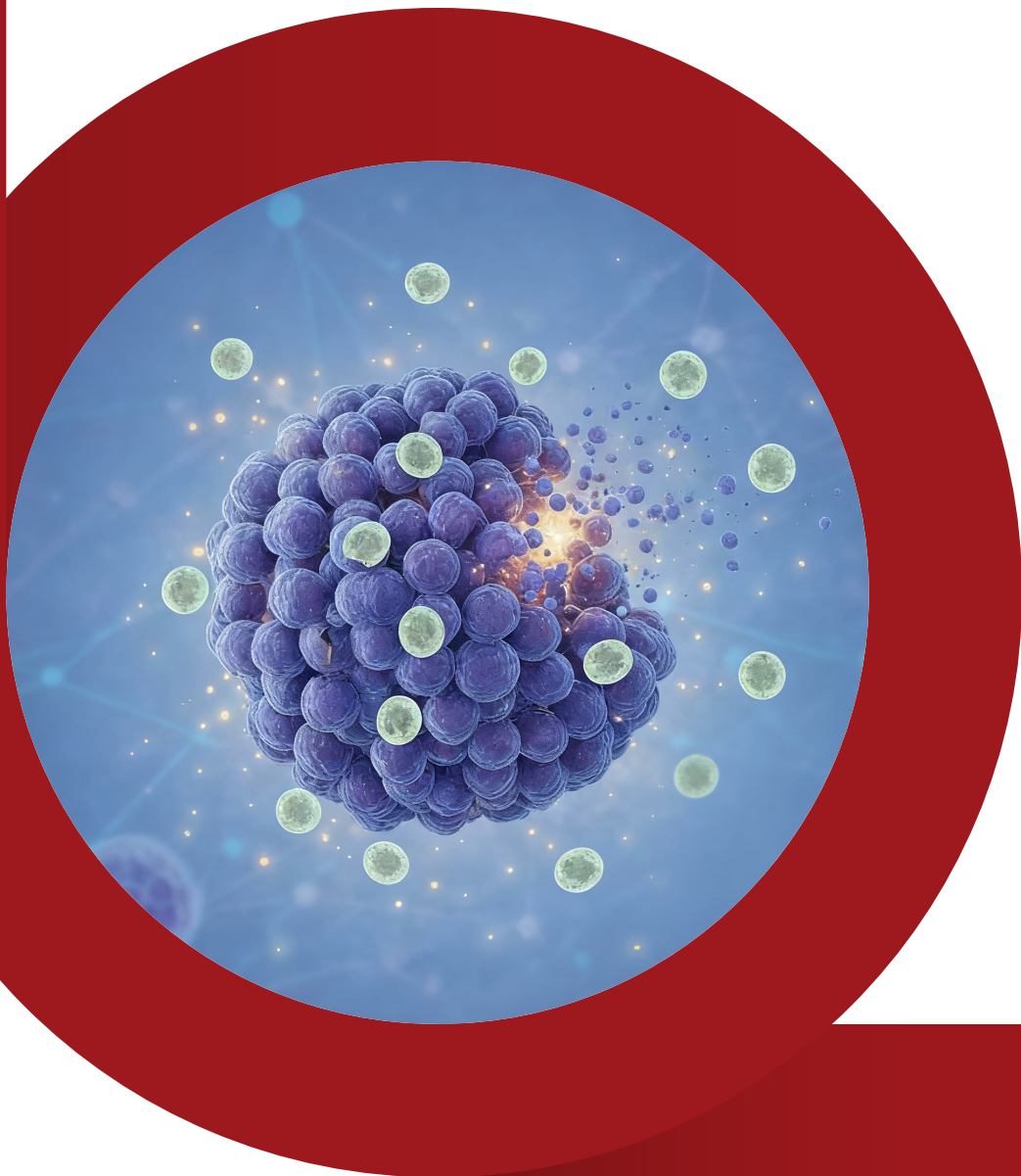


Recomendaciones para el manejo de **efectos adversos de la inmunoterapia**

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.

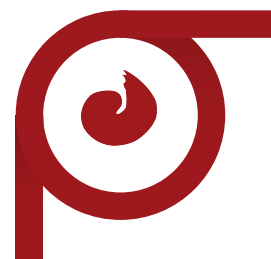
CAPÍTULO 4 | **TOXICIDAD CUTÁNEA:** Abril Rusch, Soledad Machado, Julio Magliano.

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

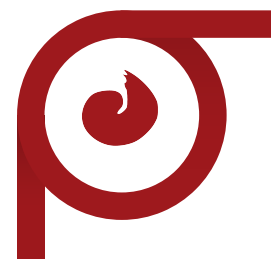
El advenimiento de la inmunoterapia ha transformado profundamente el abordaje del cáncer y de otras patologías oncológicas e inmunomediadas. Su incorporación en la práctica clínica supuso un desafío no sólo terapéutico, sino también asistencial y educativo, debido a la aparición de nuevos perfiles de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

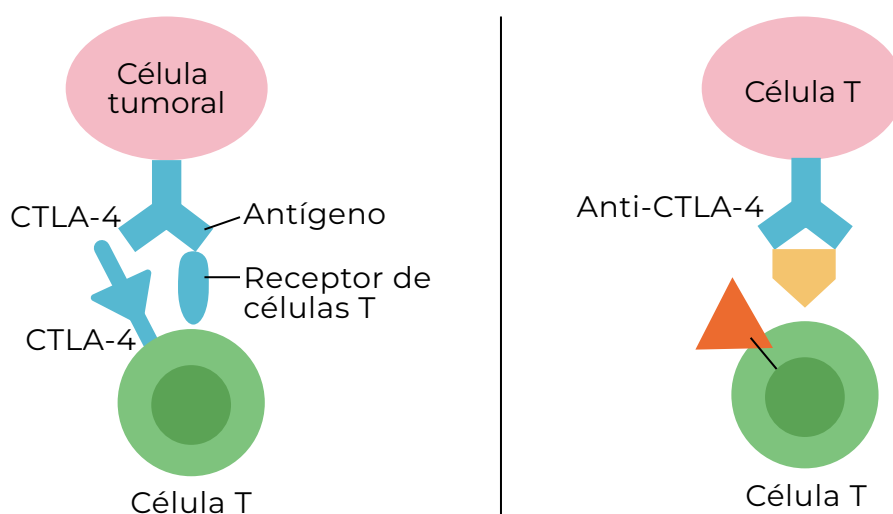
A diferencia de otras terapias oncológicas, los bloqueadores de puntos de control inmunológico no tienen como blanco a la célula tumoral, sino que actúan sobre las propias células del sistema inmune implicadas en la inmunorregulación.

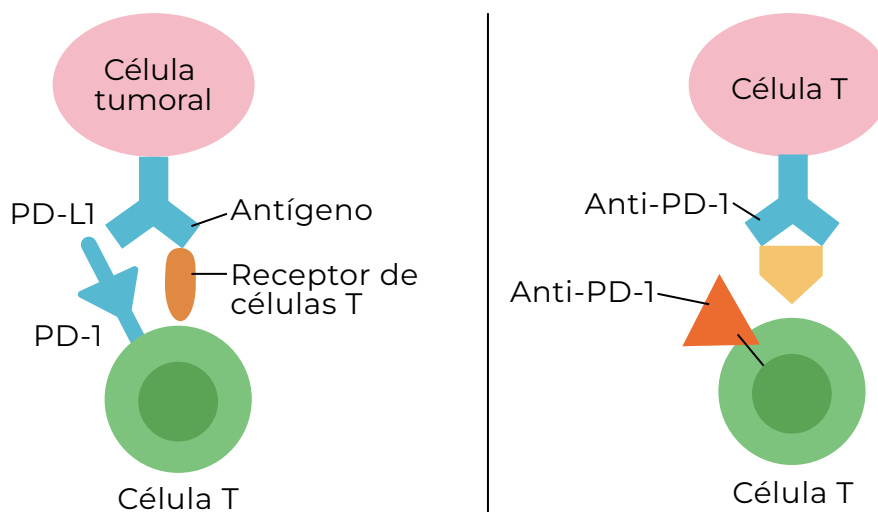
Su objetivo no es activar directamente al sistema inmune para atacar al tumor, sino eliminar los mecanismos inhibitorios que limitan las respuestas efectoras antitumorales.⁵

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.

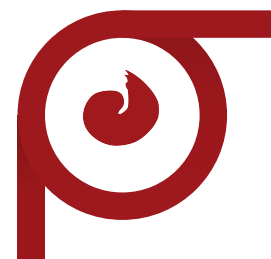
Neutropenia: existen reportes de neutropenias grado 4, las cuales son potencialmente graves y a menudo sub reportadas. La mayoría de los casos se controlaron adecuadamente con G-CSF; sin embargo, se deben administrar tratamientos antibióticos, antivirales y antimicóticos empíricos e incluso considerar 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 aprox mediana 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/2017/125377s087lbl.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.



CAPÍTULO

1

COLITIS

Verónica Guido¹
Ximena Pazos²

1- Ex Asistente Unidad Académica de Gastroenterología Udelar
2- Prof. Adj. Unidad Académica Gastroenterología Udelar

Resumen | Abstract

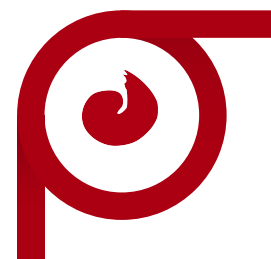
Los inhibidores de puntos de control inmunitario (de su acrónimo en inglés, ICI, Immune Checkpoint Inhibitors) han mejorado el tratamiento del cáncer, pero pueden causar efectos adversos inmunomediados, entre ellos la colitis, una complicación frecuente. Se presenta con diarrea, dolor abdominal y sangrado y requiere un diagnóstico diferencial que descarte infecciones, otras enfermedades digestivas y toxicidad por otros fármacos.

El diagnóstico se apoya en biomarcadores fecales (como la calprotectina), estudios microbiológicos y endoscopia con biopsias. El tratamiento depende de la gravedad: manejo sintomático en casos leves, corticoides en moderados a graves, e inmunosupresores biológicos como infliximab o vedolizumab en casos refractarios. La reintroducción de ICI debe evaluarse cuidadosamente y las recaídas son frecuentes, especialmente con terapia combinada.

Checkpoint inhibitors (commonly abbreviated as ICI, for Immune Checkpoint Inhibitors) have improved cancer treatment but can cause immune-related adverse effects, with colitis being a common complication. It presents with diarrhea, abdominal pain, and bleeding, and requires differential diagnosis to rule out infections, other gastrointestinal diseases, and toxicity from other medications. Diagnosis is supported by fecal biomarkers (such as calprotectin), microbiological studies, and endoscopy with biopsies. Treatment depends on severity: symptomatic management for mild cases, corticosteroids for moderate to severe cases, and biological immunosuppressants like infliximab or vedolizumab for refractory cases. The reintroduction of ICIs should be carefully evaluated, as relapses are frequent, especially with combination therapy.

Abreviaturas:

ICI: inhibidores de puntos de control inmunitario, de su acrónimo en inglés ICI, Immune Checkpoint Inhibitors. irAE: reacciones adversas inmunomediadas, de su acrónimo en inglés irAE, immune related adverse events. CTLA-4: anticuerpo contra el antígeno 4 asociado al LT citotóxico. PD-1: proteína de muerte celular programada 1. PD L1: ligando 1 de muerte programada. IMC: colitis inmunomediada, de su acrónimo en inglés IMC, immune-mediated colitis. PCR: proteína C reactiva. EII: enfermedad inflamatoria intestinal. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events. TC: tomografía computarizada. RSC: rectosigmoidoscopia. IFX: Infliximab.

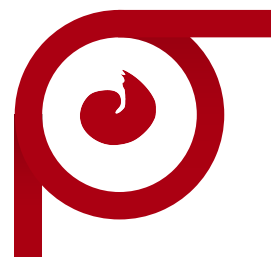


Introducción

Los inhibidores de puntos de control inmunitario (de su acrónimo en inglés ICI, Immune Checkpoint Inhibitors) han surgido como un componente fundamental en la terapéutica de diversos tipos de cáncer y han contribuido a mejoras significativas en la supervivencia general.^{1,2,3} Dentro de estos fármacos existen diferentes tipos con distintas proteínas como blanco: el ipilimumab es un anticuerpo contra el antígeno 4 asociado al LT citotóxico (CTLA-4), el pembrolizumab y el nivolumab se dirigen contra la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), otros como atezolizumab y durvalumab contra el ligando 1 de muerte programada (PD L1).^{2,3}

Estos fármacos se asocian a un determinado espectro de eventos adversos conocidos como reacciones adversas inmunomediadas (de su acrónimo en inglés irAE, immune-related adverse events), que afectan principalmente a la piel, el tracto gastrointestinal, los pulmones y las glándulas endocrinas.^{4,5} Entre estos, los irAE gastrointestinales son frecuentes, siendo las manifestaciones predominantes la presencia de diarrea y colitis.^{4,5}

La inclusión de estas nuevas terapias en el tratamiento de diferentes tumores nos obliga a conocer estas entidades y afrontar su manejo como un nuevo reto para el gastroenterólogo. Por este motivo, presentamos una revisión de la colitis inducida por ICI tratando los aspectos esenciales en la clínica, diagnóstico y terapéutica.



Definición

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) define tanto la diarrea como la colitis con base en la presentación sintomática. La diarrea se define como tres deposiciones líquidas al día y la colitis como la presencia de dolor abdominal, sangrado rectal y moco en las heces.^{3,6}

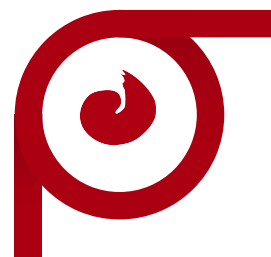
El sistema de clasificación CTCAE es la herramienta más comúnmente utilizada para identificar y clasificar eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario e incluye un marco de puntuación de gravedad para la diarrea y la colitis (tabla 1).⁵

Tabla 1. Extraído de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).⁶

GRADO	DIARREA	COLITIS
1	Aumento de las deposiciones con < 4 deposiciones/ día	Asintomático
2	>4-6 deposiciones/día	Dolor abdominal, gleras, sangre en las deposiciones
3	7 o más deposiciones/día, incontinencia, limitación en actividades de la vida diaria	Dolor abdominal severo, fiebre, irritación peritoneal, íleo
4	Alteraciones potencialmente fatales (inestabilidad hemodinámica)	Alteraciones potencialmente fatales (perforación, isquemia, necrosis, sangrado, megacolon tóxico)
5	Muerte	Muerte

La incidencia y la gravedad de la diarrea son mayores entre los pacientes que reciben agentes anti-CTLA4 que entre los que reciben agentes anti-PD1 en monodroga. La terapia combinada intensifica la frecuencia y la gravedad de la diarrea y de la colitis. Por otro lado, se ha visto en los pacientes tratados con ipilimumab un mayor riesgo de toxicidad con el aumento de la dosis (efecto dosis-dependiente).^{5,7,8}

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de estos efectos secundarios se incluyen el microbioma intestinal enriquecido en Firmicutes (como *F. prausnitzii*), trastornos autoinmunes preexistentes como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), el tipo de neoplasia (melanoma, probablemente relacionado con el uso de ipilimumab y en mayores dosis) y el uso de fármacos como los AINES.^{1,3}



Presentación clínica y diagnóstico

Los síntomas más comunes son diarrea (92%), dolor abdominal (82%), hematoquecia (64%), fiebre (46%) y vómitos (36%).⁹ Es fundamental tener un alto nivel de sospecha dado que la colitis inmunomediada (de su acrónimo en inglés IMC, immune-mediated colitis) puede progresar rápidamente a íleo, megacolon tóxico, perforación intestinal, peritonitis, y muerte.¹⁰

La colitis inducida por anti-CTLA-4 se presenta con una mediana de tiempo de inicio de 4 semanas tras la primera infusión; sin embargo, los pacientes pueden presentar diarrea hasta 2 meses después de la última dosis. Se ha reportado la aparición de síntomas de colitis inducida por anti-PD-1 incluso entre 2 y 4 meses después del inicio del tratamiento, pero puede desarrollarse hasta 2 años después de la infusión inicial.^{2,7,11}

