniciar el tratamiento con micofenolato de mofetilo (1 - 2 g, 2 veces por día).⁷² Si tras 10 - 14 días de tratamiento no hay mejoría y no se alcanza un grado ≤ 1 , se recomienda realizar una biopsia hepática y descartar una posible infección por CMV.⁵²

Eventos adversos hematológicos

Las toxicidades hematológicas asociadas a IPCI no están bien descritas, ya que ocurren con poca frecuencia y son poco reconocidas.

Abarcan un conjunto de afecciones como la anemia hemolítica, la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) adquirida, la aplasia pura de células rojas (APCR), el síndrome urémico hemolítico (SHU), la anemia aplásica, la linfopenia, la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), la linfohistiocitosis hemafagocítica y la hemofilia A adquirida.

Prevalencia

Dentro de los EA hematológicos, los más frecuentes son la **anemia hemolítica** y la **PTI**.⁷³ La incidencia de la anemia y de la trombocitopenia asociadas a anti-PD-1 es del 9,8 % y 2,8 % para los casos leves, respectivamente, y del 5 % y 1,8 % para los grados ≥ 3 .⁷⁴



Manejo

La mayoría de las complicaciones hematológicas se manejan siguiendo las pautas habituales de los tratamientos que incluyen **corticoides**. En los casos de **PTI grave**, se recomienda el uso de inmunoglobulinas y rituximab.^{75,76}

En la **anemia aplásica** se deben usar terapias inmunosupresoras adicionales como la ciclosporina, además de los corticoides. También se puede considerar el uso de globulina antitímocítica.⁷⁷

Para los casos graves de **anemia hemolítica** que no responden a los corticoides, se deben añadir inmunoglobulinas.⁷⁸

Para los pacientes con **APCR** resistente a los corticoides, se utilizan terapias inmunosupresoras adicionales, como la ciclosporina o la globulina antitímocítica.⁷⁷

La **linfohistiocitosis hemofagocítica** es una condición de difícil manejo que requiere de consulta hematológica. El tratamiento estándar generalmente incluye corticoides e inmunosupresores, como etopósido o tocilizumab.^{79,80}

Eventos adversos reumatológicos

Los EA reumatológicos y musculoesqueléticos más habituales relacionados con la inmunoterapia son la artritis y artralgia, la mialgia y miositis, y el síndrome similar a la polimialgia o polimialgia reumática inducida por inmunoterapia.

Prevalencia

La **artritis** se caracteriza por presentar dolor e inflamación articular asociados a rigidez tras la inactividad o por la mañana. Los pacientes con **miositis** inducida por inmunoterapia pueden presentar dolor muscular y debilidad, y también pueden desarrollar un síndrome similar a la miastenia *gravis* o la miocarditis, especialmente grave si afecta a los músculos respiratorios o al miocardio.⁶⁵

El síndrome similar a la **polimialgia o polimialgia reumática inducida por inmunoterapia** se caracteriza por presentar dolor y rigidez en las extremidades, principalmente en los hombros y las caderas.⁶⁵

La **artralgia y la mialgia son comunes** en los pacientes que reciben IPCI (hasta el 40 % de los pacientes tratados en ensayos clínicos).⁶⁵ Y se ha reportado que la **miositis es más común con los agentes anti-PD-1/PD-L1** que con los anti-CTLA-4.⁸¹

También se han comunicado otros trastornos reumatológicos como **vasculitis y síndromes similares al lupus** en pacientes que recibieron IPCI.⁵⁸

*Infliximab, metotrexato, leflunomida, hidroxiquina, sulfasalazina o tocilizumab.

Manejo

Estos EA deben ser valorados conjuntamente con el Servicio de Reumatología, principalmente en casos de toxicidad de grado ≥ 2 . Tanto para la **artritis/artralgia** como para el **síndrome similar a la polimialgia/mialgia** está indicado el tratamiento con **prednisona** entre 10 - 20 mg/día para los síntomas de grado 2 y entre 40 - 60 mg/día para los de grado ≥ 3 .⁸²

Para los pacientes que requieren un **tratamiento a largo plazo o que no responden a los corticoides pueden valorarse otros fármacos***. La elección dependerá de las comorbilidades, del inicio del efecto y de la gravedad de los síntomas, que deben ser manejados por un reumatólogo.⁸³⁻⁸⁷ La **miositis** de grado 1 que se presenta con CK elevada y debilidad muscular debe tratarse como si fuera de grado 2. Se pueden ofrecer **corticoides orales**, así como **analgésia** con paracetamol o AINE.



En los pacientes con miositis de grado 3 se puede considerar la **hospitalización en caso de debilidad severa** y la administración de 1 - 2 mg/kg de metilprednisolona i.v. o dosis más altas en bolos, así como plasmaféresis o inmunoglobulina i.v.⁸⁸ Si los síntomas de miositis y los niveles de CK no mejoran o empeoran a las 4 - 6 semanas, se debe valorar el uso de metotrexato, azatioprina o micofenolato.⁵²

Eventos adversos cardiovasculares

Las toxicidades cardiovasculares de IPCI pueden incluir miocarditis, pericarditis, arritmias, deterioro de la función ventricular con IC, vasculitis y tromboembolismo venoso (TEV).

Prevalencia

Estos eventos asociados a la terapia con IPCI **son raros**, pero a menudo tienen consecuencias clínicas graves, con una **elevada mortalidad**, de hasta un 24 %, ⁸⁹ pudiendo presentarse los casos graves como *shock* cardiogénico o muerte súbita. ⁹⁰

Los EA cardiovasculares inmunorrelacionados **ocurren en el 0,1 % de los pacientes que reciben estas terapias**, siendo más frecuentes con la combinación (0,28 %) que con la monoterapia (0,06 %). ⁹¹

Las **vasculitis** reportadas asociadas al uso de la inmunoterapia son generalmente de grandes vasos y ocurren tanto a nivel del sistema nervioso central como del sistema nervioso periférico. ⁹²

Pequeñas series retrospectivas han encontrado una **incidencia elevada de TEV** en los pacientes tratados con inmunoterapia, que oscila entre el 8 - 30 %. ⁹³⁻⁹⁶ Respecto al **tromboembolismo arterial**, existen pocos datos disponibles sobre su incidencia en pacientes con melanoma. ^{95,96}

*Como elevación asintomática de troponina.

