



Original

Efectos adversos inmunorrelacionados como factor predictivo de respuesta en cáncer de pulmón no microcítico en vida real

Maria Susana Fortes-Gonzalez^{a,*}, Silvia Vazquez-Blanco^a, Leticia Herrero-Poch^{a,d}, Lucia Santome-Couto^b y Ana Cristina Cercos-Lleti^c

^a Servicio de Farmacia, Hospital Povisa, Vigo, España

^b Servicio de Oncología Médica, Hospital Povisa, Vigo, España

^c Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Dr Peset, Valencia, España

^d Innovation in Clinical Pharmacy Research Group (i-FARMA-Vigo), Galicia Sur Health Research Institute (ISS Galicia Sur), SERGAS-UVIGO, Vigo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de diciembre de 2025

Aceptado el 21 de marzo de 2026

On-line el xxxx

Palabras clave:

Cáncer de pulmón no microcítico

Inhibidores del punto de control inmune

Análisis de supervivencia

Seguridad

Biomarcadores

R E S U M E N

Objetivo: el objetivo del estudio fue determinar si los eventos adversos inmunorrelacionados (EAir) se comportan como factores predictivos de respuesta a la inmunoterapia en el cáncer de pulmón no microcítico en vida real.

Método: estudio observacional retrospectivo en un hospital de tercer nivel. Se incluyeron pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico tratados con nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab tras su progresión a platino.

Variables principales: asociación entre los EAir (menos de 2 frente a 2 o más), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). **Objetivos secundarios** (en población global): SLP, SG, tasa de respuesta objetiva, tasa de control de enfermedad y efectos adversos graduados según la clasificación *Common Terminology Criteria for Adverse Events v5*. Análisis estadístico realizado con SPSS v23.

Resultados: se incluyeron 57 pacientes tratados con nivolumab ($n = 25$), pembrolizumab ($n = 11$) o atezolizumab ($n = 21$). Mediana de edad: 62 (31–83) años, 81% estadio IV. La mediana de SLP fue de 7,8 meses (IC 95%: 4,3–11,3) y de SG 13,4 meses (IC 95%: 5,8–20,9). La tasa de respuesta objetiva fue del 28,1% (3,5% respuestas completas, 24,6% respuestas parciales) y la tasa de control de enfermedad del 59,6%.

Se produjeron EAir en el 44% de los pacientes, siendo los más frecuentes: artralgias, mialgias y elevaciones de transaminasas. Se detectaron 3 casos de colitis grado 3, 2 de neumonitis grado 3, uno de hepatitis grado 3, uno de toxicidad cutánea grado 3 y uno de insuficiencia suprarrenal grado 3. La SG fue significativamente superior en pacientes con más de 2 EAir frente a pacientes con menos de 2 EAir (28,4 frente a 11,9 meses; $p = 0,025$). Lo mismo ocurrió con la SLP (24,5 frente a 5,2 meses; $p = 0,013$).

Conclusiones: los pacientes con 2 o más EAir presentan una supervivencia significativamente superior, lo que apoya su valor como posible factor predictivo de respuesta a la inmunoterapia en el cáncer de pulmón no microcítico.

© 2026 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Real-world evidence of immune-related adverse events as predictive factor of response in non-small cell lung cancer

A B S T R A C T

Objective: The aim of the study was to assess whether immune-related adverse events (irAE) act as predictive biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer in real-life practice.

Methods: Retrospective observational study in a third-level hospital. Inclusion criteria: adult patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab, pembrolizumab or atezolizumab following platinum.

Primary endpoint: association between ≥ 2 irAE and progression free survival (PFS) and overall survival (OS). **Secondary endpoints:** PFS, OS, overall response rate defined as the percentage of patients who achieve partial

Keywords:

Carcinoma, non-small-cell lung

Immune checkpoint inhibitors

Survival analysis

Safety

Biomarkers

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.susana.fortes.gonzalez@sergas.es (M. S. Fortes-Gonzalez).

response or complete response, disease control rate and adverse events graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events v5. Statistical analysis was performed using SPSS v23.

Results: Fifty-seven patients treated with nivolumab ($n = 25$) pembrolizumab ($n = 11$) or atezolizumab ($n = 21$) were included. Median age was 62 (31–83) years and 81% had stage IV. Median PFS was 7.8 months (95% CI: 4.3–11.3) and OS was 13.4 months (95% CI: 5.8–20.9). Overall response rate and disease control rate were 28.1% and 59.6% respectively.

irAEs occurred in 44% of patients, most frequently arthralgia, myalgia, and transaminase elevation. Grade 3 irAEs included: 3 cases of colitis, 2 pneumonitis, 1 hepatitis, 1 cutaneous toxicity, and 1 adrenal insufficiency. Survival was significantly longer in patients with ≥ 2 irAEs compared to those with < 2 : OS 28.4 vs 11.9 months ($p = 0.025$) and PFS 24.5 vs 5.2 months ($p = 0.013$).

Conclusions: Patients experiencing 2 or more irAEs showed significantly improved survival, supporting the role of irAEs as potential biomarkers of response to immunotherapy in non-small-cell lung cancer.

© 2026 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial, con una incidencia aproximada de 2,4 millones de casos (12,4% de todos los diagnósticos por cáncer)¹. Se clasifica en: microcítico (CPM) y no microcítico (CPNM), con diferente pronóstico y tratamiento². El CPNM constituye el 80–90% de los tumores de pulmón y se subdivide en 2 grupos histológicos: escamosos y no escamosos².

Clásicamente, el tratamiento de primera línea del CPNM avanzado sin mutaciones consistía en un doblete de quimioterapia basada en platino. Debido a la elevada tasa de progresión, docetaxel fue durante años el estándar en segunda línea³. En los últimos años, el algoritmo terapéutico del CPNM ha cambiado radicalmente debido a la identificación progresiva de diversas alteraciones genéticas con impacto en la selección de la terapia, lo que hace imprescindible el diagnóstico molecular (mutaciones en EGFR, BRAF, KRAS, HER2, reordenamientos en ALK, ROS, RET o fusiones en NTRK)² y a la incorporación de la inmunoterapia como pilar fundamental del tratamiento.

