



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: TOXICIDAD EN LA INMUNOTERAPIA

Autor: Alba Carballo García

Fecha: 7 de febrero de 2020

Tutor: Dra. Marta Saenz de Tejada

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
1.1. Situación epidemiológica y coste económico del cáncer.....	3
1.2. Inmunoterapia y anticuerpos monoclonales.....	4
1.3. Dianas terapéuticas en inmunoterapia.....	4
1.3.1. CTLA-4.....	5
1.3.2. PD-1 y PD-L1.....	6
1.4. Principales fármacos y mecanismos de acción.....	6
1.4.1. Anti-CTLA-4 (Ipilimumab).....	7
1.4.2. Anti-PD-1 (Pembrolizumab y Nivolumab).....	7
1.4.3. Anti -PD-L1 (Atezolizumab).....	8
2. OBJETIVOS.....	9
3. METODOLOGÍA.....	9
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	10
4.1. Aspectos generales de autoinmunidad y efectos adversos inmunomediados.....	11
4.2. Efectos adversos.....	11
4.2.1. Toxicidad dermatológica.....	11
4.2.2. Toxicidad gastrointestinal.....	12
4.2.3. Toxicidad hepática.....	13
4.2.4. Toxicidad pulmonar.....	14
4.2.5. Toxicidad endocrina.....	16
4.2.6. Toxicidades menos frecuentes.....	17
4.2.6.1.1. Toxicidad cardiológica.....	17
4.2.6.1.2. Toxicidad neurológica.....	18
4.2.6.1.3. Toxicidad renal.....	18
4.2.6.1.4. Toxicidad reumatológica.....	18
4.3. Estrategias terapéuticas para prevenir la inducción de efectos adversos inmunomediados.....	19
5. CONCLUSIONES.....	19
6. BILIOGRAFÍA.....	20

RESUMEN

La inmunoterapia contra el cáncer ha transformado el tratamiento oncológico y ha demostrado ser una terapia efectiva, disminuyendo el crecimiento de los tumores y mejorando la supervivencia de los pacientes oncológicos, logrando así relevantes beneficios con respuestas duraderas a largo plazo para una gran variedad de cánceres avanzados. Sin embargo, el uso creciente de terapias basadas en el sistema inmunitario, como los agentes inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICIs), ha generado una serie de efectos adversos inmunomediados. Estos efectos secundarios son producidos por los mismos mecanismos de acción responsable del efecto terapéutico del fármaco. La mayoría de las toxicidades son de gravedad leve a moderada y serán pocos los casos graves o potencialmente mortales. En comparación con otras toxicidades de terapias oncológicas como la quimioterapia, los efectos adversos inmunomediados tienen un inicio tardío y una duración prolongada, pero su manejo será efectivo mediante el reconocimiento temprano e intervención inmediata. Este trabajo consistirá en el análisis de los efectos adversos derivados de la inmunoterapia y la descripción de las estrategias terapéuticas para el manejo de dichas toxicidades, con el fin de mejorar las respuestas de los pacientes a estos fármacos y los beneficios en general de la inmunoterapia como terapia oncológica.

Palabras clave: inmunoterapia, anticuerpos monoclonales, CTLA-4, PD-1, PDL-1, inhibidores del punto de control inmunitario, toxicidad, efectos adversos inmunomediados.

ABSTRACT

Immunotherapy against cancer has transformed the treatment of cancer and has proved being an effective therapy, decreasing tumor growth and improving the survival of cancer patients, achieving relevant benefits with long-term lasting responses for a wide variety of advanced cancers. Nevertheless, the increasing use of immune system-based therapies such as immune checkpoint inhibitors (ICIs) has produced a number of immune-related adverse events (irAE). These side events are driven by the same mechanism responsible for the drug's therapeutic effects. Most toxicities are mild to moderate in severity and few will be serious or life-threatening cases. Compared to other toxicities of cancer therapies such as chemotherapy, immune-related adverse events start later and have a prolonged duration, but their management will be effective through early recognition and immediate intervention. This work will consist of the analysis of the adverse events driven from immunotherapy and the description of the therapeutic strategies for the management of said toxicities, in order to improve the patients' responses to these drugs and the general benefits of immunotherapy as cancer therapy.

Key words: Immunotherapy, monoclonal antibodies, CTLA-4, PD-1, PDL-1, immune checkpoint inhibitors (ICI), immune-related adverse events (irAE).

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El cáncer es el término usado para referirse al conjunto enfermedades caracterizadas por el desarrollo de células anormales, denominadas cancerígenas, que tienen la capacidad de multiplicarse y diseminarse por el organismo sin control.

1.1. Situación epidemiológica del cáncer y coste económico

El cáncer constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial. El número de casos diagnosticados crece exponencialmente cada año pasando desde los 14 millones de casos en el mundo estimados en 2012 a los 18,1 millones de casos en 2018. Se calcula que este número seguirá aumentando y se prevé que pueda llegar a alcanzar los 29,5 millones en el año 2040.

En España el cáncer es una de las principales causas de morbilidad. Según las estimaciones de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) , para finales de 2019 se espera que el número de casos diagnosticados sea de 277.234 aproximadamente. Los cánceres más frecuentes que se diagnosticaron en España en el año 2019 han sido, los de colon y recto, próstata, mama, pulmón y vejiga urinaria, en este orden.

Existen diferencias significativas entre los cánceres con mayor prevalencia en varones y en mujeres: En varones los cánceres más diagnosticados son de próstata, colon y recto, pulmón y vejiga urinaria, mientras que en mujeres los cánceres más frecuentes son el de mama y colon y recto.

Entre los factores que afectan al aumento de número de casos diagnosticados cabe señalar por su relevancia el aumento poblacional, el envejecimiento de la población, la exposición a factores de riesgo como el tabaco, el alcohol, la contaminación, el sedentarismo y la obesidad, entre otros. También influye en este computo la precoz detección del cáncer, no obstante, esto ayuda a disminuir el número de fallecimientos.

Pese a haber descendido en los últimos años la mortalidad en España por tumores, el cáncer constituye la segunda causa de muerte en el territorio Español (son 112.714 personas fallecidas por tumores, un 26,35% de los fallecimientos totales), únicamente por detrás de las enfermedades cardiovasculares, según los últimos datos proporcionados por el INE (Instituto Nacional de Estadística) en diciembre de 2019 sobre el año 2018. En algunos grupos de población, como por ejemplo entre el primer año de vida y los catorce años, los tumores son la primera causa de mortalidad. El cáncer que provocó el mayor número de fallecimientos fue el causado por los tumores de pulmón.

La mejora de los resultados y la supervivencia a la enfermedad se debe principalmente a tres factores, las actividades preventivas, el diagnóstico precoz y los avances en el tratamiento del cáncer. ¹

El coste económico total del cáncer es la suma de los costes directos, los indirectos y los costes de cuidado informal. Los costes directos son aquellos referidos al Sistema Nacional de Salud, compuestos por los costes hospitalarios, de fármacos antineoplásicos y atención primaria. Los costes indirectos incluyen los referidos a las muertes prematuras y las incapacidades tanto temporales como permanentes.

Según los datos recogidos por un estudio realizado en el año 2019 el gasto económico total del cáncer en España es de 7.168 millones de euros, lo que supone un 10% del gasto sanitario público.²

En vistas a todo lo anteriormente expuesto, cabe considerar el cáncer como una enfermedad de gran relevancia dada su mortalidad y prevalencia, tratándose además de una patología con un alto impacto tanto social como económico.

1.2. Inmunoterapia y anticuerpos monoclonales

El concepto de la inmunoterapia en medicina consiste en el uso de componentes del sistema inmune tales como anticuerpos, citoquinas, células dendríticas, para el tratamiento de numerosas patologías como el cáncer, alergias, enfermedades infecciosas o autoinmunes. Mediante el uso de vacunas, esta terapia también se puede usar con fines preventivos para alergias o tumores. La inmunoterapia supone un avance en la práctica clínica ofreciendo una terapia dirigida con mucha más especificidad, mayor eficacia, menor toxicidad, menores efectos adversos y mejor tolerancia al tratamiento respecto a otras terapias.

