



cuidados de  
inmunoterapia  
en cáncer

## Módulo 6

# Recomendaciones generales para el manejo de Toxicidad Inducida por inmu- noterapia en Cáncer

**Material  
Formativo**

La inmunoterapia tiene un perfil de toxicidad específico, que posteriormente desarrollaremos, y que es diferente a aquél que el equipo especialista en oncología estaba acostumbrado a manejar. Por este motivo, es importante dar unas pautas para el cuidado de los pacientes que están recibiendo este tipo de tratamiento, con el objetivo de minimizar estos efectos secundarios. En los últimos años se han desarrollado diferentes guías clínicas para su manejo (Postow, N Engl J Med. 2018; Haanen, Ann Oncol. 2017; Thompson. J Natl Compr Canc Netw. 2018; Brahmer. J Clin Oncol. 2018)

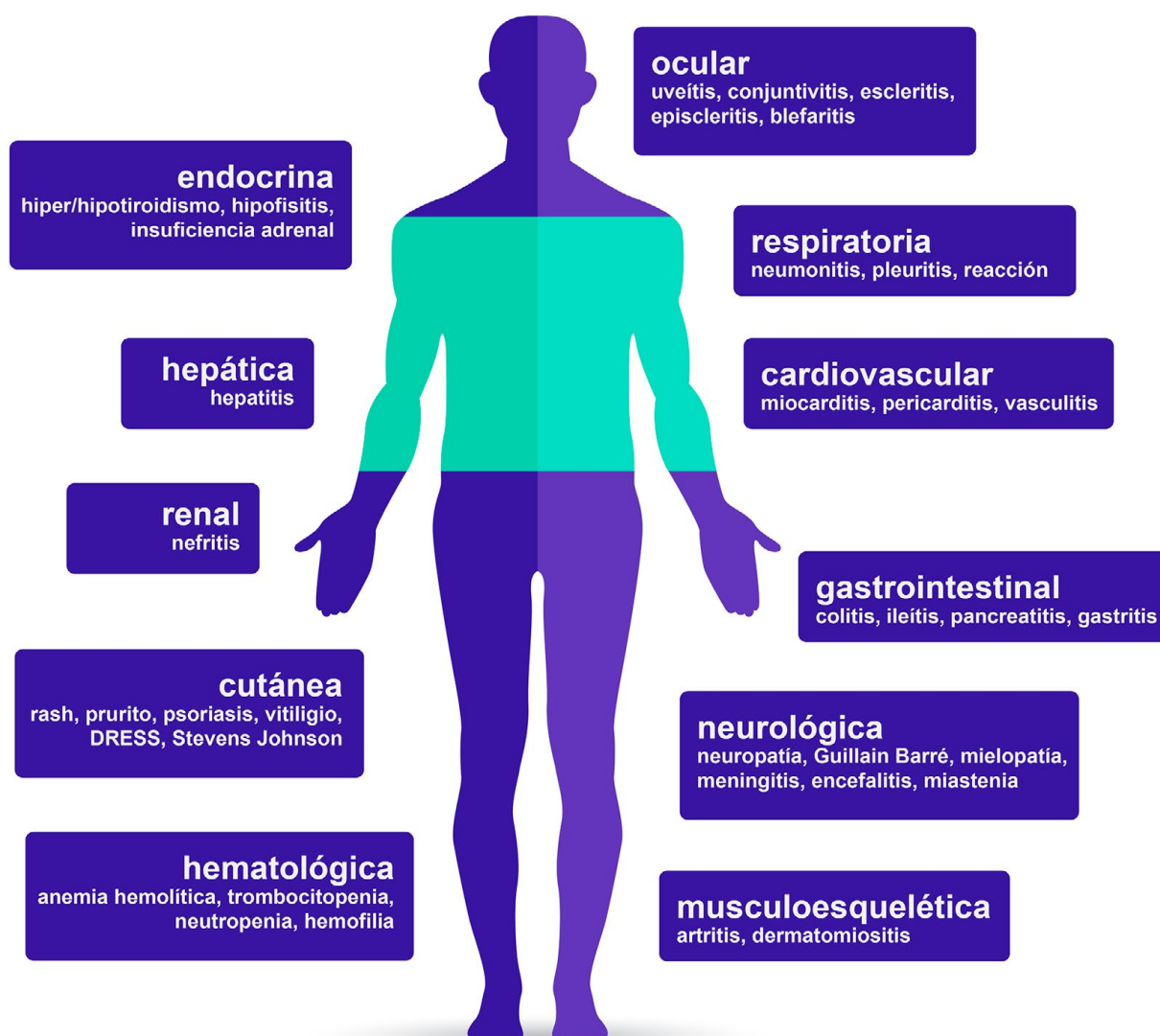
Una institución con amplia experiencia en el uso de estos tratamientos es el centro oncológico Gustave Roussy, que ha compartido sus guías de manejo de la toxicidad a la inmunoterapia (Champiat, Ann Oncol 2016).

