

Guía Práctica de Manejo de Eventos Adversos Causados por Atezolizumab

Versión 2.0



Índice

1. Atezolizumab.....	1
2. Neumonitis Inmunomediada.....	2
3. Diarrea/Colitis Inmunomediada.....	5
4. Hepatitis Inmunomediada.....	9
5. Endocrinopatías Inmunomediadas.....	13
6. Exantema/Reacciones Adversas	
Cutáneas Graves.....	16
7. Queratitis Inmunomediada.....	20

Atezolizumab

¿Qué es atezolizumab?

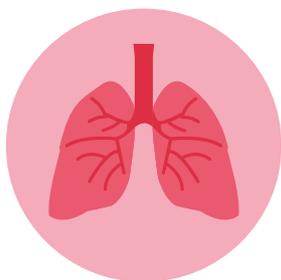
Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une directamente a PD-L1 y bloquea las interacciones con los receptores PD-1 y B7.1. Esto libera la inhibición mediada por la vía PD-L1/PD-1 de la respuesta inmune, incluida la reactivación de la respuesta inmune antitumoral.¹

Características del Producto¹

- Concentrado para la solución para la infusión intravenosa (I.V.)
- Viales monodosis
- Solución incolora o color amarillo claro
- Concentración del principio activo de 60 mg/mL
- Almacenamiento a 2-8°C y dentro de su caja de cartón
- No es fotosensible



Neumonitis Inmunomediada



La neumonitis es un trastorno caracterizado por exudación focal o difusa, inflamación y a veces fibrosis de la parénquima pulmonar.²

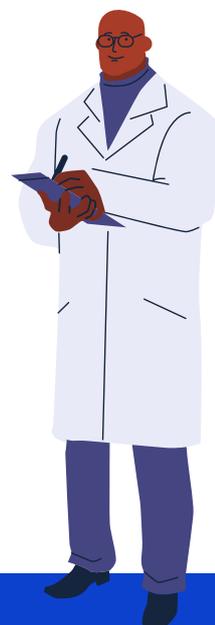
La neumonitis inmunorelacionada es una toxicidad de inicio variable y de presentación patológica, radiológica y clínica que se ha observado con el uso de terapia anti-PD-1/PD-L1.³ El mecanismo de la aparición aún se desconoce.²

Se puede presentar en 4 patrones: neumonía organizada, neumonía intersticial inespecífica, neumonitis por hipersensibilidad y daño alveolar difuso,⁴ esto hace que se dificulte el diagnóstico diferencial con la progresión de la enfermedad.³

Incidencia

La neumonitis se registró en el 2,7% de los pacientes. Solamente un evento fue mortal. La mediana del tiempo hasta el inicio del evento fue de 3,4 meses (0,1 a 24,8 meses). La mediana de duración fue de 1,4 meses (0 a 21,2+ meses; + indica valor sometido a censura estadística). Se precisó el uso de corticosteroides en el 1,6% de los pacientes y se suspendió el tratamiento en 0,4% de ellos.¹

Esta información de seguridad refleja el uso de atezolizumab en monoterapia, basándose en datos combinados de 3178 pacientes con múltiples tipos de tumores y con datos de apoyo de la exposición acumulada calculada de >13 000 pacientes de todos los ensayos clínicos. De la incidencia de este evento adverso no se han observado diferencias clínicamente relevantes con su uso en combinación.¹

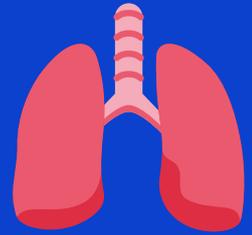


Es importante realizar un diagnóstico diferencial para descartar³

- Neumonía (incluyendo atípica, neumocistosis y tuberculosis)
- Linfangitis
- Edema pulmonar
- Embolia pulmonar
- Sarcoidosis

Se debe tomar en cuenta el historial del paciente³

- Hipertensión pulmonar
- Enfermedad respiratoria
- Tabaquismo
- Historial de viajes
- Alergias



Signos y síntomas⁵

- Dificultad para respirar
- Tos y dolor torácico
- Fiebre
- Disnea
- Hipoxia
- Cambios radiográficos (p. ej. opacidades focales de vidrio esmerilado, infiltrados irregulares)



Evaluaciones y pruebas^{3,5,6}

- Hisopado nasal y cultivos de esputo, sangre y orina
- Broncoscopía con lavado broncoalveolar
- Tomografía computarizada de tórax con contraste
- Considere biopsias para lesiones atípicas

Grado 2^{3,5,7}

- Sintomática (disnea, tos, dolor de tórax, hipoxia y fiebre)
- Requiere de intervención médica
- Limita las actividades de la vida diaria
- Empeora respecto a la línea base

