

CAPÍTULO

3

ENDOCRINOPATÍAS

Isabel Pigola¹
Patricia Agüero²

1- Endocrinóloga.

2- Prof. adj. Endocrinología, Hospital de Clínicas, Universidad de la República.

Resumen | Abstract

El uso de los inhibidores de punto de control inmune es un componente fundamental en la terapéutica de diversos tipos de cáncer y ha contribuido a mejoras significativas en la supervivencia general, con un aumento significativo en las indicaciones para el tratamiento de los diferentes tipos de cáncer. Esto también ha llevado a un aumento en la frecuencia de efectos adversos inmunorrelacionados (irAEs, por su acrónimo en inglés). Desde el punto de vista endocrinológico, destacan principalmente la disfunción tiroidea, la hipofisitis, la insuficiencia suprarrenal primaria y la diabetes mellitus inmunomediada.

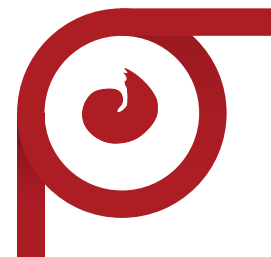
Dado que los síntomas suelen ser inespecíficos, resulta fundamental implementar un tamizaje adecuado que incluya glucemia, ionograma, TSH, T4 libre y cortisol plasmático a la hora 8, a fin de facilitar una detección precoz. La mediana de tiempo de desarrollo de estas endocrinopatías inmunorrelacionadas es de aproximadamente seis semanas. El diagnóstico oportuno y el abordaje terapéutico adecuado permiten, en la mayoría de los casos, continuar con el uso de inhibidores de punto de control inmune, sin necesidad, en general, de suspender el tratamiento oncológico. El tratamiento consiste en el reemplazo hormonal específico de cada glándula afectada.

El manejo interdisciplinario es fundamental para mitigar las complicaciones y preservar la calidad de vida de los pacientes.

The use of immunotherapy has increased significantly in recent years, leading to a higher incidence of immune-related adverse events. From an endocrinological standpoint, these include thyroid dysfunction, hypophysitis, primary adrenal insufficiency, and immune-mediated diabetes mellitus. As symptoms are often nonspecific, appropriate screening, including blood glucose, electrolytes, TSH, free T4, and morning serum cortisol, is essential for early detection. The median time to onset of these endocrinopathies is approximately six weeks. Timely diagnosis and appropriate management generally allow for the continuation of immunotherapy without the need to discontinue oncologic treatment. Management is based on hormone replacement according to the specific endocrine gland involved. An interdisciplinary approach is essential to mitigate complications and preserve patients' quality of life.

Palabras clave:

Inmunoterapia, endocrinología, disfunción tiroidea, hipofisitis, hipopituitarismo, insuficiencia suprarrenal primaria, diabetes inmunomediada.



Introducción

La interacción entre la célula tumoral y el sistema inmune, representada sobre todo por células presentadoras de antígenos y linfocitos, se produce a través de ciertos receptores celulares que envían señales inhibitorias y excitatorias, y este equilibrio se ve alterado hacia señales inhibitorias de las células inmunes, lo que promueve la autotolerancia y el desarrollo tumoral. Los inhibidores de los puntos de control inmune (ICIs por su acrónimo en inglés) han demostrado una marcada actividad antitumoral en diversos tumores malignos y se emplean con creciente frecuencia en la práctica clínica. A medida que su uso se ha extendido, también ha aumentado la incidencia de efectos adversos inmunorrelacionados.¹

A diferencia de los efectos adversos clásicos de la quimioterapia y la radioterapia, los asociados a la inmunoterapia pueden afectar múltiples órganos y sistemas y su tiempo de aparición es menos predecible. Si bien habitualmente son tratables y reversibles, en algunos casos pueden ocasionar daño permanente.¹

En cuanto a su frecuencia, una revisión sistemática encontró que los efectos adversos inmunomediados afectan al 74% de los pacientes tratados con anti-PD-L1, 89% de los que reciben anti-CTLA-4 y 90% de quienes reciben combinaciones de inhibidores de puntos de control.²

La alta prevalencia y la diversidad de estos efectos determinan la importancia del abordaje multidisciplinario de estos pacientes y la derivación oportuna a especialistas.