Manejo

En cualquier paciente que desarrolle nuevos síntomas cardíacos, ya sean arritmias, bloqueos cardíacos o alteraciones de las pruebas analíticas*, o que hayan recibido inmunoterapia en las últimas 12 semanas, se debe considerar un diagnóstico de **miocarditis inducida por inmunoterapia**. La sospecha de miocarditis inducida por IPCI debe ser motivo de **ingreso hospitalario y de evaluación por parte del Servicio de Cardiología**. ⁹⁷⁻⁹⁹

En caso de **tromboembolismo arterial** se debe excluir una vasculitis y, si no se detecta, valorar reiniciar el tratamiento con inmunoterapia. ⁵² Los pacientes que experimentan un **evento tromboembólico** o aquellos en riesgo **no deben recibir corticoides**, sino el tratamiento habitual para el tromboembolismo. ¹⁰⁰⁻¹⁰³ En las **vasculitis** se recomienda la suspensión, ya que la mayoría se resuelve posteriormente y tras la administración de corticoides. ⁹²



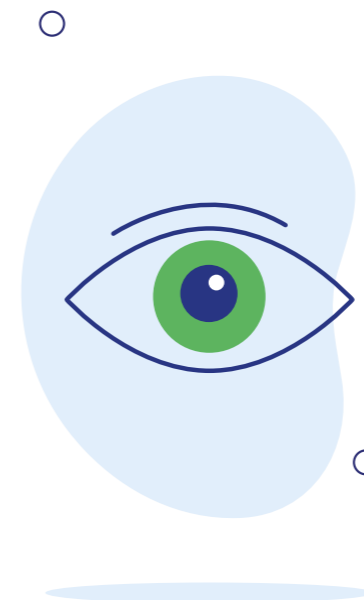
Los pacientes en los que se sospecha de miocarditis inducida por IPCI deben iniciar **corticoides a dosis altas** (1000 mg de metilprednisolona i.v. durante 3 - 5 días o hasta la normalización de los niveles de troponina) y un descenso progresivo a las 4 - 6 semanas. En estos casos debe valorarse la suspensión definitiva del tratamiento. ⁹⁷⁻⁹⁹ Si no hay respuesta a los corticoides en 24 horas, se debe valorar el uso de micofenolato, abatacept o alemtuzumab. ⁹⁷⁻⁹⁹

Eventos adversos oftalmológicos

Las toxicidades oculares relacionadas con la inmunoterapia incluyen principalmente la uveítis, la iritis y la epiescleritis.

Prevalencia

Estos EA se consideran **poco comunes**. La incidencia global de la **uveítis** con IPCI es de aproximadamente un 1 %, similar a la reportada para la **epiescleritis**. En raras ocasiones, la progresión o generalización de la enfermedad, también llamada panuveítis, puede provocar un desprendimiento de retina exudativo y progresar a ceguera.⁶⁵



Manejo

Si existen síntomas oculares o bulbares (por ejemplo, dificultad para mover los ojos), se debe realizar una **consulta al Servicio de Oftalmología**.

Estos eventos suelen ser menos complejos en su manejo que otras toxicidades inmunorrelacionadas, permitiendo generalmente **continuar** de manera segura **el tratamiento**, ya que la mayoría de las presentaciones son leves y manejables con corticoides tópicos.⁵²

El **inicio del tratamiento** sistémico o tópico con corticoides debe realizarse bajo la **supervisión de un oftalmólogo**, ya que podría empeorar aquellas afecciones oculares ocasionadas por procesos infecciosos que pueden manifestarse con síntomas similares (por ejemplo queratitis y uveítis herpética).⁵²

En caso de **toxicidades oculares recurrentes o de grado 4**, se recomienda la suspensión permanente del IPCI y valorar el uso de infliximab.⁶⁵

Eventos adversos pulmonares

Dentro de este grupo encontramos la neumonitis y la sarcoidosis.

Prevalencia

La **neumonitis** relacionada con IPCI es una toxicidad **poco frecuente, pero potencialmente grave**. Su incidencia es de aproximadamente un 2,7 % con anti-PD-1,¹⁰⁴ siendo mayor con el uso de anti-CTLA-4 y anti-PD-1 que en monoterapia.¹⁰⁵

Aproximadamente, el 2 % de los pacientes con toxicidad inmunorrelacionada presentó neumonitis crónica, que persistió a pesar de la interrupción del IPCI, y en algunos casos no se resolvió tras 3 meses de tratamiento con corticoides.¹⁰⁶

Asociadas al uso de IPCI se describen también las reacciones granulomatosas, como la **sarcoidosis**, pudiendo imitar radiológicamente la progresión de la enfermedad.¹⁰⁷

Manejo

Para los pacientes con **neumonitis** de grado 2 se recomienda el uso de 1 - 2 mg/kg/día de **prednisona** (i.v. en los casos de neumonitis de grado ≥ 3).

En ambos casos se debe realizar una **disminución gradual de la dosis de corticoides** en las 4 - 6 semanas posteriores. Si no existe mejoría a las 72 horas o si los síntomas ponen en peligro la vida del paciente, se debe valorar el uso de micofenolato, infliximab, ciclofosfamida o tocilizumab.^{105,108-115} Los pacientes con neumonitis de grado 2 pueden volver a ser tratados con inmunoterapia una vez los síntomas se han resuelto por completo.



Eventos adversos renales

La toxicidad renal relacionada con la inmunoterapia incluye la nefritis o el daño renal agudo (DRA).

Prevalencia

El daño renal agudo es una complicación **poco frecuente** y se presenta en el 1 - 2 % de los pacientes tratados con la monoterapia y en el 4,5 % de los tratados con la terapia combinada con anti-CTLA-4 y anti-PD-1; y la nefritis de grado 3 o 4 se presenta entre el 1 % y el 1,6 %, respectivamente. Nuevos datos sugieren una mayor tasa de toxicidad, generalmente de grado 1 (9,9 - 29 %), al contemplar las alteraciones electrolíticas en lugar de las alteraciones de la función renal.¹¹⁶

La terapia con IPCI parece ser segura en pacientes con IR cuando su origen es no inmunitario. Sin embargo, los pacientes que se han sometido a un trasplante renal tienen un **alto riesgo de rechazo** del riñón trasplantado y suelen requerir diálisis.⁵²

Manejo

En casos de **DRA** potencialmente relacionado con la inmunoterapia, se deben **suspender las terapias farmacológicas concomitantes** que pueden producir daño renal. En estos casos se recomienda realizar la valoración junto con el Servicio de Nefrología.