Los pacientes que reciben ICI y desarrollan diarrea deben someterse a una evaluación inicial que incluya: hemograma completo, función renal con ionograma con calcemia, niveles de albúmina y proteína C reactiva (PCR).^{12,13,15}

El paso inicial del diagnóstico diferencial consiste en descartar causas infecciosas (víricas, bacterianas o parasitarias). Los estudios microbiológicos son cruciales en este contexto, dado el mayor riesgo de infección en estos pacientes. Las infecciones oportunistas, como el citomegalovirus, pueden complicar la IMC y afectar la respuesta a los esteroides. Se debe descartar enfermedad celíaca (anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tisular y dosificación de IgA) y patología tiroidea asociada (TSH, Ac antitiroglobulina, Ac antimicrosomales), también puede considerarse la medición de elastasa fecal para evaluar una posible insuficiencia pancreática exocrina (por pancreatitis inmunomediada).^{12,13,15}

La proctitis por radiación o la metástasis intestinal de melanoma maligno, pueden causar rectorragia o enterorragia y deben considerarse en el entorno clínico apropiado.^{12,13}

Numerosos fármacos pueden producir diarrea o colitis, entre los cuales los de uso más común son los antiinflamatorios no esteroideos. También, deben considerarse los agentes citotóxicos usados en oncología (ej. irinotecan, 5-fluoracilo, capecitabina y docetaxel) y las terapias biológicas (cetuximab, bevacizumab).¹⁴

La guía recientemente publicada por las Sociedades Españolas de Gastroenterología y Oncología recomienda utilizar marcadores fecales como la calprotectina fecal, como primera prueba de detección en pacientes tratados con ICI que desarrollen diarrea.¹²

La calprotectina fecal al igual que la lactoferrina fecal son marcadores con alta sensibilidad y especificidad para la inflamación intestinal, por lo que pueden ayudar a predecir la actividad de la enfermedad, pero no son específicas IMC.^{1,13,15}

Como se observa en la EII, los síntomas clínicos, como la diarrea y el dolor abdominal, no siempre se correlacionan con la inflamación de la mucosa, lo que enfatiza la importancia de la evaluación endoscópica con biopsias para guiar el tratamiento.¹⁶

La realización de una endoscopia dentro de la primera semana de los síntomas se correlacionó con una menor duración de la terapia con esteroides y una menor duración de los síntomas. Esto refleja la importancia del diagnóstico y tratamiento

precoz en vista de una mejor evolución. La extensión de la enfermedad suele implicar todo el colon, en forma de pancolitis (23%–40%), colitis izquierda (31%–43%) e ileítis (11%–14%). En consecuencia el colon izquierdo se ve afectado en el 98% de los casos, por lo que la realización de la rectosigmoidoscopia flexible (RSC) suele ser suficiente para el diagnóstico en la mayoría de los casos, de acuerdo con las recomendaciones de la AGA.^{3,12,13,15,16,17,18}

La AGA reserva la evaluación endoscópica con biopsias aun con macroscopía normal para pacientes con diarrea grado 2 o superior.¹³

Las ulceraciones mucosas están presentes en el 27% al 40% de los casos, mientras que del 36% al 42% presentan inflamación no ulcerativa caracterizada por edema, alteración de la vascularidad, erosiones, exudado y eritema. La inflamación mucosa continua es más frecuente. Una mucosa de aspecto normal en la endoscopia no descarta la enterocolitis; de hecho, el 37% de los pacientes presenta una colonoscopia normal y el 15% una histología normal.^{16,17}

El 39% de los pacientes presentan características endoscópicas de alto riesgo (úlceras profundas y grandes y afectación colónica extensa). Estas características se asocian con un mayor requisito de terapia biológica, hospitalizaciones más prolongadas, recurrencia de la enfermedad y necesidad de repetir la endoscopia por síntomas persistentes (en cuyo caso es importante descartar infección por CMV superpuesta).^{16,17,19}

La gravedad de la inflamación endoscópica en la IMC se puede caracterizar utilizando la clasificación de inflamación endoscópica del MD Anderson Cancer Center y la puntuación endoscópica de Mayo.^{2,13}

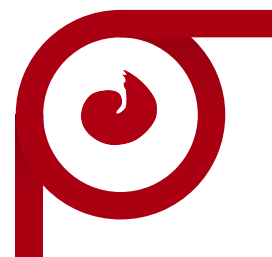
En algunas situaciones, la endoscopia de seguimiento es importante para monitorear la respuesta a la terapia y determinar el momento apropiado para reanudar los ICI.² Alternativamente, evidencia reciente ha demostrado que la calprotectina fecal podría servir como un marcador no invasivo útil de remisión endoscópica e histológica.^{17,20}

Microscópicamente, la IMC puede presentarse como colitis aguda, colitis crónica, colitis aguda sobre crónica o colitis microscópica (colitis linfocítica y colitis colagénica). Las características histológicas más comunes son: infiltrado inflamatorio agudo caracterizado por marcada infiltración de neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos en la lámina propia. También son evidentes focos de criptitis neutrofílica, abscesos crípticos, destrucción glandular y erosiones. Se observa inflamación difusa, en lugar de irregular, en el 75% de los casos. Se ha observado inflamación crónica (linfoplasmocitosis basal y distorsión de la arquitectura de las criptas) con infiltración submucosa en la presentación inicial en casi la mitad de los pacientes.^{9,16,21}

La tomografía computarizada (TC) con contraste vía oral e intravenoso es útil para descartar complicaciones, especialmente si se sospecha megacolon tóxico, perforación, absceso u obstrucción.^{1,2,3,12,13,15}

Los hallazgos más comunes reportados son ingurgitación de vasos mesentéricos, engrosamiento de la pared intestinal y distensión colónica.²²

Por otro lado, se recomienda realizar de forma temprana pruebas de detección de infección por hepatitis B y tuberculosis latente, previendo la necesidad urgente de un tratamiento biológico. La AGA también recomienda la comprobación serológica de la infección por VIH y el virus de la hepatitis C.^{12,13,15}



Tratamiento y seguimiento

Los objetivos del tratamiento son la mejoría rápida de los síntomas, la prevención de complicaciones y, cuando sea posible, la continuidad o reintroducción de la inmunoterapia. No existen ensayos clínicos prospectivos, las recomendaciones se basan principalmente por consenso de expertos, no existiendo estudios con niveles elevados de evidencia.^{11,12,13,15,23,24,25}

En la figura 1 se presenta un algoritmo para abordar la IMC.

El tratamiento se basa principalmente en un manejo sintomático, el uso de corticosteroides y de agentes biológicos como infliximab (IFX) o vedolizumab. Entre las terapias en investigación se incluyen el trasplante de microbiota fecal, así como inhibidores de citocinas específicas y de la proliferación linfocitaria.

La mayoría de los algoritmos de tratamiento se basan en la clasificación de CTCAE. Sin embargo, el algoritmo propuesto por la AGA combina la clasificación sintomática de CTCAE con la puntuación de gravedad de la inflamación endoscópica, en particular en pacientes con colitis de grado 2 o superior. De modo similar, la BSG plantea que en pacientes con características endoscópicas de alto riesgo (úlceras y colitis extensa) se debe establecer un umbral bajo para la escalada temprana a IFX. En la figura 1, se propone un algoritmo de manejo de la IMC.

Se recomienda tratamiento de soporte para la **diarrea grado 1**. Los síntomas deben controlarse con loperamida, hidratación y modificaciones dietéticas (dieta blanda, baja en lactosa y fibras). Los ICI pueden continuar sin interrupciones ni retrasos en el tratamiento. Los pacientes con diarrea de grado 1 que no responden a la terapia de soporte, y los pacientes con diarrea de grado 2, deben iniciar corticoides orales (0,5-1 mg/kg/día de prednisona).^{11,12,13,15,23,24,25}

En los casos de **colitis microscópica inmunomediada**, las guías recomiendan el uso de **budesonida** de primera línea. Sin embargo, se ha visto que los pacientes con colitis microscópica inmunomediada requirieron significativamente más corticosteroides sistémicos o agentes biológicos.^{12,13,15}

Para la **diarrea grado 3 y 4 o grado 2 persistente** con síntomas sistémicos (fiebre, taquicardia y deshidratación) y/o desequilibrio electrolítico, **se recomienda: hospitalización y el inicio de corticoides intravenosos (1-2 mg/kg/día), destacando que no debe retrasarse el inicio de tratamiento en espera de una evaluación endoscópica.**

La respuesta a los corticosteroides, definida como una mejoría clínica a diarrea de grado 1 o inferior, debe **evaluarse de forma temprana después de 2 a 3 días** y se recomienda la intensificación de la terapia con **agentes biológicos** en los pacientes que no responden.^{11,12,13,15,23,24,25}

Las opciones de tratamiento para pacientes que no responden a IFX (hasta tres dosis) incluyen vedolizumab, inhibidores de la calcineurina y micofenolato de mofetilo.¹⁵

Los pacientes que requieren IFX o vedolizumab suelen recibir 3 dosis de inducción (en las semanas 0, 2 y 6), si bien esto no está basado en evidencia, la mayoría de las guías recomiendan completar la inducción.^{12,13,15}

La dosis de IFX es de 5 mg/kg y la dosis de vedolizumab 300 mg por infusión.

La guía recientemente publicada por las Sociedades Españolas de Gastroenterología y Oncología plantea, frente a la no respuesta a los 7 días, una nueva infusión en la semana 1 y la semana 6, o aumentar la dosis a 10 mg/kg en caso de gravedad.¹²

Descenso de corticoides (Tapering)

Una vez que se logre una mejoría clínica de grado 1 o inferior, se debe **reducir gradualmente la dosis de prednisona durante 4-6 semanas (tapering lento)**, teniendo en cuenta que algunos pacientes pueden requerir una reducción aún más lenta (8-12 semanas), sobre todo en caso de síntomas iniciales graves. La dosis de prednisona podría reducirse a ≤ 10 mg por semana sin necesidad de añadir otra terapia inmunosupresora de mantenimiento.¹²

Los pacientes con colitis inducida por ICI presentan un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica debido tanto a la propia colitis como a la neoplasia subyacente.

Tratamiento de soporte

Debe realizarse tratamiento de sostén en base a mantener un correcto manejo del estado hidroelectrolítico y del equilibrio ácido-base. **Se recomienda tromboprofilaxis** con heparina de bajo peso molecular.¹²

Valoración de respuestas

Se sugiere repetir la colonoscopia para documentar la cicatrización de la mucosa en las semanas 8-10, especialmente si se pretende reanudar el tratamiento con ICI. Si hay evidencia de inflamación de la mucosa, se sugiere continuar con los fármacos biológicos hasta lograr la cicatrización de la mucosa.²⁶

Con el tratamiento, la mayoría de los pacientes experimentan la resolución de la colitis; sin embargo, se han reportado casos de inflamación persistente hasta 6-18 meses después del diagnóstico inicial.^{9,16}

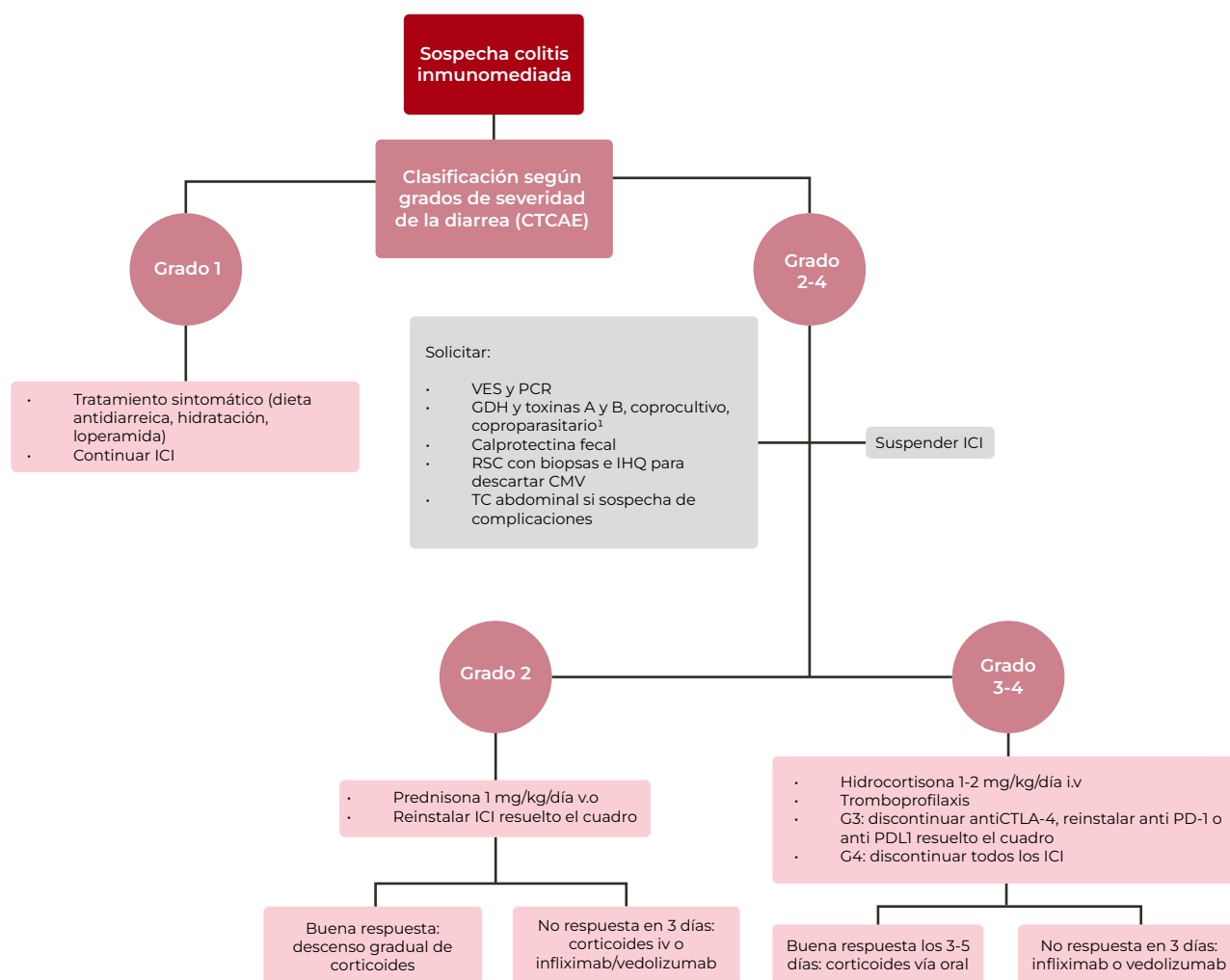
Por otro lado, se ha observado una recaída durante la reducción gradual de corticosteroides en el 17-43 % de los pacientes, siendo más frecuente en individuos con terapia dual con ICI. En estos casos de recaída, las opciones incluyen la reintroducción del corticosteroide a la última dosis efectiva y una reducción gradual más lenta o la intensificación a corticosteroides intravenosos o IFX. Las recaídas en pacientes con exposición prolongada a corticosteroides u otra terapia inmunosupresora justifican una reevaluación, incluyendo una sigmoidoscopia repetida con biopsia para descartar complicaciones como una infección por citomegalovirus superpuesta.¹⁵

Reintroducción de ICI (rechallenge)

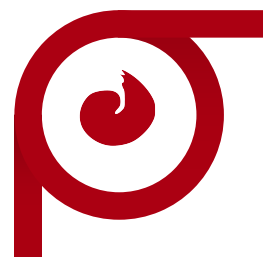
El ICI debe suspenderse permanentemente en los siguientes casos: (1) diarrea o colitis grado 4; (2) diarrea o colitis grado 3 recurrente; y (3) diarrea grado 2 que no se resuelve tras 3 meses de tratamiento. Las recomendaciones establecen la suspensión permanente de los agentes anti-CTLA-4, sin embargo los inhibidores de PD-1/L1 generalmente pueden reanudarse como monoterapia cuando los síntomas se han resuelto o han mejorado a diarrea grado 1 o cuando la prednisona se reduce gradualmente a dosis diarias de 10 mg o menos.^{11,12,13,15,16,24}

La introducción de otros ICI en pacientes con toxicidad digestiva previa secundaria a ICI debe ser evaluada por un equipo multidisciplinario, sabiendo que la reexposición a anti-CTLA-4 tiene una incidencia significativamente mayor de irAEs que la reexposición a anti-PD-1/PD-L1.¹²

Figura 1. Algoritmo de abordaje de la colitis inmunomediada.



