

Categoría: Publicaciones destacadas  
Publicado: Martes, 09 Agosto 2022 17:41  
Escrito por: Sofia  
Visitas: 4327

---

Â

Endocrine Autoantibodies Determine Immune Checkpoint Inhibitor-induced Endocrinopathy: A Prospective Study

**Los autoanticuerpos endocrinos determinan la endocrinopatía por inhibidores del punto de control inmunológico: un estudio prospectivo**

Â

A. Labadzhyan y Col. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (2022) 107:1976-1982

Â

Disculpe su navegador web no soporta audios.

Descargar [Endocrine Autoantibodies Determine Immune Checkpoint Inhibitor-induced Endocrinopathy A Prospectiv](#)

Â

Puntos de interés

La incorporación en los últimos años del uso de inhibidores de checkpoint inmunológicos ha mejorado significativamente el pronóstico de numerosos pacientes con diversos tipos de tumores malignos. Sin embargo, estas drogas se asocian a la aparición de ciertas complicaciones, entre las que se cuentan la afectación de órganos endocrinos. En este estudio se evalúa de forma prospectiva el impacto de la autoinmunidad endocrina tanto en el desarrollo de eventos adversos como en la sobrevida global de los pacientes.

Â

Resumen

**Contexto:** La incidencia y el conocimiento de los eventos adversos relacionados con el sistema endocrino (EARE) asociados al uso de inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI) ha aumentado con el incremento del uso de ICI, pero los mecanismos para la predicción, la vigilancia y el desarrollo de ERAE no están bien establecidos.

**Objetivo:** Evaluamos de forma prospectiva el impacto de la autoinmunidad endocrina en el desarrollo de ERAE y la sobrevida global (SG).

**Métodos:** Fueron enrolados adultos ≥ 18 años de edad a los que se

Categoría: Publicaciones destacadas  
Publicado: Martes, 09 Agosto 2022 17:41  
Escrito por: Sofia  
Visitas: 4327

---

les prescribi<sup>3</sup> un tratamiento con ICI para tumores s<sup>3</sup>lidos avanzados o metast<sup>3</sup>sicos y sin trastornos endocrinos activos/pasados conocidos. Se evaluaron los anticuerpos tiroideos, suprarrenales y pancre<sup>3</sup>ticos, as<sup>3</sup> como los niveles hormonales, antes del tratamiento con ICI y a las 8 a 9 semanas y 36 semanas despu<sup>3</sup>s del tratamiento para los EARE en relaci<sup>3</sup>n con la presencia y los cambios en los anticuerpos endocrinos espec<sup>3</sup>ficos, los niveles hormonales y la SG.

Resultados: Se incluyeron 60 pacientes y se detectaron EARE en 14 (23,3%), con una mediana de aparici<sup>3</sup>n de 52 d<sup>3</sup>as (IQR, 38,5-71,5) despu<sup>3</sup>s de la primera dosis de ICI. Se produjo hipotiroidismo en 12 (20%) pacientes y 2 (3,33%) desarrollaron hipofisitis. No se observ<sup>3</sup> diabetes ni insuficiencia suprarrenal primaria. Se detectaron anticuerpos en 14 pacientes (11 al inicio, 3 desarrollados durante el seguimiento) y su presencia se asoci<sup>3</sup> significativamente a los EARE (R2 59.3%, P < 0.001). Los anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (20%) y la inmunoglobulina estimulante de la tiroides (3,3%) fueron los m<sup>3</sup>s comunes, y los anti-GAD se encontraron en 1 paciente. La presencia de EARE se asoci<sup>3</sup> con una SG m<sup>3</sup>s favorable (P = 0,001).

Conclusi<sup>3</sup>n: Los autoanticuerpos endocrinos espec<sup>3</sup>ficos desempe<sup>3</sup>an un papel importante en la patog<sup>3</sup>nesis de los EARE y pueden servir como marcadores predictivos para la identificaci<sup>3</sup>n temprana y el tratamiento de las endocrinopat<sup>3</sup>as inducidas por los ICI.