Se debe **controlar la Cr antes de cada nuevo tratamiento** y, en caso de aumento de la misma, se debe considerar la

suspensión de la terapia mientras se evalúan otras posibles causas. Debe asumirse que los pacientes sin otras causas evidentes o que no responden a las medidas de tratamiento alternativas presentan toxicidad renal relacionada con el sistema inmunitario y deben ser tratados empíricamente.⁶⁵

En pacientes con **DRA en estadio I** (aumento de Cr >0,3 mg/dl o 1,5 - 1,9 veces el valor inicial), debe suspenderse la inmunoterapia mientras se valoran y tratan las posibles causas reversibles, pudiendo reiniciarse tras su resolución.¹¹⁷ En caso de **DRA en estadio II o III** (Cr ≥2 veces el valor inicial) y/o proteinuria significativa (grado ≥2), se debe suspender temporalmente el tratamiento, evaluar junto con el Servicio de Nefrología el caso y valorar una biopsia renal, particularmente si existe una etiología alternativa al DRA o si los estudios de orina sugieren enfermedad glomerular.¹¹⁷

El **tratamiento de primera línea** para el DRA por inmunoterapia son los **corticoides**. Los pacientes con enfermedad glomerular deben recibir el tratamiento estándar para la lesión subyacente. Si no existe respuesta a los corticoides, debe valorarse el uso de infliximab o micofenolato.¹¹⁸⁻¹²⁰

Los pacientes sometidos a un trasplante renal pueden recibir inmunoterapia (en particular anticuerpos anti-PD-L1) tras haberles facilitado la información y tras haber aceptado los riesgos asociados, la probabilidad de rechazo y la posterior dependencia de diálisis.¹²¹

Eventos adversos neurológicos

Los EA neurológicos inmunorrelacionados abarcan un amplio espectro de síndromes neurológicos, que incluyen la miastenia *gravis* o síndrome miasténico, la miastenia *gravis* con superposición de miositis, la meningitis aséptica, la encefalitis, una presentación clínica similar al SGB y una variedad de otros fenotipos de neuropatía periférica, disautonomía y trastornos desmielinizantes, como la esclerosis múltiple, la mielitis transversa, la encefalomielitis diseminada aguda, la neuritis óptica y la neuromielitis óptica.^{122,123}

Prevalencia

Su **incidencia actual** es del 3,8 %, 6,1 % y 12 % para los pacientes tratados con anti-CTLA-4, anti-PD-1 y la combinación de anti-PD-1 y anti-CTLA-4, respectivamente.¹²⁴ Para la toxicidad de grado ≥ 3 , la incidencia en vida real es del 1,5 %.¹²⁵

Manejo

Independientemente de la gravedad de la toxicidad neurológica, se recomienda la **valoración conjunta** de estos pacientes con un **neurólogo**.

Se sugiere que los pacientes con **miastenia ocular** de grado ≤ 2 , **polineuropatía no Guillain-Barré** de grado ≤ 2 o **meningitis aséptica** inicien tratamiento con 0,5 - 1 mg/kg/día de prednisona. Los pacientes con **meningitis aséptica**, por su parte, deben ser tratados con antibióticos hasta descartar una meningitis bacteriana.¹²⁶⁻¹³¹

En los casos de **encefalitis**, se recomienda el tratamiento antiviral empírico hasta que se pueda descartar una encefalitis viral.¹²⁶⁻¹³¹ Para cualquier grado de encefalitis se recomiendan bolos de metilprednisolona (1000 mg i.v. al día durante 3 - 5 días) y, en los casos refractarios, el uso de inmunoglobulinas i.v. o rituximab.¹³²⁻¹³⁴

En las presentaciones clínicas **similares al SGB** es habitual el tratamiento con inmunoglobulinas, pero cuando este **se relaciona con la inmunoterapia**, el tratamiento de primera línea son los **corticoides**.¹²² En los casos de **miastenia *gravis*** se debe suspender la inmunoterapia y se recomienda el uso de inmunoglobulinas, corticoides y piridostigmina. Estas complicaciones obligan a la **suspensión definitiva** del tratamiento.⁵²

Los pacientes con un diagnóstico de **neuropatía periférica** dolorosa deben recibir los analgésicos apropiados (gabapentina, pregabalina o duloxetina) hasta la resolución de la toxicidad.¹³⁵⁻¹³⁷



Eventos adversos endocrinos y reacciones infusionales

Los EA endocrinos inmunorrelacionados incluyen el hipotiroidismo, el hipertiroidismo, la insuficiencia suprarrenal, la hipofisitis y la diabetes.

Su presentación implica cronicidad y, aunque no precisa la interrupción del tratamiento con inmunoterapia, requiere un reemplazo hormonal de por vida.⁶⁵

Además, asociadas a estas terapias, se describen las reacciones infusionales.

Prevalencia

La prevalencia reportada de **hipotiroidismo** es del 8 % en los pacientes tratados con anti-PD-1 en monoterapia, del 3 % en aquellos tratados con ipilimumab y del 15 % en los tratados con la combinación.⁵²

Para el **hipertiroidismo**, la prevalencia es del 5 %, 4 % y 12 % para los pacientes tratados con anti-PD-1 en monoterapia, ipilimumab y la combinación, respectivamente.⁵²

La prevalencia de la **insuficiencia suprarrenal** es del 1 % tanto para los pacientes tratados con anti-PD-1 como para los tratados con ipilimumab, mientras que para los tratados con la combinación es del 5 %.⁵²

En el caso de la **hipofisitis**, se ha comunicado una prevalencia del 1 % y el 4 % para los pacientes tratados con anti-PD-1 e ipilimumab, respectivamente, siendo del 10 % para los pacientes tratados con la combinación.⁵²

La prevalencia de la **diabetes** es del 1 % en los pacientes tratados con anti-PD-1 en monoterapia, siendo mucho menos frecuente en aquellos tratados con ipilimumab o la combinación.⁵²

Las **reacciones infusionales** de la inmunoterapia son poco frecuentes (1 % en eventos de grado 3) y su manejo depende de la gravedad y la sintomatología asociada.¹³⁸

Manejo

Los pacientes con **toxicidad endocrinológica requieren sustitución hormonal**, y la inmunoterapia generalmente puede continuarse tan pronto como los pacientes se encuentren estables (a menudo sin interrupción).⁵²

En caso de tirotrópina (TSH) elevada y tetrayodotironina (T4) libre normal se recomienda repetir las determinaciones de forma rutinaria y, de persistir el patrón sin sintomatología asociada, puede valorarse el tratamiento con levotiroxina.