Grado 3-4^{3,5,7}

- Síntomas severos que involucran a todos los lóbulos pulmonares o más del 50% de la parénquima pulmonar
- Oxígeno indicado
- Amenaza la vida
- Intervención urgente indicada

Recuerde descartar etiologías infecciosas y aquellas relacionadas a la enfermedad



Grado 2

Suspender transitoriamente atezolizumab¹

Si existe sospecha de infección, utilizar antibióticos empíricos.^{3,5}

Monitorizar los síntomas diariamente. Cada 3-7 días realizar una examinación física y con un oxímetro de pulso. Considerar hospitalización.^{3,5,6}

Tratar con 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente.¹

Si mejora a \leq Grado 1: Disminuir corticosteroides según esté indicado clínicamente.¹

Reanudar atezolizumab si mejora a \leq Grado 1 en 12 semanas y los corticosteroides se han reducido al equivalente de 10 mg diarios o menos de prednisona oral.¹

Si no hay mejoría con corticosteroides después de 48-72 h tratar como evento de grado 3.⁵

Considere manejo interdisciplinario con neumología.⁵



Grado 3-4

Interrumpir definitivamente atezolizumab¹

Utilizar antibióticos empíricos si no se ha descartado una infección.^{3,5}

Hospitalizar al paciente y vigilar diariamente.^{3,5,6}

Tratar con 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente.¹



Si mejora a \leq Grado 1: Disminuir corticosteroides según esté indicado clínicamente.¹

Según guías ESMO, NCCN y SITC si no hay mejoría con corticosteroides después de 48 h tratar con:^{3,5,6}

Infliximab 5 mg/kg IV
Micofenolato de mofetilo 1-1.5 g BID

Se recomienda manejo interdisciplinario con neumología e infectología.⁵

Diarrea/Colitis Inmunomediada



La colitis inmunomediada es un evento adverso común relacionado con los inhibidores de puntos de control inmunológicos, suele producirse entre 5 y 10 semanas después de la segunda o tercera dosis de tratamiento. La mayoría del tiempo ocurre debido a la reacción inflamatoria producida por la respuesta de sistema inmune contra un órgano en específico, sin embargo, el mecanismo de acción no se conoce del todo aún.⁸

Los signos de la colitis inmunomediada tienen una gran similitud con los resultados clínicos, endoscópicos e histológicos de la enfermedad inflamatoria intestinal, es por esto que los gastroenterólogos han adaptado su enfoque de tratamiento.⁹ El manejo óptimo se fundamenta en un reconocimiento temprano y el uso oportuno de corticosteroides.⁸

Incidencia

La colitis se registró en el 1,1% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 4,7 meses (0,5 a 17,2 meses). La mediana de la duración fue de 1,2 meses (0,1 a 17,8+ meses; + indica valor sometido a censura estadística). Se precisó el uso de corticosteroides en el 0,6% de los pacientes y se tuvo que suspender el tratamiento en 0,3% de ellos. Por otro lado, la diarrea se presentó en un 19,7% de los pacientes, de estos solamente el 1,1% fue de grado 3-4.¹

Esta información de seguridad refleja el uso de atezolizumab en monoterapia, basándose en los datos combinados de 3178 pacientes con múltiples tipos de tumores, con datos de apoyo de la exposición acumulada calculada de >13 000 pacientes de todos los ensayos clínicos. De la incidencia de este evento adverso no se han observado diferencias clínicamente relevantes con su uso en combinación.¹



Es importante realizar un diagnóstico diferencial para descartar infecciones ⁵

- Clostridium difficile
- Patógenos virales
- Giardia, Cryptosporidium spp, E. histolytica
- Microsporidia y Cyclospora/isospora spp

Signos y síntomas ⁵

- Heces acuosas, sueltas o blandas
- Aumento de evacuaciones intestinales o de la frecuencia de las deposiciones
- Dolor abdominal
- Moco o sangre en las heces
- Fiebre



Grado 1 ^{3,5,6}

- < 4 deposiciones líquidas por día sobre la línea base
- El paciente se siente bien
- Solamente observaciones clínicas o diagnósticas
- No presenta síntomas de colitis

Grado 2 ^{3,5,6}

- 4-6 deposiciones líquidas por día sobre la línea base
- Sintomática: dolor abdominal, sangre o moco en heces, náuseas y episodios nocturnos



Grado 3 ^{3,5,6}

- ≥ 7 deposiciones líquidas por día
- Síntomas severos
- Interfiere con las actividades de la vida diaria
- Inestabilidad hemodinámica
- Hospitalización
- Otras complicaciones como perforación