Â

Comentario

Â

Los inhibidores de puntos de control inmunol<sup>3</sup>gicos (m<sup>3</sup>s frecuentemente conocidos como â<sup>3</sup>inhibidores de checkpoint inmunol<sup>3</sup>gicosâ<sup>3</sup> â<sup>3</sup>ICI) son f<sup>3</sup>rmacos desarrollados recientemente que, mediante el bloqueo de ciertas mol<sup>3</sup>culas como CTLA-4, PD-1 y PD-L1, promueven la activaci<sup>3</sup>n y ataque del sistema inmunol<sup>3</sup>gico contra c<sup>3</sup>lulas neopl<sup>3</sup>sicas. A su vez, esta activaci<sup>3</sup>n se asocia a la aparici<sup>3</sup>n de los llamados â<sup>3</sup>eventos adversos relacionados a la inmunidadâ<sup>3</sup> en un 10 a 60% de los pacientes. En el campo de la endocrinolog<sup>3</sup>a, se destaca el desarrollo de hipofisitis, enfermedad tiroidea, insuficiencia adrenal y diabetes mellitus insulino-dependiente. Los mecanismos mediante los cuales estos eventos adversos relacionados con el sistema endocrino (EARE) se desarrollan no son del todo conocidos. Sin embargo, se postula que la presencia de autoinmunidad previa al tratamiento ser<sup>3</sup>a un factor clave.Â

En este estudio, se evalu<sup>3</sup> de forma prospectiva el desarrollo de EARE

Categoría: Publicaciones destacadas  
Publicado: Martes, 09 Agosto 2022 17:41  
Escrito por: Sofia  
Visitas: 4327

---

en pacientes tratados con anti-CTLA-4, anti-PD1 y/o anti-PD-L1 para cáncer avanzado o metastásico. Se investigaron los niveles de anticuerpos endocrinos y niveles de hormonas hipofisarias al inicio del tratamiento y subsecuentemente como predictores del desarrollo de EARE, y se midió el impacto del desarrollo de estas complicaciones en la sobrevida global (SG) de pacientes tratados con ICI.

Â

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años a quienes se les prescribió tratamiento de novo con anti-CTLA-4, anti-PD-1 o anti-PD-L1, para manejo de distintas neoplasias. Fueron excluidos aquellos con antecedentes de disfunción endocrina de cualquier tipo, y se aceptó el uso previo de corticoides, siempre que el mismo hubiera finalizado al menos 4 semanas antes del enrolamiento. También se excluyó a quienes hubieran recibido radioterapia de cabeza y cuello, o cualquier tratamiento que pudiera afectar la función endocrina, incluyendo los inhibidores de tirosina quinasa.

Â

Las determinaciones de laboratorio se realizaron al inicio, entre la semana 8 y 9 luego de la primera infusión y en la semana 36, o cuando se evidenciara la aparición del EARE. Los anticuerpos evaluados incluyeron anti-TPO, anticuerpos estimulantes de la tiroides (TSI), anti-21OH y anti-GAD-65. Las hormonas evaluadas fueron IGF-1, TSH, T4 libre, T3, ACTH, cortisol, prolactina, FSH, LH, estradiol y testosterona. Los eventos adversos relacionados con el sistema endocrino (EARE) fueron definidos como la aparición, luego de administrado el tratamiento, de anormalidades bioquímicas que cumplieran criterios diagnósticos de enfermedad endocrina.

Â

Este estudio contó con un total de 66 pacientes, con una edad media de 64.8 ( $\pm 12.8$ ) años. La mayoría era varones (n=35, 58.3%). Dentro de las neoplasias, el melanoma fue la más frecuente, en el 36.7% de los casos, seguido por el carcinoma pulmonar de células no pequeñas en el 15% de los pacientes, tracto gastrointestinal en 11.7% y carcinoma renal en el 8.3% de los casos. El 78.3% (n=47) de los pacientes recibieron tratamiento con anti-PD-1 (cemiplimab, nivolumab o pembrolizumab), 5 pacientes (8.3%) recibieron fármacos anti-PD-L1 (atezolizumab o durvalumab) y 8 pacientes (13.3%) fueron tratados con la combinación de ipilimumab (anti-CTLA-4) más nivolumab. A la semana 36, último momento de seguimiento, 34 pacientes se encontraban con vida, con una sobrevida global media de 15.6 meses luego del inicio del tratamiento con ICI.Â