La dosis en **hipotiroidismo** es de 1,5 - 1,6 µg/kg/día en pacientes jóvenes y debe ser de 25 o 50 µg/día en pacientes >65 años o con cardiopatía.⁵²

Los pacientes con síntomas de **hipotiroidismo y/o con una TSH elevada y T4 libre baja** deben someterse a pruebas de cortisol matutino para identificar una **posible insuficiencia suprarrenal coexistente**.⁵²

Si la **TSH es baja y la T4 libre normal**, se recomienda repetir las determinaciones de forma rutinaria y, en caso de desarrollar síntomas de **hipertiroidismo o elevación de T4 libre**, los pacientes deben ser tratados con betabloqueantes. En aquellos pacientes que presentan asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) asociada, debe valorarse el uso de betabloqueantes cardioselectivos como atenolol o metoprolol.⁵²

Manejo

Los pacientes con **TSH baja y T4 libre normal o baja** deben someterse a pruebas de niveles de adrenocorticotrofina (ACTH) y cortisol matutino para identificar una posible hipofisitis.⁵² Si presentan **niveles bajos de ACTH y de cortisol matutino**, para completar la evaluación deben realizarse pruebas de hormona folículoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), TSH, fracción de T4 y hormonas sexuales.⁵²

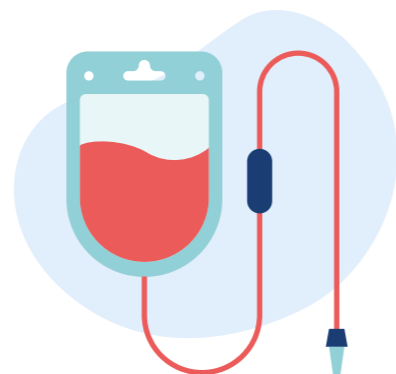
En caso de **insuficiencia suprarrenal** de cualquier grado, la inmunoterapia debe suspenderse temporalmente y debe iniciarse una terapia de reemplazo de corticoides.¹³⁹

Si se observan síntomas de **hipofisitis aguda**, se debe interrumpir la inmunoterapia y administrar corticoides.¹³⁹

Para la **hipofisitis**, la dosis sustitutiva de hidrocortisona es de 10 - 12 mg/m²/día.⁵²

En los pacientes que desarrollen como complicación **diabetes tipo I**, el tratamiento no difiere del habitual, recomendándose la hospitalización en los casos de hiperglucemia grave o cetoacidosis diabética por inmunoterapia.⁵²

Ante una **reacción infusional** se debe detener la infusión durante al menos 30 minutos y administrar tratamiento de soporte (incluidos corticoides, antihistamínicos y beta-agonistas). Para las reacciones de grado ≤ 2 , la infusión puede reiniciarse una vez se haya estabilizado el paciente.⁵² En pacientes con historia de reacción infusional previa, se recomienda premedicar, por ejemplo, con corticoides, AINE y antihistamínicos. Además, se puede valorar el cambio a otra inmunoterapia aprobada para la misma indicación a fin de reducir la **probabilidad de reacciones posteriores a la infusión**.⁵²



CONCLUSIONES

En la presente monografía se ha realizado una **revisión de los eventos adversos** asociados a distintas opciones de tratamiento para el melanoma metastásico *BRAF+*.

Tanto la **terapia dirigida** como la **inmunoterapia** son el tratamiento de elección para este tipo de pacientes.

Es importante destacar que, a la hora de valorar la frecuencia de los eventos adversos reportados, se debe tener en cuenta que **las comparaciones entre estudios tienen una validez limitada** y que estos dependen de distintos factores, tales como el diseño del estudio, las definiciones utilizadas, los tiempos de monitorización, los métodos usados para evaluar los parámetros de seguridad, el tiempo de seguimiento y el momento en que finalizan los estudios, entre otros.¹⁵

Si tenemos en cuenta las **frecuencias de los efectos adversos** asociados a cada modalidad, podemos destacar:

- **Terapia dirigida:** la frecuencia de la mayoría de eventos adversos cutáneos, en particular de las neoplasias secundarias (CCE y su variante específica de KA y papiloma de piel), **disminuye considerablemente en comparación con la monoterapia con iBRAF**. Esto se explica por la supresión de la activación paradójica

de la ruta MAPK en las células *BRAF WT* en varios tejidos mediante la coadministración del iMEK. Por otro lado, se ha observado que los efectos adversos gastrointestinales, en especial los vómitos, se asocian a la adición del iMEK, así como también el aumento de eventos adversos cardíacos y oculares.¹⁵

- **Inmunoterapia:** los EA inmunorrelacionados más comunes son los cutáneos, gastrointestinales, endocrinos, pulmonares y musculoesqueléticos, mientras que los efectos cardiovasculares, hematológicos, renales, neurológicos y oftalmológicos están bien descritos pero ocurren con menor frecuencia.

Además, aunque de forma poco frecuente, también se presentan reacciones infusionales asociadas a la administración de la inmunoterapia.¹³⁸



Las grandes diferencias en cuanto a toxicidad entre la terapia dirigida y la inmunoterapia son su duración en el tiempo, su gravedad, su predictibilidad y su reversibilidad, siendo la **toxicidad relacionada con la terapia dirigida** habitualmente:

- **Limitada en el tiempo:** tiende a desaparecer al suprimir el agente causal
- **Manejable:** en general, la toxicidad se controla con medidas de soporte y la disminución de dosis, o con la suspensión o el uso de dosis bajas o moderadas de corticoides
- **Predecible:** conocida y caracterizada en el tiempo, siendo infrecuente la presencia de toxicidades graves e inesperadas

Finalmente, es importante destacar que, **con el manejo adecuado y precoz** de las toxicidades, podremos lograr **mejores resultados** en términos de **toxicidad**.