Si bien la inmunoterapia puede usarse para varias patologías, en el caso del cáncer, el objetivo de la inmunoterapia es matar las células cancerígenas (de forma directa o indirecta) o ayudar y favorecer la acción del sistema inmune del paciente para la destrucción del tumor. En otras palabras, el propósito de la inmunoterapia en el cáncer es el de estimular al Sistema Inmune para generar una respuesta inmune frente al tumor. Existen diferentes tipos de inmunoterapia frente al cáncer, uno de ellos es el uso de **anticuerpos monoclonales** (mAb).^{3 4}

Los mAbs han tenido una gran relevancia en la práctica oncológica. Estos mAbs son proteínas sintetizadas en el laboratorio que tienen capacidad para producir la muerte de la célula tumoral mediante varios mecanismos de acción; mediando la respuesta inmune del paciente frente al cáncer, actuando de forma específica contra antígenos del tumor o actuando sobre el microambiente tumoral y sus componentes vasculares. El mecanismo de acción mediante el cual los mAbs estimulan la respuesta inmune frente a células cancerígenas puede ser o bien bloqueando los receptores de los inhibidores de la coestimulación inmune (ICI) como CTLA-4 (Linfocito T citotóxico asociado a proteína 4) o bien activando receptores como CD40.⁵

1.3. Principales dianas terapéuticas en inmunoterapia. Puntos de control inmunitarios

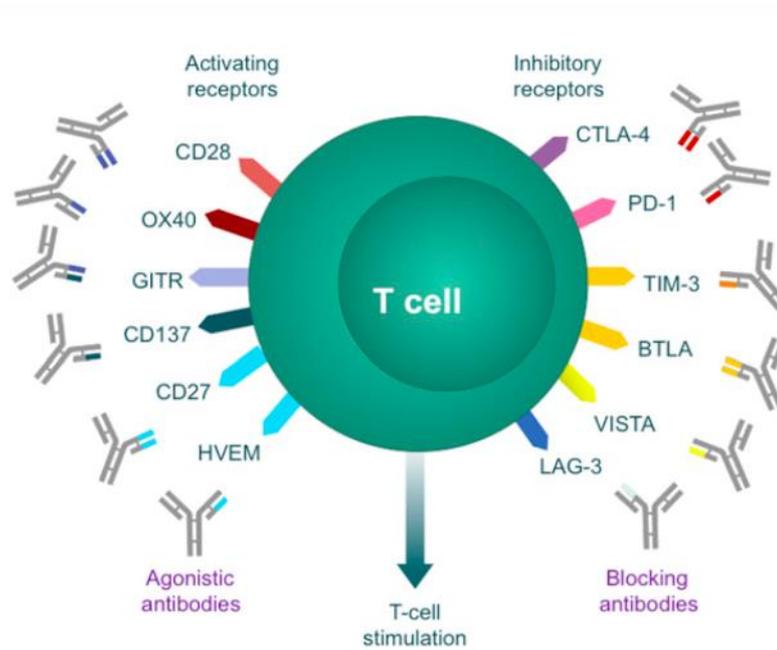
El desarrollo del cáncer está facilitado por una serie de mecanismos inmunes como la producción de citoquinas antiinflamatorias, la inducción de células T reguladoras o la expresión de **puntos de control inmunitarios** o *immune checkpoint*, como CTLA-4 y PD-1/PD-L1.

La respuesta inmune frente a tumores está mediada por distintos tipos de células T efectoras como CD8+ linfocitos T citotóxicos y células CD4+ Th1, Th2, Th17. A su vez, las células T reguladoras, citoquinas reguladoras como IL-10 y TNF-B y puntos de control inmunitarios se encargan de regular la respuesta inmune innata y adaptativa controlando la activación de los linfocitos T (LT). Durante los procesos cancerígenos estas células reguladoras y puntos de control inhibitorios se encuentran acentuadas, por lo que supondrán un papel importante en el tratamiento terapéutico frente al cáncer. Se usarán no solo como tratamiento único, si no también para potenciar la efectividad de otras terapias oncológicas como la quimioterapia o la radioterapia.

El agotamiento de los LT es un mecanismo clave en el desarrollo de los tumores. Las células T dañadas se caracterizan por la pérdida de producción de citoquinas pro-inflamatorias e IL-2, y una capacidad proliferativa reducida. Un mayor agotamiento de los LT está relacionado con

la expresión de puntos de control inmunitario como PD-1 y CTLA-4. Se ha demostrado que la función de las células T disminuye con el aumento de la expresión de estos puntos de control inmunitario.

Los puntos de control inmunitario tienen distintos ligandos y suprimen la función de las células T de diferentes maneras.⁶



(Gráfico 1. Puntos de control y receptores activadores en las células T. Con permiso de Macmillan Publishers Ltd.).⁴

1.3.1. CTLA-4

La molécula CTLA-4 (linfocito T citotóxico asociado a proteína 4) es una proteína que se encuentra expresada en los linfocitos T activados, tanto en CD4 como en CD8, y está implicada en la supresión de la respuesta de los LT frente a células tumorales, actuando como correceptor inhibitorio. CTLA-4 forma parte de la familia de receptores coestimuladores CD28/B7.

Los LT requieren dos señales para su activación, el reconocimiento de antígeno peptídico presentado por MHC y la coestimulación mediante CD28 tras la unión a CD80 o CD86 expresado por CPAs (células presentadoras de antígeno). CTLA-4 es estructuralmente homólogo a CD28 y se une también a CD80 y CD86 presentes en las CPAs, pero con mayor afinidad que CD28. La interacción de CD80 y CD86 en CPAs con el correceptor CTLA-4 expresado en LT inhibe la coestimulación normal de LT realizada por CD28, suprimiendo la activación de las células T.

Por lo tanto, la expresión de CTLA-4 interfiere con la activación normal de los LT mediante la reducción de la coestimulación producida por CD28. Esto provoca una disminución en la producción de citoquinas, una reducción de la proliferación de LT y por ello, una reducción de la supervivencia. CTLA.4 actuará limitando la respuesta temprana de las células T y principalmente sobre el tejido linfoide.^{4 6 7}

1.3.2. PD-1 Y PD-L1

La molécula PD-1 (proteína de muerte programada o *programmed death protein*), así como sus ligandos PD-L1 y PD-L2 son proteínas expresadas también en los LT activados y tienen un papel relevante en la inhibición de la respuesta inmune gracias a su acción como coreceptor inhibitorio. Estas moléculas también se encuentran presentes en otras células de nuestro organismo como en los linfocitos B y ciertas células mieloides. PD-1 también forma parte de la familia de receptores coestimuladores CD28/B7. Esta molécula es la encargada de regular la activación de los LT mediante la unión a sus ligandos, ligando de muerte programada 1 (PD-L1) y ligando de muerte programada 2 (PD-L2).

El reconocimiento de los antígenos tumorales por parte de los LT puede activar la proliferación, así como la secreción de citoquinas inflamatorias y resistir la muerte celular. Sin embargo, una estimulación prolongada de estos LT durante una respuesta inmune continua puede causar alteraciones en la expresión de las moléculas PD-1. A su vez, las células tumorales pueden expresar PD-L1 Y PD-L2 como consecuencia de las citoquinas inflamatorias. La unión de las moléculas PD-1 expresadas en los linfocitos a las moléculas PD-L1 expresadas en las células tumorales inhibe la proliferación de LT mediante la reducción de la producción de INF-gamma, TNF-alfa, e IL-2, y por ello también supone una reducción de la supervivencia. PD-1 actuará limitando la respuesta tardía de las células T y principalmente sobre tejidos periféricos.⁷

1.4. Principales fármacos (ICI) y mecanismos de acción

Los **inhibidores de los puntos de control inmunitario** o *immune checkpoints inhibitors* (ICI) aumentan la respuesta inmunitaria del cuerpo frente al cáncer mediante el bloqueo de los mecanismos de señalización inhibitorios que impiden la activación y proliferación de los LT. De esta manera permiten que las células T reactivas al tumor reconozcan los antígenos propios del tumor y se genere una respuesta inmune eficiente frente al mismo.