Este manejo se basa en 5 pilares:

## 1 Prevención

### Conocer el espectro de toxicidad relacionada

Es fundamental que el profesional que prescribe estos fármacos sea consciente de todos los eventos adversos que pueden aparecer, su frecuencia, gravedad y cronología. Prácticamente todos los órganos pueden presentar efectos adversos relacionados. Su descripción en los ensayos clínicos y en forma de casos clínicos en la literatura nos ayuda a detectarlos más fácilmente [\[ver siguiente figura\]](#)



## Identificar factores de riesgo para su aparición

Es importante que se haga una anamnesis exhaustiva para conocer si existen los siguientes factores de riesgo:

Antecedentes personales o familiares de enfermedades autoinmunes: celiacía, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, artritis reumatoide, lupus, diabetes, tiroiditis, neumonitis intersticial, sarcoidosis, pancreatitis, nefritis, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica, miastenia gravis, esclerosis múltiple, uveítis, retinitis, miocarditis, vasculitis, etc.

Su existencia no contraindica el uso de la inmunoterapia, pero debemos prestar más atención a la sintomatología que presenta el paciente porque existe una mayor probabilidad de que aparezcan efectos adversos relacionados (Menzies, AnnOncol 2017, Johnson JAMA Oncol 2016).

**Medicaciones habituales y exposición profesional.** Algunos fármacos como los antiarrítmicos, los antihipertensivos, los antibióticos, los anticomieles o los antipsicóticos, están asociados a enfermedades autoinmunes (Xiao J Autoimmun 2014). Su administración de forma simultánea con la inmunoterapia podría aumentar la posibilidad de toxicidades relacionadas, por lo que hay que realizar una monitorización más estricta. Por otro lado, también hay fármacos que pueden conferir un efecto protector por mecanismos de inmunosupresión (corticoides, alopurinol, AINES). Algunas exposiciones profesionales también pueden aumentar el riesgo de padecer enfermedades autoinmunes, como el silicio y el lupus o la esclerosis sistémica y la exposición a polvos minerales.

Reiteramos que la existencia de un factor de riesgo de este tipo no contraindica el uso de la inmunoterapia, pero es un factor a tener en cuenta.

**Infecciones por patógenos oportunistas.** Las infecciones crónicas inducen una depleción de células T mediante la expresión de puntos de control inmunitarios (immuno-checkpoints) como PD1. El tratamiento con inhibidores de estos puntos de control puede ocasionar una reacción inflamatoria contra ese patógeno potenciando la que provoca el mismo. Por este motivo, antes de iniciar el tratamiento con uno de estos fármacos, debemos evaluar la historia previa de infecciones, y riesgo de VIH o virus de la hepatitis.

**Infiltración tumoral.** La infiltración inmune inducida por la inmunoterapia puede aumentar la inflamación peritumoral y ser responsable de diferentes tipos de toxicidad en función de su localización. En ocasiones es difícil realizar un diagnóstico diferencial con la progresión tumoral, pero hay que plantearlo cuando no existe progresión de otras lesiones.

## Informar al paciente y a sus equipos referentes habituales

Se debe informar al paciente de los potenciales riesgos y de la importancia de comunicar cualquier síntoma o signo nuevo de forma precoz, así como manejarlo siempre con la supervisión de su oncólogo y equipos referentes tanto de su centro oncológico como de su centro de Atención Primaria. Se recomienda notificar a los médicos habituales del paciente que se le está administrando inmunoterapia, y facilitar un circuito de comunicación con el equipo referente, ya que la detección precoz y, por consiguiente el inicio del tratamiento, son fundamentales para disminuir la duración y severidad de la toxicidad.