El objetivo de la inmunoterapia es potenciar la acción del sistema inmune contra el tumor mediante inhibidores de los puntos de control inmune (ICI, *immune checkpoint inhibitors*). Se han desarrollado diversos anticuerpos monoclonales que inhiben el receptor de muerte programada 1 (PD-1) o su ligando (PD-L1), recomendados por las principales guías para el tratamiento de segunda línea del CPNM avanzado o metastásico en pacientes que han recibido previamente quimioterapia basada en platino^{2,4,5}. Nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab han sido autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios tras haber demostrado su superioridad frente a docetaxel en estudios en fase III^{3,6–11}. Aunque la evidencia científica ya ha posicionado la inmunoterapia en la primera línea de tratamiento del CPNM, todavía hay pacientes que llegan a la segunda línea sin haber recibido previamente ICI, recomendándose, en este escenario, cualquiera de los 3 fármacos con el mismo nivel de evidencia ante la ausencia de disponibilidad de comparaciones directas⁴.

El perfil de toxicidad es favorable a la inmunoterapia cuando se compara con citotóxicos convencionales. Sin embargo, los inhibidores de PD-1/PD-L1 no están exentos de riesgo. Los puntos de control inmune son fundamentales en el mantenimiento de la autolerancia, por lo que su inhibición puede alterar la homeostasis inmunológica y desencadenar efectos adversos inmunorrelacionados (EAir) a cualquier nivel¹². En un metaanálisis reciente, se estima una incidencia del 40% de EAir (siendo el 19,7% de alto grado)¹³. Entre las manifestaciones más frecuentes destacan: artralgias, endocrinopatías, dermatitis, hepatitis, colitis y neumonitis¹⁴.

Existe una importante controversia sobre si el desarrollo de EAir moderados o graves podría actuar como marcador subrogado de la respuesta a ICI. Algunos estudios y metaanálisis han encontrado mayor supervivencia y tasa de respuesta en pacientes que desarrollan EAir frente a aquellos que no^{15–20}.

El objetivo del presente estudio es explorar el impacto clínico que podría tener el desarrollo de EAir como factor predictivo de respuesta a ICI en CPNM.

Métodos

Diseño y pacientes

Estudio observacional retrospectivo descriptivo llevado a cabo entre diciembre de 2016 y mayo de 2021 en un hospital de tercer nivel. Los criterios de inclusión fueron: edad mayor de 18 años, CPNM (escamoso o no escamoso) avanzado o metastásico (estadio IIIB–IV), progresión tras quimioterapia previa basada en platino, haber recibido al menos un ciclo de ICI (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab) y Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–1. Los pacientes con mutaciones de EGFR, ALK o ROS, tenían que haber recibido inhibidores de tirosina cinasa. Se excluyeron los pacientes en ensayo clínico, estadios I–IIIA, tratamiento con durvalumab como consolidación tras quimiorradioterapia en estadio III irreseccable, ausencia de platino previo y fallecimiento antes del TAC de control.

El estudio fue aprobado el 29 de abril de 2021 por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de Galicia (CEIm-G), código 2021/159. Se respetaron los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki, el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, así como toda la legislación vigente relacionada. Los pacientes prestaron su consentimiento informado por escrito.

Se registraron variables demográficas (edad, sexo, hábito tabáquico, ECOG) y clínicas (histología, estadio, estado molecular, LIPI, tratamiento previo recibido y respuesta al mismo). El índice de células tumorales positivas para PD-L1 se determinó mediante inmunohistoquímica con el anticuerpo 22C3 de Dako (PharmDx). Las variables relacionadas con el tratamiento fueron: fármaco, dosis, número de ciclos, duración del tratamiento y motivo de finalización.

Los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica y del programa de validación de tratamiento oncológico (Farmis-Oncofarm®). En todo momento se cumplió con los requisitos marcados en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de datos, y con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Variables de efectividad y seguridad

Las covariables principales de efectividad fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en función de la presencia de EAir (menos de 2 EAir frente a 2 o más EAir). Se definió la SLP como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión

de la enfermedad o la muerte por cualquier causa, y la SG como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa. Los pacientes que no presentaron ninguno de estos eventos al final del seguimiento se consideraron censurados. Los eventos adversos (EA) fueron clasificados según la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versión 5.0. Las alteraciones de parámetros analíticos debían detectarse en 2 o más determinaciones consecutivas para considerarse EA. Se registraron las consecuencias de los EA: retraso de dosis, suspensión de tratamiento o ingreso hospitalario. Se consideraron EAir aquellos eventos inflamatorios colaterales derivados de la sobreactivación del sistema inmune¹⁴.

Como objetivos secundarios, se estudiaron en la población global SLP, SG, tasa de respuesta objetiva (TRO: respuestas completas [RC] + respuestas parciales [RP]) y tasa de control de enfermedad (TCE: TRO + enfermedad estable [EE]), según criterios de la *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) versión 1.1. Se consideró pseudoprogresión el aumento inicial de carga tumoral o del número de lesiones, seguido de respuesta o estabilización posterior sin deterioro clínico, en el contexto de tratamiento inmunoterápico, según criterios i-RECIST.

Análisis estadístico

El tratamiento estadístico de los datos se realizó con el software SPSS v23. El análisis descriptivo de variables cualitativas se realizó mediante frecuencia absoluta y porcentaje. Las variables cuantitativas con distribución normal se describieron con media y desviación estándar. Las variables continuas que no se ajustaban a una distribución normal se describieron con mediana y su rango. La normalidad se evaluó mediante pruebas de bondad de ajuste y análisis gráfico.

Las tasas de respuesta se estimaron como porcentajes de la mejor respuesta obtenida por los pacientes. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan–Meier. Los resultados de SG y SLP se expresaron con la mediana y su intervalo de confianza al 95%. Para comparar las curvas de supervivencia según el número de EAir (menos de 2 EAir frente a 2 o más EAir) se utilizó la prueba de log-rank bajo el supuesto de proporcionalidad de riesgos, un contraste no paramétrico apropiado para comparar distribuciones de tiempo hasta evento en presencia de datos censurados. Se empleó como nivel de significación estadística $p < 0,05$, utilizando pruebas bilaterales (a 2 colas). Los valores de p se interpretaron como la probabilidad de observar diferencias iguales o mayores a las encontradas bajo la hipótesis nula (ausencia de asociación entre supervivencia y EAir).