Grado 4 ^{3,5,6}

- Consecuencias que amenazan la vida
- Intervención urgente indicada



Recuerde descartar etiologías infecciosas y aquellas relacionadas a la enfermedad

Grado 1

Continuar atezolizumab¹

Tratar con fluidos orales, loperamida y evitar una dieta alta en fibra o lactosa.³

Si el grado 1 persiste por más de 14 días o empeora tratar como grado 2.³

No espere una colonoscopia o sigmoidoscopia para iniciar tratamiento como grado 2.³

Realizar un examen de heces para descartar huevos y parásitos, PCR viral, toxina Clostridium difficile y Cryptosporidium.³

Realizar examen de sangre.³

Monitorizar al paciente.³



Grado 2

Suspender transitoriamente atezolizumab¹

Tratar con fluidos orales, loperamida y evitar una dieta alta en fibra o lactosa.³

Monitorizar al paciente cada 3 días.³

Tratar con 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente.¹

Disminuir corticosteroides según esté indicado clínicamente.¹

Reanudar atezolizumab si mejora a \leq Grado 1 en 12 semanas y los corticosteroides se han reducido al equivalente de 10 mg diarios o menos de prednisona oral.¹

Realizar examen de heces y sangre, radiografía abdominal y sacar cita para colonoscopia/sigmoidoscopia con biopsia.^{3,5,6}

Si no mejora en 72 horas, tratar como grado 3-4.³

Grado 3

Suspender transitoriamente atezolizumab¹

Grado 4

Interrumpir definitivamente atezolizumab¹

Hospitalizar y vigilar diariamente.^{3,5,6}

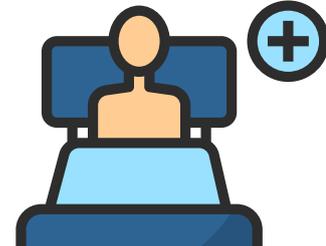
Tratar con 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente.¹

Disminuir corticosteroides según esté indicado clínicamente.¹

Iniciar la administración de corticosteroides I.V. y pasar a corticosteroides orales tras la mejora.¹

Tratar con 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente.¹

Disminuir corticosteroides según esté indicado clínicamente.¹



Realizar examen de heces y sangre, radiografía abdominal y sacar cita para colonoscopia/sigmoidoscopia con biopsia.^{3,5,6}

Considere realizar tomografía computarizada de abdomen/pélvis con contraste.^{3,5,6}

Reanudar atezolizumab si mejora a \leq Grado 1 en 12 semanas y los corticosteroides se han reducido al equivalente de 10 mg diarios o menos de prednisona oral.¹

Manejar de forma interdisciplinarias con gastroenterología.^{3,5}

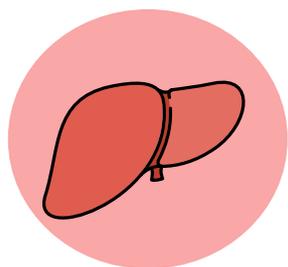


Según la guía NCCN, si no hay respuesta en 1-2 días, continuar con corticoesteroides y considerar adicionar infliximab o vedolizumab.⁵

Considerar tofacitinib o ustekinumab para colitis refractaria a infliximab o vedolizumab.⁵

Manejar de forma interdisciplinarias con gastroenterología.⁵

Hepatitis Inmunomediada



La terapia con inhibidores de puntos de control inmunológicos puede generar una alteración de la tolerancia inmunológica que puede dar lugar a una respuesta inmune indiscriminada hacia un órgano como el hígado causando manifestaciones clínicas leves, moderadas o graves que se asemejan a las afecciones autoinmunes/inflamatorias.¹⁰

Los pacientes con cánceres gastrointestinales tienen un mayor riesgo de sufrir de hepatitis inmunomediada debido a factores de riesgo subyacentes a la enfermedad y comorbilidades. Por lo general, la hepatotoxicidad se presenta como una elevación de transaminasas de forma asintomática y ocurre comúnmente después de 6-12 semanas de tratamiento.¹¹

Incidencia

La hepatitis se registró en el 2,0% de los pacientes. El evento resultó mortal en dos de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio del evento fue de 1,5 meses (0,2 a 18,8 meses). La mediana de la duración fue de 2,1 meses (de 0 a 22,0+ meses; + indica valor sometido a censura estadística). Se precisó el uso de corticosteroides en el 0,6% de los pacientes y se suspendió el tratamiento en 0,2% de ellos.¹