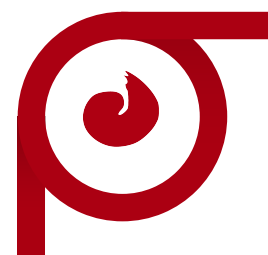
1. De estar disponible solicitar panel entérico para completar valoración de otros microorganismos bacterianos, parasitarios y virales. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events. ICI: inhibidores de puntos de control inmunitario. VES: velocidad de eritrosedimentación. PCR: proteína C reactiva. GDH: glutamato deshidrogenasa. RSC: rectosigmoidoscopia. IHQ: inmunohistoquímica. CMV: citomegalovirus. TC: tomografía computada.



Bibliografía

1. Zoghbi M, Burk K, Haroun E, Saade M, Cruz Carreras M. Immune checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis: an overview. *Supportive Care in Cancer* (2024) 32:680
2. Hashash J, Francis F, Farraye F. Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor Colitis. *Gastroenterology & Hepatology* Volume 17, Issue 8 August 2021
3. Bellaguarda E, Hanauer S. Checkpoint Inhibitor–Induced Colitis. *Am J Gastroenterol* 2020;115:202–210
4. Liu K, Wang YH, Luo N, Gong J, Wang J, Chen B (2023) Treatment-related gastrointestinal adverse events of nivolumab plus ipilimumab in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol* 19(27):1865–1875
5. Wang DY, Ye F, Zhao S, Johnson DB. Incidence of immune checkpoint inhibitor-related colitis in solid tumor patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology*. 2017;6(10):e1344805.
6. National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 (https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf). Accessed on December 8, 2019.
7. Gong Z, Wang Y (2020) Immune checkpoint inhibitor mediated diarrhea and colitis: a clinical review. *JCO Oncol Pract* 16(8):453–461
8. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, Mackiewicz A, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 2017; 18(5):611–622
9. Marthey L, Mateus C, Mussini C, et al. Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10(4):395–401.
10. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4(12):1721–8
11. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: Consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):95
12. Riveiro-Barciela M, Carballal S, Díaz-González A, Mañosa M, et al. Management of liver and gastrointestinal toxicity induced by immune checkpoint inhibitors: Position statement of the AEEH-AEG-SEPD-SEOM-GETECCU. *Gastroenterología y Hepatología* 47 (2024) 401-432
13. Dougan M, Wang Y, Rubio-Tapia A, K. Lim J. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor Colitis and Hepatitis: Expert Review. *Gastroenterology* 2021;160:1384–1393
14. Mesonero F, López-Sanromán A, Madariaga A, Soria A. Colitis secundaria a ipilimumab: un nuevo reto para el gastroenterólogo. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(3):233-238

15. Powell N, Ibraheim H, Raine T, Speight R, et al. British Society of Gastroenterology endorsed guidance for the management of immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 679–97
16. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, et al. Endoscopic and histologic features of immune checkpoint inhibitor-related colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24(8):1695–705.
17. Abu-Sbeih H, Ali FS, Luo W, et al. Importance of endoscopic and histological evaluation in the management of immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):95
18. Wright AP, Piper MS, Bishu S, et al. Systematic review and case series: Flexible sigmoidoscopy identifies most cases of checkpoint inhibitor- induced colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:1474–83.
19. Jain A, Lipson EJ, Sharfman WH, et al. Colonic ulcerations may predict steroid-refractory course in patients with ipilimumab-mediated enterocolitis. *World J Gastroenterol* 2017;23(11):2023–8.
20. Zou F, Wang X, Glitza Oliva I, et al. Fecal calprotectin concentration to assess endoscopic and histologic remission in patients with cancer with immune-mediated diarrhea and colitis. *J Immunother Cancer*. 2021;9(1):e002058.
21. Geukes Foppen MH, Rozeman EA, Van Wilpe S, et al. Immune checkpoint inhibition related colitis: Symptoms, endoscopic features, histology and response to management. *ESMO Open* 2018;3(1):e000278
22. Durbin SM, Mooradian MJ, Fintelmann FJ, Zubiri L, et al. Diagnostic utility of CT for suspected immune checkpoint inhibitor enterocolitis. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(2):e001329
23. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(4):119–42.
24. Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract* 2018;14(4):247–9.
25. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. NCCN guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(3):230–241.
26. Abu-Sbeih H, Ali FS, Wang X, et al. Early introduction of selective immunosuppressive therapy associated with favorable clinical outcomes in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):93.



CAPÍTULO

2

HEPATITIS

Nelia Hernandez¹
Daniela Chiodi¹.

1- Unidad Académica Gastroenterología, UdelaR

Resumen | Abstract

La hepatitis inmunomediada es uno de los tantos eventos adversos inmuno-relacionados que pueden presentarse en los pacientes tratados con inhibidores de los puntos de control inmunológico. Se presenta mayoritariamente con daño hepatocelular, con elevación de aminotransferasas en rango variable, con o sin elevación de bilirrubina; en general luego del segundo o tercer ciclo de tratamiento. Puede, con menor frecuencia, manifestarse con daño colestásico. Para su diagnóstico es indispensable descartar otras causas de injuria hepática, suspender el tratamiento y evaluar la respuesta. El desarrollo de una falla hepática es raro. La indicación, dosis y duración del tratamiento con corticoides son controversiales. En casos bien seleccionados puede considerarse la reintroducción del inhibidor.

Immune-mediated hepatitis is one of the numerous immune-related adverse events that can occur in patients treated with immune checkpoint inhibitors. It most commonly presents as hepatocellular injury, with varying increases in aminotransferase levels, often accompanied by elevated bilirubin, typically after the second or third treatment cycle. Less commonly, it might manifest with a cholestatic pattern. To diagnose, it is essential to rule out other causes of liver injury, discontinue the immune checkpoint inhibitor involved, and evaluate the patient's response. A fatal outcome is rare. The decision to use corticosteroids, including the proper dose and duration, remains a topic of debate, and re-administration of ICIs may be considered in well-selected cases.

Palabras clave:

Hepatitis inmunomediada; Inmunoterapia; DILI; Inhibidores de puntos de control inmunitario



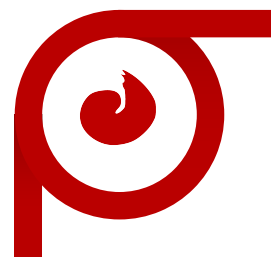
Introducción

La activación de los linfocitos T como consecuencia del tratamiento con un inhibidor del punto de control inmunológico (IPCI) puede provocar una gran variedad de eventos adversos inmunomediados, y el hígado es uno de los órganos que puede ser afectado. La hepatitis inmunomediada (HIM) secundaria al uso de IPCI corresponde a un DILI indirecto ya que, a diferencia de las formas intrínsecas o idiosincráticas, la toxicidad es consecuencia del mecanismo de acción del fármaco (el efecto buscado y el evento adverso comparten el mecanismo).¹ Las incidencias reportadas de lesión hepática por IPCI varían según se considere cualquier grado de elevación o sólo las formas con elevación de ALT superiores a 5 VVN, del tipo de IPCI utilizado y si se trata de monoterapia o una combinación. En un reciente metaanálisis que incluyó más de 64000 pacientes, la incidencia de elevación de ALT de cualquier grado en pacientes tratados con IPCI fue cercana al 5%, sin diferencia significativa según el tipo de inhibidor. Sin embargo, este porcentaje fue de 0.67% cuando se consideraron únicamente las elevaciones grado 3 o más, con mayor riesgo en pacientes tratados con un régimen que incluya anti CTLA-4.² En el estudio de cohorte retrospectivo de Parlati L y cols³, la incidencia de hepatitis grado 3/4 secundaria a DILI por IPCI representó un 2% de los pacientes tratados. Si bien se han identificado algunos probables factores de riesgo como el sexo femenino, una edad más joven, el uso de combinaciones de IPCI o la existencia de enfermedades autoinmunes previas, es importante subrayar que la presencia de estos factores no debe impedir el uso de estos tratamientos sino orientar al clínico en cuanto al riesgo y personalizar la monitorización.⁴

En el registro uruguayo prospectivo de hepatotoxicidad, donde desde 2011 se registran todas las toxicidades hepáticas reportadas voluntariamente por los médicos tratantes, que cumplen con un estricto protocolo de descarte, existen siete casos adjudicados a IPCI (datos no publicados). Dado que el número resulta pequeño para realizar estadística, las principales características de esta población se describen en la Tabla 1.

Definiciones y conceptos relevantes

La injuria hepática tóxica (DILI por su acrónimo en inglés: Drug induced liver injury) hace referencia al desarrollo de una alteración del perfil hepático vinculado con un fármaco o hierba con una cronología compatible, luego de haber descartado causas alternativas que pudieran explicar la lesión. Con la finalidad de no realizar un sobrediagnóstico se convino en considerar DILI a partir de ALT igual o superior a 5 veces el valor superior normal o FA igual o superior a 2 (con GGT acompañando). En caso de bilirrubina superior a 2, se considera DILI a partir de ALT superior a 3 veces. El aumento aislado de BT o de GGT no es suficiente para diagnosticarlo. Una vez diagnosticado, la



relación entre la actividad de ALT y la actividad de FA definirá el patrón de presentación $[(ALT/VVN) / (ALP/VVN)]$: hepatocelular cuando es ≥ 5 o colestásico si es ≤ 2 . Valores entre 2 y 5 corresponden al patrón mixto.^{5,6}

A diferencia de lo que propone el sistema estandarizado usado en los estudios clínicos oncológicos para clasificar la severidad de los eventos adversos hepatológicos (Tabla 2): CTCAE (acrónimo en inglés de: Common Terminology Criteria for Adverse Events)⁷, las guías hepatológicas defienden que la elevación aislada de las enzimas hepáticas no es un reflejo de la severidad de la hepatitis. Los criterios de gravedad en DILI se basan en la aparición de elementos de disfunción hepática como el aumento de la bilirrubina junto con el deterioro de la coagulación, el desarrollo de encefalopatía hepática, ascitis o falla renal. En la tabla 3 pueden verse las dos clasificaciones que se utilizan.^{4,8}

Principales controversias

Las diferencias de concepto en las definiciones, descritas más arriba, traen como consecuencia una postura diferente al momento de plantear el manejo de esta complicación. Algunos criterios diagnósticos y, fundamentalmente terapéuticos, como el umbral exacto a partir del cual se debe iniciar la inmunosupresión, su dosis, la elección y criterio para indicar una segunda línea de tratamiento y la indicación de la re-exposición, son aspectos cruciales que presentan diferencias entre importantes sociedades científicas tales como la American Society of Clinical Oncology (ASCO), la European Society for Medical Oncology (ESMO), la Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) y la American Gastroenterology Association (AGA).

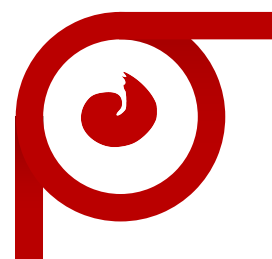
Como resumen, ASCO recomienda iniciar 0.5-1 mg/kg/día de prednisona para la hepatotoxicidad grado 2 e incrementar a 1-2 mg/kg/día para los casos grado 3. Sugiere iniciar micofenolato mofetil si no hay evidencia de mejoría en 3 a 5 días de tratamiento.⁹ Sin embargo, ESMO propone que la terapia corticoidea se implemente a partir de toxicidades grado 3.¹⁰ Las guías de la SITC, bastante alineadas con ASCO le dan más énfasis a la histología hepática antes de escalar a una segunda línea de tratamiento.¹¹ Por último la AGA, una sociedad con un enfoque más hepatológico, aconseja tener más información en cuanto a otras causas de alteración de enzimas y favorece el uso de la biopsia hepática en ese sentido.¹² Desde un punto de vista hepatológico, para la indicación de corticoides no es suficiente el aumento de las enzimas hepáticas si se mantiene una bilirrubina y una crasis normales.⁵ El uso de prednisona con o sin otro inmunosupresor debe ser considerado cuando la función esta alterada (bilirrubina superior a 2 o INR por encima de 1.5).¹³

Tal como sucede con la toxicidad hepática por cualquier medicación o hierba, luego de una hepatotoxicidad por IPCI lo más aconsejable es evitar la reexposición.^{5,8} Sin embargo, para muchos de estos pacientes con patología oncológica, las estrategias terapéuticas son limitadas y, en ocasiones, la reintroducción es la única estrategia viable. La experiencia clínica en este contexto sugiere que la reintroducción tiene un rango de recurrencia de la hepatitis que se encuentra entre 22 y 31%.^{14,15,16}

En el único estudio prospectivo publicado hasta la fecha, 8 de 23 pacientes con hepatitis inmunomediada grado 3/4, experimentaron recurrencia. Con la excepción de un paciente, el resto experimentó una hepatitis de severidad similar a la inicial y dos casos asociaron colitis inmunomediada.⁹ El uso concomitante de corticoides no se vio asociado con una menor tasa de recurrencia. Con un diseño retrospectivo, Patrinely JR et al.¹¹ describen una cohorte de 66 pacientes con reexposición a IPCI luego de una hepatitis inmunomediada observando una tasa de recurrencia de 26%. No hubo muertes atribuibles a la recurrencia y la mayoría fueron leves. Datos similares son descritos por Hountdonjy L et al.¹⁰ que encuentran una tasa de recurrencia de 23% en 51 casos que vuelven a recibir el IPCI luego de desarrollar una hepatitis tóxica (37 pacientes con una hepatitis grado ≥ 3).

A pesar de enfrentar el mismo problema, existen diferencias significativas entre los enfoques que adoptan las diferentes sociedades oncológicas, fundamentalmente en la indicación de los corticoides, las dosis, el criterio para definir la falta de respuesta, la oportunidad de una segunda línea de tratamiento y, finalmente la reintroducción. Sin olvidar que los criterios para definir la toxicidad y su gravedad son diferentes a los que, expertos en enfermedad hepática, y particularmente en hepatotoxicidad, proponen.

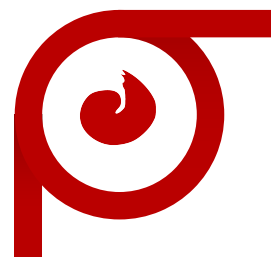
Con estas controversias en mente y la escasa evidencia científica con fuerte poder estadístico que existe para tomar posturas contundentes al momento de proponer algoritmos, dejamos una propuesta que entendemos contempla varias posturas. Nos interesa dejar plasmado que debemos trabajar en equipos multidisciplinarios donde el oncólogo y el hepatólogo discutan la situación particular de cada paciente y definan una metodología que priorice al paciente y que genere experiencia para definir mejores algoritmos.



Paraclínica a solicitar al inicio y luego de cuantos ciclos

Antes de iniciar la inmunoterapia se recomienda tener una valoración que descarte una patología hepática de base, más allá del eventual compromiso hepático de la patología oncológica que se pretende tratar. Se debería disponer de hepatograma, crasis, serología VHB (antígeno HBs y anticore del virus B) y Elisa para VHC además de una ecografía o TC abdominal que describa la morfología hepática, el tamaño del bazo y la permeabilidad y medidas del sistema portal.