Resultados

Características de la población

Durante el periodo de estudio, 61 pacientes con CPNM fueron tratados con ICI tras la progresión a platino. Se excluyeron: un paciente por estadio II, un paciente que recibió un único ciclo de quimioterapia previa en espera de resultados moleculares, un paciente que falleció antes de realizar el TAC de control y un paciente del que no se pudo obtener consentimiento.

Se incluyeron en el análisis un total de 57 pacientes, que recibieron tratamiento con nivolumab ($n = 25$), pembrolizumab ($n = 11$) o atezolizumab ($n = 21$). Las características basales se muestran en la *tabla 1*. La mediana de edad fue de 62 (31–83) años (72% hombres). La mayoría de pacientes eran fumadores (58%), presentaban estadio IV (81%), histología no escamosa (65%), ECOG 1 (89%) y PD-L1 $>1\%$ (46%). De acuerdo con la ficha técnica, todos los pacientes tratados con pembrolizumab presentaban un PD-L1 $>1\%$. Se encontraron mutaciones activables en: un paciente con EGFR+ (tratado previamente con gefitinib y erlotinib) y un paciente con ALK+ (tratado con crizotinib y alectinib).

Tabla 1
Características basales de la población

Variable	Nivolumab (n = 25)	Pembrolizumab (n = 11)	Atezolizumab (n = 21)	Total (n = 57)
Edad, mediana (rango)	66 (38–80)	60 (31–76)	62 (48–83)	62 (31–83)
Sexo hombre, n (%)	21 (88)	6 (55)	14 (67)	41 (72)
Tabaco, n (%)				
No fumador	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Fumador	12 (48)	7 (64)	14 (67)	33 (58)
Exfumador	12 (48)	4 (36)	7 (33)	23 (40)
Estadio, n (%)				
IIIB–IIIC	6 (24)	2 (18)	3 (14)	11 (19)
IV	19 (76)	9 (82)	18 (86)	46 (81)
Histología, n (%)				
Escamoso	11 (44)	3 (27)	6 (29)	20 (35)
No escamoso	14 (56)	8 (73)	15 (71)	37 (65)
Estado molecular, n (%)				
EGFR +	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
ALK +	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
ROS1 +	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Localización MTS, n (%)				
Hepáticas	1 (4)	1 (9)	2 (10)	4 (7)
Óseas	4 (16)	3 (27)	4 (19)	11 (19)
Cerebrales	4 (16)	2 (18)	2 (10)	8 (14)
ECOG, n (%)				
0	4 (15)	2 (18)	0 (0)	6 (11)
1	21 (84)	9 (82)	21 (100)	51 (89)
Nivel PD-L1				
<1%	15 (60)	0 (0)	11 (52)	26 (46)
1–49%	1 (4)	5 (45)	6 (29)	12 (21)
≥50%	0 (0)	6 (55)	4 (19)	10 (18)
LIPI, n (%)				
0	17 (68)	7 (64)	11 (52)	35 (61)
1	8 (32)	2 (18)	9 (43)	19 (33)
2	0 (0)	2 (18)	1 (5)	3 (5)
Cirugía previa, n (%)	6 (24)	3 (37)	2 (10)	11 (19)
Radioterapia previa, n (%)	11 (44)	2 (18)	9 (43)	22 (39)
Respuesta previa, n (%)				
RP + RC	16 (64)	6 (55)	14 (67)	36 (63)
EE	4 (16)	3 (27)	5 (24)	12 (21)
PD	5 (20)	2 (18)	2 (10)	9 (16)
Tratamiento previo, n (%)				
Adyuvancia Pt	1 (4)	1 (9)		2 (4)
1 línea	10 (40)	9 (82)	17 (81)	36 (63)
≥2 líneas	14 (56)	1 (9)	4 (19)	19 (33)
Dosis, n (%)				
Fijas	9 (36)	1 (9)	21 (100)	31 (54)
Por peso	16 (64)	10 (91)	0 (0)	26 (46)
Ciclos, mediana (rango)	13 (1–99)	8 (1–35)	6 (1–37)	8 (1–99)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EE: enfermedad estable; LIPI: Lung Immune Prognostic Index; MTS: metástasis; PD: progresión enfermedad; Pt: platino; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Efectividad

En el momento del análisis de datos (31 de mayo de 2021), el 12% de los pacientes continuaba en tratamiento. Los principales motivos de suspensión fueron: progresión (63%) y toxicidad (14%). El resto de pacientes (11%) suspendió el tratamiento por: empeoramiento del ECOG ($n = 4$), haber cumplido 2 años de tratamiento con pembrolizumab ($n = 1$) y por insuficiencia suprarrenal secundaria a suspensión de corticoides ($n = 1$). La mediana de duración del tratamiento fue de 5,0 (0,2–45,5) meses para la población global, siendo 7,8 (0,3–45,5) meses para nivolumab, 5,5 (1,0–24,8) meses para pembrolizumab y 4,2 (0,2–25,7) meses para atezolizumab. El 74% de los pacientes había fallecido.

