

Miositis grave y miocarditis inmunomediada por avelumab: a propósito de un caso

ESPINO REVILLA, P., LAPEÑA MOTILVA, J., MARTÍNEZ ITURRIAGA, S., BARAJAS SANTOS, MT.

Área Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario San Pedro, Logroño.

Fecha de recepción: 18/07/2025 Fecha de aceptación: 11/08/2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20260002000013>

RESUMEN

Avelumab es un anticuerpo monoclonal humano que actúa como inhibidor del punto de control inmunitario PD-L1 (ligando de muerte programada 1). Su mecanismo de acción se basa en reactivar la respuesta inmunitaria de las células tumorales, bloqueando uno de los mecanismos que los tumores utilizan para evadir el sistema inmune. Actualmente está financiado para dos indicaciones: en monoterapia para el tratamiento de los pacientes adultos con carcinoma de células de Merkel (CCM) metastásico y como tratamiento de mantenimiento de primera línea en carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico después de recibir quimioterapia con platino.

Su perfil de efectos adversos se basa en reacciones inmunomediadas debido a la potenciación del sistema inmune que produce. La aparición de miocarditis es poco frecuente ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$) y la aparición de miositis es rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$). Menos común es la aparición de ambos efectos adversos de forma simultánea. Este trabajo describe un caso clínico de superposición de dos efectos adversos inmunomediados relacionados con el avelumab: miositis y miocarditis. Dicho cuadro clínico motivó la hospitalización del paciente para su tratamiento intensivo, la suspensión inmediata del fármaco y el cambio de estrategia terapéutica.

Palabras clave: Avelumab, Reacciones inmunomediadas, Seguridad.

Severe myositis and immune-mediated myocarditis induced by avelumab: a case report

ABSTRACT

Avelumab is a fully human monoclonal antibody that functions as an immune checkpoint inhibitor targeting programmed death-ligand 1 (PD-L1). Its mechanism of action is based on the reactivation of the immune response against tumor cells by blocking one of the pathways tumors exploit to evade immune surveillance. It is currently approved and reimbursed for use in two settings: as monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC), and as first-line maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma following platinum-based chemotherapy.

Its adverse effect profile is characterized predominantly by immune-mediated reactions resulting from the enhancement of immune system activity. Myocarditis is considered an uncommon adverse event ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), while myositis is classified as rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$). The simultaneous occurrence of both conditions is exceedingly rare.

This article presents a clinical case involving the overlap of two immune-related adverse events associated with avelumab: myositis and myocarditis. The clinical scenario prompted hospitalization for intensive management, immediate discontinuation of the drug, and a modification of the therapeutic approach.

Keywords: Avelumab, Autoimmune Diseases, Safety.

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICIs), como el avelumab (un anticuerpo monoclonal dirigido a PDL-1), han revolucionado el tratamiento de cánceres metastásicos, incluyendo el carcinoma urotelial.¹ Sin embargo, pueden desencadenar efectos adversos inmunomediados poco frecuentes, pero potencialmente graves, como miocarditis y miositis.¹ La coexistencia de ambos es excepcional y conlleva elevada morbilidad y mortalidad si no se detecta y trata a tiempo.²

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 83 años diagnosticado en 2019 de carcinoma urotelial, quien recibió tratamiento local ese mismo año. En 2024 presentó recaída, por lo que se inició quimioterapia con seis ciclos de carboplatino y gemcitabina. Posteriormente, comenzó tratamiento de mantenimiento con avelumab. Después de tres ciclos completos, el tratamiento con avelumab se suspendió debido a toxicidad hepática y astenia.

Diez días tras la suspensión acudió a urgencias por astenia severa, debilidad generalizada y dificultad para mantener la postura. Refería episodios previos de mialgias autolimitadas. Fue ingresado con diagnóstico de rabdomiólisis y sospecha de miocarditis inmunomediada, presentando frecuencia cardíaca de 83 lpm y presión arterial de 148/85 mmHg.

El análisis mostró elevación significativa de troponinas (795 ng/L), creatina quinasa (CK) (3635 U/L), transaminasas (GPT 206 U/L) y lactato deshidrogenasa (LDH 666 U/L). El electrocardiograma evidenció ritmo sinusal con bloqueo de rama derecha de alto grado. El ecocardiograma (ECG) mostró fracción de eyección ventricular izquierda >55%, válvula aórtica esclerosada con estenosis e insuficiencia ligera, hallazgos compatibles con miocarditis inmunomediada.

