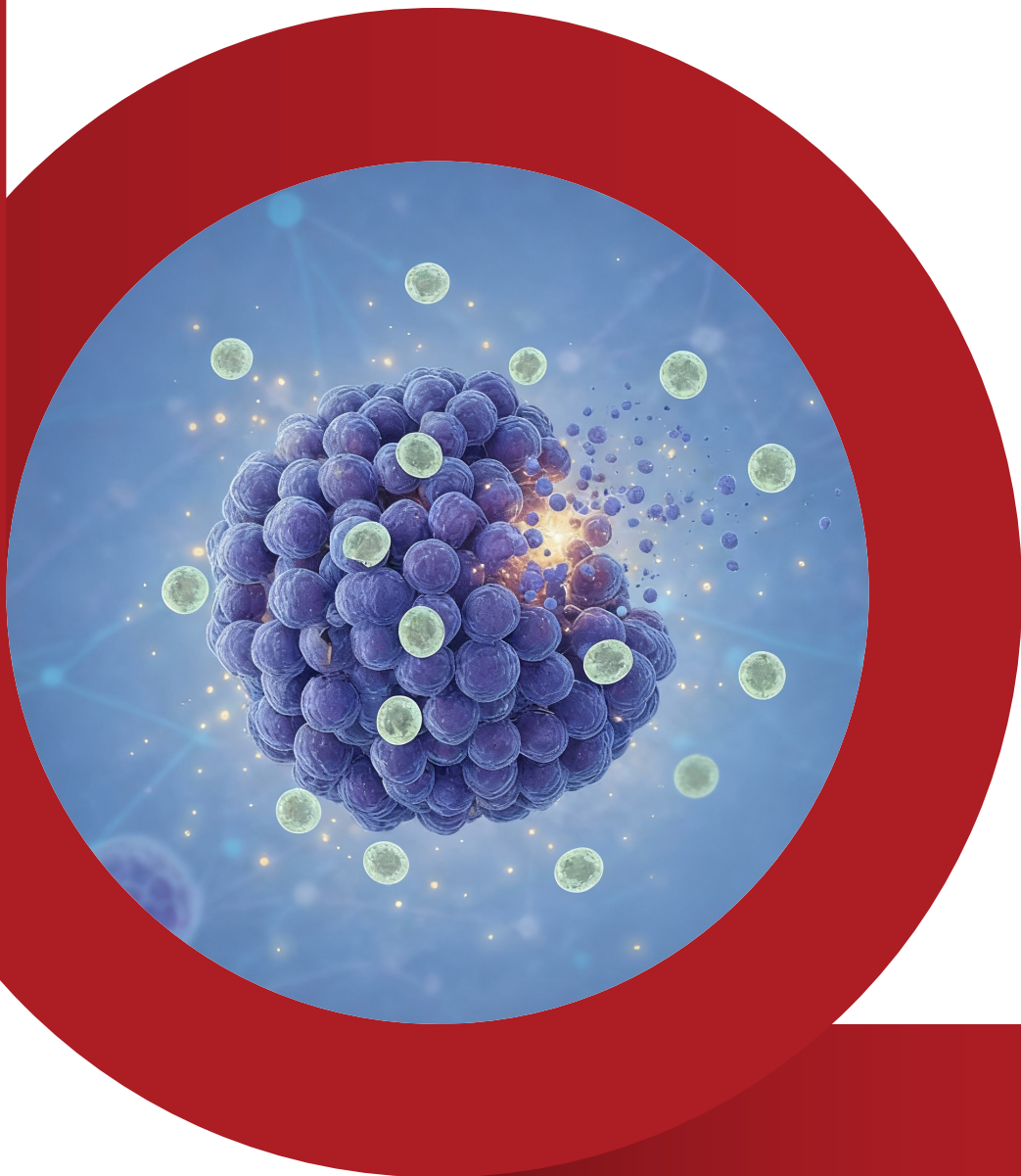


Recomendaciones para el manejo de **efectos adversos de la inmunoterapia**

Noviembre 2025



Autores

Coordinadores:

- Dr Federico García (Jefe de policlínica de Toxicidades de la inmunoterapia H de Clínicas, Subdirector INCA, Ex Prof. Adjunto Clínica Médica, Hospital de Clínicas)
- Dra. Dahiana Amarillo (Prof. Adj. de la Unidad Académica Básico de Medicina, Asistente de la Unidad Académica de Oncología Clínica, H de Clínicas, Policlínica de Toxicidades de la inmunoterapia), Comisión EMC SOMPU.
- Dr. Mathías Jeldres (Ex asistente de la Unidad Académica de Oncología Clínica, Policlínica de Toxicidades de la inmunoterapia H de Clínicas, Comisión Científica SOMPU).

Autores:

CAPÍTULO 1 | COLITIS: Verónica Guido, Ximena Pazos.