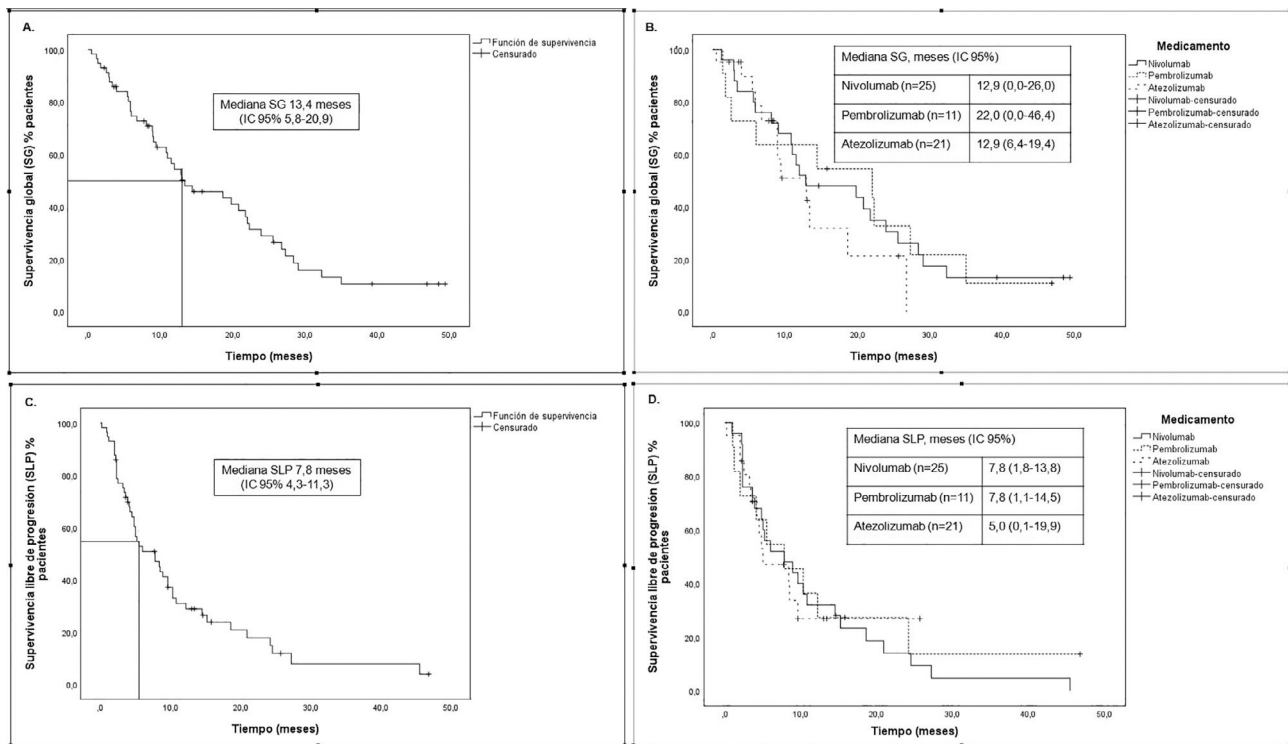


Figura 1. Supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP). A) SG de la población total de pacientes (n = 57). B) SG por tipo de fármaco. C) SLP de la población total de pacientes. D) SLP por tipo de fármaco.

En la **figura 1** se muestran los datos de supervivencia. La mediana de SLP fue de 7,8 meses (IC 95%: 4,3–11,3) y de SG de 13,4 meses (IC 95%: 5,8–20,9). No hubo diferencias estadísticamente significativas en SLP ni en SG entre los diferentes medicamentos.

La TRO fue del 28,1% (3,5% RC, 24,6% RP) y la TCE del 59,6%. La tasa de respuesta por subgrupo de fármaco se puede observar en la **tabla 2**. Hubo un 26% de pseudoprogresiones en el primer TAC de control.

Seguridad

El 93% de los pacientes experimentó algún EA (96% con nivolumab, 100% con pembrolizumab y 86% con atezolizumab), con una media de 2,9 ± 1,7 EA/paciente. La **tabla 3** detalla los EA, siendo los más frecuentes: astenia (79%), hiperglucemia (32%), anorexia (28%), anemia (26%) y artralgia (16%). La mayoría fueron leves, con un 24% de toxicidades G3–4. Los EA graves que ocurrieron en >5% de los pacientes fueron: astenia (7%), anemia (5%) y colitis (5%).

Se produjeron EAir en el 44% de los pacientes, principalmente: artralgias, mialgias y elevaciones de transaminasas. Se detectaron 3 casos de colitis G3 (precisando corticoides y suspensión del tratamiento e infliximab en un paciente), 2 casos de neumonitis G3 (ingreso,

Tabla 2
 Efectividad de inhibidores de PD-1/PD-L1 en cáncer de pulmón no microcítico

Variable	Nivolumab (n = 25)	Pembrolizumab (n = 11)	Atezolizumab (n = 21)	Total (n = 57)
TRO, n (%)	7 (28,0)	5 (45,5)	4 (19,0)	16 (28,1)
TCE, n (%)	16 (64,0)	8 (72,7)	12 (57,1)	34 (59,6)
Mejor respuesta, n (%)				
RC	0 (0)	2 (18,2)	0 (0)	2 (3,5)
RP	7 (28,0)	3 (27,3)	4 (19,0)	14 (24,6)
EE	9 (36,0)	3 (27,3)	8 (38,1)	20 (35,1)
PD	9 (36,0)	3 (27,3)	9 (42,9)	21 (36,8)

EE: enfermedad estable; PD: progresión enfermedad; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; TCE: tasa de control de la enfermedad; TRO: tasa de respuesta objetiva.

corticoides y suspensión), una hepatitis G3 (ingreso, corticoides y suspensión), una toxicidad cutánea G3 (corticoides y suspensión) y una insuficiencia suprarrenal G3 (con ingreso y corticoides). El hipotiroidismo se manejó con levotiroxina.

La mediana de tiempo hasta la aparición de EA fue de 69 (0–638) días, con gran variabilidad en función del sistema afectado (**fig. 2**). Los EA más rápidos en aparecer (menos de 1 mes) fueron: reacción infusional, anemia, hiperglucemia, astenia y neumonitis. La mediana de duración de los EA fue de 43 (5–814) días. Los EA más persistentes fueron: hipotiroidismo, astenia, hiperglucemia, toxicidad cutánea, hepatitis e insuficiencia suprarrenal.

Debido a toxicidad, el 18% de los pacientes sufrió retrasos en la administración, el 14% suspensión definitiva del tratamiento y el 18% ingreso hospitalario, con una mediana de duración de la estancia de 7 (1–43) días. No se produjeron muertes atribuibles a EA.

Relación entre toxicidad inmunorrelacionada y efectividad

Se analizó la influencia de los EAir como marcador de efectividad del tratamiento. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en ambos objetivos principales.