Para caracterizar el perfil de toxicidad de los fármacos utilizados es necesaria la adecuada comunicación de aquellos EA poco frecuentes y graves.

De todas formas, las investigaciones se dirigen en gran parte a la **identificación de factores predictivos de respuesta, y de toxicidad**. Su conocimiento facilitará la **selección óptima de pacientes**, tratamientos y orden de administración (secuenciación versus combinación) que permita los **mejores resultados con la menor toxicidad posible**.



ABREVIATURAS

ACTH: adrenocorticotrofina; **AINE:** antiinflamatorios no esteroideos; **ALT:** alanina aminotransferasa; **APCR:** aplasia pura de células rojas; **AST:** aspartato aminotransferasa; **B:** binimetinib; **C:** cobimetinib; **CCE:** carcinoma de células escamosas; **CMV:** citomegalovirus; **CK:** creatinina; **Cr:** creatinina; **CTCAE:** Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos; **CTLA-4:** antígeno del linfocito T citotóxico-4; **D:** dabrafenib; **DNS:** desprendimiento neurorretiniano seroso; **DRA:** daño renal agudo; **DRESS:** *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; **E:** encorafenib; **EA:** eventos adversos; **EAG:** eventos adversos graves; **EMA:** *European Medicines Agency*; **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **EPP:** eritrodisestesia palmoplantar; **FAERS:** *FDA Adverse Event Reporting System*; **FDA:** *Food and Drug Administration*; **FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **FSH:** hormona folículoestimulante; **GEM:** Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma; **GGT:** γ -glutamiltanspeptidasa; **HTA:** hipertensión arterial; **HPP:** hiperqueratosis palmoplantar; **I:** ipilimumab; **iBRAF:** inhibidores de BRAF; **IC:** insuficiencia cardíaca; **IECA:** inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; **IMEK:** inhibidores de MEK; **IPCI:** inhibidores de puntos de control inmunitario; **IR:** insuficiencia renal; **i.v.:** intravenosa; **KA:** queratoacantoma; **LAG-3:** gen 3 de activación de linfocitos; **LH:** hormona luteinizante; **MAPK:** vía de la proteína quinasa activada por mitógenos; **ms:** milisegundos; **N:** nivolumab; **NET:** necrólisis epidérmica tóxica; **NT-proBNP:** N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral; **OCT:** tomografía de coherencia óptica; **OR:** *odds ratio*; **OVR:** oclusión de la vena retiniana; **PCR:** proteína C reactiva; **PD-1:** receptor de muerte celular programada-1; **PD-L1:** receptor del ligando de muerte celular programada-1; **PTI:** púrpura trombocitopénica idiopática; **PTT:** púrpura trombocitopénica trombótica; **ROR:** *reporting odds ratio*; **SG:** supervivencia global; **SGB:** síndrome de Guillain-Barré; **SHU:** síndrome hemolítico urémico; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **SSJ:** síndrome de Stevens-Johnson; **T:** trametinib; **TEV:** tromboembolismo venoso; **TEP:** tromboembolismo pulmonar; **T4:** tetrayodotironina; **TSH:** tirotropina; **V:** vemurafenib; **VHB:** virus de la hepatitis B; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **WT:** *wild type*.



REFERENCIAS

1. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(7):626-36.
2. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Characteristics of Patients With a Complete Response Treated With Dabrafenib + Trametinib Combination Therapy: Findings From Pooled COMBI-d and COMBI-v 5-Year Analysis. 16th International Congress of the Society for Melanoma Research (SMR); November 20-23, 2019.
3. Grob JJ, Atkinson VG, Robert C, Schadendorf D, Nathan P, Davies MA, et al. Adverse event (AE) kinetics in patients (pts) treated with dabrafenib + trametinib (D + T) in the metastatic and adjuvant setting. Abstract #1333P. European Society for Medical Oncology (ESMO) annual meeting; September 27-October 1, 2019; Barcelona, Spain. *Annals of Oncology*.
4. Consoli F, Bersanelli M, Perego G, Grisanti S, Merelli B, Berruti A, et al. Network indirect comparison of 3 BRAF + MEK inhibitors for the treatment of advanced BRAF mutated melanoma. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(6):900-7.
5. Tafinlar®. Ficha técnica. Novartis Europharm Limited. Disponible en: <https://www.profesionalesanitarios.novartis.es/productos/123055#>. Último acceso: mayo 2023.
6. Mekinist®. Ficha técnica. Novartis Europharm Limited. Disponible en: <https://www.profesionalesanitarios.novartis.es/productos/142689#>. Último acceso: mayo 2023.
7. Zelboraf®. Ficha técnica. Roche Pharma. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/12751001/FT_12751001.pdf. Último acceso: mayo 2023.
8. Cotellic®. Ficha técnica. Roche Pharma. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151048001/FT_1151048001.pdf. Último acceso: mayo 2023.
9. Braftovi®. Ficha técnica. Pierre Fabre Medicament. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181314001/FT_1181314001.pdf. Último acceso: mayo 2023.
10. Mektovi®. Ficha técnica. Pierre Fabre Medicament. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181315001/FT_1181315001.pdf. Último acceso: mayo 2023.
11. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1877-88.
12. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372(1):30-9.
13. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1248-60.