CAPÍTULO 2 | HEPATITIS: Nelia Hernández, Daniela Chiodi.

CAPÍTULO 3 | ENDOCRINOPATÍAS: Isabel Pigola, Patricia Agüero.

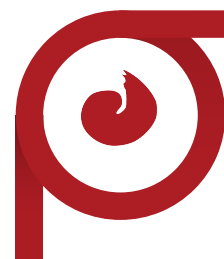
CAPÍTULO 4 | TOXICIDAD CUTÁNEA: Abril Rusch, Soledad Machado, Julio Magliano.

CAPÍTULO 5 | NEFROTOXICIDAD: Agustín Noboa.

CAPÍTULO 6 | NEUMONITIS: María Florencia Artola, Mariana Ksiazienicki, Ana Musetti.

CAPÍTULO 7 | CARDIOTOXICIDAD: Laura Cawen, Andreina Gómez .

CAPÍTULO 8 | ROL DEL EQUIPO DE ENFERMERÍA EN EL MANEJO DE EVENTOS ADVERSOS DE LA INMUNOTERAPIA: Catherine Mata , Silvana Fenocchi, Madelaine Ibarra (Asesoría: Lic. Ana Soria Verdugo).



Prólogo

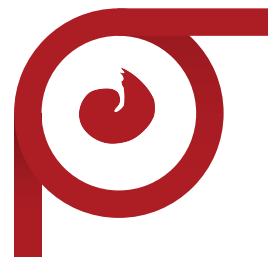
El advenimiento de la inmunoterapia ha transformado profundamente el abordaje del cáncer y de otras patologías oncológicas e inmunomediadas. Su incorporación en la práctica clínica supuso un desafío no sólo terapéutico, sino también asistencial y educativo, debido a la aparición de nuevos perfiles de toxicidad que requieren conocimiento específico y coordinación entre múltiples disciplinas.

En este contexto, la Policlínica de Manejo de Toxicidades de la Unidad Académica de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas, dirigida por el Prof. Gabriel Krygier, en conjunto con la coordinación del Prof. Agdo. Mauricio Cuello, fue pionera en Uruguay en reconocer esta necesidad y en estructurar un espacio dedicado al diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los eventos adversos inmunomediados. Su labor permitió articular la asistencia con la docencia, promoviendo la formación de profesionales y la difusión de conocimientos que posteriormente inspiraron la creación de policlínicas similares en otras instituciones del país.

A raíz de esta experiencia, en conjunto con SOMPU surge la iniciativa de realizar estas recomendaciones, como una herramienta práctica destinada a especialistas afines, médicos de medicina interna y general, gastroenterólogos, dermatólogos, endocrinólogos, neumólogos, cardiólogos y profesionales de enfermería, que habitualmente participan en la atención de estos pacientes.

El objetivo es brindar lineamientos claros, basados en la evidencia y la experiencia locales, para facilitar una actuación oportuna y coordinada ante las toxicidades inmunorrelacionadas. Se enfatiza que el manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinario, integrando la visión y el aporte de cada especialidad para garantizar una atención segura, eficaz y centrada en la persona.

Estas guías reflejan el esfuerzo colectivo de un equipo comprometido con mejorar la calidad del cuidado y fortalecer la formación continua, en un campo en constante evolución.



Introducción

La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del cáncer. Desde su introducción en la última década, se ha consolidado como una pieza fundamental en la mayoría de los protocolos de tratamiento sistémico para diversos tipos de cáncer. El bloqueo de los puntos de control inmunológico, ya sea de forma individual o en combinación, ha logrado supervivencias impensadas en pacientes con enfermedad metastásica, alcanzando incluso escenarios de posible "curación".

Sin embargo, aunque en general presenta una mejor tolerancia en comparación con los tratamientos sistémicos tradicionales, como la quimioterapia, la inmunoterapia tiene un perfil de efectos adversos particular, que en algunos casos pueden ser graves y requerir la intervención de múltiples especialidades médicas.¹

Datos provenientes de un estudio que involucró cuatro centros de Montevideo (en proceso de publicación) evidenciaron que, en nuestro país, los efectos adversos asociados a estos tratamientos son similares a los reportados internacionalmente, aunque existe un subregistro. Por ello, es fundamental conocer estos efectos para manejarlos adecuadamente.

El propósito de estas recomendaciones es describir el manejo de los principales efectos adversos inmunorrelacionados, con orientación a distintas especialidades.

Inmunoterapia:

El sistema inmunitario cumple un rol fundamental en el desarrollo tumoral, a través de mecanismos efectores de la inmunidad innata y adaptativa. Las células malignas, sin embargo, pueden aprovechar estos mismos mecanismos fisiológicos y modularlos a su favor.