Las endocrinopatías figuran entre los efectos adversos más frecuentemente asociados a los inhibidores de puntos de control inmune y pueden afectar hasta un 40% de los pacientes, según el fármaco empleado. Debido a la naturaleza inespecífica de los síntomas asociados a estos efectos adversos, que con frecuencia se solapan con los ocasionados por el cáncer o su tratamiento, su diagnóstico oportuno requiere un alto índice de sospecha. Estos trastornos suelen presentarse durante los primeros 6 meses de tratamiento, aunque pueden aparecer posteriormente e incluso meses después de su suspensión. Si bien las disfunciones endocrinas rara vez son letales, tienden a ser permanentes y pueden deteriorar significativamente la calidad de vida. A diferencia de otros efectos adversos asociados a ICIs, el manejo de las endocrinopatías consiste en el reemplazo hormonal de por vida de la glándula deficiente y no suele ser necesario suspender la inmunoterapia ni utilizar dosis elevadas de corticoides.³

Dichas endocrinopatías incluyen, en orden de frecuencia: disfunción tiroidea, hipofisitis, insuficiencia suprarrenal primaria y diabetes mellitus inmunomediada.²

Se recomienda solicitar estudios hormonales que incluyan glucemia, ionograma, TSH, T4 libre y cortisol hora 8 a todos los pacientes antes del inicio del tratamiento con ICIs, con cada ciclo durante los primeros 6 meses, luego cada 2-3 meses durante los siguientes 6, y posteriormente cada 6 meses.⁴

Disfunciones tiroideas

Las disfunciones tiroideas que pueden presentarse en el tratamiento con inmunoterapia incluyen hipotiroidismo (clínico y subclínico) y tirotoxicosis ². La mediana de tiempo hasta su aparición es de 6 semanas desde el inicio del tratamiento.³

Su incidencia reportada es de 1-8% de los pacientes tratados con anti-CTLA-4 y alcanza un 15% con terapia combinada. El hipotiroidismo es el efecto adverso más frecuente en pacientes tratados con anti-PD-1 (incidencia de 5.9%), mientras que el hipertiroidismo se observó en 1-4.7%.^{5,6}

Los síntomas suelen ser inespecíficos (astenia, estreñimiento, aumento de peso, depresión), o pueden estar ausentes, lo que justifica la necesidad de realizar pruebas de screening de forma sistemática. ⁵

El hipotiroidismo se manifiesta con T4 libre disminuida y TSH elevada en el hipotiroidismo primario, o con TSH baja o inadecuadamente normal en el hipotiroidismo secundario, no siendo los valores de TSH un elemento de severidad, sino la clínica, al igual que en un hipotiroidismo de otra etiología.

La tirotoxicosis, en cambio, se caracteriza por niveles elevados de T4 libre y TSH baja o suprimida.³ En presencia de tirotoxicosis sintomática, con taquicardia o temblor distal, se recomienda tratamiento con betabloqueantes. ⁶

Frecuentemente, el hipotiroidismo inducido por el tratamiento con inmunoterapia se precede de una fase transitoria de tirotoxicosis, generalmente leve y autolimitada, que evoluciona en 4-6 semanas hacia el eutiroidismo o el hipotiroidismo. La patogenia de dicha disfunción no está completamente dilucidada, aunque parece estar mediada principalmente por una tiroiditis que destruye la glándula de forma aguda con liberación de hormona tiroidea preformada al torrente sanguíneo.⁷

Se recomienda iniciar tratamiento de reemplazo hormonal con levotiroxina a una dosis de 1,6 mcg/kg/día si la TSH supera los 10 uUI/mL en 2 determinaciones y solicitar un nuevo perfil tiroideo a las 6 semanas del inicio o del cambio de dosis. La TSH es útil para guiar los ajustes de dosis en el hipotiroidismo primario, pero en el hipotiroidismo secundario se deben usar los niveles de T4 libre.³

Aún no está claro si la presencia de anticuerpos antitiroideos previos al inicio de la inmunoterapia se asocia a mayor riesgo de disfunción tiroidea inmunomediada.⁴

Hipofisitis

La hipofisitis es una endocrinopatía frecuente asociada al uso de ICIs, caracterizada por un infiltrado inflamatorio crónico que provoca fibrosis y alteraciones estructurales y funcionales de la hipófisis.