REFERENCIAS

14. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, *et al.* Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):603-15.
15. Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, Hassel JC, Heller-Schenck D, Leipe J, *et al.* Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open.* 2019;4(3):e000491.
16. Meirson T, Asher N, Bomze D, Markel G. Safety of BRAF+MEK Inhibitor Combinations: Severe Adverse Event Evaluation. *Cancers (Basel).* 2020;12(6).
17. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, *et al.* Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9992):444-51.
18. Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, *et al.* RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature.* 2010;464(7287):431-5.
19. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, *et al.* Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1867-76.
20. Mössner R, Zimmer L, Berking C, Hoeller C, Loquai C, Richtig E, *et al.* Erythema nodosum-like lesions during BRAF inhibitor therapy: Report on 16 new cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(9):1797-806.
21. Sinha R, Larkin J, Gore M, Fearfield L. Cutaneous toxicities associated with vemurafenib therapy in 107 patients with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma, including recognition and management of rare presentations. *Br J Dermatol.* 2015;173(4):1024-31.
22. Tahseen AI, Patel NB. Successful dabrafenib transition after vemurafenib-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with metastatic melanoma. *JAAD Case Rep.* 2018;4(9):930-3.
23. Suh Oh HJ, IPA, Flórez Menéndez A. Toxicidad cutánea, alopecia y órganos de los sentidos. Manual SEOM de cuidados continuos. 3ª ed. De las Peñas Bataller R, *et al.* editor 2019.
24. 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;36(17):1714-68.
25. Torres-Navarro I, de Unamuno-Bustos B, Botella-Estrada R. Systematic review of BRAF/MEK inhibitors-induced Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(3):607-14.
26. Lytvyn Y, Mufti A, Sachdeva M, Maliyar K, Yeung J. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis reactions to BRAF and MEK inhibitors in patients with melanoma: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(4):981-3.
27. Shimada S, Fukushima S, Niimori D, Miyashita A, Setoyama H, Sasaki Y, *et al.* Dabrafenib and trametinib combination therapy safely performed in a patient with metastatic melanoma after severe liver toxicity due to vemurafenib. *J Dermatol.* 2018;45(6):e157-e8.
28. Morales Giménez R PAJ, Quintanar Verdúñez MT. Síntomas digestivos. Manual SEOM de cuidados continuos. 3ª Ed. De las Peñas Bataller R, *et al.* Editor 2019. 174-80 p.
29. Dummer R, Long GV, Robert C, Tawbi HA, Flaherty KT, Ascierto PA, *et al.* Randomized Phase III Trial Evaluating Spaltalizumab Plus Dabrafenib and Trametinib for BRAF V600-Mutant Unresectable or Metastatic Melanoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2022;40(13):1428-38.
30. Atkinson V, Robert C, Grob JJ, Gogas H, Dutriaux C, Demidov L, *et al.* Improved pyrexia-related outcomes associated with an adapted pyrexia adverse event (AE) management algorithm in patients (pts) treated with adjuvant dabrafenib + trametinib (dab + tram): Primary results of COMBI-APLus. *Journal of Clinical Oncology.* 2021;39(15):9525.
31. Atkinson V, Long GV, Menzies AM, McArthur G, Carlino MS, Millward M, *et al.* Optimizing combination dabrafenib and trametinib therapy in BRAF mutation-positive advanced melanoma patients: Guidelines from Australian melanoma medical oncologists. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2016;12 Suppl 7:5-12.
32. Sabino Álvarez A, Gámez Casado S, Beato Zambrano C. Astenia. Prevención y tratamiento. Capítulo 27. Manual SEOM de cuidados continuos 3ª ed. De las Peñas Bataller R, *et al.* editor 2019.
33. Sampedro Domarco P, Alonso Bermejo MA, Garcia Mata J. Toxicidad hematológica de los tratamientos oncológicos. Capítulo 10. Manual SEOM de cuidados continuos. 3ª ed. De las Peñas Bataller R, *et al.* editor 2019.
34. Hanson K, Robinson SD, Al-Yousuf K, Hendry AE, Sexton DW, Sherwood V, *et al.* The anti-rheumatic drug, leflunomide, synergizes with MEK inhibition to suppress melanoma growth. *Oncotarget.* 2018;9(3):3815-29.
35. Mincu RI, Mahabadi AA, Michel L, Mrotzek SM, Schadendorf D, Rassaf T, *et al.* Cardiovascular Adverse Events Associated With BRAF and MEK Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019;2(8):e198890.
36. Guha A, Jain P, Fradley MG, Lenihan D, Gutierrez JM, Jain C, *et al.* Cardiovascular adverse events associated with BRAF versus BRAF/MEK inhibitor: Cross-sectional and longitudinal analysis using two large national registries. *Cancer Med.* 2021;10(12):3862-72.
37. Shah RR, Morganroth J. Update on Cardiovascular Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors: With a Special Focus on QT Interval, Left Ventricular Dysfunction and Overall Risk/Benefit. *Drug Saf.* 2015;38(8):693-710.
38. Isbister GK, Page CB. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(1):48-57.



REFERENCIAS

39. Wada N, Uchi H, Furue M. Case of deep vein thrombosis in a patient with advanced malignant melanoma treated with dabrafenib and trametinib. *J Dermatol.* 2018;45(7):e173-e4.
40. Muñoz Martín AJ, Gallardo Díaz E, García Escobar I, Macías Montero R, Martínez-Marín V, Pachón Olmos V, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). *Clin Transl Oncol.* 2020;22(2):171-86.
41. SEOM. e-Update SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer 2020 Disponible en: https://seom.org/images/e_UPDATE_SEOM_GUIDELINES_2020_161020.pdf.
42. Francis JH, Diamond EL, Chi P, Jaben K, Hyman DM, Abramson DH. MEK Inhibitor-Associated Central Retinal Vein Occlusion Associated with Hyperhomocysteinemia and MTHFR Variants. *Ocul Oncol Pathol.* 2020;6(3):159-63.
43. Maanaoui M, Saint-Jacques C, Gnemmi V, Frimat M, Lionet A, Hazzan M, et al. Glomerulonephritis and granulomatous vasculitis in kidney as a complication of the use of BRAF and MEK inhibitors in the treatment of metastatic melanoma: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(25):e7196.
44. Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, Ascierto PA, Arance A, Mandalà M, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer.* 2019;119:97-106.
45. Dummer R, Ascierto PA, Gogas H, Arance AM, Mandalà M, Liskay G, et al. Overall survival in COLUMBUS: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) vs vemurafenib (VEM) or enco in BRAF-mutant melanoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(15 suppl):9504.
46. Libenciuc C, Mateus C, Routier E, Reigneau M, Fahmy J, Ghoufi L, et al. Neuropathies sensibles sous la combinaison inhibiteurs de BRAF et de MEK: dabrafénib et tramétinib. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 2016;143(12, Supplement):S207.
47. Compter A, Boogerd W, van Thienen JV, Brandsma D. Acute polyneuropathy in a metastatic melanoma patient treated with vemurafenib and cobimetinib. *Neurol Clin Pract.* 2017;7(5):418-20.
48. Chen X, Schwartz GK, DeAngelis LM, Kaley T, Carvajal RD. Dropped head syndrome: report of three cases during treatment with a MEK inhibitor. *Neurology.* 2012;79(18):1929-31.
49. Taha T, Tzuk-Shina T, Forschner I, Bar-Sela G. Acute motor and sensory axonal neuropathy related to treatment with MEK inhibitors in a patient with advanced melanoma. *Melanoma Res.* 2017;27(6):632-4.
50. Maurice C, Marcus B, Mason W. Guillain-Barré Syndrome after Treatment with Dabrafenib for Metastatic Recurrent Melanoma. *Neurology.* 2015;84(14 Supplement):P4.232.
51. Vafaei S, Zekiy AO, Khanamir RA, Zaman BA, Ghayourvahdat A, Azimizonuzi H, et al. Combination therapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs); a new frontier. *Cancer Cell Int.* 2022;22(1):2.
52. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer.* 2021;9(6).
53. Opdivo®. Ficha técnica. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151014001/FT_1151014001.pdf. Último acceso: mayo 2023.
54. Keytruda®. Ficha técnica. Merck Sharp & Dohme B. V. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151024002/FT_1151024002.pdf. Último acceso: mayo 2023.
55. Tecentriq®. Ficha técnica. Roche Pharma. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171220001/FT_1171220001.pdf. Último acceso: mayo 2023.
56. Yervoy®. Ficha técnica. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/11698001/FT_11698001.pdf. Último acceso: mayo 2023.
57. Opdualag®. Ficha técnica. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_es.pdf. Último acceso: mayo 2023.
58. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports. *PLoS One.* 2016;11(7):e0160221.
59. NIH. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Versión 5.0 2017 [cited November 27, 2017]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
60. Arnaud-Coffin P, Maillet D, Gan HK, Stelmes JJ, You B, Dalle S, et al. A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors. *Int J Cancer.* 2019;145(3):639-48.
61. Schneider BJ, Lacchetti C, Bollin K. Management of the Top 10 Most Common Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *JCO Oncol Pract.* 2022;18(6):431-44.
62. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology.* 2019;20(9):1239-51.
63. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345-56.
64. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009;15(23):7412-20.
65. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of