Previo a cada ciclo, y durante todo el período que dure el tratamiento, es recomendable tener un hepatograma, que debe ser revisado antes de la administración del siguiente ciclo. En caso de detectar una elevación ≥ 5 VVN de la ALT o ≥ 2 VVN de la FA deben realizarse estudios dirigidos a evaluar la función (estudio de la coagulación) y a descartar causas alternativas (hepatitis virales A, B, C y E; CMV y Epstein Barr; ANA y ASMA; ecografía o TC abdominal). Se recomienda la realización de una colangioresonancia en los pacientes que se presentan con un patrón colestásico, por la eventualidad de una colangitis inmunorelacionada. En casos seleccionados podría ser de utilidad la realización de una biopsia hepática por lo que es aconsejable, cuando se trata de una forma moderada/severa o frente a una evolución inesperada, contar con la evaluación y opinión de un hepatólogo.



Manejo y recomendaciones

En la Figura 1 se describe el algoritmo sugerido en caso de elevación de las enzimas hepáticas durante la terapia con IPCI. La primera decisión es la interrupción de la terapia cuando los valores de ALT superan las 5 veces el valor normal o los de FA están por encima de 2 veces y controlar la evolución con hepatograma y crasis en 3 a 7 días. Si aparece hiperbilirrubinemia o deterioro de la coagulación se deben iniciar corticoides vía oral (0.5-1 mg/k) y continuar controlando la evolución cada 5 a 7 días (acortando o prologando este período según gravedad y respuesta). La falta de respuesta o la peoría luego de iniciada la terapia con corticoides puede requerir de una segunda línea de inmunosupresión con micofenolato o azatioprina. En los casos donde se comprobó una colangitis inmunorelacionada es aconsejable asociar ácido ursodeoxicólico (10 a 15 mg/k/peso) a la terapia corticoidea. La monoterapia con ácido ursodeoxicólico en pacientes con una presentación colestásica puede ser una alternativa viable a los esteroides pero aún se necesita más evidencia.¹⁷

Hay evidencia creciente de que la reexposición tiene, a diferencia de lo esperado, una relativa baja tasa de recurrencia y una gravedad similar al primer episodio. Sin embargo, los riesgos de recurrencia de la enfermedad hepática o de aparición de un nuevo evento inmunorelacionado, deben ser cuidadosamente balanceados con el beneficio oncológico de reinstalar la terapia. Esto subraya, una vez más, la importancia de la atención y discusión multidisciplinaria que requieren estos pacientes.

Tabla 1. Descripción de los casos de toxicidad hepática por IPCI en el Registro Uruguayo de Hepatotoxicidad.

	SEXO	EDAD	FECHA	IPCI	Patología oncológica	Patrón	Severidad	CTCAE
1	F	40	2025	Nivolumab/ipilimumab	Melanoma Mtx	Hepatocelular	Leve	Grado 3
2	F	60	2024	Pembrolizumab	Ca de riñón Mtx	Hepatocelular	Leve	Grado 4
3	F	65	2024	Nivolumab/ipilimumab	Ca de riñón Mtx	Hepatocelular	Fatal	Grado 4
4	M	73	2024	Durvalumab	Ca pulmón	Hepatocelular	Severo	Grado 4
5	M	56	2020	Nivolumab/ipilimumab	Melanoma Mtx	Hepatocelular	Moderado	Grado 4
6	M	61	2019	Nivolumab/ipilimumab	Ca riñón	Hepatocelular	Moderado	Grado 4
7	M	86	2016	Pembrolizumab	Melanoma	Mixto	Leve	Grado 3

Mtx: Metastasio.



Tabla 2. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.

	Basal normal	Basal patológico
Grado 1	AST o ALT <3 VVN bilirrubina >1 - 1.5 x VVN	AST o ALT <3 VVB bilirrubina >1 - 1.5 x VVB
Grado 2	AST o ALT 3.0 - 5.0 x VVN bilirrubina >1.5 - 3.0 x VVN	AST o ALT 3.0 - 5.0 x VVB bilirrubina >1.5 - 3.0 x VVB
Grado 3	AST o ALT >5.0 - 20.0 x VVN bilirrubina >3.0 - 10.0 x VVN	AST o ALT >5.0 - 20.0 x VVB bilirrubina >3.0 - 10.0 x VVB
Grado 4	AST o ALT >20.0 x VVN bilirrubina >10.0 x VVN	AST o ALT >20.0 x VVB bilirrubina >10.0 x VVB

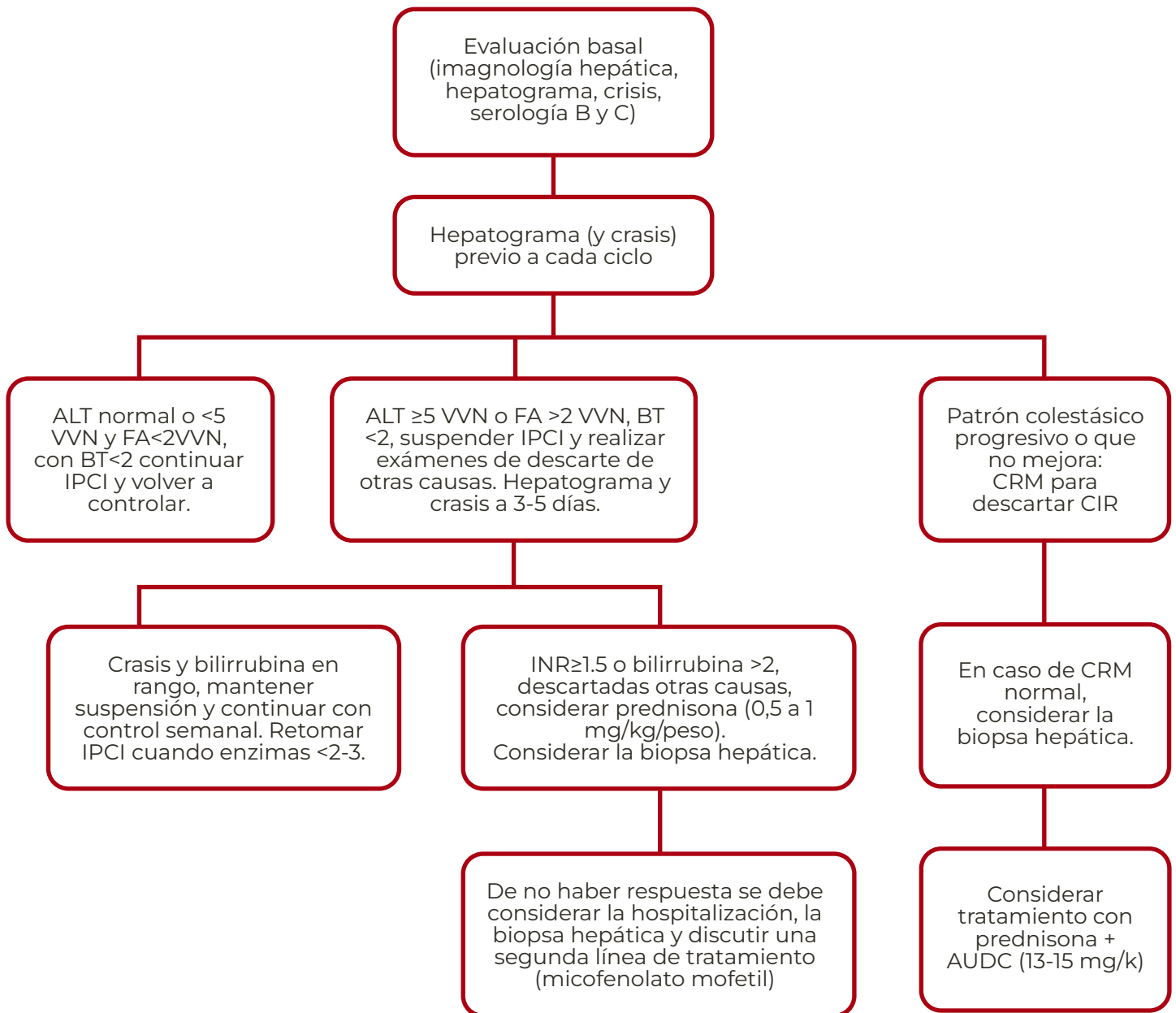
VVN: veces sobre el valor máximo normal
VVB: veces sobre el valor basal del paciente

Tabla 3. Severidad de la toxicidad hepática según la visión hepatológica

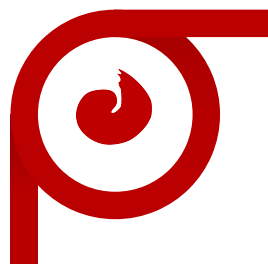
	US Drug-Induced Liver Injury Network	International DILI Expert Working Group
Leve	ALT o FA elevada, con BT <2.5 mg/dl e INR <1.5	ALT o FA elevada, con BT <2.5 mg/dl e INR <1.5
Moderado	ALT o FA elevada, con BT ≥2.5 mg/dl e INR ≥1.5	ALT ≥5 o FA ≥2, y BT ≥2 VVN, o hepatitis sintomática
Moderado Severo	ALT, FA, BT elevadas y hospitalización o prolongación de hospitalización por la DILI	-----
Severo	ALT o FA elevada, con BT ≥2.5 mg/dl y, al menos, uno de los siguientes criterios: - Falla hepática (INR >1.5, ascitis o encefalopatía) - Falla de otro órgano por DILI	ALT ≥5 o FA ≥2 y BT ≥2 VVN o hepatitis sintomática y uno de los siguientes criterios: - INR ≥1.5, ascitis o encefalopatía, duración de la enfermedad <26 semanas, sin cirrosis - Falla de otro órgano por DILI
Fatal	Muerte o trasplante hepático por DILI	Muerte o trasplante hepático por DILI

BT: bilirrubina total
Fig 1. Algoritmo sugerido en caso de elevación de las enzimas hepáticas durante la terapia con IPCI.
VVN: veces sobre el valor normal, CRM: colangiografía, CIR: colangitis inmunorelacionada, AUDC: ácido ursodeoxicólico

Fig. 1. Algoritmo sugerido en caso de elevación de las enzimas hepáticas durante la terapia con IPCI.



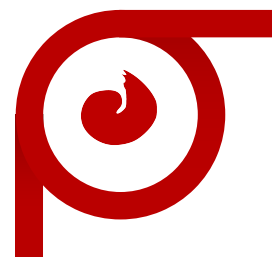
VVN: veces sobre el valor normal, CRM: colangiografía resonancia, CIR: colangitis inmunorelacionada, AUDC: ácido ursodeoxicólico



Bibliografía

1. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury—types and phenotypes. *N Engl J Med* 2019;381:264-273.
2. Zheng C, Huang S, Lin M, Hong B, Ni R, Dai H, Lin X, Yang J. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: What is Currently Known. *Hepatol Commun*. 2023 Feb 20;7(3):e0063. doi: 10.1097/HC9.0000000000000063.
3. Parlati L, Sakka M, Retbi A, et al. Burden of grade 3 or 4 liver injury associated with immune checkpoint inhibitors. *JHEP Rep*. 2023 Aug 12;5(12):100880. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100880.
4. Dara L, De Martin E. Immune-Mediated Liver Injury From Checkpoint Inhibitor: An Evolving Frontier With Emerging Challenges. *Liver Int*. 2025;45(2):e16198. doi:10.1111/liv.16198
5. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Jun;89(6):806-15. doi: 10.1038/clpt.2011.58.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019 Jun;70(6):1222-1261. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. Published: November 27. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute.
8. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010;52:730–742.
9. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. 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: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(17):1714-68. Epub 2018/02/15.
10. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv119–iv142.
11. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):95.
12. Dougan M, Wang Y, Rubio-Tapia A, et al. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor Colitis and Hepatitis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;160(4):1384–1393.
13. Riveiro-Barciela M, Carballal S, Díaz-González Á, et al. Management of liver and gastrointestinal toxicity induced by immune checkpoint inhibitors: Position statement of the AEEH-AEG-SEPD-SEOM-GETECCU. *Gastroenterol Hepatol*. 2024;47(4):401-432. doi:10.1016/j.gastrohep.2023.10.009.

14. Riveiro-Barciela M, Barreira-Díaz A, Callejo-Pérez A, et al. Retreatment with Immune Checkpoint Inhibitors After a Severe Immune-Related Hepatitis: Results From a Prospective Multicenter Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Mar;21(3):732-740. doi: 10.1016/j.cgh.2022.03.050. Epub 2022 Apr 26.
15. Hountondji L, Ferreira De Matos C, Lebossé F, et al. Clinical pattern of checkpoint inhibitor-induced liver injury in a multicentre cohort. *JHEP Rep*. 2023 Mar 7;5(6):100719. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100719.
16. Patrinely JR Jr, McGuigan B, Chandra S, et al. A multicenter characterization of hepatitis associated with immune checkpoint inhibitors. *Oncoimmunology*. 2021 Feb 8;10(1):1875639. doi: 10.1080/2162402X.2021.1875639.
17. Hountondji L, Faure S, Palassin P, et al. Ursodeoxycholic Acid Alone Is Effective and Safe to Treat Cholestatic Checkpoint Inhibitor-Induced Liver Injury. *Liver Int*. 2025;45(5):e70073. doi:10.1111/liv.70073.



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.

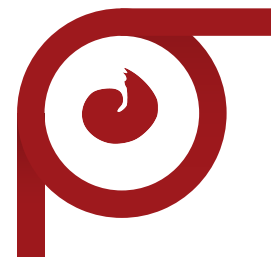
Dado que los síntomas suelen ser inespecíficos, resulta fundamental implementar un tamizaje adecuado que incluya glucemia, ionograma, TSH, T4 libre y cortisol plasmático a la hora 8, a fin de facilitar una detección precoz. La mediana de tiempo de desarrollo de estas endocrinopatías inmunorrelacionadas 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

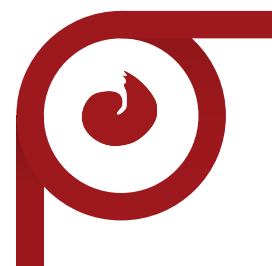
Diabetes inmunomediada

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

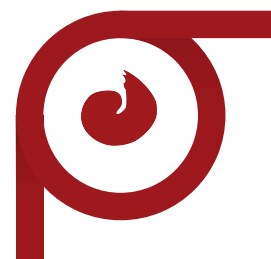
		Hipofisitis	Hipotiroidismo	Hipertiroidismo	Insuficiencia suprarrenal
Grado 1	Síntomas	Asintomático o síntomas leves	Asintomático o síntomas leves	Asintomático	Asintomático
	Manejo	Sin indicación de tratamiento	Sin indicación de tratamiento	Sin indicación de tratamiento	Sin indicación de tratamiento
Grado 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.



CAPÍTULO

4

TOXICIDAD CUTÁNEA

Abril Rusch¹,
Soledad Machado²,
Julio Magliano³.

1-Médica dermatóloga.

2- Médica dermatóloga. Asistente de la Unidad Académica de Dermatología, Udelar.

3-Médico dermatólogo. Prof. Adjunto de la Unidad Académica de Dermatología, Udelar.

Resumen | Abstract

Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) han revolucionado el tratamiento del cáncer al potenciar la respuesta inmune antitumoral, con beneficios clínicos demostrados en múltiples neoplasias sólidas. No obstante, su uso se asocia con efectos adversos inmunorrelacionados, derivados de una activación inmune no específica que puede afectar múltiples órganos. Estas reacciones a nivel dermatológico abarcan un amplio espectro clínico, desde erupciones cutáneas maculopapulares leves hasta formas graves y potencialmente letales como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica.

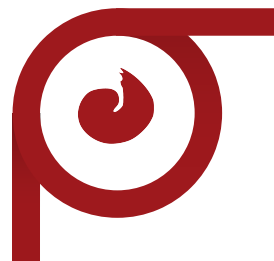
Ante el creciente uso de los ICIs en oncología y la elevada incidencia de estas toxicidades cutáneas, es fundamental que los equipos de salud estén capacitados para reconocerlas tempranamente, clasificarlas adecuadamente, solicitar la paraclínica correspondiente y aplicar un tratamiento escalonado según la severidad. Esta guía ofrece una revisión integral de los eventos adversos cutáneos inmunorrelacionados incluyendo su clasificación clínica, abordaje diagnóstico, seguimiento y estrategias terapéuticas, con énfasis en una atención interdisciplinaria que permita mitigar complicaciones sin comprometer la eficacia del tratamiento inmunoterápico.