Esta información de seguridad refleja el uso de atezolizumab en monoterapia, basándose en datos combinados de 3178 pacientes con múltiples tipos de tumores y con datos de apoyo de la exposición acumulada calculada de >13 000 pacientes de todos los ensayos clínicos. De la incidencia de este evento adverso no se han observado diferencias clínicamente relevantes con su uso en combinación.¹



Es importante realizar un diagnóstico diferencial para descartar ¹²

- Infecciones virales
- Metástasis en hígado
- Colelitiasis
- Enfermedad autoinmune
- Hepatitis relacionada a drogas
- Hepatitis relacionada a medicamentos

Signos y síntomas ¹³

- Fiebre
- Fatiga
- Elevación de transaminasas (ALT/AST)
- Ictericia
- Elevación de bilirrubina total



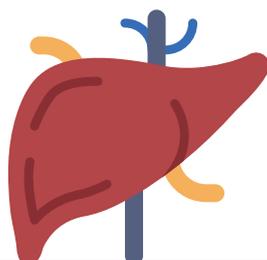
Hepatitis sin CHC

Grado 2 ¹

ALT/AST > 3x LSN o bilirrubinemia > 1.5x LSN durante más de 5-7 días

Grado 3-4 ¹

ALT/AST > 5x LSN o bilirrubinemia > 3x LSN



Hepatitis con CHC

Escenario 1 ¹

Si ALT/AST está en niveles normales al inicio y luego incrementa a > 3-10x LSN

Escenario 2 ¹

Si ALT/AST es > 1-3x LSN al inicio y luego incrementa a > 5-10x LSN

Escenario 3 ¹

Si ALT/AST es > 3-5x LSN al inicio y luego incrementa a > 8-10x LSN

Escenario 4 ¹

Si ALT/AST incrementa a > 10x LSN o bilirrubina total incrementa a > 3x LSN

LSN: Límite superior a lo normal | CHC: Carcinoma hepatocelular | ALT: Alanina aminotransferasa | AST: Aspartato aminotransferasa

Valorar si los niveles de transaminasas y bilirrubina total son producto del medicamento o de la enfermedad

Hepatitis sin Carcinoma Hepatocelular

Grado 2

Suspender transitoriamente atezolizumab ¹

Detener medicación hepatotóxica y revisar historial de alcohol. Realizar un ultrasonido.^{3,5}

Monitorizar la función hepática cada 3-5 días.⁵

Tratar con 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente.¹

Si mejora a \leq Grado 1: Disminuir corticosteroides según esté indicado clínicamente.¹

Reanudar atezolizumab si mejora a \leq Grado 1 en 12 semanas y los corticosteroides se han reducido al equivalente de 10 mg diarios o menos de prednisona oral.¹

Se recomienda manejo interdisciplinario con gastroenterología o hepatología.⁵



Grado 3-4

Interrumpir definitivamente atezolizumab ¹

Detener medicación hepatotóxica y revisar historial de alcohol. Realizar un ultrasonido y considerar una biopsia.^{3,5}

Monitorizar la función hepática diariamente, puede requerir hospitalización.⁵

Tratar con 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente.¹



Si mejora a \leq Grado 1: Disminuir corticosteroides según esté indicado clínicamente.¹

Según la NCCN si es refractaria a corticosteroides o no hay mejoría con su uso después de 1-2 días considerar adicionar micofenolato de mofetilo.⁵

Según la NCCN infliximab no debe ser usada para tratar hepatitis.⁵

Manejar de forma interdisciplinaria con gastroenterología o hepatología.^{3,5}

Hepatitis con Carcinoma Hepatocelular

Escenarios 1, 2 y 3

Suspender transitoriamente atezolizumab ¹

Detener medicación hepatotóxica y revisar historial de alcohol. Realizar un ultrasonido y considerar una biopsia. ^{3,5}

Monitorizar la función hepática cada 3-5 días. ⁵

Tratar con 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente. ¹

Si mejora a \leq Grado 1: Disminuir corticosteroides según esté indicado clínicamente. ¹

Reanudar atezolizumab si mejora a \leq Grado 1 en 12 semanas y los corticosteroides se han reducido al equivalente de 10 mg diarios o menos de prednisona oral. ¹

Se recomienda manejo interdisciplinario con gastroenterología o hepatología. ⁵



Escenario 4

Interrumpir definitivamente atezolizumab ¹

Detener medicación hepatotóxica y revisar historial de alcohol. Realizar un ultrasonido y considerar una biopsia. ^{3,5}

Monitorizar la función hepática diariamente, puede requerir hospitalización. ⁵

Tratar con 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente. ¹



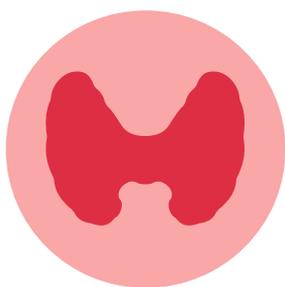
Si mejora a \leq Grado 1: Disminuir corticosteroides según esté indicado clínicamente. ¹