La incidencia de hipofisitis secundaria durante el tratamiento del cáncer varía entre el 0,5% y el 10,5%, según el tipo de inhibidor de punto de control inmunitario utilizado, y aumenta en los pacientes tratados con anti-CTLA-4 o en combinación con otras terapias.^{8,9}

La hipofisitis secundaria es más frecuente en hombres (relación hombre:mujer 4:1) y en pacientes de mayor edad. No se ha demostrado una relación directa con la dosis administrada. Suele presentarse entre las semanas 6 y 12 del inicio del tratamiento con anti-CTLA-4, aunque pueden observarse formas de aparición más tardías.⁸

Los síntomas son inespecíficos, se reportan como los más frecuentes fatiga, cefalea y náuseas.⁹

Tabla 1. Hipófisis asociada a inmunoterapia

Inhibidor del punto de control	Incidencia	Tiempo de aparición	Síntomas reportados	Eje hipofisario afectado
Anti-CTLA-4	Ipilimumab 5,6% Tremelimumab 1,8%	6-12 semanas	Fatiga, cefalea, astenia, alteraciones visuales	Insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, hipogonadismo
Anti-CTLA-4 + Anti-PD-1	Ipilimumab + Nivolumab 8,8% Ipilimumab + Pembrolizumab 10,5%	10 ± 5 semanas	Cefalea, alteraciones visuales, fatiga, hipotensión, astenia	Insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, hipogonadismo
Anti-PD-1	Nivolumab 0,5% Pembrolizumab 1,1%	14-36 semanas	Fatiga, adelgazamiento, hipotensión, náuseas, vómitos, alteraciones visuales	Insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo
Anti-PD-L1	Atezolizumab 2 casos reportados	52-56 semanas	Pérdida de apetito, diarrea	Insuficiencia suprarrenal

Extraída de Castillero F, Castillo-Fernández O, Jiménez-Jiménez G, Fallas-Ramírez J, Peralta-Álvarez MP, Arrieta O. Cancer immunotherapy-associated hypophysitis. Futur Oncol. 2019;15(27):3159–69.

Desde el punto de vista clínico y bioquímico, la hipofisitis puede causar ³:

- Insuficiencia suprarrenal secundaria: cortisol matutino y ACTH bajas
- Hipotiroidismo secundario: TSH y T4 libre bajas
- Hipogonadismo secundario: LH, FSH y hormonas sexuales bajas

No siempre se afectan todos los ejes hipofisarios; se ha observado cierto predominio en la afección de las células adrenocorticotropas de la hipófisis sobre otras células allí localizadas.

Es importante recordar que el uso reciente o crónico de corticoides puede interferir en la evaluación de la función adrenal.³

Ante la sospecha de hipofisitis, se recomienda solicitar una resonancia magnética de cráneo con enfoque selar. Esta puede revelar un agrandamiento de la hipófisis o una silla turca vacía, aunque una imagen normal no excluye el diagnóstico.³

El tratamiento del hipopituitarismo (déficit de más de una hormona hipofisaria) consiste en el reemplazo hormonal de los déficits asociados ⁴:

- Hidrocortisona 15-20 mg/día
- Levotiroxina, una vez asegurado el reemplazo glucocorticoideo, se recomiendan dosis de inicio bajas (25-50 mcg/día)
- Reemplazo de hormonas sexuales (testosterona/estradiol según sexo)

Insuficiencia suprarrenal primaria

La insuficiencia suprarrenal primaria afecta a menos del 2% de los pacientes en tratamiento con iCI. ³ En una revisión de casos, su mediana de tiempo de aparición fue de 10 semanas desde el inicio del tratamiento. ⁶ Su gravedad está determinada por el riesgo de crisis adrenal vinculado al déficit asociado de glucocorticoides y mineralocorticoides. Se manifiesta con astenia, náuseas e hipotensión ortostática. El diagnóstico se basa en niveles bajos de cortisol hora 8 am, con ACTH elevada, con control seriado con ionograma evaluando niveles de potasio. El tratamiento incluye hidrocortisona y fludrocortisona. Una vez estabilizado el paciente, puede continuar con la terapia con ICI. ³