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have revolutionized cancer treatment by enhancing the antitumor immune response, with demonstrated clinical benefits across multiple solid malignancies. However, their use is associated with immune-related adverse events (irAEs), resulting from non-specific immune activation that can affect numerous organ systems. Among these, cutaneous immune-related adverse events (cirAEs) are the most common and encompass a broad clinical spectrum, ranging from mild maculopapular eruptions to severe and potentially life-threatening conditions such as Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis.

Given the increasing use of immunotherapy in oncology and the high incidence of these cutaneous toxicities, healthcare providers must be well-prepared to recognize them early, classify them appropriately, request the necessary diagnostic work-up, and implement stepwise therapeutic interventions according to severity. This guide provides a comprehensive and practical review of cirAEs, including their clinical classification, diagnostic approach, follow-up, and therapeutic strategies, with an emphasis on interdisciplinary care aimed at minimizing complications without compromising the efficacy of immunotherapy.

Palabras clave:

Inmunoterapia / Immunotherapy, Eventos adversos cutáneos / Cutaneous adverse events, Inhibidores de puntos de control / Immune checkpoint inhibitors (ICI), Toxicidad inmunomediada / Immune-related toxicity, Dermatología oncológica / Oncodermatology, Manejo terapéutico de la Toxicidad inmunomediada / Therapeutic Management of Immune-Related Toxicity.



Introducción

El uso de los inhibidores de control inmunitario ha revolucionado el paradigma del tratamiento del cáncer ofreciendo nuevas esperanzas en patologías que previamente contaban con pocas opciones terapéuticas eficaces. Entre estas estrategias, los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) han demostrado una notable eficacia clínica al restaurar la actividad del sistema inmunitario frente a las células tumorales. Estos agentes incluyen anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1) y su ligando PD-L1. Su uso ha sido aprobado para múltiples tipos de cáncer, como melanoma, carcinoma pulmonar no microcítico, carcinoma de células renales y cáncer de vejiga, entre otros tumores sólidos.^{1,2,3}

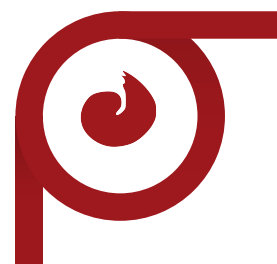
A pesar de sus beneficios clínicos, los ICI pueden inducir una variedad de efectos adversos inmunomediados (irAEs), derivados de una activación inmune no específica que afecta a órganos y tejidos normales. Estos efectos pueden comprometer cualquier sistema, incluidos la piel, el tracto gastrointestinal, el hígado, las glándulas endocrinas y los pulmones⁴⁻⁵. La piel es el órgano más frecuentemente afectado por estas reacciones, con tasas de toxicidad cutánea que se desarrollan entre el 30% y el 50% de los pacientes tratados con ICI.⁶⁻⁷

Estas manifestaciones cutáneas constituyen, con frecuencia, las primeras en aparecer tras el inicio del tratamiento, pudiendo presentarse desde las primeras 8 semanas y hasta 6 meses posteriores. Su expresión clínica es heterogénea, e incluye desde erupciones exantemáticas leves, liquenoides o psoriasiformes, hasta cuadros graves como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica^{6,8,9}. Estas reacciones cutáneas pueden comprometer la continuidad del tratamiento, especialmente si no se identifican y tratan oportunamente, por lo que el diagnóstico precoz y un manejo adecuado resultan esenciales.

Paradójicamente, se ha observado que ciertos efectos adversos cutáneos, como el vitiligo en pacientes con melanoma, se asocian con una mejor respuesta inmunitaria antitumoral y una mayor supervivencia global, lo que los posiciona incluso como posibles biomarcadores clínicos de eficacia.¹⁰⁻¹¹

Dado el creciente uso de la inmunoterapia en oncología y la frecuencia con la que se presentan estas reacciones cutáneas, es indispensable que los profesionales sanitarios estén preparados para reconocerlas, clasificarlas, realizar la paraclínica adecuada y aplicar medidas terapéuticas escalonadas, con el objetivo de minimizar su impacto sin interrumpir innecesariamente un tratamiento potencialmente curativo.^{12,13,14}

Estas recomendaciones tienen como objetivo proporcionar una revisión integral y práctica sobre los efectos cutáneos inmunomediados inducidos por la inmunoterapia, abarcando desde su clasificación clínica, paraclínica y seguimiento, hasta estrategias terapéuticas y recomendaciones para una atención interdisciplinaria eficiente.



Definición y clasificación

Los efectos adversos cutáneos inmunomediados (cirAEs, por sus siglas en inglés: cutaneous immune-related adverse events) son reacciones inflamatorias inducidas por la activación excesiva del sistema inmune en respuesta a la inhibición de puntos de control inmunológicos, como PD-1, PD-L1 o CTLA-4. Estas reacciones pueden simular cuadros dermatológicos autoinmunes clásicos, como el liquen plano o el lupus cutáneo, o bien presentarse como dermatosis inespecíficas.

Las cirAEs se clasifican morfológicamente de la siguiente manera:

- **Erupciones maculopapulares:** se presentan con máculas y pápulas eritematosas, a menudo confluentes, que pueden acompañarse de descamación. Son las manifestaciones más comunes y suelen aparecer entre la segunda y la sexta semana del tratamiento.⁸
- **Dermatitis liquenoide:** caracterizada por pápulas violáceas, planas, con distribución en las extremidades, clínicamente indistinguible del liquen plano clásico. Puede acompañarse de prurito intenso y de evidencia histológica de dermatitis de interfase (Maul et al., 2023). *(Ver imagen 1)*
- **Prurito aislado:** ocurre sin lesiones visibles y constituye una de las toxicidades subjetivas más frecuentes. Puede anticipar la aparición de lesiones inflamatorias o bien ser la única manifestación.¹⁰
- **Erupciones psoriasiformes:** se manifiestan como placas eritematodescamativas bien delimitadas en áreas clásicas como codos, rodillas o cuero cabelludo. Pueden exacerbar psoriasis preexistente o inducir de novo una dermatosis psoriasiforme.⁶
- **Vitiligo:** máculas acrómicas, en especial en pacientes con melanoma, asociadas a mejor respuesta tumoral por la destrucción de melanocitos compartida con antígenos tumorales.¹¹
- **Enfermedades ampollasas:** como el pénfigoide ampolloso inducido por PD-1/PD-L1. Clínicamente, se observa la formación de ampollas tensas sobre una base eritematosa; el diagnóstico se confirma mediante inmunofluorescencia directa.⁹
- **Lupus cutáneo o dermatomiositis:** fotosensibilidad, lesiones en heliotropo, signo de Gottron o placas discoides pueden presentarse en forma de lupus inducido, especialmente con anti-PD-1.¹²
- **Eritrodermia:** eritema difuso con compromiso de >90% de la superficie corporal, generalmente secundario a exacerbaciones severas de formas previas no controladas.
- **Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (SJS/NET):** constituyen la forma más grave de cirAE. Se presentan con necrosis epidérmica extensa, ampollas, erosiones mucosas y riesgo vital. Son muy raras, pero requieren atención inmediata y suspensión del ICI.⁸

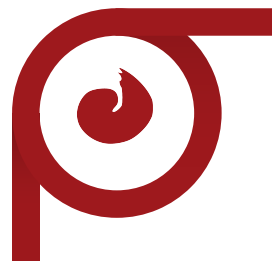
Tabla 1. Clasificación clínica y características de los cirAEs inducidos por inhibidores de puntos de control inmunológico

Tipo de manifestación	Frecuencia estimada	Características clínicas principales	Fármacos más asociados
Erupción maculopapular	20-30%	Máculas y pápulas eritematosas, confluentes, en el tronco y las extremidades	PD-1, PD-L1, CTLA-4
Dermatitis Liquenoide	10-20%	Pequeñas pápulas violáceas, planas y pruriginosas; patrón histológico de dermatitis de interfase	PD-1, PD-L1
Prurito aislado	10-15%	Picazón sin lesiones visibles; puede ser síntoma inicial de otros cuadros cutáneos	Todos
Vitiligo	10-20%	Máculas acrómicas simétricas; frecuentes en melanoma; posibles marcadores de respuesta	PD-1
Psoriasiforme	<10%	Placas eritematodescamativas en codos, cuero cabelludo y rodillas	PD-1, PD-L1
Ampollosas (p. ej. BP)	1-5%	Ampollas tensas sobre una base eritematosa; <i>hallazgos inmunopatológicos positivos</i>	PD-1, PD-L1
Lupus cutáneo/dermatomiositis	<1%	Fotosensibilidad, eritema malar, lesiones discoides o de heliotropo	PD-1 combinaciones
Eritrodermia	<1%	Eritema difuso en >90% de la superficie corporal, descamación y compromiso sistémico	PD-1, PD-L1
SJS/NET	Muy raro (<0.1%)	Necrosis epidérmica, ampollas, erosiones mucosas; potencialmente fatal	CTLA-4, combinaciones

Imagen 1.



Pequeñas pápulas eritematosas, intensamente pruriginosas, que inician a las 12 semanas del inicio de la inmunoterapia con CTLA-4. Se realiza biopsia con estudio a hematoxilina-eosina, que informa hallazgo compatible con reacción liquenoide.



Paraclínica

La evaluación complementaria es un componente esencial en el abordaje de los eventos adversos cutáneos inmunomediados. Su propósito es confirmar el diagnóstico, excluir diagnósticos diferenciales —como infecciones, reacciones farmacológicas no inmunológicas u otras dermatosis inflamatorias— y orientar el tratamiento más adecuado en función de la gravedad del cuadro clínico.

La elección de los estudios paraclínicos debe ser individualizada, considerando la morfología de la lesión, el contexto clínico general, la severidad del compromiso cutáneo y la respuesta al tratamiento inicial. Esta selección debe realizarse en conjunto con los equipos de dermatología y oncología, a fin de optimizar el abordaje terapéutico y evitar interrupciones innecesarias del tratamiento oncológico.

A continuación, se enumeran los estudios complementarios de mayor relevancia clínica:

- **Biopsia cutánea:** se considera el estudio de elección en casos de cirAEs de presentación moderada a severa, especialmente cuando la morfología no es típica o cuando hay dudas diagnósticas. Permite diferenciar entre dermatitis liquenoide, erupciones espongíóticas, vasculitis leucocitoclástica, pénfigo y pénfigoide, entre otros. También es útil para descartar enfermedades infecciosas o neoplásicas.⁸
- **Inmunofluorescencia directa (IFD):** indicada en la sospecha de enfermedades ampollosas, como el pénfigoide ampolloso o el pénfigo vulgar. Permite detectar depósitos de inmunoglobulinas y de complemento mediante patrones diagnósticos característicos.⁹
- **Laboratorio básico:** hemograma, hepatograma, función renal, electrolitos y PCR/velocidad de sedimentación globular. Estos parámetros permiten evaluar el compromiso sistémico, detectar infecciones concomitantes o vigilar los efectos adversos de tratamientos como los corticosteroides sistémicos.¹²
- **Serologías y autoanticuerpos:** útiles en casos de lupus cutáneo inducido (ANA, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-dsDNA), dermatomiositis (Mi-2, TIF1γ, NXP2) o para descartar una exacerbación de una enfermedad autoinmune preexistente.¹³
- **Perfil viral y estudios microbiológicos:** en casos con ulceraciones, lesiones pustulosas o costrosas se sugiere realizar PCR para virus herpes simple, varicela-zóster, cultivo bacteriano o micológico, especialmente en pacientes inmunosuprimidos.⁶
- **Ecografía cutánea o tomografía computada en casos seleccionados:** en pacientes con sospecha de paniculitis, nódulos subcutáneos dolorosos o infiltración profunda, puede ser útil la ecografía de partes blandas o la imagenología (Hung et al., 2022).



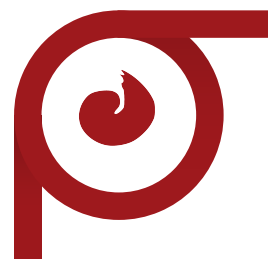
Seguimiento clínico

El seguimiento de las toxicidades cutáneas asociadas al uso de inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI) constituye un componente clave del manejo integral del paciente oncológico. La detección precoz, el monitoreo clínico sistemático y la evaluación interdisciplinaria permiten optimizar tanto el control de las manifestaciones dermatológicas como la continuidad del tratamiento inmunoterápico, reduciendo el riesgo de suspensiones innecesarias.

- **Evaluación dermatológica basal:** antes de iniciar la inmunoterapia, se recomienda documentar la presencia de dermatosis previas, como psoriasis, dermatitis atópica o vitiligo, ya que estas pueden exacerbarse con el tratamiento. También deben registrarse antecedentes de enfermedades autoinmunes.¹²
- **Monitoreo durante el tratamiento:** las reacciones cutáneas suelen presentarse en las primeras 6 a 8 semanas; por lo tanto, se sugiere realizar una evaluación cutánea en cada uno de los primeros ciclos de inmunoterapia. Posteriormente, el seguimiento puede espaciarse, aunque se recomienda mantener controles dermatológicos mensuales o bimensuales durante los primeros seis meses.⁸
- **Uso de escalas estandarizadas:** la gravedad de los efectos adversos debe clasificarse según los criterios de toxicidad del Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0), que permiten una descripción uniforme del grado de toxicidad cutánea (Quach et al., 2021). Esto facilita la toma de decisiones compartidas con oncología sobre la necesidad de suspender o continuar los ICI.
- **Fotografía clínica seriada:** Se recomienda la realización de fotografía clínica seriada como herramienta complementaria en el seguimiento de eventos adversos cutáneos, especialmente en casos de lesiones extensas, localizaciones de difícil acceso, afectación de la mucosa, eritrodermia, vitiligo progresivo o enfermedades ampollares. El registro fotográfico permite una evaluación objetiva de la progresión o mejoría clínica, facilita la toma de decisiones terapéuticas y constituye una documentación valiosa en contextos interdisciplinarios.¹³
- **Evaluación de respuesta terapéutica:** tras el inicio del tratamiento dermatológico (tópico o sistémico), el paciente debe ser reevaluado entre 7 y 14 días. En ausencia de mejoría clínica o ante progresión de la toxicidad, se debe considerar el ajuste terapéutico o la derivación a niveles de atención más especializados.¹²
- **Seguimiento posterior a la resolución:** incluso tras la resolución clínica de una toxicidad, se recomienda mantener controles regulares. Esto permite detectar recurrencias, planificar una eventual reintroducción del ICI y prevenir secuelas crónicas como hipopigmentación, cicatrices o disfunción mucosa.¹¹

- **Evaluación integral interdisciplinaria:** el seguimiento debe involucrar a dermatología, oncología, enfermería oncológica y, en casos complejos, a reumatología o a inmunología clínica. Un enfoque coordinado facilita la individualización del manejo y mejora la adherencia terapéutica del paciente.¹⁰

El seguimiento riguroso no solo permite mitigar los efectos adversos cutáneos, sino que también contribuye al éxito terapéutico global al posibilitar la continuidad de una inmunoterapia eficaz en pacientes que, de otro modo, podrían requerir su interrupción.