Se inició tratamiento con metilprednisolona intravenosa 500 mg diarios durante tres días, seguido de 80 mg diarios (1 mg/kg/día). Ante signos de disfonía, disnea y disfagia, se descartó miastenia gravis (MG) mediante anticuerpos anti-AChR negativos. Sin embargo, los anticuerpos anti-Ro 52/60 kD resultaron positivos (9,8 U/mL), sugiriendo miositis autoinmune por lo que se administraron inmunoglobulinas a dosis de 0,4 g/kg/día durante cinco días.

Se realizó un estudio electrofisiológico completo, que incluyó electromiografía (EMG), electro-neurografía (ENG) y análisis de jitter (variabilidad en la transmisión neuromuscular), que evidenció po-

lineuropatía crónica sensitiva moderado-severa en miembros inferiores.

Durante la hospitalización, los niveles de CK, LDH y troponina mejoraron inicialmente, aunque la troponina mostró una elevación secundaria (tabla 1 y figura 1) lo que motivó vigilancia estrecha con ECG y control diario por cardiología. Se cambió metilprednisolona intravenosa por prednisona oral a 70 mg con buena evolución clínica y analítica.

Tras 22 días de hospitalización, el paciente fue dado de alta con prednisona en pauta descendente (60 mg/día). A pesar de la mejoría, persistió astenia significativa y necesidad de andador para la deambulación. El carcinoma urotelial continúa en tratamiento con quimioterapia de segunda línea.

DISCUSIÓN

Este caso ilustra la rara superposición de dos reacciones adversas inmunomediadas inducidas por avelumab: miocarditis y miositis. Dichas reacciones adversas comprometieron la función musculoesquelética y cardíaca del paciente y requirieron ingreso hospitalario y tratamiento para su resolución.

Los ICIs han revolucionado el tratamiento de diferentes tipos de cáncer.² Todos ellos, incluyendo avelumab, están asociados a un perfil de efectos adversos emergentes relacionados con la activación inmune. Los cuadros clínicos tratados en el caso se presentan en ficha técnica como poco frecuentes (miocarditis, $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$) y raros (miositis, $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$).¹ La combinación de ambos es aún menos común, siendo la literatura que describe esta superposición muy escasa, limitándose a casos clínicos y series de casos, y describiéndose en algunos la aparición además de MG.³

En un estudio retrospectivo que analizó 9.088 pacientes que recibieron ICIs entre 2016 y 2019 en MD Anderson Cancer Center se identificaron 36 pacientes (0,40%) que desarrollaron miositis. El 25% de estos últimos desarrollaron, además, miocarditis y MG asociadas, una situación clínica grave que tiene tasas de mortalidad elevadas (50%).³

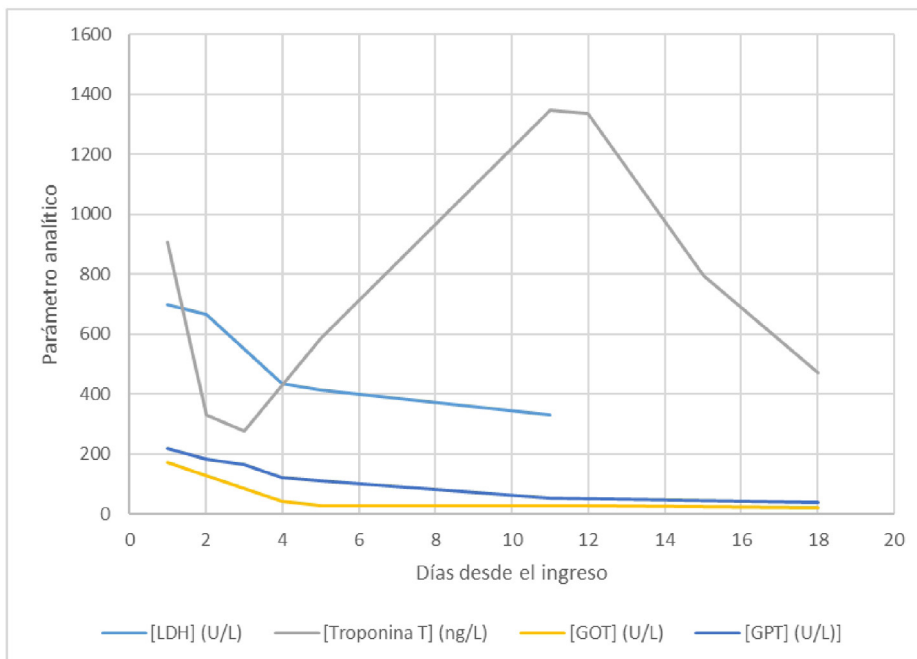
De forma general, para los ICIs se describe un 1% de incidencia de miocarditis, pudiendo desarrollar miositis simultánea el 25% de ellos y MG el 11%.⁴ En el caso concreto de avelumab, estudios recientes reportan que pacientes tratados con este fármaco pueden presentar una tasa elevada de miositis (un estudio describe como 4 de 8 pacientes estudiados desarrollan miositis)³ y miocarditis (en un estudio de 29 pacientes la desarrollan el 24,1%)², consolidando