Siempre hay que realizar una exploración física y solicitar una evaluación analítica y radiológica antes de iniciar este tipo de tratamiento. Posteriormente hay que monitorizar estrictamente todas las potenciales toxicidades, incluso 1 año tras la discontinuación de la terapia.

## Prestar una especial atención en situaciones de mayor fragilidad (Johnson, Cancer 2017)

**Ancianos.** Con los inhibidores aprobados no se ha notificado mayor frecuencia de toxicidad en los pacientes de más de 65 años. No se recomienda ajuste de dosis.

**Alteración de la función renal y hepática.** Existen muy pocos datos sobre la seguridad de los inhibidores de los puntos de control (immunocheckpoints) en pacientes con alteración de la función renal y hepática. Estos agentes son anticuerpos que no se eliminan por hígado ni por riñón, por lo que su eficacia y seguridad en pacientes con alteración de la función de estos órganos debería ser similar a aquellos con función normal. Existe un estudio prospectivo con Atezolizumab en pacientes con carcinoma urotelial que incluía pacientes con función renal alterada e incluso alguna serie con pacientes en hemodiálisis que confirman la eficacia y seguridad de este agente (Balar, Lancet 2017). Tampoco se ha evidenciado peor tolerancia en pacientes con cirrosis (El-Khoueiry Lancet 2017). Por todo esto, ante la posibilidad de beneficio y sin evidencia de un mayor riesgo de toxicidad, debemos considerar a estos pacientes tributarios de recibir inmunoterapia.

**Embarazo y lactancia.** Tampoco disponemos de datos en esta situación, pero la capacidad de atravesar la barrera placentaria y los hallazgos en animales hacen que no se aconseje su uso. No obstante, siempre hay que valorar beneficio-riesgo. En mujeres en edad fértil, se recomienda el uso de métodos anticonceptivos durante el tratamiento y al menos 6 meses tras su finalización.

**Historia de enfermedades autoinmunes.** Tampoco se ha evaluado esta población en los ensayos clínicos, sólo disponemos datos de casos aislados notificados en la

literatura, por lo que se recomienda valorar el beneficio-riesgo del paciente, y si se inicia el tratamiento, realizar un seguimiento muy estricto.

Historia de infección crónica. La infección por virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y VIH ha sido criterio de exclusión en todos los ensayos clínicos con inmunoterapia. Sin embargo, la administración de antiCTLA4 o anti PD1 en pacientes con infección por VHB o VHC en el contexto de carcinoma hepatocelular parece segura, sin evidencia de hepatitis fulminante, aunque mayor porcentaje de elevación de transaminasas (El Khoueiry, Lancet 2017; Burke, J Clin Oncol 2011).

## Vigilar interacciones farmacológicas

**Anticuerpos monoclonales.** No se metabolizan por citocromo p450, por lo que no parece existir riesgo de interacción.

**Corticoides u otros inmunosupresores.** Se desaconseja su uso, pero se pueden utilizar en el manejo de las toxicidades relacionadas.

**Anticoagulantes o antiagregantes.** Se recomienda precaución en su uso.

**Fármacos implicados en el desarrollo de enfermedades autoinmunes:** antihistamínicos, AINES, antibióticos (quinolonas,  $\beta$ lactámicos, ciclinas), antipalúdicos (quinina), antiarrítmicos, antihipertensivos ( $\beta$ bloqueantes), estatinas, anticomiciales o antipsicóticos. Se recomienda un seguimiento estricto.

