

# iMed12

Información de medicamentos  
del Servicio de Farmacia

## TOXICIDAD ASOCIADA A LA INMUNOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA: QUÉ ES Y CÓMO TRATARLA

En este número del boletín iMed12 abordaremos los efectos adversos provocados por la inmunoterapia contra el cáncer. Dado que cada vez hay más largos supervivientes al cáncer tratados con estas terapias y que los efectos adversos pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento, y en cualquier ámbito y consulta (no necesariamente la de Oncología), trataremos de explicar cómo reconocerlos y cómo tratarlos.

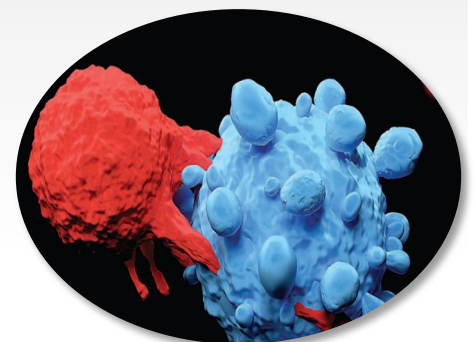
### ¿Qué es la inmunoterapia?

La inmunoterapia es un tipo de tratamiento antineoplásico que estimula las defensas naturales del cuerpo con el fin de combatir el cáncer. Estos fármacos, **inhibidores de los puntos de control** bloquean los reguladores negativos de la función de las células T y mejoran la actividad inmunitaria antitumoral. Estos son los **inhibidores del antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4)**, los **inhibidores del receptor de muerte celular programada-1 (PD-1)** y los **inhibidores del ligando del receptor de muerte celular programada (PD-L1)**. Ver Tabla 1.

A pesar de su beneficio clínico en algunos casos, la inhibición del punto de control está asociada con una serie de efectos inflamatorios conocidos como eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario o **inmunomediados** (dermatológicos, gastrointestinales, hepáticos, endocrinos, pulmonares...).

### Algunos puntos clave:

- Los eventos adversos por inmunoterapia pueden afectar a cualquier órgano o tejido.
- La mayoría ocurren en las primeras 16 semanas pero algunos pueden aparecer a largo plazo.
- Generalmente se tratan con corticoides y los más graves requieren la suspensión definitiva de la inmunoterapia.



Mecanismo de acción	Ejemplos
<b>Inhibidores de CTLA-4</b>	Ipilimumab
<b>Inhibidores de PD-1</b>	Nivolumab, Pembrolizumab
<b>Inhibidores de PD-L1</b>	Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab
<b>Terapia de combinación</b>	Ipilimumab + Nivolumab

Tabla 1. Inhibidores de puntos de control: mecanismos de acción y ejemplos.

**¿Son frecuentes los eventos adversos inmunomediados?**

Los efectos secundarios relacionados con el sistema inmunitario derivados del tratamiento con inhibidores de puntos de control pueden afectar a cualquier órgano o tejido, pero afectan con mayor frecuencia a la **piel**, al **colon**, a los **pulmones**, al **hígado** y a los **órganos endocrinos**.

Estos eventos adversos suelen presentarse bastante temprano, principalmente de unas semanas a tres meses después de haber iniciado el tratamiento (el 85% ocurren en las primeras 16 semanas de tratamiento). Los eventos adversos endocrinos son los que aparecen a más largo plazo (el más frecuente es el hipotiroidismo).

Los inhibidores de CTLA-4 son los que mayor

porcentaje de eventos adversos presentan. En general, los efectos secundarios más frecuentes para todos los tipos de medicamentos son los síntomas cutáneos, mientras que los síntomas gastrointestinales parecen ser más frecuentes con los inhibidores de CTLA-4 y los síntomas que afectan a los pulmones o al tiroides suelen aparecer con más frecuencia con los inhibidores de PD-1.

Se ha observado una mayor frecuencia de eventos adversos inmunomediados (EAim) grado 3-4 con la combinación de inhibidores de CTLA-4 e inhibidores de PD-1 frente a ambos en monoterapia. Los EAim debidos a la combinación de ambos tratamientos se manejan de la misma forma que aquellos debidos a la monoterapia.

**¿Cuál es el manejo general de los EAim? Ver tabla 2**

ÓRGANO/OS AFECTADO/OS	INHIBIDORES DE CTLA-4	INHIBIDORES DE PD-1/PD-L1
<b>Piel</b>		
Erupción cutánea	24%	15%
Comezón	25%–35%	13%–20%
<b>Tracto gastrointestinal</b>		
<b>Diarrea</b>	27%–54%	Muy bajo
<b>Colitis</b>	8%–22%	
<b>Pulmones</b>		
Tos o disnea	Muy bajo	20%–40%
<b>Neumonitis</b>		2%–4%
Hígado	5%–10%	5%–10%
<b>Órganos endocrinos</b>		
Efectos de la <b>tiroides</b>	1%–5%	5%–10%
<b>Hipofisitis</b>	1%	Muy poco frecuente

Figura 1. Efectos adversos inmunomediados y frecuencia según tipo de inmunoterapia.