En la **figura 3** se muestra la mediana de SG, que fue 28,4 (0,8–56,1) meses si hubo 2 o más EAir frente a 11,9 (9,3–14,5) meses si hubo menos de 2 EAir (p = 0,025). La mediana de SLP fue 24,5 meses (14,9–34,1) para 2 o más EAir frente a 5,2 (2,4–8,0) meses para menos de 2 EAir (p = 0,013).

Discusión

Aunque no han sido comparados directamente, en nuestro estudio los 3 fármacos mostraron un beneficio similar, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en SLP (7,8 meses nivolumab, 7,8 meses pembrolizumab, 5,0 meses atezolizumab) ni en SG (12,9 meses nivolumab, 22 meses pembrolizumab, 12,9 meses atezolizumab). Las principales limitaciones de nuestro estudio fueron el tamaño

Tabla 3
 Perfil de toxicidad de inhibidores de PD-1/PD-L1 en cáncer de pulmón no microcítico

Variable	Nivolumab (n = 25)		Pembrolizumab (n = 11)		Atezolizumab (n = 21)		Total (n = 57)	
	G1-2	G3-4	G1-2	G3-4	G1-2	G3-4	G1-2	G3-4
<i>EA inespecíficos, n (%)</i>								
Astenia	16 (64)	4 (16)	10 (91)	0 (0)	15 (71)	0 (0)	41 (72)	4 (7)
Diarrea	3 (12)	0 (0)	3 (27)	0 (0)	3 (27)	0 (0)	9 (16)	0 (0)
Anorexia	7 (28)	0 (0)	3 (27)	0 (0)	6 (55)	0 (0)	16 (28)	0 (0)
Prurito	1 (4)	0 (0)	1 (9)	0 (0)	1 (9)	0 (0)	3 (5)	0 (0)
Disgeusia	2 (8)	0 (0)	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5)	0 (0)
Reacción infusional	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Hiper glucemia	8 (32)	0 (0)	2 (18)	0 (0)	8 (73)	0 (0)	18 (32)	0 (0)
Anemia	7 (28)	2 (8)	2 (18)	1 (9)	3 (27)	0 (0)	12 (21)	3 (5)
Linfopenia	2 (8)	1 (4)	2 (18)	0 (0)	2 (18)	1 (9)	6 (11)	2 (4)
Neutropenia	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4)	0 (0)
Trombocitopenia	2 (8)	1 (4)	1 (9)	0 (0)	2 (18)	0 (0)	5 (9)	1 (2)
<i>EAir, n (%)</i>								
Artralgia	3 (12)	0(0)	1 (9)	0 (0)	5 (45)	0 (0)	9 (16)	0 (0)
Mialgia	2 (8)	0 (0)	1 (9)	0 (0)	4 (36)	0 (0)	7 (12)	0 (0)
Neumonitis	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4)
Toxicidad cutánea	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Hepatotoxicidad	5 (20)	1 (4)	1 (9)	0 (0)	3 (27)	0 (0)	9 (16)	1 (2)
Hipotiroidismo	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9)	0 (0)	2 (4)	0 (0)
Conjuntivitis	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Colitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9)	0 (0)	2 (18)	0 (0)	3 (5)
Insuficiencia adrenal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)

EA: efectos adversos; EAir: efectos adversos inmunorelacionados; G: grado.

de la muestra, el diseño retrospectivo y su carácter unicéntrico, que limita la generalización de los resultados a otras poblaciones y entornos clínicos.

Los resultados obtenidos con nivolumab en SG son consistentes con los alcanzados en segunda línea en los ensayos pivotaes en CPNM y otros estudios en vida real, con una SG que oscila entre 9,7 y 11,0 meses^{9,21-23}. Sin embargo, la TRO obtenida en nuestra serie (28%) es superior a la reportada por otros autores (19,7%)⁹, lo que se tradujo en una

mayor SLP respecto a otros estudios (2,3–5,3 meses)^{9,21-23}. Estas diferencias podrían ser debidas a varios factores, entre los que se encuentran el diseño retrospectivo y la falta de evaluación de la respuesta por un comité de radiólogos independiente.

Con respecto a pembrolizumab, la mediana de SG hallada (22 meses) difiere de la reportada en el estudio fase III (10,4 meses)⁸. Este hecho podría explicarse por el reducido tamaño de nuestra muestra (n = 11 pacientes) y el alto porcentaje de pacientes con PD-L1 ≥ 50%,