Los principales ICIs son inhibidores de las dianas terapéuticas descritas con anterioridad (CTLA-4, PD-1 y PD-L1). Estos fármacos anti-CTLA-4, anti-PD-1 y anti-PD-L1 ya han sido aprobados para el tratamiento de numerosos tipos de cánceres en estados avanzados, y existen en curso ensayos clínicos que buscan eficacia terapéutica de dichos fármacos para otros tipos de cáncer. Los ICI son anticuerpos monoclonales, que como se ha comentado anteriormente, son proteínas específicas que están dirigidas a dianas concretas del organismo.

Así, la inmunoterapia ha demostrado disminuir el crecimiento de los tumores y mejorar la supervivencia de los pacientes oncológicos, logrando relevantes beneficios con respuestas duraderas a largo plazo en casos de cánceres avanzados, logrando su cronificación.⁸

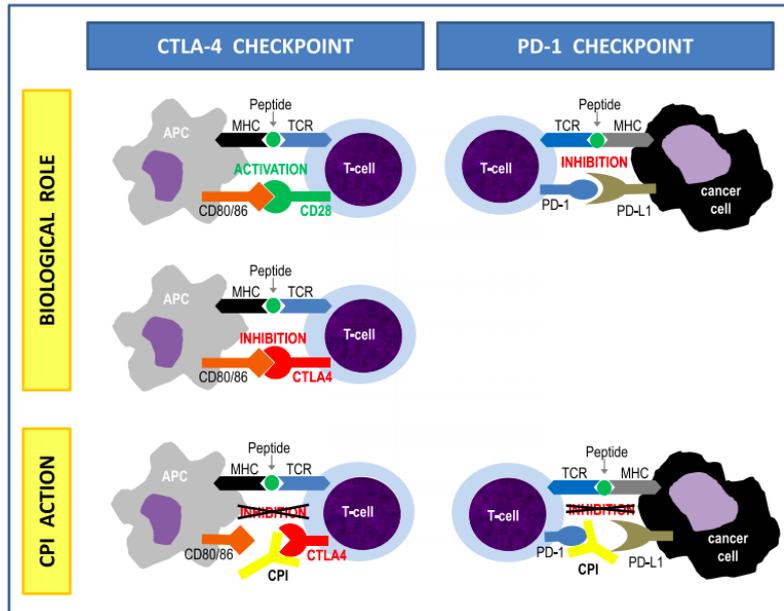


Fig. 1 Immune checkpoints: physiological function and mode of action of inhibiting monoclonal antibodies (checkpoint inhibitors). *CTLA-4* cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, *PD-1* programmed death receptor 1, *PD-L1* ligand of PD-1, *CPI* checkpoint inhibitor(s), *APC* antigen-presenting cell, *MHC* major histocompatibility complex, *TCR* T-cell receptor

(Gráfico 2. Acción inhibidores de punto de control inmunitario).⁹

1.4.1. Anti-CTLA-4, Ipilimumab

Los primeros mAbs descubiertos fueron los Anti-CTLA-4. Estos anticuerpos están dirigidos específicamente contra la diana CTLA-4 impidiendo la unión de la misma con B7(CD80 y CD86) y con ello la señal coinhibitoria sobre los LT. De esta forma permite la activación, proliferación y acción de las células T efectoras sobre el tumor, además reduce la actividad inmunosupresora de las células T reguladoras. Se demostró que este mecanismo terapéutico era de gran efectividad frente a tumores sólidos.

Dentro de este grupo de fármacos cabe destacar Ipilimumab, un anticuerpo monoclonal estructuralmente equivalente a una IgG1 humanizada que inhibe a CTLA-4. Fue el primer fármaco usado como inmunoterapia frente al cáncer, aprobado por la FDA en el año 2011 e indicado para el tratamiento de melanoma avanzado.

1.4.2. Anti-PD1, Nivolumab y Pembrolizumab

Son mAbs dirigidos frente a la diana terapéutica PD-1. Su mecanismo de acción se basa en la unión específicamente dirigida a la diana terapéutica PD-1, bloqueando la interacción de dicha molécula con su receptor en el antígeno tumoral de forma que la función coinhibitoria ejercida por PD-1 queda inhibida y los LT pueden ejercer su acción inmune normal frente al tumor.

Nivolumab y Pembrolizumab son los principales fármacos dentro de este grupo de anticuerpos monoclonales, ambos son IgG4 humanizadas. En la actualidad Nivolumab está indicado frente a melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, linfoma de Hodgkin, carcinoma escamoso de cabeza y cuello, carcinoma urotelial y carcinoma hepatocelular. Pembrolizumab tiene las mismas indicaciones a excepción del carcinoma hepatocelular, y sin embargo está también indicado para el tratamiento del carcinoma gástrico y gastroesofágico.

1.4.3. Anti-PD-L1, Atezolizumab

Estos anticuerpos actúan de manera similar a los anteriores, pero en vez de estar dirigidos a las moléculas expresadas por el LT están dirigidos a sus ligandos en los antígenos tumorales. También inhibirán a los puntos de control inmunitarios.

De este grupo de fármacos destacamos Atezolizumab, anticuerpo monoclonal a partir de una IgG1 que está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial y cáncer de pulmón no microcítico.⁸

DIANA TERAPÉUTICA	FÁRMACO	INDICACIONES
PD-1	Nivolumab (IgG4) Pembrolizumab (IgG4)	Melanoma
		Cáncer de pulmón no microcítico
PD-L1	Atezolizumab (IgG1)	Linfoma de Hodgkin
		Carcinoma escamoso de cabeza y cuello
		Carcinoma urotelial
CTLA-4	Ipilimumab (IgG1)	Carcinoma de células renales avanzado
		Cáncer de mama triple negativo
CTLA-4 + PD-1	Ipilimumab + Nivolumab	Carcinoma urotelial
		Cáncer de pulmón no microcítico

(Tabla 1. Anticuerpos monoclonales inhibidores de los puntos de control inmunitario aprobados por la FDA en 2019). (Fichas técnicas de los medicamentos en la AEMPS).¹⁰

En último lugar hay que tener en cuenta que, pese al avance que estas terapias suponen y los beneficios que encontraremos en ellas, no cabe olvidar que también dan lugar a efectos adversos de autoinmunidad y reacciones inflamatorias sistémicas, dada su intervención con el sistema inmunitario.⁵

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal:

- Llevar a cabo una revisión bibliográfica para analizar los efectos adversos derivados de la inmunoterapia como tratamiento oncológico.

2.2. Objetivos secundarios:

- Estudiar la intervención de los diferentes fármacos inmunoterápicos en el desarrollo de las diversas toxicidades.
- Describir las estrategias terapéuticas para el manejo clínico de las toxicidades provocadas por los fármacos ICIs.

3. METODOLOGÍA

Para llevar a cabo este trabajo de investigación y cumplir con los objetivos planteados se ha realizado una revisión bibliográfica en las principales bases de datos reconocidas de las ciencias de la salud; PubMed (NCBI), Scielo, Medline, y organismos oficiales tales como la OMS (Organización Mundial de la Salud). Así mismo, se consultaron las guías de prácticas clínicas de SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) y NCCN (National Comprehensive Cancer Network), también las fichas técnicas de los fármacos estudiados en este trabajo en la página web de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y de la EMA (Agencia Europea del Medicamento).

La consulta bibliográfica se realizó siguiendo los siguientes criterios;

Criterios de inclusión:

- Artículos publicados en los últimos 5 años exceptuando algunos que superan este periodo de antigüedad pero hacen referencia a fuentes originales.
- Artículos completos.
- Artículos en inglés y en español.
- Se seleccionaron también Guías de prácticas clínicas y publicaciones de instituciones científicas internacionales.