La identificación de este fenómeno condujo al desarrollo de tratamientos capaces de modificar la respuesta inmunitaria, conocidos como **inmunoterapia**. Su evolución terapéutica se remonta al uso de la **interleucina-2 (IL-2)** —una citoquina clave para la activación y proliferación de linfocitos T—, aprobada por la FDA en 1998 para el tratamiento del melanoma metastásico.² En la última década, esta estrategia ha avanzado con la aparición de los **bloqueadores de puntos de control inmunológico** (anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-TIGIT, anti-LAG-3, entre otros).³

La inmunoterapia se clasifica, en términos generales, en **terapias pasivas y activas**, según su capacidad para activar el sistema inmunitario del huésped contra las células tumorales.

Entre las **terapias pasivas** se incluyen los **anticuerpos monoclonales** dirigidos contra moléculas tumorales y la **transferencia adoptiva de linfocitos T**.

Las **terapias activas**, por su parte, comprenden las **vacunas antitumorales** y los **anticuerpos monoclonales inhibidores de puntos de control inmunológico**, que modulan la respuesta inmune del huésped frente al tumor.⁴

Inhibidores de puntos de control inmunológico (ICIs):

La aparición de los inhibidores de puntos de control inmunológico se sustenta en un extenso trabajo básico y preclínico desarrollado durante años.

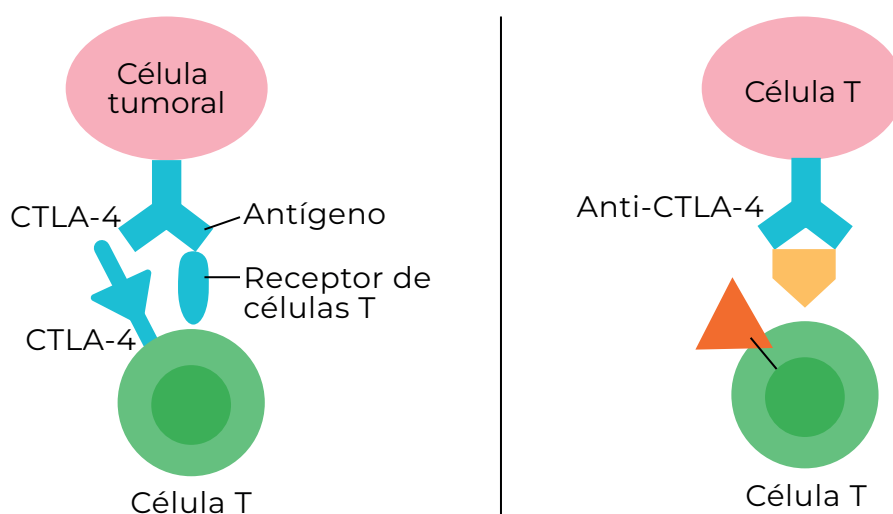
A diferencia de otras terapias oncológicas, los bloqueadores de puntos de control inmunológico no tienen como blanco a la célula tumoral, sino que actúan sobre las propias células del sistema inmune implicadas en la inmunorregulación.

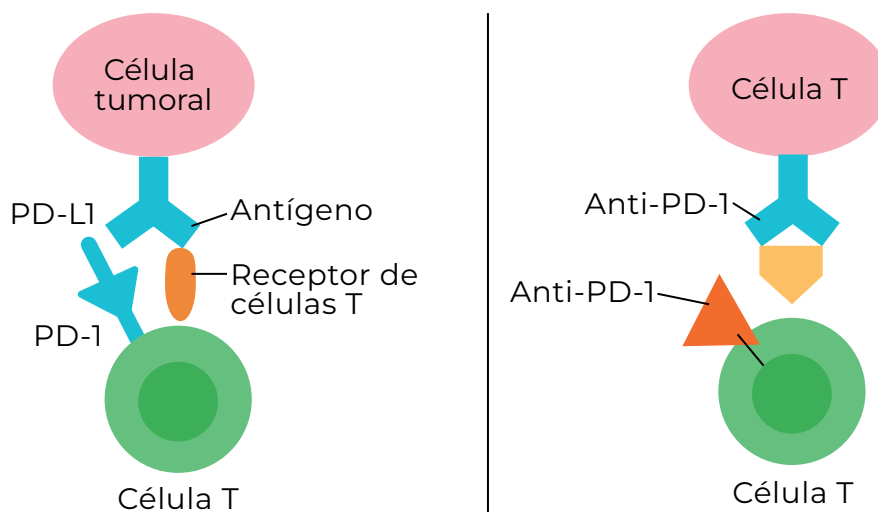
Su objetivo no es activar directamente al sistema inmune para atacar al tumor, sino eliminar los mecanismos inhibitorios que limitan las respuestas efectoras antitumorales.⁵

El primer punto de control inmunológico modulado fue **CTLA-4**, mediante el uso de **ipilimumab**, aprobado en 2011 para el tratamiento del melanoma metastásico.