REFERENCIAS

- Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(36):4073-126.
66. Raschi E, Antonazzo IC, La Placa M, Ardizzoni A, Poluzzi E, De Ponti F. Serious Cutaneous Toxicities with Immune Checkpoint Inhibitors in the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Oncologist*. 2019;24(11):e1228-e31.
67. Davis MP, Hallerberg G. A systematic review of the treatment of nausea and/or vomiting in cancer unrelated to chemotherapy or radiation. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(4):756-67.
68. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):103-10.
69. Abu-Sbeih H, Ali FS, Naqash AR, Owen DH, Patel S, Otterson GA, et al. Resumption of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy After Immune-Mediated Colitis. *J Clin Oncol*. 2019;37(30):2738-45.
70. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(1):19-37.
71. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol*. 2017;23(33):6030-48.
72. Tanaka R, Fujisawa Y, Sae I, Maruyama H, Ito S, Hasegawa N, et al. Severe hepatitis arising from ipilimumab administration, following melanoma treatment with nivolumab. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(2):175-8.
73. Davis EJ, Salem JE, Young A, Green JR, Ferrell PB, Ancell KK, et al. Hematologic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist*. 2019;24(5):584-8.
74. Petrelli F, Ardito R, Borgonovo K, Lonati V, Cabiddu M, Ghilardi M, et al. Haematological toxicities with immunotherapy in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2018;103:7-16.
75. Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, Battista ML, Defina M, Palmieri S, et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2010;85(4):329-34.
76. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119(25):5989-95.
77. Suresh Kumar B, Meena S, Swapna T, Mai A, Bartłomiej PP, Cassandra MH, et al. Rational management approach to pure red cell aplasia. *Haematologica*. 2018;103(2):221-30.
78. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol*. 1993;44(4):237-42.
79. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133(23):2465-77.
80. Trottestam H, Horne A, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood*. 2011;118(17):4577-84.
81. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO 3rd, Shah AA. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11):1751-63.
82. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(1):Cd006356.
83. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:52.
84. Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019;15(3):133-9.
85. Rempenault C, Combe B, Barette T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Clinical and Structural Efficacy of Hydroxychloroquine in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(1):36-40.
86. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;1998(2):Cd000958.
87. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1516-23.
88. Dubey DD, W. Reynolds, K. Guidon, A. Immune checkpoint inhibitor related neurologic adverse events: clinical spectrum, management and outcomes *Neurology*. 2019;S21.003:92.
89. Rubio-Infante N, Ramírez-Flores YA, Castillo EC, Lozano O, García-Rivas G, Torre-Amione G. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(10):1739-47.
90. Wang DY, Okoye GD, Neilan TG, Johnson DB, Moslehi JJ. Cardiovascular Toxicities Associated with Cancer Immunotherapies. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(3):21.