Según la NCCN si es refractaria a corticosteroides o no hay mejoría con su uso después de 1-2 días considerar adicionar micofenolato de mofetilo. ⁵

Según la NCCN infliximab no debe ser usada para tratar hepatitis. ⁵

Manejar de forma interdisciplinaria con gastroenterología o hepatología. ^{3,5}

Endocrinopatías Inmunomediadas



Los eventos adversos inmunomediados ocurren como resultado de la alteración del equilibrio inmunológico, estos pueden afectar cualquier sistema orgánico, sin embargo suelen afectar a la piel, el sistema gastrointestinal y el endocrino. Dentro de las endocrinopatías inmunomediadas más comunes se encuentra la disfunción tiroidea, en cuanto a esta es más común el hipotiroidismo que el hipertiroidismo.¹⁴

La disfunción tiroidea a diferencia de otros eventos adversos inmunomediados suele mejorar rápidamente cualquier síntoma con una sustitución hormonal adecuada, es por esto que generalmente la inmunosupresión es innecesaria, lo que permite a los paciente continuar con su tratamiento.¹⁵

Incidencia

El hipotiroidismo ocurrió en el 5,2% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio del evento fue de 4,9 meses (0 a 31,3 meses). El hipertiroidismo se registró en el 0,9% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio del evento fue de 2,1 meses (0,7 a 15,7 meses). La mediana de la duración fue de 2,6 meses (de 0+ a 17,1+ meses; + indica valor sometido a censura estadística).¹

Esta información de seguridad de atezolizumab como monoterapia se basa en datos combinados de 3178 pacientes con múltiples tipos de tumores y con datos de apoyo de la exposición acumulada calculada de >13 000 pacientes de todos los ensayos clínicos.¹

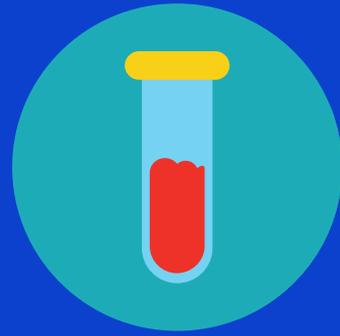
En cuanto a datos de 4371 pacientes con atezolizumab en combinación, el hipotiroidismo ocurrió en 13,4% de ellos mientras que el hipertiroidismo se presentó en 4,4%.¹



Pruebas de la función tiroidea

- TSH
- T4 libre
- T3 total

Los pacientes que están asintomáticos, pero presentan anomalías en las pruebas de función tiroidea pueden ser tratados con atezolizumab.¹



Signos y síntomas del hipotiroidismo^{15,16}

- Piel seca
- Pérdida de cabello
- Aumento de peso
- Astenia
- Constipación
- Intolerancia al frío
- Fatiga



A menos que una etiología alternativa haya sido identificada los signos y síntomas de hipotiroidismo e hipertiroidismo deben ser considerados como relacionados a la terapia inmune.¹



Signos y síntomas del hipertiroidismo^{15,16}

- Palpitaciones
- Aumento en la frecuencia de deposiciones
- Intolerancia al calor
- Sudoración
- Pérdida de peso

Los signos y síntomas inexplicables deben ser investigados para detectar la presencia de endocrinopatías pituitarias o suprarrenales.³

La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo



Hipotiroidismo Inmunomediado

Sintomático

Suspender transitoriamente atezolizumab ¹

Monitorizar la función tiroidea del paciente cada ciclo de tratamiento y luego del cuarto ciclo cada 4-6 semanas.^{3,5}

Según la guía ESMO, tratar con levotiroxina oral diaria con una dosis de 0.5-1.5 mcg/kg. Se recomienda comenzar con dosis bajas en adultos mayores con un historial cardíaco.³

Según la guía NCCN, se puede iniciar tratando con 1.6 mcg/kg en pacientes jóvenes y sanos, esta dosis se puede reducir en un 10% en pacientes adultos mayores o con enfermedad de las arterias coronarias.^{5,6}

El tratamiento puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y el paciente esté clínicamente estable.¹

Se recomienda el manejo interdisciplinario con endocrinología.^{3,5}



Hipertiroidismo Inmunomediado

Sintomático

Suspender transitoriamente atezolizumab ¹

Monitorizar la función tiroidea del paciente cada ciclo de tratamiento y luego del cuarto ciclo cada 4-6 semanas.^{3,5}

