



cuidados de  
inmunoterapia  
en cáncer

## Módulo 7

# Toxicidad Inmunorelacionada

Material  
Formativo

## Toxicidad Endocrina

# 7.1 Toxicidad Endocrina: Tiroiditis, Hipófisis e Insuficiencia adrenal

## Introducción

Las toxicidades endocrinas asociadas con los inhibidores de puntos de control inmunitario más frecuentes son tiroiditis, hipofisitis e insuficiencia adrenal, pero también existen otras como los bajos niveles de testosterona, la diabetes mellitus tipo I o la insuficiencia adrenal primaria (Corsello, TheJournal of ClinicalEndocrinology and Metabolism, 2013).

La presencia de células T efectoras secundarias como consecuencia de la inmunoterapia induce una autoinmunidad en los tejidos a través de la citotoxicidad directa mediada por autoantígenos, con el desarrollo de autoanticuerpos dependientes de células T, con el consiguiente daño y aparición de inflamación. La razón por la que la inhibición de los puntos de control tenga como dianas la hipófisis y las adrenales no queda clara. La importante vascularización de esas glándulas puede jugar un papel.

Por este motivo, se recomienda un seguimiento estricto de estos pacientes. Se recomienda la determinación de la función tiroidea antes de cada ciclo y repetir cada 6-12 semanas los primeros 6 meses tras completar el tratamiento, así como de la ACTH, cortisol y testosterona (en varones).

El 3-20% de los pacientes tratados con antiCTLA4 presenta una complicación de este tipo (Joshi, ClinEndocrinology 2016). Las más frecuentes son: hipofisitis, tiroiditis e insuficiencia adrenal. Suelen aparecer a las 9 semanas de iniciar el tratamiento. El tratamiento anti PD1/PDL1 también puede provocarlas en el 5-20%, aunque suelen ser más tardías (entre las semanas 12 y 24). La combinación de Ipilimumab y Nivolumab puede provocar hasta un 8% de hipofisitis(Ryder, Endocrine-RelatedCancer 2014).

El hiper o hipotiroidismo aparece en el 10-15% de los casos. La combinación de Ipilimumab y Nivolumab puede producir hipotiroidismo en un 15% de los casos, frente a un 4-10% con antiPD1 solos o 2-4% con Ipilimumab. Por otro lado, el hipertiroidismo es mucho más raro, con una incidencia del 1-7% (Joshi, ClinEndocrinology 2016).

## 7.1.1 Alteraciones de tiroides

Frecuentemente el hipertiroidismo precede a un largo período de hipotiroidismo. La resolución de esta toxicidad puede tardar entre 6 y 10 meses.

El hipotiroidismo puede ser primario, debido a una tiroiditis autoinmune o secundario a una hipofisitis.

El hipotiroidismo suele ser subclínico o levemente sintomático. En menos del 1% de los casos conlleva síntomas severos o amenaza vital. A continuación detallamos algunos de estos síntomas: astenia, estreñimiento, aumento de peso, pérdida de apetito, xerosis, edema facial, y con menor frecuencia bradicardia, hipotensión, derrame pericárdico, depresión, hipoventilación, estupor, letargia y coma.

El hipertiroidismo, a diferencia de la tirotoxicosis por la tiroiditis autoinmune, es una entidad en la que el aumento de las hormonas tiroideas es secundario a la hiperestimulación del tiroides.

La tiroiditis autoinmune y el hipertiroidismo presentan los mismos síntomas: taquicardia, arritmia, nerviosismo, palpitaciones, sudoración, intolerancia al calor, fatiga muscular, diarreas, pérdida de peso a pesar de aumento de apetito.