Manejo

El abordaje terapéutico de los efectos adversos cutáneos asociados a la inmunoterapia debe ser individualizado según el grado de severidad clínica, el tipo de presentación dermatológica y la respuesta tumoral al tratamiento. El objetivo principal es lograr el control sintomático sin comprometer la eficacia oncológica del tratamiento con ICI.⁸

En los casos leves, **grado 1**, generalmente se puede continuar con la inmunoterapia sin interrupciones. Se recomiendan medidas de soporte, como hidratación, fotoprotección, el uso de corticoides tópicos de baja a mediana potencia, antihistamínicos orales para controlar el prurito y la educación del paciente sobre signos de alarma.¹²

Para los eventos **grado 2**, que suelen implicar una mayor extensión corporal o sintomatología más molesta, se sugiere suspender transitoriamente el ICI y utilizar corticoides tópicos de alta potencia. En algunos casos puede ser necesario iniciar corticoides sistémicos en dosis bajas (0.5 mg/kg/día de prednisona) si la respuesta al tratamiento tópico no es adecuada. La evaluación clínica debe realizarse a los 7 días para considerar la reintroducción del ICI en caso de mejoría.⁶

En toxicidades **grado 3**, donde hay compromiso significativo de la superficie corporal (>30%), ampollas, ulceraciones o afectación de la mucosa, se requiere la suspensión inmediata del ICI y el inicio de prednisona a dosis de 1 mg/kg/día. La hospitalización puede ser necesaria, especialmente si existe riesgo de deshidratación, sobreinfección o deterioro del estado general. En estos pacientes, además de la terapia corticosteroidea, puede considerarse el uso de inmunosupresores, como metotrexato, micofenolato mofetilo, o incluso agentes biológicos en casos resistentes.¹⁴

En cuadros **grado 4**, como eritrodermia extensa, síndromes de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (NET), requiere hospitalización en unidades especializadas en cuidados dermatológicos intensivos o manejo de grandes quemados. La inmunoterapia debe suspenderse de forma definitiva y se indica un manejo agresivo con inmunosupresores como ciclosporina, inmunoglobulinas intravenosas (IVIG), rituximab o terapias biológicas específicas, según el caso.^{9,13}

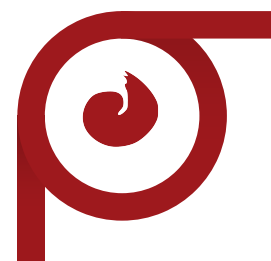
Además del tratamiento farmacológico, es fundamental implementar medidas de apoyo, como el control del dolor, el cuidado de la barrera cutánea, la nutrición adecuada y el soporte psicológico. El seguimiento estrecho por parte de dermatología y la coordinación con oncología son esenciales para evaluar la posibilidad de reiniciar el ICI cuando sea seguro hacerlo.¹¹

Finalmente, es importante señalar que en algunos contextos clínicos, el desarrollo de ciertas toxicidades cutáneas, como el vitiligo en pacientes con melanoma, ha sido asociado a una mejor respuesta tumoral y a una mayor supervivencia global, lo que refuerza la importancia de un manejo proactivo sin suspender prematuramente el tratamiento inmunológico.¹⁰

Tabla 2. Estrategias terapéuticas para el manejo de toxicidades cutáneas inducidas por inhibidores de puntos de control

Grado (CTCAE)	Manifestaciones clínicas	Manejo recomendado	Consideraciones adicionales
Grado 1	Eritema leve, prurito, sin impacto funcional	Continuar ICI. Corticoides tópicos de baja a mediana potencia. Antihistamínicos orales si hay prurito	Educación del paciente, hidratación, seguimiento cercano.
Grado 2	Lesiones más extensas, prurito moderado, compromiso de <30% de la superficie corporal	Suspensión temporal del ICI. Corticoides tópicos potentes. Considerar prednisona v.o. (0.5 mg/kg/día) si es sintomático	Reevaluar en 7 días. Posible reintroducción del ICI si mejoría clínica.
Grado 3	Lesiones severas, ampollas, erosiones, compromiso de mucosas o >30% de la superficie	Suspender ICI. Corticoides sistémicos (prednisona 1 mg/kg/día). Hospitalización si es necesario	Consulta dermatológica urgente. Considerar inmunosupresores (micofenolato mofetilo, metotrexato).
Grado 4	Eritrodermia extensa, SJS/NET, riesgo vital	Suspensión definitiva del ICI. Manejo hospitalario en unidad especializada. Inmunoglobulina IV, ciclosporina, etc.	Manejo multidisciplinario. Contraindicación futura para ICI salvo excepción justificada.

Esta tabla permite guiar la conducta clínica según la gravedad de la presentación cutánea, priorizando tanto el control dermatológico como la posibilidad de mantener la terapia inmunológica en los casos en que sea seguro hacerlo. ^{8,12,14}

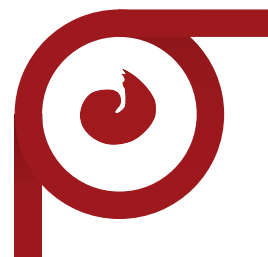


Recomendaciones prácticas

Las siguientes recomendaciones buscan facilitar un enfoque preventivo y coordinado en el manejo de los efectos adversos cutáneos asociados a inmunoterapia, priorizando la educación del paciente, la vigilancia activa y el trabajo interdisciplinario.

- **Educación del paciente:** Desde la consulta inicial, se debe informar al paciente sobre los posibles efectos secundarios cutáneos, su frecuencia y cómo reconocerlos de forma precoz. Es fundamental instruir sobre signos de alarma como prurito persistente, eritema, ampollas, lesiones con costras o dolorosas, y cambios pigmentarios. Esta información mejora la adherencia al tratamiento y permite una consulta oportuna.^{11, 12}
- **Fotoprotección y cuidado de la barrera cutánea:** Recomendar el uso diario de protector solar de amplio espectro, emolientes no irritantes y evitar productos potencialmente sensibilizantes. Esto es especialmente importante en pacientes con dermatosis liquenoides o lupus-like y en aquellos con historial de fotosensibilidad.¹³
- **Seguimiento interdisciplinario:** Mantener una comunicación fluida entre oncología, dermatología, enfermería oncológica y otras especialidades involucradas, como la reumatología. El abordaje conjunto permite ajustar el tratamiento inmunosupresor sin comprometer la eficacia oncológica.¹⁰
- **Reintroducción segura del ICI:** En casos de toxicidad grado 2 o 3 resuelta, se puede considerar la reintroducción del ICI con vigilancia estrecha. Se debe discutir con el paciente y valorar el contexto oncológico, la gravedad del evento previo y la disponibilidad de alternativas terapéuticas. En algunos casos se ha implementado profilaxis con dosis bajas de corticoides o tratamiento preventivo con biológicos como dupilumab.¹⁴
- **Registro fotográfico sistemático:** documentar, mediante fotografías clínicas, las lesiones desde su aparición y en los controles sucesivos. Este registro permite evaluar la respuesta al tratamiento, detectar recaídas y sirve como herramienta educativa para el paciente y el equipo tratante.⁶
- **Manejo psicosocial y calidad de vida:** Las lesiones cutáneas visibles pueden tener un impacto emocional y social significativo. Ofrecer apoyo psicológico, acceso a grupos de apoyo y estrategias de afrontamiento puede ser clave para mejorar la experiencia del paciente durante el tratamiento inmunoterápico.⁶

Implementar estas recomendaciones prácticas permite un abordaje integral que reduce las complicaciones dermatológicas, mejora la calidad de vida del paciente y favorece la continuidad de los tratamientos inmunológicos potencialmente curativos.



Conclusiones

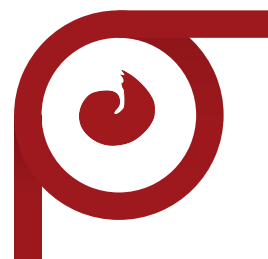
Los efectos adversos cutáneos asociados a la inmunoterapia oncológica representan un desafío clínico creciente en la práctica médica actual. A medida que los inhibidores de puntos de control inmunológico se consolidan como pilares terapéuticos en múltiples tipos de cáncer, el reconocimiento, el diagnóstico y el manejo adecuado de las toxicidades cutáneas cobran una importancia central.

La diversidad de manifestaciones clínicas, que va desde lesiones eritematosas leves hasta cuadros potencialmente letales como el síndrome de Stevens-Johnson, requiere que los profesionales de la salud estén capacitados para actuar con rapidez y precisión. La implementación de protocolos estructurados de evaluación, paraclínica y tratamiento permite no solo reducir la morbilidad asociada, sino también mantener el tratamiento inmunoterápico en curso en aquellos pacientes que más podrían beneficiarse (Geisler et al., 2020; Apalla et al., 2021).

Las estrategias terapéuticas deben adaptarse al grado de toxicidad y considerar no solo medidas farmacológicas, sino también intervenciones educativas, apoyo emocional y vigilancia a largo plazo. La coordinación interdisciplinaria entre oncología, dermatología, enfermería y otras especialidades es esencial para ofrecer una atención integral, especialmente en contextos de toxicidad moderada a severa (L'Orphelin et al., 2023; Zhang et al., 2023).

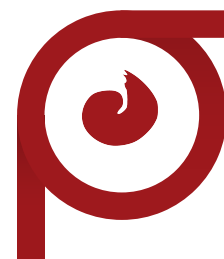
Asimismo, algunas manifestaciones, como el vitiligo o las erupciones liquenoides, pueden estar asociadas a una mayor eficacia terapéutica y a un mejor pronóstico, por lo cual su aparición no siempre implica la suspensión del tratamiento, sino una oportunidad para equilibrar riesgos y beneficios (Zhang et al., 2023).

En resumen, el conocimiento actualizado, la detección precoz, el manejo proactivo y la colaboración entre equipos son claves para abordar de manera efectiva los efectos adversos cutáneos de la inmunoterapia. Esto no solo optimiza la calidad de vida del paciente, sino que también puede contribuir al éxito terapéutico global en el tratamiento del cáncer con agentes inmunomoduladores.



Bibliografía

1. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2015;378(2):158-168.
2. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(2):83-96.
3. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-2028.
4. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5:95.
5. Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Cancer Treat Rev*. 2019;76:10-20.
6. Quach HT, Johnson DB, LeBoeuf NR, Zwerner JP, Dewan AK. Cutaneous adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(5):53.
7. Wongvibulsin S, Pahalyants V, Kalinich M, et al. Epidemiology and risk factors for the development of cutaneous toxicities in patients treated with immune-checkpoint inhibitors: A United States population-level analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(3):563-572.
8. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1255-1268.
9. Ellis SR, Vierra AT, Millsop JW, Lacouture ME. Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: A review of histopathologic features. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(4):1130-1143.
10. Zhang S, Tang K, Wan G, et al. Cutaneous immune-related adverse events are associated with longer overall survival in advanced cancer patients on immune checkpoint inhibitors: A multi-institutional cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(5):1024-1032.
11. L'Orphelin JM, Dousset L, Dupin N, et al. Cutaneous manifestations induced by checkpoint inhibitors in 120 melanoma patients: a real-life study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(9):1606-1615.
12. Apalla Z, Mavropoulou S, Lefaki I, et al. European recommendations for the management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic toxicities. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(3):615-624.
13. Maul JT, Anzengruber F, Zinkernagel MS, et al. Cutaneous lichenoid drug eruptions: A narrative review evaluating demographics, clinical features, and histology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(5):965-975.
14. Greenberg ABW, Valido K, Vesely M, Leventhal JS. The treatment of cutaneous immune-related adverse events from immune checkpoint inhibitors with biologic therapy: A single-institution retrospective study at a tertiary care cancer center. *J Am Acad Dermatol*. 2025; In Press



CAPÍTULO

5

NEFROTOXICIDAD

Dr. Agustín Noboa¹

1- Ex Asistente de la Unidad Académica de Nefrología y Nefrólogo del Centro de Enfermedad renal avanzada Udelar.

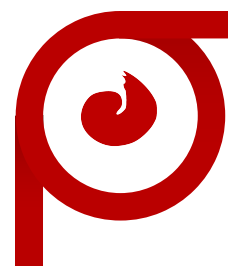
Resumen | Abstract

El uso de inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) en oncología ha mejorado la sobrevida en un grupo de pacientes, pero puede asociarse con efectos adversos inmunomediados, entre ellos complicaciones renales potencialmente graves. La manifestación más frecuente es la nefritis túbulointersticial aguda (NIA), aunque también pueden observarse necrosis tubular aguda y afectación glomerular. La incidencia de injuria renal aguda (IRA) varía entre 1% y 5%, siendo más frecuente en terapias combinadas o con el uso concomitante de determinados fármacos. El diagnóstico requiere excluir otras causas de injuria renal aguda (IRA), pudiendo requerir de una biopsia renal. Ante deterioro de la función renal o hallazgos urinarios patológicos, se recomienda una consulta nefrológica precoz. La sospecha de NIA se beneficia de la intervención diagnóstica y terapéutica temprana.

La reintroducción del ICI debe evaluarse de forma individual por un equipo multidisciplinario, con el objetivo de que el paciente reciba el mejor tratamiento oncológico.

Treatment with immune checkpoint inhibitors (ICI) in oncology has improved patient survival but can lead to immune-related adverse events, including renal complications. The most frequent presentation is acute interstitial nephritis (AIN), although acute tubular necrosis and glomerular involvement may also occur. The incidence of ICI-related acute kidney injury (AKI) ranges from 1% to 5%, increasing with combination therapies or the concurrent use of nephrotoxic drugs, proton pump inhibitors, and certain antibiotics. Diagnosis requires a high index of suspicion, exclusion of alternative causes, and it may require confirmation through kidney biopsy. In cases of AKI or abnormal urinary findings, early referral to nephrology is strongly recommended. If AIN is suspected, ICI should be discontinued.

Reintroduction of ICI should be assessed by a multidisciplinary team, ideally once baseline renal function has been restored. With appropriate management, it is possible to maintain oncologic treatment options without compromising renal function.



Introducción

La incorporación de los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI, por su acrónimo en inglés) para el tratamiento de algunas neoplasias se vio acompañada de la aparición de efectos adversos, asociados o no a la liberación de la respuesta inmune, que pueden presentarse tanto al inicio de la terapia como en su evolución.

La célula tumoral es capaz de inhibir ciertos puntos de las células T, lo que impide la respuesta inmune frente a los neoantígenos de la célula tumoral. Los ICI liberan esta inhibición, generando una respuesta inmune que permite destruir la célula tumoral, pero que, a su vez, puede dar lugar a fenómenos de autoinmunidad en el individuo.

Entre los efectos adversos inmunorrelacionados (irAEs) asociados al uso de ICI, pueden presentarse diversas complicaciones renales, potencialmente graves, que en algunos casos obligan a suspender el tratamiento o a implementar estrategias específicas que permitan continuar el tratamiento de forma segura. Dentro de las complicaciones renales, la presentación más frecuente es la nefritis túbulo-intersticial aguda inmunoalérgica (NIA). También puede presentarse como necrosis tubular aguda o como compromiso glomerular, con proteinuria y sedimento urinario activo.

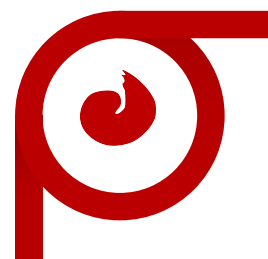
A continuación se describen las estrategias diagnósticas, preventivas y terapéuticas ante la sospecha de una complicación renal asociada al tratamiento con ICI. El objetivo principal desde el punto de vista nefrológico es preservar la función renal, de modo que el paciente pueda continuar recibiendo el mejor tratamiento oncológico disponible. La conservación de la función renal resulta fundamental, ya que se asocia directamente con una mejor sobrevida global.

Si bien existen reportes de casos nacionales publicados, no existe un registro nacional de la incidencia de las complicaciones renales asociadas a los ICI. ¹

La incidencia de las complicaciones inmunomediadas de los ICI varía entre el 60% y el 85% de los pacientes en las diferentes series, incluyendo complicaciones dermatológicas y gastroenterológicas, entre otras. ²

En la serie publicada por Seethapaty et al en 2019, de 1016 pacientes que recibieron ICI el 17% presentó una injuria renal aguda (IRA) en la evolución, de ellas, el 8 % fue una IRA sostenida por más de 3 días. Consiguieron atribuir la IRA al efecto de los ICI únicamente en el 3% de los casos. La asociación con inhibidores de bomba de protones (IBP) (p. ej., omeprazol) aumenta el riesgo de IRA asociada a los ICI en 2,85 veces, con un intervalo de confianza de 1,34 a 6,08. ³ Cuando los ICI se reciben en monoterapia, la incidencia de IRA es del 1 al 3%, y puede llegar hasta el 5% en aquellos que reciben terapia dual. ^{3,4,5}

Con respecto a la clase de ICI utilizados, los más comunes fueron anti-PD-1; el 69% recibía nivolumab o pembrolizumab, el 24% recibía un CTLA-4 (ipilimumab) y el 3% recibía terapia combinada.³ Otros trabajos han mostrado un aumento de la IRA cuando los fármacos se combinan con AINES e IPP.