REFERENCIAS

91. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, *et al.* Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1749-55.
92. Daxini A, Cronin K, Sreih AG. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors-a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2018;37(9):2579-84.
93. Roopkumar J, Kim AS, Bicky T, Hobbs BP, Khorana AA. Venous Thromboembolism in Cancer Patients Receiving Immunotherapy. *Blood.* 2018;132(Supplement 1):2510-.
94. Gong J, Drobni ZD, Alvi RM, Murphy SP, Sullivan RJ, Hartmann SE, *et al.* Immune checkpoint inhibitors for cancer and venous thromboembolic events. *European Journal of Cancer.* 2021;158:99-110.
95. Sussman TA, Li H, Hobbs B, Funchain P, McCrae KR, Khorana AA. Incidence of thromboembolism in patients with melanoma on immune checkpoint inhibitor therapy and its adverse association with survival. *J Immunother Cancer.* 2021;9(1).
96. Moik F, Chan WE, Wiedemann S, Hoeller C, Tuchmann F, Aretin MB, *et al.* Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy. *Blood.* 2021;137(12):1669-78.
97. Arangalage D, Delyon J, Lermuzeaux M, Ekpe K, Ederhy S, Pages C, *et al.* Survival After Fulminant Myocarditis Induced by Immune-Checkpoint Inhibitors. *Ann Intern Med.* 2017;167(9):683-4.
98. Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, Brechot N, Johnson DB, Moslehi JJ, *et al.* Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2377-9.
99. Esfahani K, Buhlaiga N, Thébault P, Lapointe R, Johnson N, Miller W. Alectuzumab for Immune-Related Myocarditis Due to PD-1 Therapy. *New England Journal of Medicine.* 2019;380:2375-6.
100. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2019;173:158-63.
101. Lazo-Langner A, Goss GD, Spaans JN, Rodger MA. The effect of low-molecular-weight heparin on cancer survival. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):729-37.
102. Akl EA, Terrenato I, Barba M, Sperati F, Sempos EV, Muti P, *et al.* Low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2008;168(12):1261-9.
103. Akl EA, Barba M, Rohilla S, Terrenato I, Sperati F, Muti P, *et al.* Low-molecular-weight heparins are superior to vitamin K antagonists for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a cochrane systematic review. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008;27(1):21.
104. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1607-16.
105. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, *et al.* Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):709-17.
106. Naidoo J, Cottrell TR, Lipson EJ, Forde PM, Illei, PB, Yarmus LB, *et al.* Chronic immune checkpoint inhibitor pneumonitis. *Journal for immunotherapy of cancer.* 2020;8([e000840]).
107. Montaudié H, Pradelli J, Passeron T, Lacour JP, Leroy S. Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by nivolumab. *Br J Dermatol.* 2017;176(4):1060-3.
108. Park C, Keam B, Yoon SH, Ock CY, Choi SM, Kim M, *et al.* Clinical insights on outcomes of corticosteroid administration in immune checkpoint inhibitor-induced pneumonitis by retrospective case series analysis. *ESMO Open.* 2019;4(6):e000575.
109. Morisset J, Johannson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, *et al.* Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest.* 2017;151(3):619-25.
110. Adegunsoye A, Oldham JM, Fernández Pérez ER, Hamblin M, Patel N, Tener M, *et al.* Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res.* 2017;3(3).
111. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, Sholl LM, Maattala JA, Taibi M, *et al.* PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res.* 2016;22(24):6051-60.
112. Ortega Sanchez G, Jahn K, Savic S, Zippelius A, Läubli H. Treatment of mycophenolate-resistant immune-related organizing pneumonia with infliximab. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):85.
113. Cooksley T, Marshall W, Gupta A. Early infliximab in life-threatening immune-mediated pneumonitis. *Qjm.* 2019;112(12):929-30.
114. Wiertz IA, van Moorsel CHM, Vorselaars ADM, Quanjel MJR, Grutters JC. Cyclophosphamide in steroid refractory unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia and interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF). *Eur Respir J.* 2018;51(4).
115. Stroud CR, Hegde A, Cherry C, Naqash AR, Sharma N, Addepalli S, *et al.* Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(3):551-7.
116. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, *et al.* Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol.* 2017;45(2):160-9.



REFERENCIAS

117. Bermejo S, Bolufer M, Riveiro-Barciela M, Soler MJ. Immunotherapy and the Spectrum of Kidney Disease: Should We Individualize the Treatment? *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:906565.
118. Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J, Nickolas TL, D'Agati VD, Schwimmer JA, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(4):718-22.
119. Thumfart J, Müller D, Rudolph B, Zimmering M, Querfeld U, Haffner D. Isolated sarcoid granulomatous interstitial nephritis responding to infliximab therapy. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(2):411-4.
120. Stanton B, Caza T, Huang D, Beg MB. Tubulointerstitial Nephritis as the Initial Presentation of Crohn's Disease and Successful Treatment with Infliximab. *ACG Case Rep J*. 2017;4:e24.
121. De Bruyn P, Van Gestel D, Ost P, Kruse V, Brochez L, Van Vlierberghe H, et al. Immune checkpoint blockade for organ transplant patients with advanced cancer: how far can we go? *Curr Opin Oncol*. 2019;31(2):54-64.
122. Valencia-Sanchez C, Zekeridou A. Paraneoplastic Neurological Syndromes and Beyond Emerging With the Introduction of Immune Checkpoint Inhibitor Cancer Immunotherapy. *Front Neurol*. 2021;12:642800.
123. Babacan NA, Peguero E, Forsyth P, Eroglu Z. BRAF Inhibitor Therapy-Related Encephalitis in a Patient with Metastatic Melanoma. *Oncologist*. 2021;26(10):e1887-e9.
124. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, Roumi A, Barlog C, Doridam J, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer*. 2017;73:1-8.
125. Dubey D, David WS, Reynolds KL, Chute DF, Clement NF, Cohen JV, et al. Severe Neurological Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Growing Spectrum. *Ann Neurol*. 2020;87(5):659-69.
126. Hughes RA, Mehndiratta MM, Rajabally YA. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):Cd002062.
127. Benatar M, McDermott MP, Sanders DB, Wolfe GI, Barohn RJ, Nowak RJ, et al. Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia (EPITOME): A randomized, controlled trial. *Muscle Nerve*. 2016;53(3):363-9.
128. Swick HM, McQuillen MP. The use of steroids in the treatment of idiopathic polyneuritis. *Neurology*. 1976;26(3):205-12.
129. Lima G, Kahn A, Sama S, Savage J. Aseptic Meningitis as an Immune-Related Adverse Event after Pembrolizumab. *Case Rep Oncol Med*. 2019;2019:7183747.
130. Toyozawa R, Haratake N, Toyokawa G, Matsubara T, Takamori S, Miura N, et al. Atezolizumab-Induced Aseptic Meningitis in Patients with NSCLC. *JTO Clin Res Rep*. 2020;1(1):100012.
131. Cordes LM, Davarpanah NN, Reoma LB, Gasmi B, Quezado M, Khan OI, et al. Neurotoxicities associated with checkpoint inhibitors: Two case reports and a review of the literature. *Clin Case Rep*. 2020;8(1):24-32.
132. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2005(2):Cd002828.
133. Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(12):1391-419.
134. Hughes RA, Swan AV, Raphaël JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain*. 2007;130(Pt 9):2245-57.
135. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):Cd007938.
136. Azmi S, ElHadd KT, Nelson A, Chapman A, Bowling FL, Perumbalath A, et al. Pregabalin in the Management of Painful Diabetic Neuropathy: A Narrative Review. *Diabetes Ther*. 2019;10(1):35-56.
137. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(1):Cd007115.
138. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, 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.
139. Lupi I, Manetti L, Raffaelli V, Lombardi M, Cosottini M, Iannelli A, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hypophysitis: a short review. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(8):e245-52.

[Ficha Técnica de Tafinlar®](#)

[Ficha Técnica de Mekinist®](#)