Criterios de exclusión:

- Publicaciones anteriores al periodo señalado, con una antigüedad superior a los 5 años.
- Artículos de otros idiomas que no fueran inglés o español.

Medical Subjects headings (descriptores de la ciencia de la salud)

- Cancer
- Immunotherapy (Inmunoterapia)
- Immune checkpoint inhibitor (Inhibidores de la coestimulación)
- Toxicity (Toxicidad)
- Immune-related adverse events (irAE) (Efectos adversos inmunomediados)

Tras la realización de una búsqueda avanzada en las bases de datos electrónicas de noviembre a enero de 2020 recuperamos un total de 19516 citas para evaluar la acción de la inmunoterapia y sus efectos adversos. Del cómputo total de citas obtenidas se eliminaron todas aquellas que no cumplieran los criterios de inclusión, y se seleccionaron como resultado 1929 artículos de interés basados en los criterios elegidos. Tras consultar los artículos de interés y realizar una lectura crítica se seleccionaron un total de 21, incluidos en esta revisión por su relevancia.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

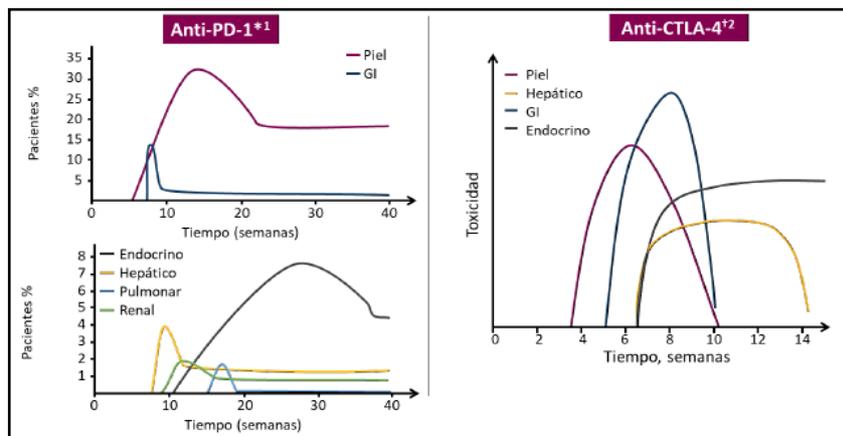
4.1. Aspectos generales de autoinmunidad y efectos adversos inmunmediados

Los tratamientos inmunoterapéuticos con fármacos **inhibidores de punto de control inmunitario** (ICIs) pueden desarrollar efectos adversos específicos relacionados con un incremento de la estimulación de la respuesta inmune. Estos efectos secundarios reciben el nombre de **efectos adversos inmunomediados** o *Immune-related adverse events* (irAEs), son toxicidades causadas por la activación inespecífica del sistema inmune y puede afectar a cualquier tejido de nuestro organismo. Se desarrollarán como consecuencia patologías causadas por una respuesta exagerada del sistema inmune frente a órganos y tejidos propios, son patologías autoinmunes.¹¹

Aunque la frecuencia con la que aparecen los efectos adversos inmunomediados puede ser elevada, la gravedad de los efectos secundarios suele ser de leve a moderada. Estos fenómenos tienden a aparecer a las semanas o meses de haber comenzado el tratamiento.

El fármaco que presenta mayor toxicidad es ipilimumab, con una incidencia de casi el 75%. La toxicidad de los efectos secundarios será de grado 3 o superior en un 43% de los pacientes tratados con ipilimumab y menos de 20% con anti-PD-1/PD-L1. En terapias combinadas (ipilimumab + nivolumab) los casos de gravedad 3 o 4 incrementa en casi un 40%.

En resumen, la toxicidad variará en función del fármaco, la dosis administrada y el órgano afectado.



(Gráfico 3. Variabilidad de la toxicidad en función del punto de control inmunitario diana y el órgano afectado).

Con el incremento de la exposición de pacientes a inmunoterapia se ha podido definir mejor el patrón de toxicidades causado por la inmunoterapia. Aunque afecta a numerosas partes del organismo, se ha podido observar que los tejidos y órganos más afectados por la toxicidad son los órganos endocrinos, la piel, los pulmones, el hígado y el colon, mientras que los efectos adversos cardiovasculares, hematológicos, neurológicos, oftalmológicos y renales son menos frecuentes.⁴

Antes del inicio del tratamiento, se debe estudiar en profundidad la susceptibilidad del paciente a desarrollar algún efecto adverso inmunomediado. Este estudio incluye el análisis de la historia clínica del paciente e historial familiar, enfermedades autoinmunes y una serie de exámenes biológicos y radiológicos.^{12 9}

Un manejo efectivo de los irAEs depende principalmente de una detección precoz y una rápida intervención con inmunosupresores y/o estrategias inmunomoduladoras apropiadas al órgano afectado y la gravedad de la toxicidad. Cuando el manejo de la toxicidad es efectivo, estos fenómenos no suelen suponer una amenaza para el enfermo. Uno de los retos fundamentales de la inmunoterapia en la actualidad es el manejo de la toxicidad de este grupo de fármacos.

4.2. Efectos adversos inmunomediados y su tratamiento

Los efectos adversos derivados del tratamiento con ICIs tienen gran variabilidad, aunque los más destacados son fenómenos dermatológicos como las erupciones cutáneas y el prurito o la diarrea a nivel gastrointestinal. Cualquier complicación que ocurra durante el tratamiento y para la que no se encuentre otra causa evidente podría considerarse como una toxicidad potencial del tratamiento. La aparición de unas u otras toxicidades también dependerá del fármaco usado para el tratamiento.^{13 14}

FÁRMACO	EFFECTOS ADVERSO INMUNOMEDIADOS
IPILIMUMAB (YERVOY®)	Erupciones cutáneas, colitis, diarrea, hepatotoxicidad, endocrinopatías y neuropatías
NIVOLUMAB (OPDIVO®)	Erupciones cutáneas, prurito, diarrea, disminución del apetito, neumonitis, pirexia, neuropatías.
PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)	Prurito, tos, náuseas, anemia, fatiga, hiperglucemia, hiponatremia, hipoalbuminemia.
ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ®)	Cansancio, náuseas, diarrea, disminución del apetito, infección urinaria, fiebre, trombopenia.

(Tabla 2. Toxicidades características de los fármacos inmunoterápicos)¹⁰

4.2.1. Toxicidad dermatológica

La toxicidad cutánea es la más común de todas. Dentro de este grupo, las reacciones adversas más frecuentes a los inhibidores (ICIs) son erupciones maculopapulares con o sin prurito. Vitiligo se observa también con frecuencia en los pacientes con melanoma tratados con inhibidores PD-1. Otras reacciones adversas inflamatorias de la piel que han sido observadas son dermatitis, eczemas o psoriasis. Estos fenómenos suelen aparecer al inicio del tratamiento.

Esta toxicidad ha sido detectada en un 37%-70% de los pacientes tratados con ipilimumab, en un 18%-40% en los pacientes en tratamiento con anti-PD-1/PD-L1, y en un 33% en terapias combinadas. Por lo general, las toxicidades en terapias combinadas con inhibidores de CTLA-4 y de PD-1/PD-L1 aparecerán de forma más temprana y se presentarán con mayor gravedad. Solo en un rango del 1%-3% del total de casos detectados se considerarán graves. Por lo general serán de baja gravedad y de fácil tratamiento, aunque se han detectado casos graves dermatológicos como el síndrome Stevens Johnson/ necrosis epidérmica tóxica (SJS/TEN) o DRESS, estas últimas toxicidades son más comunes en los casos de terapia combinada.

Las alteraciones dermatológicas serán clasificadas en distintos grados según su gravedad y se seguirá una línea de tratamiento acorde al mismo. El grado de las afecciones se determinará mediante un examen físico de la piel que incluye también un estudio de las áreas de la mucosa y el historial clínico del paciente en busca de alguna enfermedad cutánea inflamatoria anterior.