Diagnóstico

Frente al diagnóstico de IRA, se deben evaluar otras causas probables que determinen la disminución del filtrado glomerular (FG), como la hipovolemia, otros tóxicos renales y la obstrucción de la vía urinaria, especialmente en hombres mayores de 50 años.

El diagnóstico definitivo de NIA requiere una punción biópsica renal (PBR) para estudio histológico. Dicha maniobra no está exenta de complicaciones, por lo que no se practica en todos los casos y debe realizarse un balance adecuado del riesgo/beneficio.

Se debe establecer siempre la función renal basal, conociendo la creatininemia y el filtrado glomerular estimado por CKD-EPI previo al inicio de los ICI: Es de suma importancia establecer el FG basal en los pacientes oncológicos.

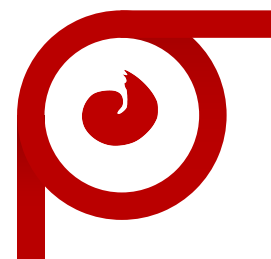
La creatinina se produce diariamente a partir del metabolismo de las proteínas musculares y, en menor medida, de las proteínas ingeridas en la dieta. Su concentración plasmática depende de la tasa de producción y de la cantidad de sangre filtrada por los riñones por unidad de tiempo, lo que la elimina. En menor medida, también influye la secreción tubular de creatinina. En individuos con desnutrición proteica o baja ingesta de proteínas, la creatininemia puede sobreestimar la función renal, por lo cual aumentos de la misma, aun en el rango normal, pueden indicar un compromiso renal asociado al uso de ICI.

La creatininemia es un marcador poco fiable del FG en este grupo de pacientes. En los pacientes oncológicos, su interpretación debe realizarse con precaución, considerando los múltiples factores que pueden modificar los niveles séricos de creatinina sin reflejar necesariamente una alteración real del FG:

- FG no estable
- Embarazo
- Menores de 18 años
- Variaciones importantes del peso corporal y/o de la masa muscular
- Dietas especiales (restricción proteica, por ejemplo)
- Enfermedad hepática avanzada
- Hipotiroidismo (que puede aumentar la creatininemia per se)
- Terapias de sustitución renal
- Malnutrición asociada a neoplasias o a la institucionalización

Existen otros marcadores de FG, como la cystatina C, cuya determinación ha sido propuesta por diversos autores por reflejar con mayor precisión la función renal, especialmente cuando se utiliza en combinación con la creatininemia. No obstante, la medición exacta del FG requiere el empleo de marcadores exógenos administrados por vía intravenosa, como la inulina, el iohexol o el iotalamato, métodos que, aunque más precisos, resultan poco prácticos para el uso rutinario.

En Uruguay la mayoría de los laboratorios informan la creatininemia con rangos de referencia que tienen las limitaciones recién mencionadas, y el filtrado glomerular estimado, tomando en cuenta edad y sexo con la fórmula de regresión de CKD-EPI.⁶



Paraclínica complementaria recomendada en los pacientes previo al inicio de tratamiento oncológico

La importancia de determinar niveles basales previo al tratamiento nos obligan a solicitar:

- Examen de orina simple
- Orina con índice proteinuria/creatininuria y albuminuria/proteinuria

Estos exámenes son muy útiles para la valoración inicial y para la evolución.

Factores de riesgo para toxicidad renal por ICI:

Se han descrito factores que aumentan el riesgo de toxicidad renal.

- Enfermedad renal crónica (ERC) previa.⁷
- Otra complicación inmunomediada concomitante.^{8,9}
- Combinación de anti-CTLA-4 y anti-PD-1, o de agentes anti-PD-L1.^{7,10}
- Episodio de NIA previa con antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), IBP u otros fármacos.
- Uso concomitante de fármacos que puedan producir NIA (AINES, IBP, antibióticos como trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas, etc.).^{3,7,9,11}

Las alteraciones renales vinculadas a los ICI suelen presentarse alrededor de la semana 14 y 16 del inicio del tratamiento, pudiendo variar desde la semana 1 o hasta un año después de iniciados.^{9,10} Debe sospecharse NIA ante el deterioro del filtrado glomerular con o sin alteraciones en el examen de orina. Un 57% de los casos agregan compromiso cutáneo o gastrointestinal.^{8,9}

EL diagnóstico o sospecha diagnóstica se realiza una vez descartadas otras causas de IRA, pudiendo presentar a nivel paraclínico hematuria y/o piuria (40, 60%), índice de proteinuria/creatininuria mayor o igual a 0,3 g/g (60%), eosinofilia en sangre (60%), piuria estéril y acidosis metabólica.⁹ La ausencia de estos factores no descarta el diagnóstico de NIA por IPCI.

Paraclínica adicional a solicitar:

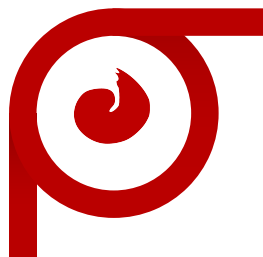
Dada la dificultad diagnóstica en situaciones en las que la biopsia renal (PBR) está contraindicada o los riesgos asociados resultan elevados, puede optarse por iniciar el tratamiento sin confirmación histológica. En estos casos, existen estudios paraclínicos complementarios que pueden respaldar el diagnóstico presuntivo, aunque algunos de ellos no se emplean de forma rutinaria en la práctica clínica.

Biomarcadores:

- Proteína C reactiva
- Retinol binding protein urinaria/creatininuria
- Receptor soluble de IL2

Imagen:

- PET: aumento de captación cortical F18-fluorodeoxyglucose (FDG).^{12,13}



Manejo y recomendaciones:

La valoración frente al descenso del FG (ascensos de creatininemia mayores a 0,3 mg/dl), elementos de lesión urinarios (proteinuria, microhematuria y/o cilindros patológicos) debe ser realizada en conjunto con el nefrólogo, destacando que la interconsulta precoz tiene implicancias diagnósticas, terapéuticas y pronósticas.

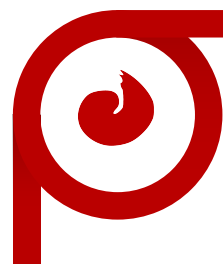
El diagnóstico de NIA es de sospecha clínica y paraclínica, pero se requiere de punción biopsica renal (PBR) para confirmación histológica. Se debe tomar en cuenta la necesidad diagnóstica con certeza frente al tratamiento empírico. Cuando la PBR es razonable y no presenta contraindicaciones, debe considerarse, ya que el tratamiento implica corticoides durante períodos prolongados y permite evaluar la reintroducción del ICI.

Recomendaciones:

- Paraclínica recomendada previo al tratamiento
- Suspensión de drogas asociadas a NIA previo al inicio de IPCI (AINEs, IBP y TMP-SMX)
- Consulta precoz con Nefrología frente aumento de creatinemia
- IRA KDIGO II cesación inmediata de ICI
- Inicio precoz de corticoides (72 hs desde instalada la NIA)
- Definir tipo, dosis y duración de corticoides en conjunto con Nefrología
- Metilprednisolona 0,25-1 gr/día por 3 días continuado de corticoides vía oral
- Prednisona 0,8 mg/kg /día máximo 60mg
- Duración de corticoides de 6 a 10 semanas
- Considerar el tapering rápido en 4 semanas en situaciones especiales
- Terapias alternativas en resistencia o contraindicación a corticoides (Infliximab)

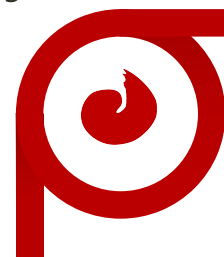
Rechallenge (reintroducción del fármaco)

Frente a la reintroducción del fármaco, se recomienda su valoración en equipo multidisciplinario, idealmente con el paciente habiendo retornado a su creatininemia basal. En dicho equipo multidisciplinario se discutirá si se realizará en conjunto con glucocorticoides concomitantes. En caso de haber presentado la complicación en biterapia de ICI, se recomienda reintroducir un único fármaco, considerando las necesidades terapéuticas, sabiendo que la recurrencia de la complicación es variable. Existen estudios con un 23% de reincidencia de NIA vinculada al rechallenge.¹⁰



Bibliografía

1. Silvariño R, Guerrina M, San Román S, Baccino C, Coitiño R, Noboa Ó. Lesión renal por cisplatino, pemetrexed y pembrolizumab: un modelo de daño tubular. Nefrología. 2022;14(01):75-79. <https://www.revistanefrologia.com/es-lesion-renal-por-cisplatino-pemetrexed-articulo-X1888970022034370>
2. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34. doi:10.1056/nejmoa1504030
3. Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, et al. The incidence, causes, and risk factors of acute kidney injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(12):1692-1700. doi:10.2215/CJN.00990119
4. Manohar S, Kompotiatis P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Herrmann J, Herrmann SM. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(1):108-117. doi:10.1093/ndt/gfy105
5. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. 2016;90(3):638-647. doi:10.1016/j.kint.2016.04.008
6. Kitchlu A, Silva VTCE, Anand S, et al. Assessment of GFR in Patients with Cancer: A Statement from the American Society of Onco-Nephrology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024;19(8):1061-1072. doi:10.2215/CJN.0000000000000508
7. Gupta S, Cortazar FB, Riella L V., Leaf DE. Immune Checkpoint Inhibitor Nephrotoxicity: Update 2020. *Kidney360*. 2020;1(2):130-140. doi:10.34067/KID.0000852019
8. Meraz-Muñoz A, Amir E, Ng P, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: Incidence, risk factors and outcomes. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):1-9. doi:10.1136/jitc-2019-000467
9. Gupta S, Short SAP, Sise ME, et al. Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2021;9(10):1-12. doi:10.1136/jitc-2021-003467
10. Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, et al. Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI: A multicenter study. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(2):435-446. doi:10.1681/ASN.2019070676
11. Mohan A, Krisanapan P, Tangpanithandee S, et al. Association of Proton Pump Inhibitor Use and Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis and a Review of Related Outcomes. *Am J Nephrol*. 2024;55(4):439-449. doi:10.1159/000538274
12. Manohar S, Albright RC. Interstitial nephritis in immune checkpoint inhibitor therapy. *Kidney Int*. 2019;96(1):252. doi:10.1016/j.kint.2018.11.009
13. Qualls D, Seethapathy H, Bates H, et al. Positron emission tomography as an adjuvant diagnostic test in the evaluation of checkpoint inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):1-7. doi:10.1186/s40425-019-0820-9



CAPÍTULO 6

NEUMONITIS

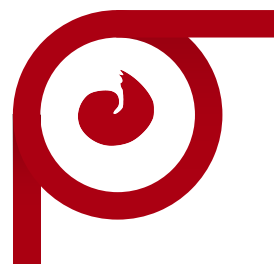
María Florencia Artola¹,
Mariana Ksiazienicki²,
Ana Musetti³.

1-Asistente Unidad Académica de Neumología Udelar
2-Prof. Adj Unidad Académica de Neumología Udelar
3-Prof Agda Unidad Académica de Neumología Udelar

Resumen | Abstract

Los inhibidores del control inmunitario son terapias muy eficaces en el tratamiento del cáncer. Es fundamental que los pacientes y el equipo sanitario estén informados sobre los posibles efectos adversos respiratorios, en particular la neumonitis, para permitir una detección temprana y un manejo oportuno y adecuado.

Immune checkpoint inhibitors are highly effective therapies in the treatment of cancer. It is essential that patients and healthcare providers are informed about potential respiratory adverse effects, particularly pneumonitis, to enable early detection and timely, appropriate management.

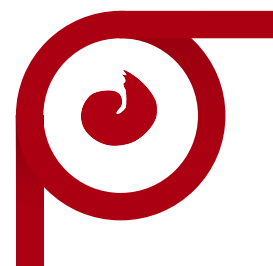


Introducción:

Los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI) constituyen una piedra angular en el tratamiento de varios tipos de cáncer, ya que aprovechan el potencial del sistema inmunitario para tratar neoplasias malignas. Sin embargo, el propio mecanismo de acción de los mismos determina una modificación en las vías inmunitarias, todo lo cual puede conducir a eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario que afectan distintos órganos y sistemas. La gravedad y las manifestaciones específicas de estas patologías pueden variar significativamente entre pacientes, dependiendo del tipo de inmunoterapia, del cáncer subyacente y del estado inmunológico de cada paciente.

La neumonitis, caracterizada por la inflamación del tejido pulmonar, tiene relevancia por su morbilidad y mortalidad si no se reconoce y se trata rápidamente. Su incidencia en los ensayos clínicos de inhibidores de PD-1/PD-L1 es de aproximadamente el 5%, mientras que en la combinación de inhibidores de PD-1/PD-L1 y CTLA-4 puede aumentar a aproximadamente el 10%.

Las tasas en la práctica clínica real pueden ser superiores, oscilando entre el 10% y el 20%, especialmente en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, donde la incidencia puede ser del 7-19%. También se ve incrementado en casos de pacientes con antecedente de radioterapia a nivel torácico.



Definición

Los ICI pueden causar diversos efectos adversos pulmonares, siendo la **neumonitis** la complicación respiratoria más frecuente y grave.

El mecanismo fisiopatológico exacto no está del todo claro. Se cree que la neumonitis se debe a una disregulación del sistema inmunitario, que incluye:

- Aumento de la actividad de las células T frente a antígenos compartidos entre el tumor y los tejidos normales.
- Niveles elevados de autoanticuerpos preexistentes.
- Aumento de citocinas inflamatorias.

Los **síntomas clínicos** más frecuentes son: disnea, tos, hipoxemia (en los casos avanzados o severos), dolor torácico, así como síntomas constitucionales inespecíficos como fatiga, malestar general, fiebre.

Es importante destacar que la aparición de los síntomas asociados puede variar considerablemente, manifestándose desde semanas hasta varios meses después de iniciado el tratamiento con ICI. La sospecha clínica debe ser alta en todo paciente bajo esta terapia que presente nuevos síntomas respiratorios o un empeoramiento de los existentes, especialmente cuando no se identifican otras causas plausibles.

La monitorización estrecha y precoz de los síntomas respiratorios es fundamental para reducir el riesgo de progresión y minimizar la morbilidad asociada a este evento adverso. En promedio, el tiempo de aparición se sitúa entre los 2 y 3 meses tras el inicio del tratamiento, aunque puede presentarse en un rango temporal más amplio. El diagnóstico requiere un elevado índice de sospecha clínica y la exclusión cuidadosa de otras etiologías.

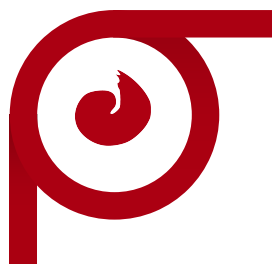
Factores de Riesgo:

- Tipo de ICI: Los anti-PD-1/PD-L1 tienen un riesgo más alto que los anti-CTLA-4 y las combinaciones aumentan la incidencia y severidad.
- Tipo de cáncer: El riesgo es mayor en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- Radioterapia torácica previa o concurrente: puede potenciar la toxicidad pulmonar.
- Enfermedad pulmonar preexistente: como la enfermedad pulmonar intersticial o la EPOC.
- Sexo masculino y tabaquismo.

Otras Toxicidades Respiratorias:

Además de la neumonitis, los ICI pueden estar asociados con:

- **Granulomatosis tipo sarcoide:** desarrollo de granulomas no caseificantes en los pulmones u otros órganos.
- **Derrame pleural:** acumulación de líquido en el espacio entre los pulmones y la pared torácica.
- **Exacerbación de enfermedades pulmonares preexistentes:** por ejemplo, EPOC.
- **Enfermedad pulmonar intersticial (EPI):** aunque la neumonitis es una forma de EPI, también pueden observarse otros patrones.