Tabla 1. Evolución Temporal de parámetros analíticos

Fecha	LDH (U/L)	CK (U/L)	Troponina T (ng/L)	GOT (U/L)	GPT (U/L)
12/07/2024	698	5.084	905,7	172	220
13/07/2024	666	—	332	—	184
14/07/2024	—	—	277	—	163
15/07/2024	435	—	—	42	121
16/07/2024	412	367	587	28	111
22/07/2024	330	225	1.346	—	53
23/07/2024	—	214	1.337	28	—
26/07/2024	—	161	796	—	—
29/07/2024	—	89	470	20	37

Lactato deshidrogenasa (LDH); Creatina quinasa (CK); aspartato aminotransferasa (GOT); alamina aminotransferasa (GPT).

Figura 1. Evolución de los parámetros analíticos del paciente desde el ingreso.



la asociación entre este fármaco y estas toxicidades inmunomediadas. La población más afectada corresponde a varones de edad avanzada⁴, como el paciente presentado.

Se pone en relieve la necesidad de evaluar cardiológicamente a todos los pacientes que desarrollen una miositis mediada por avelumab, por el riesgo de que aparezca una miocarditis asociada que en algunos casos puede ser potencialmente mortal. En caso de síntomas neurológicos, debería sospecharse también del desarrollo de MG.

La aparición simultánea de miocarditis y miositis asociadas al uso de inhibidores de puntos de control inmunitarios, específicamente avelumab, es poco frecuente. Estos efectos adversos inmunomediados se atribuyen a la potenciación de la respuesta inmunitaria inducida por el fármaco, que afecta selectivamente a células del músculo esquelético y cardíaco.⁵

Según los criterios de la guía ESMO 2022 (Haanen et al., *Ann Oncol* 2022;33:1217–1238), el cuadro clínico típico incluye debilidad muscular proximal, elevación marcada de creatina fosfoquinasa (CPK), disnea de esfuerzo y alteraciones electrocardiográficas sugestivas de afectación miocárdica. Estas manifestaciones requieren hospitalización, suspensión inmediata de la inmunoterapia e inicio urgente de tratamiento inmunosupresor con metilprednisolona intravenosa a dosis altas. En casos con compromiso neuromuscular, se recomienda además la administración de inmunoglobulinas intravenosas y un manejo multidisciplinar⁶.

La monitorización cardiológica y neurológica es fundamental para evaluar la evolución y prevenir complicaciones graves. Aunque la recuperación puede ser parcial, con secuelas residuales como astenia crónica y déficit funcional, un diagnóstico y tratamiento precoz son esenciales para reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida.

Este caso enfatiza la importancia de la vigilancia clínica estrecha, la evaluación multidisciplinar y la notificación a sistemas de farmacovigilancia para optimizar el conocimiento y manejo de estas reacciones adversas.

El presente caso fue notificado al Centro de Farmacovigilancia correspondiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Bavencio 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. Madrid: AEMPS; 2025 [citado 2025 jun 23]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171214001/FT_1171214001.html
2. Li C, Bhatti SA, Ying J. Immune checkpoint inhibitors-associated cardiotoxicity. *Cancers (Basel)*. 2022;14(5):1145. doi:10.3390/cancers14051145
3. Jayan A, Mammen AL, Suarez-Almazor ME. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2024;50(2):281–90. doi:10.1016/j.rdc.2024.02.003
4. Lipe DN, Qdaisat A, Krishnamani PP, Saylor D, Singh J, Roth AR. Myocarditis, myositis, and myasthenia gravis overlap syndrome associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(2):355. doi:10.3390/diagnostics14020355
5. Aggarwal N, Bianchini D, Parkar R, Turner J. Síndrome de superposición inducido por inmunoterapia: miositis, miastenia gravis y miocarditis. *Case Rep Med*. 2024;2024:5399073. doi:10.1155/2024/5399073
6. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Dec;33(12):1217–1238. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.001

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.