Se recomienda iniciar un tratamiento antitiroideo según sea necesario.¹

Según las guías ESMO, NCCN y SITC, considere usar propranolol (10-20 mg cada 4-6 horas según sea necesario), atenolol (25-50 mg una vez al día) o metoprolol para tratar los síntomas.^{3,5,6}

El tratamiento puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y el paciente esté clínicamente estable.¹

Según la guía NCCN, si la TSH continúa baja y altos niveles de T4 libre y T3 total, realizar gammagrafía tiroidea con I-123 para determinar si el hipertiroidismo está relacionado a la enfermedad de Graves.⁵

Manejar de forma interdisciplinaria con endocrinología.^{3,5}



Exantema/Reacciones Adversas Cutáneas Graves



Las reacciones dermatológicas son los eventos adversos más comunes asociados a los inhibidores de puntos de control inmunológicos, los mecanismos fisiopatológicos que los rigen no han sido establecidos aún, sin embargo están claramente relacionados con la activación de las células T mediada por el bloqueo del ligando PD-L1.^{17,18}

Dentro de estas reacciones cutáneas se encuentra el exantema el cual aparece frecuentemente en las primeras dos semanas de tratamiento, aunque puede aparecer en cualquier momento. Por lo general, no se suele requerir la interrupción del tratamiento ya que los eventos adversos cutáneos graves son poco frecuentes.^{3,17}

Incidencia

Se produjeron reacciones adversas cutáneas graves en 0,7% de los pacientes. La mediana del tiempo de aparición fue de 5,9 meses (0,1 a 15,5 meses). La mediana de duración del evento fue de 1,6 meses (0 a 22,1+ meses; + denota un valor censurado). Un 0,2% de los pacientes requirieron corticosteroides sistémicos y menos del 0,1% tuvo que interrumpir el tratamiento. El exantema se presentó muy frecuentemente en el 19.5% de los pacientes y el 1.1% de ellos con un grado 3-4.¹

Esta información de seguridad refleja el uso de atezolizumab en monoterapia, basándose en datos combinados de 3178 pacientes con múltiples tipos de tumores y con datos de apoyo de la exposición acumulada calculada de >13 000 pacientes de todos los ensayos clínicos.¹

En cuanto a datos de 4371 pacientes con atezolizumab en combinación, las reacciones adversas cutáneas graves ocurrieron en 0,6% de ellos y un 0,2% fueron de grado 3-4.¹



Recuerde descartar cualquier otra etiología como una infección, un efecto de otro medicamento o una afección vinculada a otra enfermedad sistémica.



Grado 1^{3,5,6}

Máculas/pápulas que cubren <10% de la superficie corporal con o sin síntomas (por ejemplo, prurito, ardor, piel rígida...).



Grado 2^{3,5,6}

- Máculas/pápulas que cubren el 10-30% de la superficie corporal con o sin síntomas (por ejemplo, prurito, ardor, piel rígida...).
- Limitación de las actividades instrumentales de la vida diaria.



Grado 3^{3,5,6}

- Máculas/pápulas que cubren >30% de la superficie corporal con o sin síntomas asociados.
- Limitación de las actividades instrumentales de autocuidado de la vida diaria.



Grado 4^{3,5,6}

- Descamación de la piel en > 30% de la superficie corporal con síntomas asociados (por ejemplo, eritema, desprendimiento epidérmico...).
- Limitación de las actividades instrumentales de autocuidado de la vida diaria.



La identificación e intervención temprana pueden ayudar a reducir la gravedad y duración del evento adverso

Grado 1

Continuar atezolizumab¹

Grado 2

Continuar atezolizumab¹

Según la guía ESMO, es recomendado evitar irritantes de la piel y la exposición solar. También se recomienda utilizar un emoliente tópico.³

Según la guía ESMO, se recomienda tratar al paciente con esteroides tópicos de fuerza leve una vez al día y con antihistamínicos orales o tópicos para la picazón.³

Según la guía de la NCCN, se recomienda tratar con antihistamínicos orales y aplicar esteroides tópicos de potencia moderada en las zonas afectadas.⁵



Según la guía ESMO, se recomienda tratar al paciente con esteroides tópicos de fuerza moderada una vez al día y con antihistamínicos orales o tópicos para la picazón.³

Según la guía de la NCCN, se recomienda tratar con antihistamínicos orales y aplicar esteroides tópicos de potencia alta en las zonas afectadas. También puede considerarse la administración de 0.5-1.0 mg/kg/día de prednisona.⁵



Realizar examen físico. Excluir otras causas como infecciones, enfermedad viral u otras medicaciones que causan exantemas.³