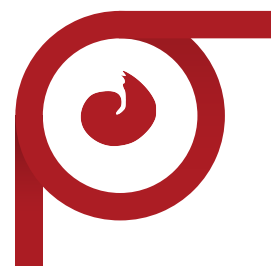
Diabetes inmunomediada

La diabetes inmunomediada es una complicación muy poco frecuente (<1% de los pacientes en tratamiento con anti-PD-1) pero potencialmente mortal. No se han reportado casos en pacientes tratados con anti-CTLA-4. ¹⁰ Por este motivo, es fundamental asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de hiperglucemia y cetoacidosis para diagnosticar e iniciar tratamiento de forma oportuna. Un reporte de casos observó que el 85% de los pacientes presentan cetoacidosis al debut. La mediana del tiempo de desarrollo de la diabetes fue de 6 semanas desde el inicio del tratamiento con inmunoterapia. Se caracteriza por niveles bajos de péptido C y por una hemoglobina glicosilada moderadamente aumentada, lo que refleja una rápida destrucción de células beta pancreáticas. El tratamiento es la insulino terapia intensiva, como en la diabetes tipo 1 clásica. Reiniciar la inmunoterapia, una vez estabilizada la glucemia, no ha demostrado impactar negativamente en el control metabólico. ¹⁰

Tabla 2. CTCAE endocrinopatías

		Hipofisitis	Hipotiroidismo	Hipertiroidismo	Insuficiencia suprarrenal
Grado 1	Síntomas	Asintomático o síntomas leves	Asintomático o síntomas leves	Asintomático	Asintomático
	Manejo	Sin indicación de tratamiento	Sin indicación de tratamiento	Sin indicación de tratamiento	Sin indicación de tratamiento
Grado 2	Síntomas	Síntomas leves (cefalea, fatiga)	Sintomático	Sintomático	Sintomático
	Manejo	Tratamiento	Tratamiento de reemplazo tiroideo	Tratamiento de supresión tiroidea	Tratamiento
Grado 3	Síntomas	Síntomas severos pero no amenazantes para la vida	Síntomas severos	Síntomas severos	Síntomas severos
	Manejo	Hospitalización	Hospitalización	Hospitalización	Hospitalización
Grado 4	Síntomas	Amenazantes para la vida	Amenazantes para la vida	Amenazantes para la vida	Amenazantes para la vida
	Manejo	Intervención urgente	Intervención urgente	Intervención urgente	Tratamiento
Grado 5	Muerte	Muerte	Muerte	Muerte	Muerte

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Versión 5.0. Extraído de Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC, Phan A, Callahan MA, et al. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. BMJ Open Diabetes Res Care. 2019;7(1):e000591. doi:10.1136/bmjdr-2018-000591.



Bibliografía

1. Yin Q, Wu L, Han L, Zheng X, Tong R, Li L, Bai L and Bian Y (2023) Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review. *Front. Immunol.* 14:1167975. doi: 10.3389/fimmu.2023.1167975
2. Arnaud-Coffin P, Maillet D, Gan HK, et al. A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors. *International Journal of Cancer* 2019;145:639–48.
3. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(7):389–399. doi:10.1038/s41574-021-00484-3.
4. Stelmachowska-Banaś M, Czajka-Oraniec I. Management of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: An updated review. *Endocrine Connections.* 2020;9(10):207-28.
5. Ferrari SM, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Ruffilli I, Patrizio A, et al. Autoimmune endocrine dysfunctions associated with cancer immunotherapies. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;20(10):1-18
6. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for immunotherapy of cancer (sitc) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer.* 2021;9(6).
7. Chang L-S, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endocrine Reviews.* 2018;40(1):17–65.
8. Castellero F, Castillo-Fernández O, Jiménez-Jiménez G, Fallas-Ramírez J, Peralta-Álvarez MP, Arrieta O. Cancer immunotherapy-associated hypophysitis. *Futur Oncol.* 2019;15(27):3159.
9. Jacques JP, Valadares LP, Moura AC, Oliveira MRF, Naves LA. Frequency and clinical characteristics of hypophysitis and hypopituitarism in patients undergoing immunotherapy. A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14(February).
10. Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC, Phan A, Callahan MA, et al. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7(1):e000591. doi:10.1136/bmjdr-2018-000591.