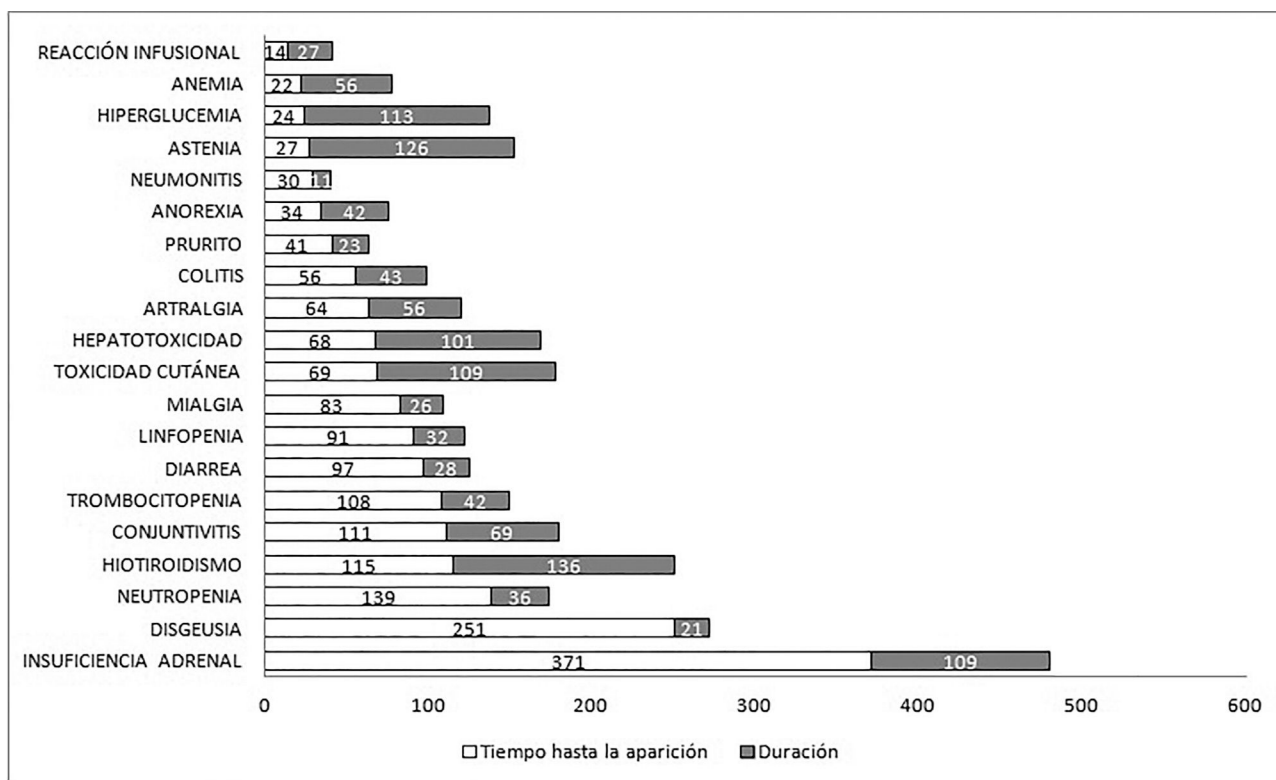


Figura 2. Horizonte temporal de los efectos adversos (EA). En el histograma se representa a la izquierda sobre fondo blanco la mediana de tiempo hasta la aparición de EA (días). A la derecha sobre fondo negro la mediana de duración (días) del EA.

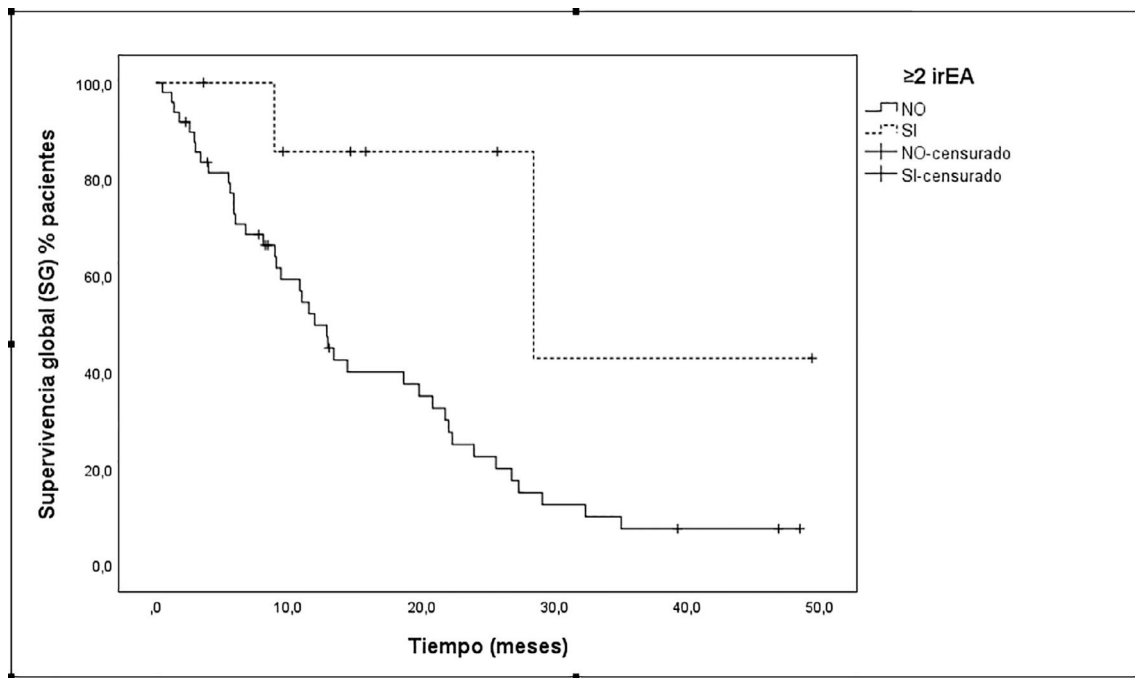


Figura 3. Toxicidad inmunorrelacionada como factor predictivo de supervivencia global (SG). SG de los pacientes según la presencia de 2 o más efectos adversos inmunorrelacionados (EAir).

que ha sido relacionado con mejores resultados en SG (16,9 meses)¹⁰. Existe discordancia en los resultados de SLP que hemos obtenido con otros estudios en vida real (16,7–24 meses)^{24,25}. Resulta llamativa la diferencia observada en TRO (45,5%) respecto al pivotal (18,0%)¹⁰, que podría estar relacionada con la detección de 2 RC, lo que supone un gran impacto debido al reducido tamaño de la muestra.

En cuanto a la cohorte de atezolizumab, los datos de SG son consistentes con los obtenidos en el ensayo pivotal (13,8 meses)^{3,11}. Se encuentra gran disparidad en la práctica real, donde la SG oscila entre 6,5 meses²⁶ y no alcanzada, aunque en este último estudio el periodo de seguimiento y el número de pacientes eran inferiores²⁵. Sin embargo, presenta mayor grado de concordancia con otras series en SLP (2–2,8 meses)^{3,17} y TRO (19% nuestra cohorte frente a 14%)³.

La incidencia de EA (93% de los pacientes) contrasta con lo reportado previamente para nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab^{3,6–8}. Sin embargo, el perfil de toxicidad fue comparable en cuanto al tipo de EA. Entre los EA más frecuentemente comunicados, destaca la coincidencia en anorexia y astenia. No se detectaron otros EA comunes, como las náuseas, por lo que podrían estar infranotificados. Por el contrario, se encontró un elevado número de pacientes con hiperglucemia, ya que es más fácil la detección de alteraciones analíticas. Los datos se asemejan más a los de los ensayos pivotaes si comparamos EA graves (24% nuestra cohorte frente a 10,8% nivolumab, 13,0% pembrolizumab y 15,0% atezolizumab) y suspensión de tratamiento por toxicidad (14% nuestra cohorte frente a 6,5% para nivolumab, 4% pembrolizumab y 8% para atezolizumab)^{3,6–8}.