Para el manejo de las toxicidades cutáneas leves o moderadas será suficiente el tratamiento con cremas hidratantes, antihistamínicos orales y cremas esteroideas de baja concentración, en estos casos no será necesaria la interrupción del tratamiento con ICIs. Únicamente cuando los efectos adversos son de grado 3 o superior, o se trata de alteraciones como el síndrome Stevens Johnson será necesaria la retirada del fármaco, además del manejo de la toxicidad, que consistirá en la administración de corticoides sistémico.^{15 16 12}

GRADO	SÍNTOMAS	MANEJO
1	<ul style="list-style-type: none"> • Erupción que cubre menos del 10% de la superficie corporal, con o sin síntomas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Crema/pomada hidratante tópica, antihistamínicos orales o tópicos para el prurito (si está presente) y/o crema tópica a base de corticoesteroides (acción suave); el tratamiento con inhibidores de puntos de control puede continuar.
2	<ul style="list-style-type: none"> • Erupción que cubre del 10% al 30% de la superficie corporal, con o sin síntomas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Crema/pomada hidratante tópica, antihistamínicos orales o tópicos para el prurito (si está presente) y/o crema tópica a base de corticoesteroides (acción media); el tratamiento con inhibidores de puntos de control puede continuar.
Las medidas de autoayuda para los síntomas de grado 1/2 (de leves a moderados) son: evitar el contacto con agentes irritantes de la piel y la exposición al sol		
3	<ul style="list-style-type: none"> • Erupción que cubre más del 30% de la superficie corporal, con o sin síntomas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Crema/pomada hidratante tópica, antihistamínicos orales o tópicos para el prurito (si está presente) y/o crema tópica a base de corticoesteroides (acción fuerte) más corticoesteroides intravenosos; el tratamiento con inhibidores de puntos de control se detendrá, pero podrá reiniciarse si los síntomas descienden a grado 1 o grado 2 leve.
4	<ul style="list-style-type: none"> • Erupción que cubre más del 30% de la superficie corporal con infección u otras complicaciones. 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoides intravenosos y revisión urgente por un especialista; la terapia con inhibidores de puntos de control debe interrumpirse de forma permanente.

(Tabla 3. Manejo terapéutico de los efectos adversos dermatológicos) (Guía ESMO guía para pacientes Los efectos secundarios de la inmunoterapia y su manejo).¹³

4.2.2. Toxicidad gastrointestinal

Es la toxicidad más frecuente y de mayor gravedad asociada a anti-CLTA-4. La diarrea, es el principal efecto adverso producido por la administración de fármacos ICIs a nivel gastrointestinal. La presencia de otros síntomas tales como dolor abdominal, sangrado rectal, fiebre o mucosidad en las heces puede alertar sobre la aparición de colitis, una alteración gastrointestinal potencialmente grave. La aparición de estos síntomas suele darse al inicio del tratamiento, entre la primera y décima infusión del fármaco. Aunque la diarrea y/o colitis puede recurrir meses después de la interrupción o finalización del tratamiento, simulando la enfermedad inflamatoria crónica intestinal.

En cuanto a la incidencia, un 40% de los pacientes en tratamiento con la terapia combinada padecen toxicidades digestivas. Son menos los pacientes que sufren este efecto adverso si son tratados con monoterapia, un 23-33% y menos de un 19%, con anti-CTLA-4 y anti-PD-1

respectivamente. La terapia combinada también está asociada con una mayor gravedad de los efectos secundarios, de grado 3 o 4 en comparación con la monoterapia.

Para una correcta evaluación diagnóstica se deberá realizar una serie de pruebas específicas que descarten que los síntomas detectados se deban a una etiología infecciosa. Los marcadores inflamatorios y el análisis de sangre en heces pueden ayudar a indicar si hay un proceso inflamatorio subyacente a la diarrea.

El tratamiento de la diarrea leve se realizará con fármacos antidiarreicos como loperamida y con la reposición de electrolitos, sin que sea necesario interrumpir el tratamiento con ICIs. Si se trata de una diarrea moderada o persistente, de grado 2, el manejo de la conllevará la suspensión temporal del tratamiento inmunoterapéutico, además del tratamiento sintomático de la diarrea y el uso de corticoides a dosis bajas en caso de que la diarrea persista. Cuando la diarrea es de grado 3 o 4 se interrumpirá de forma inmediata y permanente la inmunoterapia y se administrarán corticoides a dosis altas, en caso de no mejora se tratará con inmunosupresores, infliximab, este tratamiento deberá continuar hasta que los síntomas gastrointestinales sean de grado 1 o inferior, seguido de un periodo de reducción exponencial de la dosis de 4 a 6 semanas.^{12 15 16}

GRADO	SÍNTOMAS	MANEJO
1	<ul style="list-style-type: none"> Menos de tres deposiciones líquidas por día más que antes de comenzar el tratamiento, sintiéndose bien el paciente. 	<ul style="list-style-type: none"> Medicamentos antidiarreicos (p. ej. loperamida) y, si fuera necesario, suplementos de electrolitos orales; el tratamiento con inhibidores de puntos de control puede continuar.
2	<ul style="list-style-type: none"> De 4 a 6 deposiciones líquidas por día más que antes de comenzar el tratamiento, o dolor abdominal, o sangre en las heces, o náuseas, o síntomas nocturnos. 	<ul style="list-style-type: none"> Corticoesteroides orales y pruebas adicionales (p. ej. sigmoidoscopia o colonoscopia); el tratamiento con inhibidores de puntos de control debe interrumpirse hasta que desaparezcan los síntomas.
Las medidas de autoayuda para la diarrea/colitis de grado 1/2 (de leve a moderada) son: beber mucho líquido y evitar dietas altas en fibra/lactosa		
3 4	<ul style="list-style-type: none"> Grados 3/4, más de 6 deposiciones líquidas por día más que antes de comenzar el tratamiento, o síntomas que se presentan dentro de la hora siguiente a haber comido; también se aplica a los pacientes con una frecuencia de heces de grado 1/2 que tengan otros síntomas tales como deshidratación, fiebre o frecuencia cardíaca rápida. 	<ul style="list-style-type: none"> Ingreso en el hospital, corticoesteroides intravenosos y pruebas adicionales (p. ej. sigmoidoscopia o colonoscopia si no se hubieran hecho ya); si no hay respuesta a los corticoides, pueden usarse medicamentos inmunosupresores fuertes (como, por ejemplo, infliximab). La terapia con inhibidores de puntos de control debe interrumpirse de forma permanente.

(Tabla 4. Manejo terapéutico de los efectos adversos gastrointestinales) (Guía ESMO guía para pacientes Los efectos secundarios de la inmunoterapia y su manejo).¹³

4.2.3. Toxicidad hepática

La hepatitis no es una toxicidad tan frecuente como las anteriores, pero tiene gran relevancia también. Normalmente es un efecto adverso inmunomediado asintomático que está caracterizado por una elevación de la alaninaaminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), y puede cursar además con o sin hiperbilirrubinemia.

La incidencia de la hepatitis es de un 3-9% en pacientes tratados con ipilimumab y de un 0,7-1,8% con nivolumab o pembrolizumab, solo un 1-2% de estos pacientes en monoterapia sufrirá efectos adversos de grado 3. En terapias combinadas la incidencia será mayor, 25-30% de casos aproximadamente, de los cuales hasta un 15% serán de grado 3.

Al tratarse de una alteración asintomática, todos los pacientes tratados con fármacos ICIs deberán realizarse análisis de sangre tanto al inicio del tratamiento y como antes de cada ciclo para evaluar las transaminasas séricas y los niveles de bilirrubina. En caso de que se diagnostique hepatitis deberán descartarse otras causas relacionadas con la enfermedad como el consumo concomitante de alcohol o drogas hepatotóxicas y causas infecciosas, en particular la hepatitis viral.