## 2 Anticipación

Antes de iniciar la inmunoterapia. Se recomienda la realización de la siguiente lista de verificación [\[ver check-list\]](#)

### EXPLORACIÓN FÍSICA

- Performance status
- Peso, talla, índice de masa corporal
- Frecuencia cardíaca y tensión arterial
- Sintomatología general: astenia, anorexia...
- Sintomatología específica: gastrointestinal, respiratoria, neurológica, cutánea, osteomuscular...
- Historia de fiebre o infección reciente
- Electrocardiograma
- Medicación concomitante

### PRUEBAS DE LABORATORIO

- Hemograma
- Na, K, equilibrio venoso, calcio, fósforo, ácido úrico, urea, creatinina, filtrado glomerular
- Glicemia
- Función hepática: bilirrubina total, AST, ALT, GGT, FA
- Albuminemia, proteinemia
- TSH, T4
- Cortisol / ACTH a las 8 a.m.
- LH, FSH, estradiol, testosterona
- Proteinuria en orina de 24 horas
- Sedimento de orina
- PPD si exposición a tuberculosis
- Serologías VIH, VHC, VHB
- ANAs, antiTPO, antiTg
- Suero/plasma biobanco

### PRUEBAS DE IMAGEN

- Radiografía de tórax
- Si se tiene que realizar TC tórax, se recomiendan cortes finos para tener referencia basal si existe toxicidad pulmonar

## Durante el tratamiento

Antes de cada administración de la inmunoterapia, se debería realizar: hemograma, función renal, electrolitos, glicemia, PCR, coagulación y función hepática y compararla con los valores basales.

Cada 2 meses: TSH, proteinuria.

No se recomiendan pruebas de imagen en ausencia de síntomas.

## Al finalizar el tratamiento

Se recomiendan controles clínicos y analíticos cada 3 meses tras finalización de la inmunoterapia y posteriormente cada 6 meses.

Sobredosificación. En los estudios fase I no se ha alcanzado toxicidad limitante de dosis. Si se produce una sobredosificación, se debe monitorizar de cerca al paciente.