Se recomienda el manejo interdisciplinario con dermatología y realizar una biopsia de piel.³

Grado 3 o presunto Síndrome Stevens-Johnson o Necrólisis Epidérmica Tóxica

Suspender transitoriamente atezolizumab ¹

Grado 4 o Síndrome Stevens-Johnson o Necrólisis Epidérmica Tóxica confirmados

Interrumpir definitivamente atezolizumab ¹



Según la guía ESMO, es recomendado evitar irritantes de la piel y la exposición solar. También se recomienda utilizar un emoliente tópico.³

Según la guía ESMO, se recomienda tratar al paciente con esteroides tópicos de potencia alta una vez al día y con antihistamínicos orales o tópicos para la picazón.³

Tratar con 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente.¹

Según la guía de la NCCN, se recomienda aplicar esteroides tópicos de potencia alta en las zonas afectadas.⁵

Tratar con 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente.¹

Si mejora a \leq Grado 1: Disminuir corticosteroides según esté indicado clínicamente.¹

Reanudar atezolizumab si mejora a \leq Grado 1 en 12 semanas y los corticosteroides se han reducido al equivalente de 10 mg diarios o menos de prednisona oral.¹



Si mejora a \leq Grado 1: Disminuir corticosteroides según esté indicado clínicamente.¹

Manejar de forma interdisciplinaria con dermatología.³

Considerar biopsia por punción y fotografía clínica.³



Manejar urgentemente de forma interdisciplinaria con dermatología.³



Realizar biopsia por punción y fotografía clínica.³

Queratitis Inmunomediada



Los eventos adversos oftalmológicos relacionados a la inmunoterapia son bien conocidos y ocurren con menor frecuencia que otros, sin embargo amenazan la visión si no son identificados a tiempo. Un evento común dentro de los oculares es la queratitis inmunomediada. La aparición se da por lo general dos meses después del inicio del tratamiento, pero se puede presentar tan pronto como una semana después de la dosis inicial.^{19,20}

Evaluaciones oftalmología²¹ guiadas por

- Visión de cada ojo por separado
- Visión del color
- Reflejo rojo
- Tamaño, forma y reactividad de la pupila
- Examen fundoscópico
- Inspección de la parte anterior del ojo con linterna

Signos y síntomas^{21,22}

- Visión borrosa
- Cambio en la visión de colores
- Fotofobia
- Distorsión
- Cambios en el campo visual
- Sensibilidad
- Dolor con el movimiento del ojo

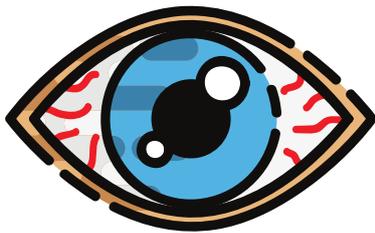


Es esencial identificar de forma temprana el evento adverso y remitir prontamente al oftalmólogo

Grado 2

Sintomático.

Disminución moderada de la agudeza visual (mejor agudeza visual corregida 20/40 y mejor o 3 líneas o menos disminución de la visión respecto a la línea de base conocida).⁷



Grado 3-4

Grado 3: Sintomático con marcada disminución de la agudeza visual (mejor agudeza visual corregida peor que 20/40 o más de 3 líneas de disminución de la visión respecto a la línea base conocida, hasta 20/200).

Úlcera en la córnea.

Limitación de las actividades de autocuidado de la vida diaria.⁷

Grado 4: Perforación.

Mejor agudeza visual corregida de 20/200 o peor en el ojo afectado.⁷

Suspender transitoriamente atezolizumab¹

Tratar con 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente.¹

La guía NCCN recomienda que el tratamiento con corticosteroides oftálmicos o sistémicos sea guiado por el oftalmólogo.⁵

Si mejora a \leq Grado 1: Disminuir corticosteroides según esté indicado clínicamente.¹

Reanudar atezolizumab si mejora a \leq Grado 1 en 12 semanas y los corticosteroides se han reducido al equivalente de 10 mg diarios o menos de prednisona oral.¹

Interrumpir definitivamente atezolizumab¹

Tratar con 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente.¹

La guía NCCN recomienda que el tratamiento con corticosteroides oftálmicos o sistémicos sea guiado por el oftalmólogo.⁵



Si mejora a \leq Grado 1: Disminuir corticosteroides según esté indicado clínicamente.¹

Según la guía NCCN se recomienda manejar de forma interdisciplinaria con oftalmología.^{5,6}





Póngase en contacto con Roche Servicios S.A.