Cuando la hepatotoxicidad es inferior al grado 2 el manejo consistirá en realizar análisis de sangre cada semana para mantener controlados los niveles de transaminasas y bilirrubina, sin interrupción del tratamiento con ICIs. En casos más graves será necesaria la interrupción del tratamiento con ICIs y la administración de corticoides orales o intravenosos. Si no hay respuesta a esta intervención, se realizará un tratamiento con fármacos inmunosupresores como tacrolimus o micofenolato de mofetilo. El uso de infliximab no está recomendado.^{12 15 16 17}

GRADO	SÍNTOMAS	MANEJO
1	<ul style="list-style-type: none"> Ninguno; basado en los valores de laboratorio arrojados por los análisis de sangre de los niveles de enzimas hepáticas. 	<ul style="list-style-type: none"> No es necesario tratamiento inmediato, repetición de los análisis de sangre tras una semana; el tratamiento con inhibidores de puntos de control puede continuar.
2	<ul style="list-style-type: none"> Ninguno; basado en los valores de laboratorio arrojados por los análisis de sangre de los niveles de enzimas hepáticas. 	<ul style="list-style-type: none"> Análisis de sangre que se repetirán cada tres días, nuevas pruebas de la función hepática (si los niveles de enzimas hepáticas aumentan, se suministrará tratamiento con corticoesteroides orales); el tratamiento con inhibidores de puntos de control se detendrá, pero podrá reiniciarse si los síntomas mejoran (después de que se hayan reducido gradualmente los corticoesteroides).
3	<ul style="list-style-type: none"> Grados 3/4, cansancio, malestar, leves dolores articulares o musculares, disminución del apetito y pérdida de peso, náuseas, diarrea, sarpullido, picazón, hinchazón abdominal; puede tener pocos o incluso ningún síntoma. 	<ul style="list-style-type: none"> Corticoesteroides orales o intravenosos, dependiendo de los niveles de enzimas hepáticas; la terapia con inhibidores de puntos de control se detendrá.
4		<ul style="list-style-type: none"> Ingreso en el hospital, corticoides intravenosos y examen por parte de un especialista; el tratamiento con inhibidores de puntos de control debe interrumpirse de forma permanente.

(Tabla 5. Manejo terapéutico de los efectos adversos hepáticos) (Guía ESMO guía para pacientes Los efectos secundarios de la inmunoterapia y su manejo).¹³

4.2.4. Toxicidad pulmonar

La toxicidad pulmonar más común observada en pacientes tratados con ICIs es neumonitis. La neumonitis puede parecer asintomática, o asociada a síntomas como dificultad respiratoria, tos, silbidos, dolor en el pecho, una disminución de la tolerancia al ejercicio, fatiga con actividades de la vida diaria o incluso la necesidad de una suplementación de oxígeno.

La incidencia de este efecto adverso inmunomediado es casi dos veces más frecuente en tratamientos con fármacos anti-PD1/PDL-1 que con anti-CTLA-4, siendo de hasta un 10%. Como pasa con la mayoría de toxicidades, la terapia combinada presentará también mayor toxicidad pulmonar, donde un 2% de los pacientes presentarán efectos adversos graves.

Aunque la neumonitis puede aparecer en cualquier momento en el transcurso del tratamiento, este efecto adverso inmunomediado suele aparecer más tarde que otros, normalmente a los meses del inicio del tratamiento. Se han registrado más casos de neumonitis en pacientes tratados con ICIs que padecen cáncer de pulmón no microcítico en comparación a pacientes con melanoma. Algunos otros efectos adversos inmunomediados pueden aparecer de forma concomitante a la neumonitis son hepatitis, colitis, esofagitis, tiroiditis, hipofisitis, vitíligo o anemia. Mientras que los efectos adversos pulmonares suelen estar relacionados con la progresión de la enfermedad, especialmente en cánceres de pulmón, cualquier síntoma respiratorio nuevo debería provocar una evaluación específica para excluir la toxicidad pulmonar. Cualquier síntoma o signo respiratorio debe ser monitorizado cuidadosamente, ya que se han dado casos fatales y potencialmente mortales de neumonitis.

Cuando la neumonitis sea detectada el manejo de la toxicidad consistirá primero en confirmar que la patología está causada por un efecto adverso al fármaco y no se trata de una infección, de forma que se pueda introducir un tratamiento con fármacos inmunosupresores con seguridad. Para las neumonitis de grado 1 y 2, el tratamiento consistirá en la administración de corticoides orales y un seguimiento de la evolución clínica sobre todo en los primeros días, posteriormente se podrá reintroducir el tratamiento inmunoterapéutico a medida que se reduce la dosis de corticoides administrada. Cuando la patología alcanza gravedad de grado 3 o 4, se requerirá la administración de corticoides intravenosos y la hospitalización del paciente para su control diario, además, la interrupción del tratamiento con ICIs será definitivo. Si la evolución del paciente tratado con corticoides intravenosos no es óptima se llevará a cabo un tratamiento con inmunosupresores como infliximab, micofenolato de mofetilo o ciclofosfamida.^{12 15 16 18}

1	<ul style="list-style-type: none"> Ninguno; basado en los resultados de la radiografía. 	<ul style="list-style-type: none"> Monitoreado cada dos a tres días, pruebas para descartar otras causas; el tratamiento con inhibidores de puntos de control puede retrasarse.
2	<ul style="list-style-type: none"> Disnea, tos, dolor de pecho. 	<ul style="list-style-type: none"> Antibióticos (si sospecha la presencia de una infección), corticoesteroides orales si no mejora con antibióticos o si no se ha detectado ninguna infección, pruebas adicionales (incluyendo una tomografía computarizada y una broncoscopia); el tratamiento con inhibidores de puntos de control se detendrá.
3	<ul style="list-style-type: none"> Empeoramiento de los síntomas, dificultad para respirar. 	<ul style="list-style-type: none"> Ingreso hospitalario, corticoides intravenosos, otros medicamentos inmunosupresores más fuertes si no hay mejora; el tratamiento con inhibidores de puntos de control debe interrumpirse de forma permanente.
4		

(Tabla 6. Manejo terapéutico de los efectos adversos pulmonares) (Guía ESMO guía para pacientes Los efectos secundarios de la inmunoterapia y su manejo)¹³

4.2.5. Toxicidad endocrina

En cuanto a las alteraciones endocrinas existen dos principales patologías desarrolladas como efectos adversos inmunomediados, disfunción del tiroides e hipofisitis que resulta del hipopituitarismo (hipotiroidismo central, insuficiencia adrenal central o hipogonadismo hipogonadotrópico). Aunque de forma menos frecuente también se podrán presentar otros efectos secundarios endocrinos como diabetes mellitus de tipo 1, tirotoxicosis o insuficiencia suprarrenal primaria. La prevalencia de estos desórdenes varía enormemente y en parte se debe a síntomas inespecíficos que presenta, como dolor de cabeza, fatiga, anorexia o náuseas. El diagnóstico por lo tanto es complicado y el tratamiento con corticoesteroides debe ser puesto en marcha en caso de sospecha empírica de estos efectos adversos.

La hipofisitis es una de las endocrinopatías más frecuentes causadas por efectos adversos inmunomediados. Esta alteración cursa con síntomas como dolor de cabeza, fatiga, fotofobia, náuseas y defectos visuales aunque este último es más raro. También se caracteriza por la presencia de niveles bajos de TSH junto con niveles bajos de T4 libre en analíticas de sangre. En imágenes de resonancia magnética (MRI) la glándula pituitaria se verá inflamada o agrandada si el paciente es sintomático. La aparición de estos síntomas suele darse de media a las nueve semanas del comienzo del tratamiento con ipilimumab.

Esta patología tiene mayor incidencia en pacientes tratados con anti-CTLA4 pudiendo variar de un 1 a un 16% en función de la dosis administrada. Por otra parte, es raro que surja esta alteración cuando la inmunoterapia se realiza con anti-PD1/PD-L1.