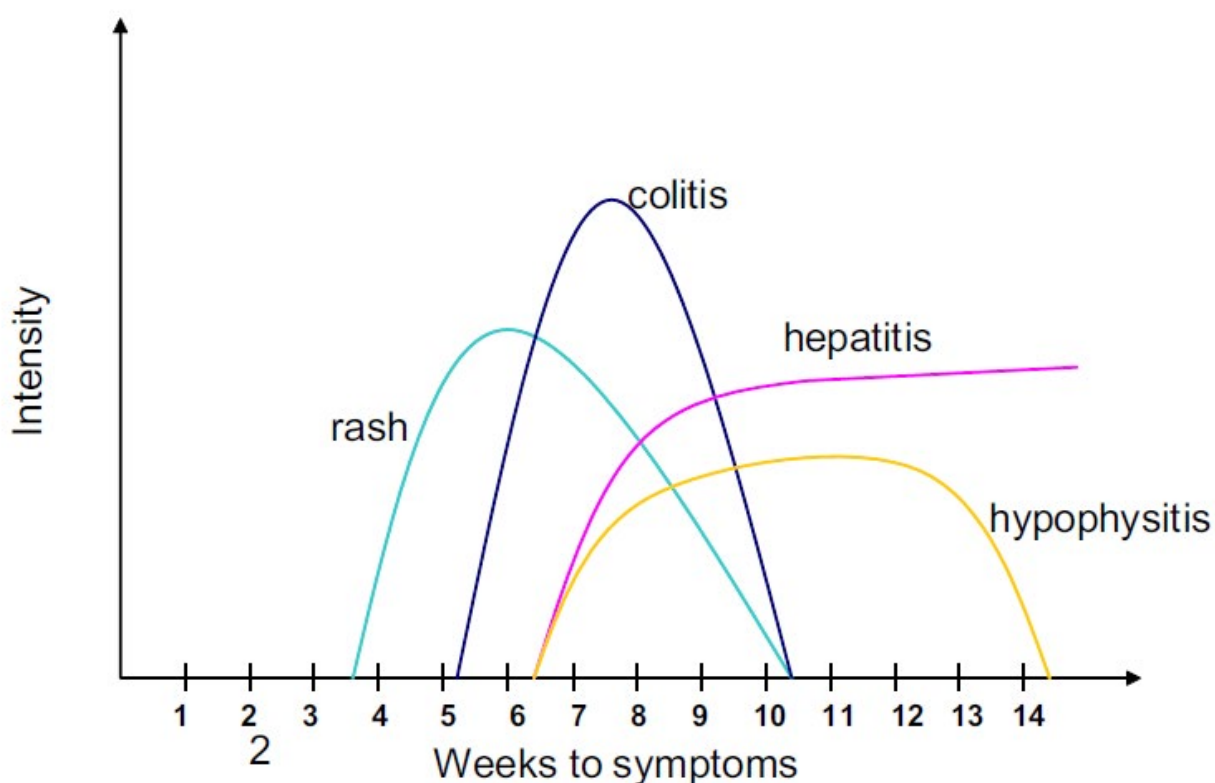
### 3 Detección

De forma general, cuando aparece un evento adverso durante el tratamiento inmunoterápico, nos hemos de plantear 3 posibles etiologías:

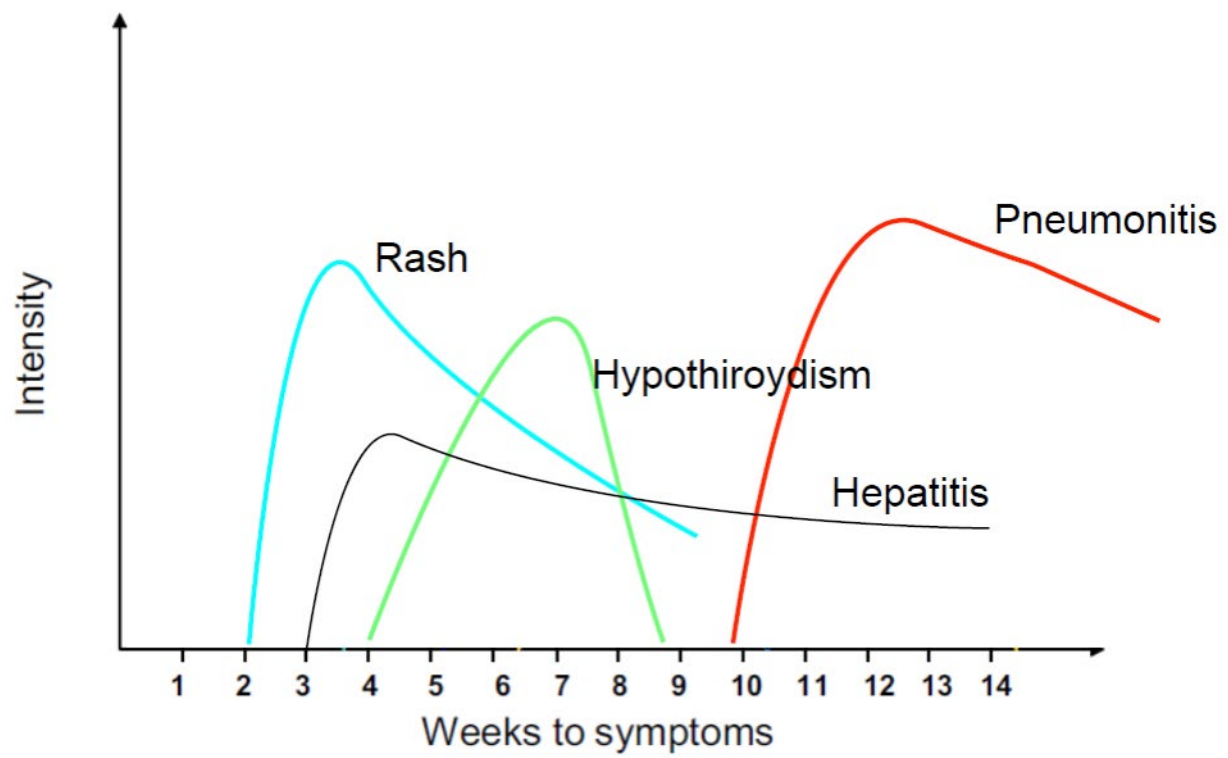
- progresión de la neoplasia,
- toxicidad a la inmunoterapia o
- evento no relacionado con ninguno de ellos.