Gravedad	Manejo	Corticoesteroides	Otros fármacos inmunosupresores	Inmunoterapia
1	Ambulatorio	No recomendados	No recomendados	Continuar
2	Ambulatorio	Tópicos Sistémicos	No recomendados	Suspensión temporal hasta grado 1 o menos.
3	Hospitalización	Sistémicos	Considerar	Suspender. Valorar beneficio-riesgo de reintroducción.
4	Hospitalización. Considerar unidad de cuidados intensivos	Sistémicos	Considerar	Suspensión definitiva.

Tabla 2. Gravedad y manejo de los efectos adversos de la inmunoterapia.

### ¿Cuál son los pilares básicos para el manejo de estos eventos adversos inmunomediados?

El diagnóstico diferencial y el **inicio precoz del tratamiento con corticoides** supone una disminución de la gravedad y una mejor resolución de los síntomas. El uso de corticoides no disminuye la eficacia de la inmunoterapia. La posología recomendada es:

- En EAim grado 2: prednisona 0.5 mg/kg/día o equivalente.
- En EAim grado 3-4: prednisona 1-2 mg/kg/día o equivalente

La retirada de corticoides se debe hacer con un descenso gradual de al menos un mes de duración. El 58-85% de la toxicidad es reversible después del tratamiento con corticoides, sin embargo, si tras 48h de tratamiento con corticoides el paciente continúa sintomático se debe añadir otro fármaco inmunosupresor.

En general, se recomienda el uso fuera de ficha técnica de Infliximab 5 mg/kg (anti-TNF alfa) en dosis única. Si el paciente persiste sintomático a pesar de la primera dosis de infliximab, una segunda dosis puede ser administrada a las 2 semanas de la primera dosis. En caso de hepatotoxicidad, el uso de infliximab está contraindicado debido al riesgo del propio fármaco de desarrollar hepatotoxicidad y se recomienda el uso de micofenolato de mofetilo.

No se recomienda tratamiento con azatioprina ni metotrexato ya que sus efectos se observan a largo plazo.

### Neumonitis inmunomediada

La neumonitis es una complicación **poco frecuente pero potencialmente grave o fatal** del tratamiento con inhibidores de los puntos de control. Es importante excluir los diagnósticos alternativos que incluyen infección y malignidad.

El diagnóstico de neumonitis se sugiere por la presencia de infiltrados pulmonares nuevos o progresivos y cambios en el vidrio de fondo en los estudios de imagen pulmonar. Los infiltrados son típicamente bilaterales, pero pueden ser asimétricos. La tomografía computerizada es más confiable que las radiografías de tórax para identificar estos cambios y es la modalidad de imagen elegida.

El manejo de la neumonitis depende de su grado clínico y radiológico. Ver tabla 3.

Grado	Manejo
<b>G1: Asintomático, limitado a un lóbulo del pulmón o, 25% del parénquima pulmonar, solo observaciones clínicas o diagnósticas</b>	El tratamiento con inhibidores de punto de control se retrasa hasta evidencia radiográfica de mejoría o resolución. Si no hay mejoría, debe tratarse como G2.
<b>G2: Sintomático, involucra más de un lóbulo del pulmón o 25% -50% del parénquima pulmonar</b>	Suspensión de tratamiento con inhibidores de punto de control hasta resolución a G1 o menos.  Tratamiento con prednisona 1-2 mg/kg/día. Una vez resueltos los síntomas se debe realizar una retirada gradual de corticoides (5-10 mg/semana) durante 4-6 semanas.  Si no hay mejoría clínica a las 48-72h de inicio de tratamiento con prednisona, se debe tratar como G3.
<b>G3: Síntomas severos, requiere hospitalización, involucra todos los lóbulos pulmonares o el 50% del parénquima pulmonar.</b>	Suspensión permanente del tratamiento con inhibidores de punto de control.  Tratamiento con prednisona 1-2 mg/kg/día. Si no hay mejoría clínica a las 48h se puede agregar infliximab 5 mg/kg o micofenolato mofetilo intravenoso 1 g dos veces al día o inmunoglobulinas intravenosas durante 5 días o ciclofosfamida
<b>G4: Compromiso respiratorio potencialmente mortal, urgente intervención indicada (intubación)</b>	Los pacientes deben ser hospitalizados.

Tabla 3. Tipos de neumonitis por inmunoterapia según su gravedad y manejo.

**Infecciones oportunistas, un problema añadido a tener en cuenta:**

Es común el uso de inmunosupresores de forma prolongada para el tratamiento de los eventos adversos inmunomediados, lo que hace que estos pacientes sean susceptibles de desarrollar infecciones oportunistas, como por ejemplo infección por *Pneumocystis jiroveci*.

Para evitar dicha infección, se recomienda el tratamiento profiláctico con trimetoprim/sulfametoxazol, atovacuna o pentamidina en pacientes tratados con 20 mg de prednisona al día (o equivalente) durante al menos 4 semanas.

El uso de antibióticos previo a inhibidores de PD-1 ha demostrado una disminución de su eficacia y por tanto solo se debe usar antibióticos cuando no haya otra alternativa.

**Para ampliar información consulta:**

Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. Puzanov et al. Journal for Immunotherapy of Cancer. 2017;5(95) DOI 10.1186/s40425-017-0300-z

Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2018; 36(17):1714-68. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6385