Categoría: Publicaciones destacadas  
Publicado: Martes, 09 Agosto 2022 17:41  
Escrito por: Sofia  
Visitas: 4327

---

Â

Se detecto la apariciÃ³n de EARE en 14 pacientes (23.3%) con un tiempo medio de inicio a los 52 dÃ­as de la primera administraciÃ³n de ICI. El mÃ¡s frecuente fue el hipotiroidismo, con o sin tiroiditis transitoria, el cual se observÃ³ en 12 pacientes (20%). Dos pacientes (3.3%) desarrollaron hipofisitis con hipopituitarismo parcial (compromiso de los ejes tiroideo y adrenal). De los 12 pacientes que desarrollaron hipotiroidismo, 11 habÃ­an recibido tratamiento anti-PD-1 solo, y 1 paciente habÃ­a recibido tratamiento combinado con anti-CTLA-4 mÃ¡s anti-PD-1. De los 2 pacientes que desarrollaron hipofisitis, 1 habÃ­a recibido tratamiento anti-PD-1 solo, y el otro recibÃ­a un tratamiento combinado tratamiento combinado con anti-CTLA-4 mÃ¡s anti-PD-1.

Â

De los 14 pacientes que desarrollaron EARE, los anticuerpos endocrinos especÃ­ficos estaban presentes al inicio en 9 pacientes (64,3%), 3 no tenÃ­an anticuerpos al inicio, pero los desarrollaron en la semana 8/9 de seguimiento, y 2 no tenÃ­an anticuerpos ni el inicio ni al seguimiento ( $P < 0,001$ ). En general, se detectaron anticuerpos en 14 pacientes, presentes al inicio o desarrollados de novo durante el seguimiento. Los anti-TPO estaban presentes en 12 pacientes (20%) y los TSI en 2 pacientes; 1 paciente tenÃ­a ambos anticuerpos. Los anti-GAD65 estaban presentes en 1 paciente, y ninguno tenÃ­a anti-21OH. Tres pacientes desarrollaron positividad de los anticuerpos en la semana 8/9, y los 3 desarrollaron EARE ( $P = 0,021$ ). Estos eventos adversos se observaron al mismo tiempo que la conversiÃ³n de anticuerpos en 1 paciente, y de forma posterior en los otros pacientes.

Â

Con respecto a los cambios en los niveles hormonales evaluados hasta la semana 8/9, sÃ³lo una disminuciÃ³n de la TSH (en promedio de  $-0,21 \mu\text{IU/mL}$ ) se asociÃ³ con el desarrollo de EARE. Al continuar la evaluaciÃ³n de los parÃ¡metros bioquÃ;micos hasta la semana 36, tanto el aumento de la TSH como la disminuciÃ³n del IGF-1 se asociaron con la apariciÃ³n de los eventos adversos. Por otro lado, el desarrollo de EARE se asociÃ³ con una SG mÃ¡s favorable. De los 14 pacientes que desarrollaron estas complicaciones, 13 estaban vivos al final del estudio (92,6%), con una SG media de 16,6 meses. En cambio, de los 46 pacientes que no presentaron estas complicaciones, 21 estaban vivos al final del estudio (45,7%), con una SG media de 14,8 meses ( $P = 0,001$ ).

Â

Categoría: Publicaciones destacadas

Publicado: Martes, 09 Agosto 2022 17:41

Escrito por: Sofia

Visitas: 4327

---

Los resultados de este estudio muestran que los anticuerpos específicos dirigidos contra órganos endocrinos son factores predictivos importantes para desarrollar EARE en pacientes que reciben ICI para el tratamiento de cáncer avanzado o metastásico. Esta fuerte asociación observada entre los anticuerpos y el desarrollo de los eventos adversos endocrinos, podría proporcionar información sobre los mecanismos subyacentes que ocasionan estas complicaciones.