La inexperiencia con estos tratamientos y la baja incidencia de efectos secundarios de los mismos, hace que muchas veces no los diagnostiquemos en una fase precoz, y su pronóstico empeore. Por otro lado, el intentar focalizar todos los nuevos signos y síntomas hacia la inmunoterapia, hace que a veces no se detecten otras etiologías y que la evolución del paciente sea más desfavorable. Por lo tanto, es importante saber hacer un correcto diagnóstico diferencial.

Es fundamental conocer los efectos adversos de cada fármaco y la cronología de aparición más habitual [\[ver siguientes gráficos\]](#). Existen toxicidades que aparecen en los primeros dos meses (precoces) y otras que aparecen a partir de ese período (tardías). Los eventos cutáneos, gastrointestinales y hepáticos suelen aparecer de forma precoz y los pulmonares, endocrinos y renales, de forma tardía, pero todos ellos pueden debutar en cualquier momento (Weber, JClin Oncol 2012).



Patrón de toxicidad a antiCTLA4



Patrón de toxicidad a antiPD1



## 4 Tratamiento

(Champiat, AnnOncol 2016, Kumar Frontiers in Pharmacology 2017, Bristol-Myers REMS 2012, Haanen, Ann Oncol. 2017; Thompson. J Natl Compr Canc Netw. 2018; Brahmer. J Clin Oncol. 2018)

El manejo general de los efectos adversos de la inmunoterapia sigue el siguiente algoritmo:

Grado	Modalidad	Corticoides	Otros	Inmunoterapia
<b>1</b>	Ambulatorio	No recomendados	No recomendados	Continuar
<b>2</b>	Ambulatorio	Corticoides tópicos o corticoides orales Prednisona 0,5-1 mg/kg/día o equivalente	No recomendados	Suspender temporalmente (hasta que toxicidad sea < grado 1)
<b>3</b>	Hospitalizado	Corticoides orales o iv Prednisona 1-2 mg/kg/día o equivalente 3 días y reducir a 1 mg/kg/día	Considerar en pacientes con ausencia de mejoría tras 3-5 días de corticoterapia.  Comentar con la especialidad que proceda.	Suspender (hasta que toxicidad sea < grado 1) y valorar su reintroducción en función del beneficio/riesgo
<b>4</b>	Hospitalizado/ considerar unidad de críticos	Corticoides iv Prednisona 1-2 mg/kg/día o equivalente 3 días y reducir a 1 mg/kg/día	Considerar en pacientes con ausencia de mejoría tras 3-5 días de corticoterapia  Comentar con la especialidad que proceda	Suspender definitivamente

## Corticoterapia

Antes de su inicio, se recomienda descartar una infección asociada, así como asociar profilaxis antibiótica con Trimetoprim/Sulfametoxazol (400 mg/día) si se van a utilizar de forma prolongada (National Comprehensive Cancer Network) (Prevention and treatment of cancer-related infections, version 1.2018, December 1, 2017 ([http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf)). Su retirada debe realizarse de forma progresiva durante al menos un mes para evitar una nueva aparición de los síntomas o empeoramiento de los mismos (Fay, Expert Review of Quality of Life in Cancer Care, 2016).

Si la evolución no es favorable a pesar del uso de corticoides, se debe valorar con el especialista del órgano afectado la posibilidad de añadir un inmunosupresor (Infliximab 5 mg/kg y repetir a las 2 semanas si persiste la sintomatología). Si hay que hacerlo, siempre hay que realizar una prueba cutánea de la tuberculosis (PPD) al paciente (Horvat TZ, J Clin Oncol 2015).

## Cuándo reiniciar o finalizar la inmunoterapia

No existe una clara correlación entre la dosis y la duración de la inmunoterapia y su eficacia, motivo por el que es importante suspenderla temporal o definitivamente si sospechamos toxicidad. Incluso se han observado respuestas prolongadas tras la finalización de la misma.

Suspensión definitiva. Se realizará si hay:

- Toxicidad grado 4\* o
- Toxicidad grado 3 recurrente\* o
- Toxicidad grado 2 que no evoluciona favorablemente en 3 meses a pesar de tratamiento correcto
- Incapacidad de disminuir la dosis de glucocorticoides a 7,5 mg de prednisona/día o equivalente en pacientes tratados con antiCTLA4 y menos de 10 mg/día en 12 semanas en antiPD1
- Toxicidad ocular grado 2-4 que no mejoren a grado 1 tras 2 semanas de tratamiento con inmunosupresores tópicos o que requieran tratamiento sistémico.