Los EA de mayor incidencia de esta serie fueron hepatotoxicidad, artromialgia y colitis, siendo más frecuentes en los pivotaes la toxicidad cutánea y gastrointestinal para nivolumab^{6,7}, alteraciones tiroideas y neumonitis para pembrolizumab⁸, neumonitis, hepatitis y colitis para atezolizumab³.

El hallazgo más relevante del estudio, la variable principal, fue la asociación significativa entre los EAir y el beneficio clínico. Los pacientes con 2 o más EAir mostraron una notable mejora en SG (28,4 frente a 11,9 meses) y SLP (24,5 frente a 5,2 meses), en comparación con aquellos que experimentaron uno o menos eventos. Los mecanismos fisiopatológicos que explican esta asociación no están claramente

establecidos, pero la aparición de EAir podría reflejar una activación robusta del sistema inmune frente al tumor. Esta misma asociación ha sido descrita previamente en la literatura, donde se ha observado un mayor beneficio en SG, SLP, TRO y TCE entre aquellos pacientes que experimentaron EAir durante el tratamiento con ICI^{16,17}. Resultados similares, aunque con menor número de pacientes, se obtienen en otros trabajos realizados^{18–20,27,28}. No obstante, dado el diseño observacional del estudio, los resultados permiten identificar asociaciones estadísticas, pero no establecer relaciones de causalidad. Por otra parte, no se puede descartar la existencia de un sesgo de tiempo, ya que los pacientes deben haber sobrevivido el tiempo suficiente para presentar 2 o más EAir, lo que podría sobrestimar la supervivencia de este grupo. Otras limitaciones de este análisis de supervivencia son: el tamaño muestral y el número de eventos (que pueden afectar la precisión de las estimaciones) y la posible influencia de factores de confusión (edad, comorbilidades, estado funcional, tratamientos previos, perfil molecular, etc.).

Cabe destacar que la definición de EAir difiere entre los estudios publicados, lo que limita la comparabilidad de los resultados. La mayoría de estudios evaluó la toxicidad inmunorrelacionada como una variable dicotómica (presencia versus ausencia)^{17–19,27,28}. Solo 2 trabajos utilizaron un punto de corte de 2 o más EAir, similar al enfoque de nuestro estudio^{16,20}. Este subgrupo de pacientes parece ser el que obtiene respuestas tumorales más sostenidas¹⁶. La estratificación por número acumulado de EAir permite, por tanto, una evaluación más precisa de la relación entre la carga de toxicidad inmunomediada y el beneficio clínico observado.

No todos los EAir parecen tener el mismo valor como factor predictivo de efectividad. Se ha sugerido que algunos eventos, como exantema y pirexia, se asociaban con mayor SLP, mientras que otros, como la diarrea y la hepatitis, no han mostrado dicha asociación²⁹. Por el contrario, se ha reportado una asociación entre el desarrollo de neumonitis y un incremento en la mortalidad. Aunque este hallazgo podría estar influenciado por las graves consecuencias que puede tener la hipoxia inducida por neumonitis en pacientes con CPNM, cuya capacidad de oxigenación tisular ya se encuentra comprometida debido a la propia enfermedad³⁰. El reducido tamaño de nuestra muestra no

permitió realizar comparaciones entre los distintos tipos de reacciones adversas.

En conclusión, los inhibidores de PD-L1 se asociaron en vida real con un mayor beneficio en pacientes con 2 o más EAir. En este subgrupo de pacientes, la mediana de SG se duplica y la SLP llega a quintuplicarse, lo que respalda la hipótesis de que los EAir podrían comportarse como un posible factor predictivo de respuesta. La experiencia acumulada en el manejo de estas toxicidades ha permitido optimizar su control, de tal forma que solo provocan la suspensión del tratamiento en una minoría de pacientes. En este contexto, el potencial de los EAir como indicador de efectividad podría aprovecharse mediante una monitorización activa, orientada a su detección precoz, junto con la implementación de un tratamiento de soporte adecuado que permita mantener la intensidad de dosis sin comprometer la seguridad del paciente. No obstante, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, debido a las limitaciones mencionadas, siendo necesarios estudios prospectivos y con mayor tamaño muestral para confirmar los resultados encontrados y poder realizar análisis de subgrupos con garantías.

Aportación a la literatura científica

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Debido a los buenos resultados de la inmunoterapia, se ha ido introduciendo en líneas cada vez más tempranas, relegando a la quimioterapia. Sin embargo, todavía hay pacientes que continúan llegando a segunda línea sin haber recibido inmunoterapia previamente.

La utilidad del estudio radica en que aporta evidencia en vida real sobre la asociación significativa entre toxicidad inmunomediada y beneficio clínico en pacientes con CPNM tratados con inhibidores de PD-1/PD-L1. Este trabajo sugiere la toxicidad inmunorrelacionada como marcador subrogado de efectividad y supone un punto de partida para nuevas líneas de investigación en cohortes más numerosas de pacientes, para la búsqueda de protocolos que consigan mantener la intensidad de dosis del esquema a pesar de la aparición de toxicidades.

Financiación

Los autores declaran no haber contado con fuentes de apoyo financiero para este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidad y cesión de derechos

Todos los autores aceptamos la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en <http://www.icmje.org/>). Los autores cedemos, en el supuesto de publicación, de forma exclusiva los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de nuestro trabajo a Farmacia Hospitalaria y por extensión a la SEFH. Para ello se firmará una carta de cesión de derechos en el momento del envío del trabajo a través del sistema online de gestión de manuscritos.

Declaración de uso de inteligencia artificial

Durante la preparación de este trabajo, los autores utilizaron ChatGPT con el fin únicamente de asistir en la corrección de lenguaje y formato. Tras el uso de esta herramienta, los autores revisaron y editaron el contenido, según fue necesario y asumen plena responsabilidad del contenido del artículo publicado.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Maria Susana Fortes-Gonzalez: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Software, Resources, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Silvia Vazquez-Blanco:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Formal analysis, Data curation. **Leticia Herrero-Poch:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Formal analysis, Data curation. **Lucia Santome-Couto:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Supervision, Formal analysis, Conceptualization. **Ana Cristina Cercos-Lleti:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Supervision, Formal analysis, Conceptualization.