El manejo de la toxicidad por hipofisitis consistirá en la implantación de una terapia hormonal sustitutiva adecuada de forma inmediata. Si el paciente presenta dolores de cabeza u otros síntomas neuronales, recibirá además un tratamiento con corticoesteroides. En función del grado de gravedad se planteará la retirada o no del tratamiento inmunoterapéutico, aunque no suele ser necesario.

La disfunción de la glándula tiroides puede llevar a la aparición de una de estas dos patologías, hipotiroidismo o hipertiroidismo, aunque la frecuencia de aparición del hipotiroidismo como efecto secundario al tratamiento inmunoterapéutico es mayor que para el hipertiroidismo. Estas toxicidades presentan signos inespecíficos, como fatiga, ganancia de peso, pérdida de pelo, intolerancia al frío o depresión cuando se trata de hipotiroidismo. En la mayoría de los casos, las disfunciones del tiroides son detectadas gracias a la detección de valores anormales de TSH (más elevados de lo normal) y T4 libre (más bajos de lo normal) en análisis de sangre, por lo que será de gran relevancia realizar análisis de sangre antes de cada infusión del fármaco o al menos una vez al mes para controlar estos niveles y descartar la presencia de la patología.

La disfunción del tiroides es más común en tratamientos con fármacos antiPD-1/PD-L1 cuya frecuencia está entre un 5% y un 10% o cuando la terapia es combinada, donde la frecuencia puede llegar a alcanzar el 20%. Sin embargo, la presencia de este efecto adverso en pacientes tratados con Ipilimumab es bastante más rara, sólo un 1-5% de los pacientes la sufrirán. En cualquier caso, la gravedad de los efectos suele ser leve y no superar el grado 2.

Se llevará a cabo un tratamiento hormonal sustitutivo en todos los casos donde el paciente curse con hipotiroidismo, independientemente de los síntomas expresados y la gravedad. Si la patología alcanza gravedad de grado 3 o superior, se deberá suspender la inmunoterapia. El manejo de la toxicidad de hipertiroidismo consistirá en la administración de fármacos beta bloqueantes y se decidirá la interrupción de la inmunoterapia en función de la gravedad.

En todos estos casos, la terapia hormonal sustitutiva implantada suele ser de larga duración.

	GRADO	SÍNTOMAS	MANEJO
Tiroides	-	<ul style="list-style-type: none"> En caso de que se verifique hipertiroidismo (generalmente transitorio y de grado 1 o 2), puede que no se presenten síntomas o, en caso de que sí lo hagan, sean síntomas leves de gravedad creciente, como nerviosismo, ansiedad e irritabilidad, cambios de humor, dificultad para dormir, cansancio y debilidad persistente, sensibilidad al calor, hinchazón en el cuello provocada por un agrandamiento de la glándula tiroides, ritmo cardíaco irregular y/o inusualmente rápido (palpitaciones), sacudidas o temblores, pérdida de peso. En caso de que se verifique hipotiroidismo (generalmente de grado 1 ó 2), puede que no se presenten síntomas o, en caso de que sí lo hagan, sean síntomas leves, de gravedad creciente, como cansancio, sensibilidad al frío, aumento de peso, estreñimiento, depresión, lentitud de movimientos y pensamientos, dolores musculares y debilidad muscular, calambres musculares, piel seca y escamosa, pelo y uñas quebradizas. 	<ul style="list-style-type: none"> Para los casos de hipertiroidismo sintomático, se inicia el tratamiento con betabloqueantes; la terapia con inhibidores de puntos de control se interrumpirá hasta que los síntomas desaparezcan. Para los casos de hipotiroidismo, el tratamiento a seguir es la terapia de reemplazo hormonal a largo plazo (con hormonas tiroideas, dependiendo de la gravedad) y corticoides orales si la glándula tiroides está inflamada; la terapia con inhibidores de puntos de control puede interrumpirse hasta que los síntomas desaparezcan. Se harán análisis de sangre regularmente para ambas afecciones para vigilar los niveles de hormonas tiroideas.
Hipofísis	-	<ul style="list-style-type: none"> En caso de que se verifique hipofisitis (generalmente de grado 1 o 2), puede que sólo se presenten síntomas leves, o algunos o todos los siguientes síntomas: dolor de cabeza, visión doble, sed excesiva, producción de grandes volúmenes de orina diluida, diversos desequilibrios hormonales (y otros síntomas). 	<ul style="list-style-type: none"> Corticoesteroides orales o intravenosos y terapia de reemplazo hormonal apropiada (dependiendo de la gravedad y de qué conjunto de hormonas se haya visto afectado); la terapia con inhibidores de puntos de control podrá continuarse cuando (la mayoría de) los síntomas sean menos graves, pero podrá interrumpirse cuando los síntomas sean más graves.

(Tabla 7. Manejo terapéutico de efectos adversos endocrinos) (Guía ESMO guía para pacientes Los efectos secundarios de la inmunoterapia y su manejo).¹³

4.2.6. Toxicidades menos frecuentes

4.2.6.1. Toxicidad cardiaca

Toxicidad cardiaca incluye un amplio rango de alteraciones y patologías cardiacas, donde destacan la miocarditis, pericarditis, arritmia, cardiomiopatía y función ventricular alterada. Los efectos adversos inmunomediados cardiacos presentarán síntomas no específicos, los más típicos son dolor de pecho, dificultad respiratoria, palpitaciones, irregularidades en el ritmo de los latidos, edema pulmonar, entre otros. Los síntomas pueden aparecer en cualquier momento durante el transcurso del tratamiento, pero suelen aparecer en los primeros meses. La presentación inespecífica de los efectos adversos y el potencial de causar un rápido deterioro clínico con una tasa de mortalidad relativamente alta hace que sea necesario un control exhaustivo.

La incidencia de toxicidad cardiológica en pacientes tratados con terapia combinada es mayor que con tratamientos de monoterapia, en cualquier caso la incidencia no supera el 1%.

Se debe administrar con rapidez una dosis alta de corticoesteroides para el manejo de la toxicidad, la mayoría de los pacientes responderá eficazmente a esta intervención. Micofenolato de mofetilo, Infliximab o timoglobulina son las alternativas inmunosupresoras en caso de que los síntomas cardiacos no se reviertan de forma rápida y efectiva con los esteroides.^{12 15 16}

4.2.6.2. Toxicidad neurológica

Algunos de los efectos adversos inmunomediados neurológicos incluyen encefalitis, miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré, desmielinización, luecoencefalopatía reversible posterior, meningitis aséptica y mielitis transversa.

La incidencia de estas toxicidades será mayor en terapias combinadas frente a monoterapias (12%). Las toxicidades de grado 3 o superior sucederán en menos del 1% de los casos.

La evaluación diagnóstica de una alteración neurológica deberá descartar que esta se trate por una infección, una alteración metabólica u otro fenómeno que no tenga que ver con un posible efecto secundario a la inmunoterapia.

En general, el manejo de la toxicidad consistirá en la administración de corticoesteroides orales o intravenosos y en diferentes dosis en función del grado del efecto adverso. Para los casos más graves como miastenia grave y síndrome de Guillain-Barré puede complementarse el tratamiento con inmunoglobulinas.^{12 15 16}

4.2.6.3. Toxicidad renal

Los efectos adversos inmunomediados renales más observados en pacientes que estaban siendo tratados con fármacos ICIs han sido la insuficiencia renal y en segundo lugar la hiponatremia. La toxicidad renal por ICIs suele cursar de forma asintomática, aunque ocasionalmente se han registrado síntomas como oliguria, hematuria, edema periférico o anorexia. Las disfunciones renales suelen causar alteraciones en los valores de potasio, creatinina y urea en suero, por lo que para controlar la aparición de estos efectos adversos se medirán dichos valores antes de cada ciclo o una vez al mes.

La incidencia de estas toxicidades es mayor en la terapia combinada, en un 5%, del cual en un 1,7% de grado 3 o superior. En monoterapia la incidencia será únicamente del 2%.