\*Las toxicidades endocrinológicas que se controlan con tratamiento hormonal sustitutivo no requieren suspensión definitiva de la inmunoterapia

Suspensión temporal. Se puede reiniciar la inmunoterapia si:

- La toxicidad disminuye a grado < 1
- La dosis de corticoides requerida es <10 mg prednisona/día o equivalente
- No se precisa otro tratamiento inmunosupresor

\*Nunca se ajusta la dosis de la inmunoterapia.

Uno de los aspectos más importantes en la práctica clínica es la seguridad al reintroducir el tratamiento una vez resuelto el efecto adverso.

Disponemos de pocos datos, pero estudios retrospectivos apoyan la readministración del mismo tras la suspensión por una toxicidad severa (Menzies, Ann Oncol 2017; Santini, J Clin Oncol 2017). Una contraindicación absoluta para reiniciarlo es que haya presentado una toxicidad con riesgo vital, particularmente cardíaca, pulmonar o neurológica. Otro hecho que tampoco tenemos claro es si realmente debemos reiniciar el tratamiento, ya que existen series de pacientes en las que los pacientes que no continuaban el tratamiento debido a un efecto secundario, presentaban las mismas tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global que aquellos que lo reiniciaron (Santini, J Clin Oncol 2017, Schadendorf, J Clin Oncol 2017).

## ¿Cuándo consultar a otros especialistas?

Dado la inexperiencia en el uso de estos fármacos, es importante valorar la opinión de otros especialistas, ya que en diagnóstico diferencial de los cuadros que presentan estos pacientes aparecen entidades fortuitas que un especialista puede detectar con mucha más pericia. Siempre que el diagnóstico y manejo de estas toxicidades comience a ser complejo, debemos consultar.

### Resolución de las toxicidades

El tiempo necesario para la resolución de estas toxicidades varía según el tipo de toxicidad. Las toxicidades gastrointestinales, hepáticas y renales mejoran rápidamente con el tratamiento inmunosupresor, sin embargo las toxicidades cutáneas y endocrinas son de resolución mucho más lenta, quedando incluso alteraciones permanentes que requieren de tratamiento sustitutivo.

Las toxicidades cutáneas, endocrinas y gastrointestinales severas son las más resistentes al tratamiento inmunosupresor.

### Impacto de los inmunosupresores en la respuesta

Hasta el momento, y a falta de estudios prospectivos que lo confirmen, no se ha demostrado que el uso de tratamiento inmunosupresor en el contexto de toxicidad asociada a la inmunoterapia, impacte en la respuesta a la misma. Existe un metaanálisis que relaciona la aparición de vitíligo con una mejora en la supervivencia libre de progresión en pacientes con melanoma (Teulings J Clin Oncol 2015) y la última actualización con seguimiento de 2 años del estudio Checkmate-141 sugiere que los largos supervivientes han presentado mayor tasa de eventos grado 3-4 (Ferris Oral Oncology, 2018).

### Complicaciones derivadas del tratamiento inmunosupresor

Su uso prolongado puede aumentar el riesgo de infecciones oportunistas como la aspergilosis pulmonar, reactivación de la tuberculosis, infecciones por citomegalovirus (CMV) o gangrena de Fournier. El oncólogo debe ser consciente de esto para poder detectarlas con la mayor precocidad posible. Como hemos dicho anteriormente, se recomienda asociar profilaxis antibiótica con Trimetoprim/Sulfametoxazol (400 mg/día) si se va a utilizar corticoterapia de forma prolongada y hasta que la dosis sea menor a 10 mg/día. También se recomienda la realización de una prueba cutánea de la tuberculosis (PPD) si se precisan otros inmunosupresores y profilaxis antituberculosa si la prueba es positiva.

También es importante tener en cuenta otras complicaciones que se derivan del uso prolongado de corticoterapia como son: hiperglicemias/ diabetes mellitus, miopatía proximal y supresión del eje hipotálamo-hipofisario.