Bibliografía

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229–263. doi:10.3322/caac.21834.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology versión 7.2024 cáncer de pulmón no microcítico. NCCN[consultado 21 Oct 2025]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl-spanish.pdf.
3. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255–265. doi:10.1016/S0140-6736(16)32517-X.
4. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnóstico, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(4):358–376. doi:10.1016/j.annonc.2022.12.013.
5. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, et al. Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer without driver alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1608–1632. doi:10.1200/JCO.19.03022.
6. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123–135. doi:10.1056/NEJMoa1504627.
7. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1627–1639. doi:10.1056/NEJMoa1507643.
8. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1540–1550. doi:10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
9. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, et al. Five-year outcomes from the randomized, phase III trials checkmate 017 and 057: nivolumab versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39:723–733. doi:10.1200/JCO.20.01605.
10. Herbst RS, Garon EB, Kim D-W, et al. Long-term outcomes and retreatment among patients with previously treated, programmed death-ligand 1-positive, advanced non-small-cell lung cancer in the KEYNOTE-010 study. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1580–1590. doi:10.1200/JCO.19.02446.
11. Fehrenbacher L, von Pawel J, Park K, et al. Updated efficacy analysis including secondary population results for OAK: a randomized phase III study of atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2018;13(8):1156–1170. doi:10.1016/j.jtho.2018.04.039.
12. Jain P, Jain C, Velcheti V. Role of immune-checkpoint inhibitors in lung cancer. *Ther Adv Respir Dis.* 2018;12:1–13. doi:10.1177/1753465817750075.
13. Jayathilaka B, Mian F, Franchini F, et al. Cancer and treatment specific incidence rates of immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Br J Cancer* 2025 132, 51–57. doi:10.1038/s41416-024-02887-1

14. Prelaj A, Tay R, Ferrara R, Chaput N, Besse B, Califano R. Predictive biomarkers of response for immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2019;106:144–159. doi:10.1016/j.ejca.2018.11.002.
15. Hussaini S, Chehade R, Boldt RG, et al. Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors - A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2021;92:102134. doi:10.1016/j.ctrv.2020.102134.
16. Ricciuti B, Genova C, De Giglio A, et al. Impact of immune-related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: long-term outcomes from a multi-institutional analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(2):479–485. doi:10.1007/s00432-018-2805-3.
17. Grangeon M, Tomasini P, Chaleat S, et al. Association between immune-related adverse events and efficacy of immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2019;20(3):201–207. doi:10.1016/j.clcc.2018.10.002.
18. Sato K, Akamatsu H, Murakami E, et al. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer*. 2018;115:71–74. doi:10.1016/j.lungcan.2017.11.019.
19. Talens Bolós A, Candela Boix MR, Bujaldon Querejeta N, Cercos Lleti AC. Toxicidad inmuno-relacionada asociada al uso de pembrolizumab en la práctica asistencial. *Rev OFIL ILAPHAR*. 2022;32(4):335–340. doi:10.4321/S1699-714X2022000400005.
20. Cortijo-Cascajares Cercos-Lleti AC, Ortiz-Perez S, Caro-Teller JM, Ferrari-Piquero JM. Analysis of immune-mediated reactions in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab and its association with effectiveness. *J Oncol Pharm Practice*. 2023;29(2):290–298. doi:10.1177/10781552211067429.
21. Geier M, Descourt R, Corre R, et al. Real life second-line nivolumab in advanced non-small cell lung cancer: a French observational multicenter study of 259 patients (ABCT-IMMUNOBZH). *Cancer Rep Rev*. 2018;2(5):1–6. doi:10.15761/CRR.1000164.
22. Schouten RD, Muller M, de Gooijer CJ, Baas P, van den Heuvel M. Real life experience with nivolumab for the treatment of non-small cell lung carcinoma. Data from the expanded access program and routine clinical care in a tertiary cancer centre—The Netherlands Cancer Institute. *Lung Cancer*. 2018;126:210–216. doi:10.1016/j.lungcan.2017.11.012.
23. Merino Almazán M, Duarte Pérez JM, Marín Pozo JF, et al. A multicentre observational study of the effectiveness, safety and economic impact of nivolumab on non-small-cell lung cancer in real clinical practice. *Int J Clin Pharm*. 2019;41:272–279. doi:10.1007/s11096-018-0772-z.
24. Ksienski D, Wai ES, Croteau N, et al. Pembrolizumab for advanced nonsmall cell lung cancer: efficacy and safety in everyday clinical practice. *Lung Cancer*. 2019;133:110–116. doi:10.1016/j.lungcan.2019.05.005.
25. Zayas-Soriano M, Bonete-Sánchez M, Campillo-López J, Marcos-Ribes B, Hernandez-Gui A, Aznar-Saliente MT. Efectividad y seguridad en la práctica clínica de anticuerpos anti PD-1/PD-L1 en monoterapia en el cáncer de pulmón no microcítico. *Farm Hosp*. 2021;45(1):22–27. doi:10.7399/fh.11478.
26. Weis TM, Hough S, Reddy HG, Daignault-Newton S, Kalemkerian GP. Real-world comparison of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer following platinum-based chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(3):564–571. doi:10.1177/1078155219855127.
27. Toi Y, Sugawara S, Kawashima Y, et al. Association of immune-related adverse events with clinical benefit in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *Oncologist*. 2018;23(11):1358–1365. doi:10.1634/theoncologist.2017-0384.
28. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):374–378. doi:10.1001/jamaoncol.2017.2925.
29. Teraoka S, Fujimoto D, Morimoto T, et al. Early immune-related adverse events and association with outcome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab: a prospective cohort study. *J Thorac Oncol*. 2017;12(12):1798–1805. doi:10.1016/j.jtho.2017.08.022.
30. Suresh K, Psoter KJ, Voong KR, et al. Impact of checkpoint inhibitor pneumonitis on survival in NSCLC patients receiving immune checkpoint immunotherapy. *J Thorac Oncol*. 2019;14(3):494–502. doi:10.1016/j.jtho.2018.11.016.