



cuidados de
inmunoterapia
en cáncer

Módulo 7

Toxicidad Inmunorelacionada

Material
Formativo

Toxicidad Hepática

7.3 Toxicidad Hepática

La hepatotoxicidad asociada a la inmunoterapia es un efecto adverso relativamente raro.

Menos de un 1% de estos pacientes llegan a desarrollar una toxicidad severa (grado 3-4), a excepción de aquellos que reciben la combinación de un antiCTLA4 y un antiPD1, combinación. (Weber, Clin. Cancer Res 2009, Garon N. Engl. J. Med. 2015, Rizvi Lancet Oncol. 2015, Robert, N. Engl. J. Med. 2015 Seiwert, Lancet Oncol. 2016).

Tipo de inhibidor del punto de control (checkpoint)	Hepatotoxicidad	Hepatotoxicidad severa
--	------------------------	-----------------------------------

Ipilimumab	2%	<1%
Pembrolizumab	2-10%	<1%
Nivolumab	2-5%	1%
Nivolumab + Ipilimumab	22%	14%

Habitualmente es asintomática y no se asocia a elevación de las cifras de bilirrubina, pero en ocasiones aparece fiebre, malestar o incluso ictericia y prurito en los casos con hiperbilirrubinemia.

Suele aparecer entre las 6-12 semanas del inicio del tratamiento.

Como ya hemos comentado con anterioridad, es importante monitorizar la función hepática antes de cada administración del tratamiento para poder detectarla precozmente.

Ante la presencia de una función hepática alterada en un paciente en tratamiento con inmunoterapia siempre nos tenemos que plantear esta posibilidad, pero no debemos olvidar que es un diagnóstico de exclusión y que debemos realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías (Champiat Ann Oncol 2016).

¿Cómo definimos la toxicidad hepática?

Los grados de toxicidad hepática están definidos según los Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 (CTCAE v4)

grado 1	Ausencia de síntomas AST o ALT < 3 x LSN Bi < 1.5 x LSN
grado 2	AST o ALT > 3 y < 5 x LSN Bi > 1.5 y < 3 x LSN
grado 3	AST o ALT > 5 y < 20 x LSN Bi > 3 y < 10 x LSN
grado 4	AST o ALT > 20 x LSN Bi > 10 x LSN

Manejo de la toxicidad hepática

El manejo de la hepatotoxicidad secundaria a inmunoterapia va a depender del grado de severidad de la misma (Kumar Front Pharmacol 2017). Lo resumimos en el siguiente cuadro:

Grado Manejo

Seguimiento

1	Si no hay síntomas, continuar la inmunoterapia Monitorización periódica de la función hepática hasta su resolución	Si empeoramiento de la función hepática o aparición de síntomas, tratar según el grado correspondiente
2	No administrar la inmunoterapia Prednisona oral 1 mg/kg/día o equivalente Monitorización diaria de la función hepática	Si se resuelven los síntomas y la toxicidad disminuye a < grado 1, reiniciar la inmunoterapia en la dosis siguiente Pauta descendente de corticoides por lo menos en un mes con monitorización semanal de la función hepática Si no hay respuesta en 3-7 días, considerar añadir un inmunosupresor (Micofenolato 500-1000 mg cada 12 horas, Tacrolimus, ciclofosfamida) El Infliximab está contraindicado por su hepatotoxicidad
3-4	Discontinuar la inmunoterapia definitivamente Metilprednisolona e.v, 2-4 mg/kg/día o equivalente Monitorización diaria de la función hepática	Tras la desaparición de los síntomas y la resolución de la alteración de la función hepática, realizar pauta descendente de corticoides durante al menos 1 mes con monitorización semanal de la función hepática Si no hay respuesta en 3-7 días, considerar añadir un inmunosupresor (Micofenolato 500-1000 mg cada 12 horas, Tacrolimus, ciclofosfamida) El Infliximab está contraindicado por su hepatotoxicidad