El diagnóstico de esta patología se basa en:

- Analítica: TSH, T4, T3, anticuerpos antitiroglobulina, anti- TPO, antiTSHR
- Ecografía tiroides
- Gammagrafía tiroidea

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

|                | <b>Hipotiroidismo</b>   | <b>Hipertiroidismo</b>  |
|----------------|---|---|
| <b>Grado 1</b> | Asintomático o síntomas leves<br>T3, T4 normal<br>TSH > 10<br>anti TPO y anti TG generalmente elevados  | Asintomático o síntomas leves<br>T3, T4 normal<br>TSH < 0,3<br>anti TPO y/o anti TG normales o elevados   |
| <b>Grado 2</b> | Síntomas moderados. No afectan las actividades de la vida diarias<br>T3 y/o T4 bajos<br>TSH > 10<br>anti TPO y anti TG generalmente elevados  | Síntomas moderados. No afectan las actividades de la vida diarias<br>T3 y/o T4 altos<br>TSH < 0,1<br>anti TPO y anti TG variable (generalmente elevados), anti TSHR elevados en Graves-Basedow.   |
| <b>Grado 3</b> | Síntomas severos pero sin amenaza vital; requerimiento de hospitalización; afectan las actividades de la vida diaria<br>T3 y/o T4 muy bajos<br>TSH muy elevada<br>anti TPO y anti TG elevados | Síntomas severos pero sin amenaza vital; requerimiento de hospitalización; afectan las actividades de la vida diaria<br>No afectan las actividades de la vida diarias<br>T3 y T4 altos<br>TSH < 0,1<br>anti TPO y anti TG elevados, anti TSHR elevados en Graves-Basedow. |
| <b>Grado 4</b> | Consecuencias con amenaza vital   | T3 y T4 altos<br>TSH < 0,1<br>anti TPO y anti TG elevados, anti TSHR elevados en Graves-Basedow.  |

# Manejo de la toxicidad endocrina en tiroides

El tratamiento del hipertiroidismo se basa en medidas simples como evitar las sales iodadas, enjuagues, pastas de dientes o fármacos que contengan yodo.

En los casos de enfermedad de Graves-Basedow está recomendado el tratamiento con Metimazol y datos más recientes valoran el uso de selenio en formas leves/moderadas. El uso de corticoides endovenosos a altas dosis sólo está indicado en casos severos de Graves-Basedow con diplopía, neuropatía óptica y proptosis.

El tiempo de resolución de la toxicidad tiroidea no está bien establecido y en muchos casos, puede ser permanente.

A modo de resumen está en siguiente cuadro:

|                            | <b>Levotiroxina</b> | <b>Beta Bloqueantes</b>   | <b>Tireostáticos (Metimazol)</b> | <b>Corticoides</b>  | <b>Manejo</b>  |
|----------------------------|---------------------|---|----------------------------------|---|--|
| Tiroiditis eutiroidea      | No                  | No  | No                               | No  | TSH, T3,T4, antiTPO, anti TG basal<br>TSH antes de cada ciclo  |
| Hipotiroidismo subclínico  | Sí TSH >10          | No  | No                               | No  | TSH, T3,T4, antiTPO, anti-TG basal<br>TSH, T3, T4 antes de cada ciclo  |
| Hipotiroidismo primario    | Sí                  | No  | No                               | No  | TSH, T3,T4, antiTPO, anti-TG basal<br>TSH, T3, T4 antes de cada ciclo  |
| Hipotiroidismo secundario  | Sí                  | No  | No                               | En caso de síntomas por efecto masa de la hipófisis o insuficiencia adrenal | TSH, T3,T4, antiTPO, anti TG, niveles cortisol en orina de 24 horas, PRL, LH, FSH, ACTH basal<br>cortisol, T3, T4 antes de cada ciclo y otras si procede     |
| Hipertiroidismo subclínico | No                  | Si síntomas leves   | No                               | No  | TSH, T3,T4, antiTPO, anti-TG, TSAb basal<br>TSH, T3, T4 antes de cada ciclo<br>Evitar sal iodada, fármacos, enjuagues y pastas de dientes que contengan yodo |
| Hipertiroidismo clínico    | No                  | En la primera fase, hasta que se obtiene el efecto tireostático del tratamiento | Sí                               | En hipertiroidismo grado 3-4 o en formas graves de oftalmopatía de Graves   | TSH, T3,T4, antiTPO, anti-TG, TSAb basal<br>TSH, T3, T4 antes de cada ciclo<br>Evitar sal iodada, fármacos, enjuagues y pastas de dientes que contengan yodo |