Â

La activación del sistema inmunológico consecuencia del uso de ICI podría ocasionar que una persona con enfermedad tiroidea autoinmune subclínica desarrolle hipotiroidismo clínico, de un modo análogo al observado en las tiroiditis postparto por rebote inmunológico. Por otro lado, los 2 pacientes que desarrollaron hipofisitis en este estudio tenían anticuerpos anti-TPO positivos al inicio y ambos presentaron múltiples deficiencias hormonales centrales, incluida la insuficiencia suprarrenal. La presencia de anti-TPO, puede haber indicado una autoinmunidad endocrina general en estos pacientes, colocándolos así en mayor riesgo de desarrollar hipofisitis.

Â

A pesar de la evidencia que apoya el papel de los autoanticuerpos en la patogénesis de los EARE, el mecanismo subyacente es probablemente multifactorial, incluyendo tanto a la inmunidad humoral como la citotoxicidad directa. Como ejemplo, se sabe que los adenomas hipofisarios expresan PD-L1, y una expresión similar en el tejido hipofisario normal podría proporcionar un blanco para el daño citotóxico hipofisario del tratamiento anti-PD-1/PD-L1. Cabe destacar que los anticuerpos anti-21OH, marcadores de insuficiencia suprarrenal primaria, no se detectaron ni al inicio ni a lo largo del estudio. Esto podría explicar por qué la insuficiencia suprarrenal primaria inducida por los ICI es tan rara en comparación con la hipofisitis o la deficiencia suprarrenal central aislada.

Â

Ningún paciente de este estudio desarrolló diabetes y ninguno mostró anticuerpos anti-GAD65 al inicio del estudio. Curiosamente, un paciente se convirtió en anti-GAD positivo en la semana 8/9 de seguimiento, y desarrolló hipotiroidismo a pesar de la ausencia de anticuerpos tiroideos, lo que plantea la posibilidad de una reactividad cruzada de anticuerpos contra diferentes glándulas endocrinas, o a un efecto citotóxico más directo de los ICI. Cabe destacar que la diabetes insulino-dependiente es una complicación poco frecuente, notificada en < 1% de los pacientes tratados con ICI.

Categoría: Publicaciones destacadas  
Publicado: Martes, 09 Agosto 2022 17:41  
Escrito por: Sofia  
Visitas: 4327

---

Â

Analizando las variaciones en los niveles hormonales, la disminuci3n significativa observada en los niveles de TSH a lo largo del tiempo, la cual se asoci3 con el desarrollo de EARE, la misma podr3a ser indicadora de la presencia de tiroiditis, predecesora frecuentemente del hipotiroidismo central. La reducci3n observada en los niveles de IGF-1, sin embargo, deber3a interpretarse con m3s cautela, ya que los mismos pueden verse influenciados por otros factores, como la p3rdida de peso, la disminuci3n de la ingesta de calor3as y la enfermedad hep3tica.

Los pacientes que desarrollaron EARE tuvieron una SG significativamente mayor. Teniendo en cuenta el mecanismo de acci3n primario de los ICI, una hip3tesis posible es que el desarrollo de estas complicaciones sirva como biomarcador de una mayor eficacia de los ICI y que, por tanto, refleje una mejor eliminaci3n de las c3lulas tumorales.

Â

En conclusi3n, la evaluaci3n prospectiva de los autoanticuerpos endocrinos espec3ficos mostr3 que su presencia al inicio del tratamiento est3 asociada a la patog3nesis de los EARE, y que tanto esta presencia inicial como el desarrollo de nuevos autoanticuerpos durante el tratamiento con ICI podr3an predecir la aparici3n de estas complicaciones. Para permitir el diagn3stico y el tratamiento de las endocrinopat3as en los pacientes que reciben ICI y ayudar a evitar la toxicidad de grado 3/4, estos resultados apoyan la realizaci3n de pruebas de autoanticuerpos endocrinos antes de iniciar el tratamiento con ICI, y volver a realizarlas peri3dicamente tras el inicio del mismo. En el caso de los pacientes que desarrollen dichos anticuerpos, es conveniente realizar pruebas de funci3n endocrina m3s rigurosas y frecuentes.

Â

Â

Copyright 2022. Endoweb.net

Â

## Novedades respecto al desarrollo de complicaciones endocrinas en pacientes bajo trat

Categoría: Publicaciones destacadas

Publicado: Martes, 09 Agosto 2022 17:41

Escrito por: Sofia

Visitas: 4327

---