Posteriormente, en 2014, se aprobaron **nivolumab y pembrolizumab**, dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra **PD-1**.⁶⁻⁷

El alcance de estas terapias se ha expandido rápidamente en la práctica clínica oncológica y se espera que continúe en aumento a medida que nuevos agentes se incorporen al arsenal terapéutico.





Efectos adversos:

La modulación del sistema inmunológico conlleva desafíos de seguridad únicos, con la aparición de efectos adversos inmunorrelacionados (irAEs). Estos se deben a una actividad aumentada del sistema inmune contra órganos previamente sanos. Los irAEs presentan un amplio espectro de manifestaciones. La gravedad puede ir de leve hasta efectos adversos graves potencialmente letales como son la miocarditis, y las complicaciones neurológicas.

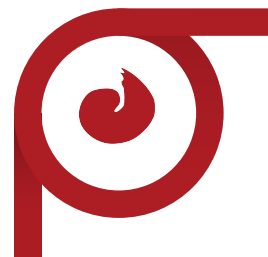
Una particularidad de estos efectos adversos es que pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento e incluso al finalizarlo, a diferencia de los tratamientos convencionales.⁸

Los efectos adversos principales serán tratados en cada apartado: colitis, hepatitis, alteraciones endocrinológicas, dermatológicas y nefrológicas.

En cuanto a las alteraciones hematológicas, se desconoce la frecuencia absoluta de los efectos adversos inmunomediados en el sistema hematológico.

Neutropenia: existen reportes de neutropenias grado 4, las cuales son potencialmente graves y a menudo sub reportadas. La mayoría de los casos se controlaron adecuadamente con G-CSF; sin embargo, se deben administrar tratamientos antibióticos, antivirales y antimicóticos empíricos e incluso considerar la inmunosupresión con corticosteroides tras descartar otras causas de neutropenia. En los casos reportados la mediana de aparición fue de 6,4 semanas y la duración aproximada 9,5 días (rango 3–32).⁹⁻¹⁰

Plaquetopenia: un estudio reportó que casi el 0,5 % de los pacientes con melanoma metastásico experimentaron trombocitopenia inmune al revisar un total de 2360 pacientes que recibieron terapia con inhibidores de puntos de control de cinco grandes instituciones en los Estados Unidos . En tratamientos con monoterapia con anti PDL1 la incidencia de trombocitopenia de cualquier grado ronda el 2%, y en combinación con quimioterapia o ipilimumab puede llegar al 5%. El tiempo de aparición es incierto, con reportes de casos a las 4 semanas o en etapas tardías.¹⁰⁻¹¹



Bibliografía

1. Qinan Yin, Liuyun Wu, Lizhu Ha, et al Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review. *Front. Immunol.* 14:1167975. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10247998/>
2. Tao Jiang Caicun Zhou Shengxiang Ren. et al. Role of IL-2 in cancer immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2016 Apr 25;5(6):e1163462. doi: 10.1080/2162402X.2016.1163462
3. Sun, Q., Hong, Z., Zhang, C. et al. Immune checkpoint therapy for solid tumours: clinical dilemmas and future trends. *Sig Transduct Target Ther* 8, 320 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01522-4>
4. Galluzzi L., Vacchelli E., Pedro J. Bravo-San, Buqué A., Senovilla L., Baracco E. Elena, Bloy N., Castoldi F., Abastado J., Agostinis P., Apte R. N., Aranda F., Ayyoub M., et al Classification of current anticancer immunotherapies. *Oncotarget.* 2014; 5: 12472-12508. Retrieved from <https://www.oncotarget.com/article/2998/text/>
5. PADMANEE SHARMA AND JAMES P. ALLISON The future of immune checkpoint therapy *SCIENCE* 3 Apr 2015 Vol 348, Issue 6230 pp. 56-61 DOI: 10.1126/science.aaa 8
6. FDA Approved Drug Products. Obtenido de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125377s0871bl.pdf
7. FDA. (23 de Mayo de 2017). www.fda.gov. Obtenido de <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm560167.htm>
8. J. Haanen, M. Obeid, L. Spain et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol.* 2022;33(12):1217–1238 J. Haanen, M. Obeid, L. Spain et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee
9. Ahmad Jalil Javariya Zaffar Aimal Waqas Shayan Butt Isolated Neutropenia Due to Immune Checkpoint Inhibitors. *Cureus.* 2023 Sep 21;15(9):e45674. doi: 10.7759/cureus.45674
10. Michael H. Kroll, Cristhiam Rojas-Hernandez, Cassian Yee Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Blood* (2022) 139 (25): 3594–3604.
11. Shiuan E, Beckermann KE, Ozgun A, et al. Thrombocytopenia in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):8.