## 7.1.2 Hipofisitis

Los síntomas de hipofisitis suelen ser bastante inespecíficos (cefalea, astenia, debilidad, pérdida de memoria, impotencia, cambios de personalidad, alteraciones en los campos visuales, amenorrea, impotencia...), por lo que se requiere una sospecha diagnóstica.

Raramente se inician antes de las 6 semanas, y en ocasiones lo hacen de forma muy tardía (Joshi, ClinicalEndocrinology 2016).

La sintomatología es tan inespecífica que se puede confundir con la derivada de la propia neoplasia, motivo por el que debemos tener presente este hecho y monitorizarlo. Para el diagnóstico de hipofisitis debemos realizar:

- Análisis de sangre completo: TSH, T3, T4, cortisol, test estimulación, LH, FSH, prolactina, testosterona en varones y estradiol en mujeres
- Resonancia Magnética (RM) cerebral

Manejo de la toxicidad endocrina en hipófisis:

| Grado | Clínica   | Test hormonal  | Manejo   | Seguimiento  |
|-------|---|--|--|--|
| 1     | Asintomático o síntomas leves<br><br>Astenia, nausea  | Cortisol en orina de 24 horas bajo, pero cerca de la normalidad<br>RM normal   | Tratamiento sintomático  | Cortisol en orina de 24 horas, TSH, ACTH y cortisol en plasma antes de cada ciclo  |
| 2     | Síntomas de panhipopituitarismo<br>Astenia, debilidad muscular, vómitos, hipoglucemia, anemia, nausea, depresión, estreñimiento, xerosis, bradicardia, letargia, disminución de la libido, disfunción eréctil | Cortisol en orina de 24 horas bajo<br>ACTH y cortisol en plasma bajos<br><br>TSH, T3, T4 bajos<br><br>LH y FSH bajos<br><br>RM: realce homogéneo de la hipófisis tras la inyección de gadolinio                                  | Tratamiento hormonal sustitutivo<br><br>Levotiroxina si precisa con monitorización estricta<br><br>Corticoides orales  | Cortisol en orina de 24 horas<br><br>TSH, T3, T4, PRL, LH, FSH. ACTH y cortisol en plasma antes de cada ciclo  |
| 3     | Síntomas de panhipopituitarismo y de efecto masa sin compromiso vital<br>Cefalea, astenia, emesis, vértigo, alteraciones visuales, diplopía   | Cortisol en orina de 24 horas bajo<br>ACTH y cortisol en plasma bajos<br><br>TSH, T3, T4 bajos<br><br>LH y FSH bajos<br><br>RM: aumento del tamaño de la hipófisis, con extensión supraselar, que puede afectar el nervio óptico | Hospitalización<br><br>Levotiroxina si precisa con monitorización estricta<br><br>Corticoides endovenosos a dosis altas<br>Metilprednisolona (1-2 mg/kg/día) 5 días y después prednisona oral (1-2 mg/kg/día)<br><br>Discontinuación de la inmunoterapia | Repetir RM después de 6 días de corticoides e.v.<br>Si ha disminuido el tamaño de la hipófisis y la sintomatología secundaria, considerar reiniciar la inmunoterapia sin retirar la corticoterapia |