Las recomendaciones para el manejo de las toxicidades renales consistirán en una suspensión de la inmunoterapia cuando la disfunción renal es grave y la valoración del uso de corticoesteroides intravenosos. En aquellos casos donde la patología se considere grave, se debe consultar a nefrología.^{12 15 16 20}

4.2.6.4. Toxicidad reumatológica

La artritis inflamatoria junto con las mialgias y artralgias son los efectos adversos inmunomediados más comunes en cuanto se refiere a reumatología. Estos efectos adversos, aunque menos comunes que otros descritos con anterioridad tienen gran relevancia debido al hecho de que muchos pacientes continuarán sufriendo la patología a pesar de la discontinuación con la inmunoterapia. Otros efectos descritos son vasculitis, polimiositis y miositis.

La toxicidad reumatológica acontece en un 2-12% de los pacientes, siendo más frecuente su aparición en aquellos tratados con fármacos anti-PD-1/PD-L1.

Se deberá derivar a reumatología a todos los pacientes con una artritis reumatoide de grado 2 o superior, pacientes cuyos síntomas persistan durante más de 6 semanas y todos los pacientes con sospecha de sufrir miositis que presenten debilidad muscular y elevación de la creatina quinasa, ya que esta última alteración puede ser potencialmente mortal.

El manejo de las toxicidades variará en función de la gravedad. Los síntomas leves o moderados se tratarán con fármacos analgésicos, paracetamol y/o antiinflamatorios no esteroideos. Para los síntomas moderados también se podrá administrar corticoesteroides en dosis moderadas. En los casos más graves se recomienda hacer una consulta conjunta con reumatología y valorar el uso de corticoesteroides en dosis altas junto con anti-TNF.^{12 15 16}

4.3. Estrategias terapéuticas para prevenir la inducción de efectos adversos inmunomediados

El estudio de los mecanismos de los efectos adversos inmunomediados, su monitorización y tratamientos mejora el manejo clínico de los pacientes tratados con inmunoterapia. Sin embargo, el desarrollo de estrategias terapéuticas que induzcan la inmunidad tumor-específica sin causar efectos adversos inmunomediados sistémicos proporcionará un gran beneficio clínico. Dirigirse a los linfocitos T reguladores intratumorales sin causar su agotamiento periférico podría mejorar la especificidad terapéutica, para ello es necesario la identificación de marcadores específicos que definen los LT reguladores infiltrados en los tumores. Las moléculas EZH2 o NRP1 tienen alta expresión en los LT reguladores presentes en tumores, y refuerzan la producción de citoquinas proinflamatorias, reforzando de tal forma la actividad inmune antitumoral sin causar patologías autoinmunes en el organismo. Los inhibidores del modificador epigenético EZH2 se encuentran en ensayos clínicos de fase temprana como agentes anticancerígenos, y se debe evaluar su impacto en la función de las células inmunes.

Por otra parte, los anticuerpos bioespecíficos dirigidos de forma simultánea a componentes tumorales e inmunes pueden mejorar la selectividad de la terapia, obteniendo una reducción en la aparición de efectos adversos. Además las terapias de ingeniería celular pueden ayudar a ajustar las respuestas de las células inmunes para proporcionar un mayor control terapéutico.

Otro punto a tener en cuenta como estrategia para prevenir la inducción de los efectos adversos es la forma de administración, una administración intratumoral, es decir más localizada, también podría ayudar a reducir los efectos adversos sistémicos.²¹

5. CONCLUSIONES

- Las toxicidades de la inmunoterapia están provocadas por el mismo mecanismo de acción que ejerce el efecto terapéutico del fármaco. La inhibición de los puntos de control inmunitario genera patologías autoinmunes.
- Los efectos adversos inmunomediados, en su mayoría, cursan con gravedad leve o moderada y, por lo general, son reversibles y transitorios.
- Los efectos secundarios más comunes son dermatológicos y gastrointestinales.
- Los efectos adversos son mayores con el anticuerpo anti-CTLA-4 (ipilimumab) que con los agentes anti-PD-1 o anti-PD-L1 (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab).
- La terapia combinada con los fármacos ipilimumab y nivolumab suele generar mayor toxicidad y además con más gravedad que la monoterapia.
- Una detección precoz de la toxicidad y un tratamiento inmediato son las claves para el manejo efectivo de la misma.
- En la mayoría de los casos la terapia contra los efectos adversos consiste en la administración de corticoides o fármacos inmunomoduladores o inmunosupresores.
- La aparición de estas toxicidades suele ser motivo de interrupción temporáneo o permanente del tratamiento inmunoterapéutico con ICIs.
- A medida que aumenta el número de pacientes tratados con inhibidores del punto de control inmunitario aumenta el volumen de datos reales, y la etiología y caracterización de las toxicidades relacionadas con la inmunoterapia se verán más claras y su manejo más específico y efectivo.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Probabilidad M, Estimaci H. Las cifras del cáncer en España 2019. 2019.
2. Díaz-Rubio E. Cancer in Spain: situation in 2019. *An Rannm.* 2019;136(01):25-33. doi:10.32440/ar.2019.136.01.rev06
3. Arruebo M, Vilaboa N, Sáez-Gutierrez B, et al. Assessment of the evolution of cancer treatment therapies. *Cancers (Basel).* 2011;3(3):3279-3330. doi:10.3390/cancers3033279
4. Pennock GK, Chow LQM. New Drug Development and Clinical Pharmacology The Evolving Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Treatment. *Oncologist.* 2015;20:812-822. doi:10.1634/theoncologist.2014
5. Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M, Pardoll DM, Chen L. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(2):95-106. doi:10.1038/nrc2051
6. Dyck L, Mills KHG. Immune checkpoints and their inhibition in cancer and infectious diseases. *Eur J Immunol.* 2017;47(5):765-779. doi:10.1002/eji.201646875
7. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials.* 2016;39(1):98-106. doi:10.1097/COC.0000000000000239
8. Lee HT, Lee SH, Heo YS. Molecular interactions of antibody drugs targeting PD-1, PD-L1, and CTLA-4 in immunooncology. *Molecules.* 2019;24(6):1-16. doi:10.3390/molecules24061190
9. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, et al. New drugs, new toxicities: Severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care.* 2017;21(1):1-11. doi:10.1186/s13054-017-1678-1
10. The European Medicines Agency - EMA. Caelyx Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. *Agencia Eur Medicam.* 2006:1-33. doi:10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3
11. June CH, Warshauer JT, Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? *Nat Med.* 2017;23(5):540-547. doi:10.1038/nm.4321
12. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: Consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):1-28. doi:10.1186/s40425-017-0300-z
13. Esmo. ESMO Guía para Pacientes los Efectos Secundarios Relacionados con la Inmunoterapia y su Manejo. 2017. <https://www.esmo.org/content/download/133756/2490209/file/ES-ESMO-Guía-para-Pacientes-los-Efectos-Secundarios-Relacionados-con-la-Inmunoterapia-y-su-Manejo.pdf>.
14. Melero I, Grimaldi AM, Perez-Gracia JL, Ascierto PA. Clinical development of immunostimulatory monoclonal antibodies and opportunities for combination. *Clin Cancer Res.* 2013;19(5):997-1008. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-2214
15. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(Supplement 4):iv119-iv142. doi:10.1093/annonc/mdx225
16. Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. Management of Immunotherapy - Related Toxicities. 2020.
17. Nishino M, Hatabu H, Hodi FS. Imaging of cancer immunotherapy: Current approaches and future directions. *Radiology.* 2019;290(1):9-22. doi:10.1148/radiol.2018181349
18. Sgambato A, Casaluce F, C. Sacco P, et al. Anti PD-1 and PDL-1 Immunotherapy in the Treatment of Advanced Non- Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Review on Toxicity Profile and its Management. *Curr Drug Saf.* 2015;11(1):62-68. doi:10.2174/1574886311207040289
19. 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
20. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol.* 2017;45(2):160-169. doi:10.1159/000455014
21. Young A, Quandt Z, Bluestone JA, et al. in response to immunotherapy. 2019;6(12):1445-1452. doi:10.1158/2326-6066.CIR-18-0487.The