Para obtener más información médica sobre el producto envíenos un correo a cac.medical_info@roche.com o para informar cualquier sospecha de evento adverso que pueda ocurrir con el producto al correo cac.farmacovigilancia@roche.com

También puede acceder a los servicios de información médica y reportar un evento adverso a través de la página web medinfo.roche.com



Referencias

1. Atezolizumab. Información del producto. Octubre, 2021. (CDS v28.0).
2. J. Naidoo, M. Nishino, S.P. Patel, et al. Immune-related pneumonitis after chemoradiotherapy and subsequent immune checkpoint blockade in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2020, 21, 435-444. doi: 10.1016/j.clcc.2020.02.025
3. Haanen, J.B.A.G.; Carbone, F.; Robert, C.; Kerr, K.M.; Peters, S.; Larkin, J.; Jordan, K.; on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2017, 28, iv119-iv142. doi:10.1093/annonc/mdx225
4. Zhong L, Altan M, Shannon VR, Sheshadri A. Immune-Related Adverse Events: Pneumonitis. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1244:255-269. doi:10.1007/978-3-030-41008-7_13
5. Thompson, J.A.; Schneider, B.J.; Brahmer, J.; Achufusi, A.; Salgado, S.A.; Armand, P.; Berkenstock, M.K.; Bathia, S.; Budde, L.E.; Davies, M.; et al. Management of immunotherapy-related toxicities. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf. Accesado 15 de Marzo de 2022.
6. Puzanov, I.; Diab, A.; Abdallah, K.; Bingham, C.O.; Brogdon, C.; Dadu, R.; Hamad, L.; Kim, S.; Lacouture, M.E.; LeBoeuf, N.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, 95. doi: 10.1186/s40425-017-0300-z
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Available at https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf. Accesado Febrero de 2021.
8. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review. *World J Clin Cases*. 2019;7(4):405-418. doi:10.12998/wjcc.v7.i4.405
9. Menon T, Afzali A. Immune-Mediated Colitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019 Dec;17(4):506-523. doi: 10.1007/s11938-019-00263-0
10. Lombardi A, Mondelli M. Review article: immune checkpoint inhibitors and the liver, from therapeutic efficacy to side effects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019; 50(8): 872-884. doi:10.1111/apt.15449
11. Sanjeevaiah A, Kerr T, Beg MS. Approach and management of checkpoint inhibitor-related immune hepatitis. *J Gastrointest Oncol*. 2018; 9(1):220-224. doi:10.21037/jgo.2017.08.14
12. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016; 54:139-148. doi:10.1016/j.ejca.2015.11.016
13. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*. 2017; 8:49. doi:10.3389/fphar.2017.00049
14. Iyer PC, Cabanillas ME, Waguespack SG, et al. Immune-Related Thyroiditis with Immune Checkpoint Inhibitors. *Thyroid*. 2018; 28(10):1243-1251. doi:10.1089/thy.2018.0116
15. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D; Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *Oncologist*. 2016; 21(7):804-816. doi:10.1634/theoncologist.2015-0509
16. Illouz F, Briet C, Cloix L, et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: essential crosstalk between endocrinologists and oncologists. *Cancer Med*. 2017; 6(8):1923-1929. doi:10.1002/cam4.1145

Referencias

17. Liu Y, Zang X, Wang J, Huang S, Xu J, Zhang P. Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) in Cancer Immunotherapy. *Biomed Pharmacother.* 2019; 120:109437. doi:10.1016/j.biopha.2019.109437
18. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol.* 2018; 19(3):345-361. doi:10.1007/s40257-017-0336-3
19. Fang T, Maberley DA, Etminan M. Ocular adverse events with immune checkpoint inhibitors. *J Curr Ophthalmol.* 2019; 31(3):319-322. doi:10.1016/j.joco.2019.05.002
20. Srivastava A, Al-Zubidi N, Appelbaum E, et al. Immune-Related Oral, Otologic, and Ocular Adverse Events. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1244:295-307. doi:10.1007/978-3-030-41008-7_17
21. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, 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):1714-1768. doi:10.1200/JCO.2017.77.6385
22. Oh J. Autoimmune Keratitis after Atezolizumab Treatment. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(15):1468-1468. doi:10.1056/nejmicm1910925



Material creado por Roche Centroamérica y el Caribe.

Este material no tiene como fin condicionar la prescripción, el uso, la promoción, la venta, la recomendación, la indicación o la aprobación de ningún producto de Roche ni ninguna concesión de beneficios a Roche. No tome el medicamento por su cuenta. Siga exactamente las instrucciones de su médico. Todos los derechos reservados - la reproducción total o parcial está prohibida sin la autorización previa de Roche Servicios S.A. Todos los medicamentos tienen efectos secundarios. Este medicamento requiere receta médica. Consulte a su médico.