|   |  |   |   |   |
|---|--|---|---|---|
| 4 | <p>Síntomas de panhipopituitarismo y de efecto masa con compromiso vital</p> <p>Cefalea, astenia, emesis, vértigo, alteraciones visuales, diplopía</p> | <p>Cortisol en orina de 24 horas bajo</p> <p>ACTH y cortisol en plasma bajos</p> <p>TSH, T3, T4 bajos</p> <p>LH y FSH bajos</p> <p>RM: aumento del tamaño de la hipófisis, con extensión supraselar, que puede afectar el nervio óptico</p> | <p>Hospitalización</p> <p>Levotiroxina si precisa con monitorización estricta</p> <p>Corticoides endovenosos a dosis altas</p> <p>Metilprednisolona (1-2 mg/kg/día) 5 días y después prednisona oral (1-2 mg/kg/día)</p> <p>Discontinuación de la inmunoterapia</p> <p>Medidas de soporte vital</p> | <p>Repetir RM después de 6 días de corticoides e.v.</p> <p>Si ha disminuido el tamaño de la hipófisis y la sintomatología secundaria, considerar reiniciar la inmunoterapia sin retirar la corticoterapia</p> |
|---|--|---|---|---|

En el tratamiento de la hipofisitis, es importante que el tratamiento sustitutivo con cortisol se inicie una semana antes que la Levotiroxina, para no precipitar una crisis adrenal.

Es habitual detectar una mejoría clínica y radiológica en pocos días, pero el tiempo medio para la resolución de los síntomas y la retirada del tratamiento hormonal puede ser de más de 20 semanas.

Se debe informar de la posibilidad de hipogonadismo o hipotiroidismo secundario permanente en un 50% de los casos (Torino, EuropeanJournal of Endocrinology/ EuropeanFederation of EndocrineSocieties 2013).

Un estudio reciente muestra que la TSH y FSH se normalizan después de un período de seguimiento de 33 meses, sin embargo, la ACTH permanece baja y persisten las anomalías en la RM (Albarell, Eur J Endocrinol, 2015; Min, ClinCancer Res, 2015). Pese a esto, el tiempo de resolución de la toxicidad tiroidea no está bien establecido y en muchos casos, puede ser permanente.

La relación con la respuesta al tratamiento no queda clara. Tampoco se ha podido relacionar el uso de la corticoterapia con un cambio en la historia natural de la enfermedad. No se ha demostrado que influya en una peor supervivencia global

## 7.1.3 La toxicidad endocrina suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison, sin hipofisitis, se relaciona con el desarrollo de anticuerpos antiadrenales.

Los síntomas relacionados con esta patología son astenia, anhedonia, anorexia, náuseas, vómitos, fiebre, coma, hipotensión, hipoglucemia y eosinofilia.

El establecimiento de forma aguda de esta toxicidad en grado severo es conocido como crisis Addisoniana.

A continuación describimos los diferentes grados y el manejo en este tipo de toxicidad

Manejo de la insuficiencia suprarrenal primaria:

| Grado | Clínica  | Test hormonal  | Manejo  | Seguimiento  |
|-------|--|--|---|--|
| 1     | Asintomático o síntomas leves<br><br>Debilidad muscular, fatiga e hipotensión ortostática  | Cortisol en orina de 24 horas bajo, pero cerca de la normalidad<br><br>Hipoglucemia en ayunas  | Hidrocortisona oral (30 mg/día en 2-3 dosis) o Prednisona 5-7,5 mg/día en una dosis por la mañana   | Cortisol en orina de 24 horas, TSH, ACTH, cortisol y actividad de renina en plasma antes de cada ciclo ( si está en tratamiento, tomar la muestra al menos 24 horas tras la última administración de corticoides)<br>BUN, glucosa y electrolitos antes de cada ciclo |
| 2     | Síntomas moderados<br><br>Astenia, debilidad muscular, anorexia, náuseas, vómitos y diarrea, hipotensión ortostática, mala tolerancia al frío, hiperpigmentación | Cortisol en orina de 24 horas bajo<br>Actividad de renina en plasma y ACTH aumentados y cortisol bajo<br><br>Hiponatremia ( < 130mEq / l )<br>Hipercalemia( > 5mEq / l ) Ratio Na : K serum < 30 : 1 Hipoglucemia en ayunas ( < 50 mg / dl ) | Hidrocortisona oral (30 mg/día en 2-3 dosis) o Prednisona 5-7,5 mg/día en una dosis por la mañana<br><br>En caso de vómitos, dexametasona 4 mg/ día i.m.<br><br>Acetato de fludrocortisona (0.1 mg/día en una dosis por la mañana). | Cortisol en orina de 24 horas, TSH, ACTH, cortisol y actividad de renina en plasma antes de cada ciclo ( si está en tratamiento, tomar la muestra al menos 24 horas tras la última administración de corticoides)<br>BUN, glucosa y electrolitos antes de cada ciclo |
| 3     | Síntomas severos sin compromiso vital<br>Hipotensión, mareo, bradicardia, vómitos, diarreas, astenia, pérdida de peso, deshidratación, hiperpigmentación         | Igual que grado 2<br>Aumento de hematocrito<br>Aumento de bicarbonato en plasma ( > 28 mEq / l ) Aumento de BUN ( > 20 mg / dl)  | Hidrocortisona 50 mg i.m. o e.v. en infusión continua de 24 horas<br><br>Discontinuar inmunoterapia   | Una vez mejoren los signos vitales, se normalicen los niveles hormonales y se establezca la corticoterapia oral, considerar reiniciar la inmunoterapia   |



|   |  |  |   |   |
|---|--|--|---|---|
| 4 | <p>Síntomas severos con compromiso vital</p> <p>Crisis Addisoniana</p> <p>Debilidad severa, dolor importante en abdomen, lumbar, piernas, hipotensión, bradicardia, colapso vascular periférico, insuficiencia renal aguda</p> | <p>Como grado 3</p> <p>Acidosis metabólica</p> <p>Aumento de la creatinina</p> | <p>Hospitalización</p> <p>Discontinuar inmunoterapia</p> <p>Hidrocortisona 200 mg e.v. cada 6 horas</p> <p>Tratamiento de la hipovolemia, deshidratación, trastornos electrolíticos. Si es preciso, vasoconstrictores hasta que hidrocortisona ejerza su efecto.</p> <p>Durante las siguientes 24 horas se administran 150 mg de Hidrocortisona y 75 mg el 3º día</p> <p>El tratamiento de mantenimiento es 30 mg de hidrocortisona y 0,1 mg de acetato de fludrocortisona oral</p> | <p>Una vez mejoren los signos vitales, se normalicen los niveles hormonales y se establezca la corticoterapia oral, considerar reiniciar la inmunoterapia</p> |
|---|--|--|---|---|

El tratamiento se basa en la sustitución hormonal.

Su inicio precoz mejora la sintomatología y permite la continuación de la inmunoterapia, aunque la secreción hormonal puede no recuperarse completamente.

# Bibliografía

Gridelli, Journal of Endocrinology and Diabetes 2016, Champiat Ann Oncol 2016, Friedman, JAMA Oncol 2016, Weber JCO 2012, Kumar Front Pharmacol 2017, Linardou Ann Translat Medicine 2016, Bristol-Myers REMS 2012, Haanen, Ann Oncol. 2017; Thompson. J Natl ComprCancNetw.2018; Brahmer.J ClinOncol.2018

Joshi, Clinical Endocrinology 2016, Champiat Ann Oncol 2016, Friedman, JAMA Oncol 2016, Weber JCO 2012, Bristol-Myers REMS 2012, Haanen, Ann Oncol. 2017; Thompson. J Natl ComprCancNetw.2018; Brahmer.J ClinOncol.2018

Joshi, Clinical Endocrinology 2016, Champiat Ann Oncol 2016, Kumar Frontiers in Pharmacology 2017, Bristol-Myers REMS 2012, Haanen, Ann Oncol. 2017; Thompson. J Natl ComprCancNetw.2018; Brahmer.J ClinOncol.2018)