Paraclínica

Se requiere una evaluación integral que abarque los hallazgos clínicos, imagenológicos y de laboratorio. Partimos de una alta sospecha en pacientes con síntomas pulmonares, sabiendo que igualmente hay que realizar seguimiento evolutivo clínico y paraclínico de los pacientes.

Los hallazgos imagenológicos en la tomografía computarizada de tórax de alta resolución (TCAR) constituyen la piedra angular para el diagnóstico y el seguimiento. Sin embargo, son inespecíficos y pueden variar ampliamente, incluyendo opacidades irregulares o difusas, consolidaciones e infiltrados intersticiales, habitualmente bilaterales y con compromiso de múltiples lóbulos pulmonares. Estos hallazgos, por sí solos, no son suficientes para confirmar ni descartar de manera definitiva el diagnóstico de neumonitis.

La neumonitis secundaria al tratamiento con ICI se presenta en cuatro patrones distintos:

- Neumonía organizada (NO).
- Neumonía intersticial no específica (NINE).
- Neumonitis por hipersensibilidad (NH).
- Daño alveolar difuso (DAD).

Principales patrones de TC de neumonitis relacionada con ICI.

Patrón de TC	Patrón	Características	Histopatología
neumonía organizada	Consolidación con distribución peribronquial y subpleural, que a menudo migra con el tiempo.	GGOs con áreas de consolidación y broncogramas aéreos	Tapones de tejido de granulación dentro de los espacios aéreos
Neumonía intersticial inespecífica	Bilateral, simétrico, periférico y de predominio basal	GGO con opacidades reticulares o lineales, bronquiectasias por tracción y panalización	Inflamación intersticial uniforme y fibrosis
Neumonitis por hipersensibilidad	Nódulos centrolobulillares con patrón en vidrio esmerilado o reticular, a menudo con predominio del lóbulo superior	Nódulos centrilobulares, GGO, atenuación en mosaico y atrapamiento de aire	Inflamación peribronquiolar y formación de granulomas
Daño alveolar difuso	GGO difusos y consolidaciones con distribución bilateral y simétrica	Afectación difusa de ambos pulmones, a menudo asociada con compromiso respiratorio grave.	Daño alveolar con formación de membrana hialina

[i] GGOs, opacidades en vidrio esmerilado; ICI, inhibidor de puntos de control inmunitario.

En el diagnóstico de la neumonitis es fundamental descartar otras etiologías, como infecciones respiratorias o progresión tumoral. La Sociedad Europea de Oncología Médica y la Sociedad Americana de Oncología Clínica recomiendan la broncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) y, en algunos casos, la biopsia pulmonar transbronquial para obtener muestras destinadas a análisis complementarios. El LBA debe incluir el recuento celular diferencial y cultivos microbiológicos. La evidencia de un infiltrado linfocitario elevado es compatible con neumonitis inmunomediada, lo que contribuye a descartar diagnósticos alternativos y a orientar las decisiones terapéuticas.

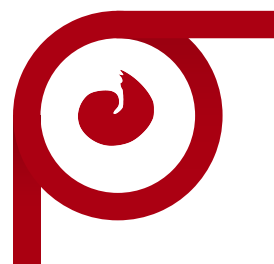
La biopsia transbronquial puede utilizarse en situaciones de incertidumbre diagnóstica o en casos de enfermedad grave para obtener muestras histológicas. Las técnicas utilizadas pueden variar según la experiencia del equipo y de los recursos disponibles en cada centro, ya sea biopsia transbronquial por fibrobroncoscopia (fórceps o criobiopsia) hasta la biopsia pulmonar quirúrgica asistida por videotoracoscope. Estas herramientas permiten profundizar en el diagnóstico diferencial, especialmente cuando se requiere distinguir entre neumonitis inmunomediada y progresión tumoral.

Las pruebas de función pulmonar son herramientas útiles para el seguimiento evolutivo del paciente. Habitualmente se realizan espirometría y la medición de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO). En general, pueden observarse dos patrones principales: restrictivo y obstructivo, ambos indicativos de compromiso pulmonar. No obstante, los hallazgos suelen ser inespecíficos y deben interpretarse siempre en conjunto con la evaluación clínica y los estudios imagenológicos.

Distinguir entre la neumonitis relacionada con ICI y la progresión de la enfermedad en el cáncer de pulmón requiere una evaluación integral que combine múltiples criterios, incluidas las variaciones en la tasa de crecimiento del tumor y la cinética de dicha progresión. En la mayoría de los casos, se trata de un diagnóstico de exclusión, que demanda descartar de manera sistemática otras etiologías, como infecciones respiratorias o neumonitis inducida por radioterapia.

Dadas las similitudes clínicas e imagenológicas entre estas entidades, una evaluación exhaustiva es esencial para establecer un diagnóstico diferencial preciso. En primer lugar, el contexto clínico es crucial, ya que el inicio reciente o el tratamiento en curso con ICI incrementa la sospecha de neumonitis. Al mismo tiempo, un historial de cáncer de pulmón o evidencia de progresión de la enfermedad sugiere un avance del tumor.

En segundo lugar, la relación temporal ofrece información valiosa, ya que la neumonitis asociada a ICI generalmente se manifiesta semanas o meses después del inicio de la terapia, en contraste con la progresión tumoral, que suele presentar un curso temporal más gradual. La sintomatología, que incluye síntomas respiratorios y constitucionales, ofrece información adicional, al igual que la respuesta al tratamiento: la mejoría clínica tras el uso de corticosteroides respalda el diagnóstico de neumonitis, mientras que la ausencia de respuesta puede indicar progresión de la enfermedad. Por último, los hallazgos imagenológicos, principalmente la TCAR, pueden ofrecer información adicional. La presencia de opacidades difusas, infiltrados en vidrio esmerilado o nódulos linfáticos reactivos orienta hacia neumonitis inmunomediada, en tanto que los nódulos de contornos definidos y crecimiento progresivo son más sugestivos de diseminación tumoral.



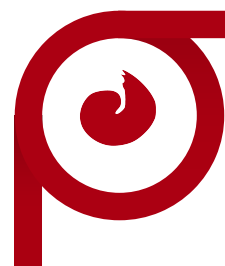
Manejo

En la actualidad, no existen recomendaciones validadas para el tratamiento de la neumonitis asociada a ICI; el manejo del paciente se basa en la experiencia clínica y en un enfoque multidisciplinario. El consenso de expertos de ASCO desarrolló guías de práctica clínica de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos según su gravedad:

Grado 1 (asintomático)	Generalmente se maneja suspendiendo el ICI y con monitoreo estricto.
Grado 2 (sintomático)	Se considera suspender el ICI e iniciar corticosteroides (por ejemplo, metilprednisolona 1 mg/kg/día). Los esteroides deben reducirse gradualmente.
Grado 3 y 4 (graves y potencialmente mortales)	Justifican la suspensión permanente del ICI y la administración urgente de corticosteroides a dosis altas (2-4 mg/kg/día de metilprednisolona). Si no hay mejoría en 48 horas, pueden considerarse otros inmunosupresores, como infliximab, micofenolato mofetilo o ciclofosfamida. La interrupción permanente del ICI suele recomendarse.

La detección temprana y el manejo adecuado son esenciales para minimizar la morbilidad y la mortalidad asociadas a estas complicaciones pulmonares.

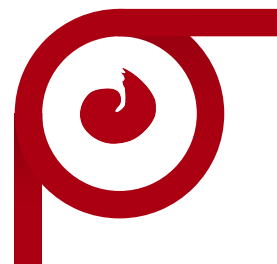
El manejo de la neumonitis asociada a ICI requiere un enfoque personalizado que equilibre la inmunosupresión con la eficacia oncológica. Los algoritmos de tratamiento implican el cese inmediato de los ICI y el inicio de corticosteroides, típicamente prednisona o metilprednisolona, a una dosis de 1-2 mg/kg/día. La monitorización estrecha de la respuesta clínica e imagenológica es fundamental, con una reducción gradual de los corticosteroides guiada por la resolución de los síntomas y la mejoría imagenológica. En casos refractarios o con neumonitis grave, pueden considerarse agentes inmunosupresores adicionales, como infliximab o micofenolato, aunque su eficacia sigue siendo incierta.



Bibliografía

1. Wang, X., Jing, W., Cai, H., et al. (2023). "Immune checkpoint inhibitor therapy-related pneumonitis: How, when and why to diagnose and manage (Review)." *Experimental and Therapeutic Medicine*, 28(1), 12670. <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2024.12670>
2. Sheng, L., et al. (2023). "Immune checkpoint inhibitors related respiratory disorders in patients with lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials." *Frontiers in Immunology*, 14, 1115305. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1115305/full>
3. Lin, X., et al. (2023). "Immune-related pulmonary toxicities of checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: Diagnosis, mechanism, and treatment strategies." *Frontiers in Immunology*, 14, 1138483. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1138483/full>
4. Cameli, P., et al. (2022). "Immune-Checkpoint-Inhibitor-Related Lung Toxicity: A Multicentre Real-Life Retrospective Portrait from Six Italian Centres." *Medicina (Kaunas)*, 58(8), 1149. <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/8/1149>
5. Jia, X., et al. (2022). "Respiratory system toxicity induced by immune checkpoint inhibitors: A real-world study based on the FDA adverse event reporting system database." *Frontiers in Oncology*, 12, 941079. <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.941079/full>
6. Suresh, K., et al. (2022). "Pulmonary adverse events following immune checkpoint inhibitors." *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 28(5), 391-398. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35838354/>
7. Darnell, E. P., et al. (2021). "Identifying and managing the adverse effects of immune checkpoint blockade." *Translational Lung Cancer Research*, 7(2), 296-304. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5861268/>
8. Spadafora, M., et al. (2023). "Adverse Effects of Immune-Checkpoint Inhibitors: A Comprehensive Imaging-Oriented Review." *Cancers (Basel)*, 15(5), 355. <https://www.mdpi.com/1718-7729/30/5/355>
9. Lau, D. C. M., et al. (2024). "Pulmonary toxicity of immune checkpoint immunotherapy." *JCI Insight*, 9(2), e170503. <https://www.jci.org/articles/view/170503>
10. Guo, H., et al. (2023). "Clinical and Radiological Features and Treatment of Pulmonary Toxicity Associated with Using Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Treatment: A Single-Center Experience." *Journal of Oncological Sciences*, 9(2), 62-71. <https://journalofoncology.org/articles/clinical-and-radiological-features-and-treatment-of-pulmonary-toxicity-associated-with-using-immune-checkpoint-inhibitors-in-cancer-treatment-a-single-center-experience/jos.2023-95972>

11. Lee, Y., et al. (2022). "Immune checkpoint inhibitor-related interstitial lung disease in patients with advanced non-small cell lung cancer: systematic review of characteristics, incidence, risk factors, and management." *Translational Lung Cancer Research*, 11(6), 1140-1153. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9186237/>
12. Rana, M. G., & Balasubramanian, S. (2019). "Management of pulmonary toxicity associated with immune checkpoint inhibitors." *ERJ Open Research*, 5(3), 190012. <https://publications.ersnet.org/content/errev/28/154/190012>
13. Abdel-Wahab, N., et al. (2021). "Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update." *Journal of Clinical Oncology*, 39(35), 3959-3977. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01440>



CAPÍTULO

7

CARDIOTOXICIDAD

Dra. Laura Cawen¹,
Dra. Andreina Gómez².

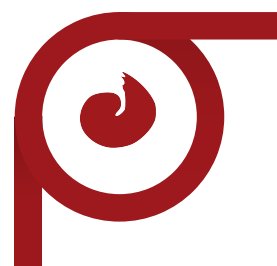
1- Oncóloga médica CASMU, policlínica de Cardio-Oncología CASMU, Médica Internista, Unidad de Ginecología Oncológica, Hospital de la Mujer – CHPR.

2- Cardióloga, ecocardiografista, policlínica de Cardio-Oncología CASMU, policlínica de Insuficiencia Cardíaca del Hospital Español – ASSE.

Resumen | Abstract

La toxicidad cardiovascular inducida por ICI incluye un amplio espectro de manifestaciones, siendo la miocarditis la complicación aguda más temida y a largo plazo la progresión de aterosclerosis e insuficiencia cardíaca. Los efectos adversos inmunorrelacionados (irAEs, por su acrónimo en inglés) cardiovasculares requieren la discontinuación de los ICI y un tratamiento específico. Es importante evaluar el riesgo basal del paciente para ajustar el monitoreo mediante ECG y biomarcadores y detectar precozmente la presencia de irAEs cardiovasculares. Existe escasa evidencia sobre la reintroducción de ICI en pacientes con toxicidad cardiovascular, por lo que es fundamental el trabajo en equipos multidisciplinarios para la toma de decisiones.

ICI-induced cardiovascular toxicity encompasses a wide range of manifestations, with myocarditis being the most feared acute complication, and atherosclerosis progression and heart failure as long-term concerns. Cardiovascular immune-related adverse events (irAEs) require discontinuation of ICIs and specific treatment. It is essential to assess the patient's baseline cardiovascular risk to tailor the monitoring strategy using ECG and biomarkers for early detection of cardiovascular irAEs. There is limited evidence on the reintroduction of ICIs in patients who have experienced cardiovascular toxicity, making multidisciplinary team collaboration essential for decision-making.



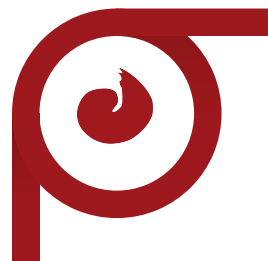
Introducción

La terapia con inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) ha cambiado el pronóstico de numerosas enfermedades oncológicas, pero se asocia con un riesgo elevado de efectos adversos inmunorrelacionados (irAEs, por su acrónimo en inglés). El desarrollo de irAEs cardiovasculares es menos frecuente que la afectación de otros órganos; sin embargo, pueden provocar complicaciones potencialmente mortales que requieren interrumpir el tratamiento.¹⁻³

Los irAEs cardiovasculares pueden presentarse de forma aguda como miocarditis, pericarditis, arritmias ventriculares y supraventriculares, síndrome Takotsubo similar, síndrome coronario agudo, ataque cerebrovascular isquémico y tromboembolia venosa. Los eventos tardíos son menos conocidos y se manifiestan como enfermedad aterosclerótica y disfunción no inflamatoria del ventrículo izquierdo. Los irAEs cardiovasculares pueden deberse tanto a la toxicidad cardiovascular directa de la inmunoterapia como, de forma indirecta, a la afectación de la tiroides, la glándula suprarrenal y/o la pituitaria.⁴⁻⁷

Se clasifican en 4 grados de acuerdo a las recomendaciones ASCO 2021:⁸

- G1: Biomarcadores cardíacos anormales, sin síntomas y sin alteraciones en el electrocardiograma (ECG).
- G2: Biomarcadores cardíacos anormales, con síntomas leves o nuevas alteraciones en el ECG (sin alteraciones en la conducción).
- G3: Biomarcadores cardíacos anormales, con síntomas moderados o ECG con nuevas alteraciones de la conducción.
- G4: Descompensación cardíaca moderada a severa, requiere intervención o medicación iv y/o condiciones que amenazan la vida.



Miocarditis:

La miocarditis inducida por ICI tiene un amplio espectro clínico, que abarca desde presentaciones subclínicas y síntomas inespecíficos hasta insuficiencia cardíaca, arritmias y shock cardiogénico.⁹

La incidencia de la miocarditis inducida por ICI clínicamente relevante se estima en 0,5 a 1,2%. Suele manifestarse durante las primeras 12 semanas luego del inicio del tratamiento, más frecuentemente entre los días 17 y 34, pero también se han reportado casos de aparición más tardía. La miocarditis inducida por ICI tiene una alta mortalidad, entre 25-50%, por lo que su pronóstico es peor que el de la miocarditis por otras causas. Si bien los casos severos de miocarditis inmunomediada son <1%, el mayor uso de troponina ultrasensible (hs-Tn) e imagen cardíaca ha puesto en evidencia que la afectación cardiovascular puede ser mayor de lo previamente considerado.^{5,10-12}

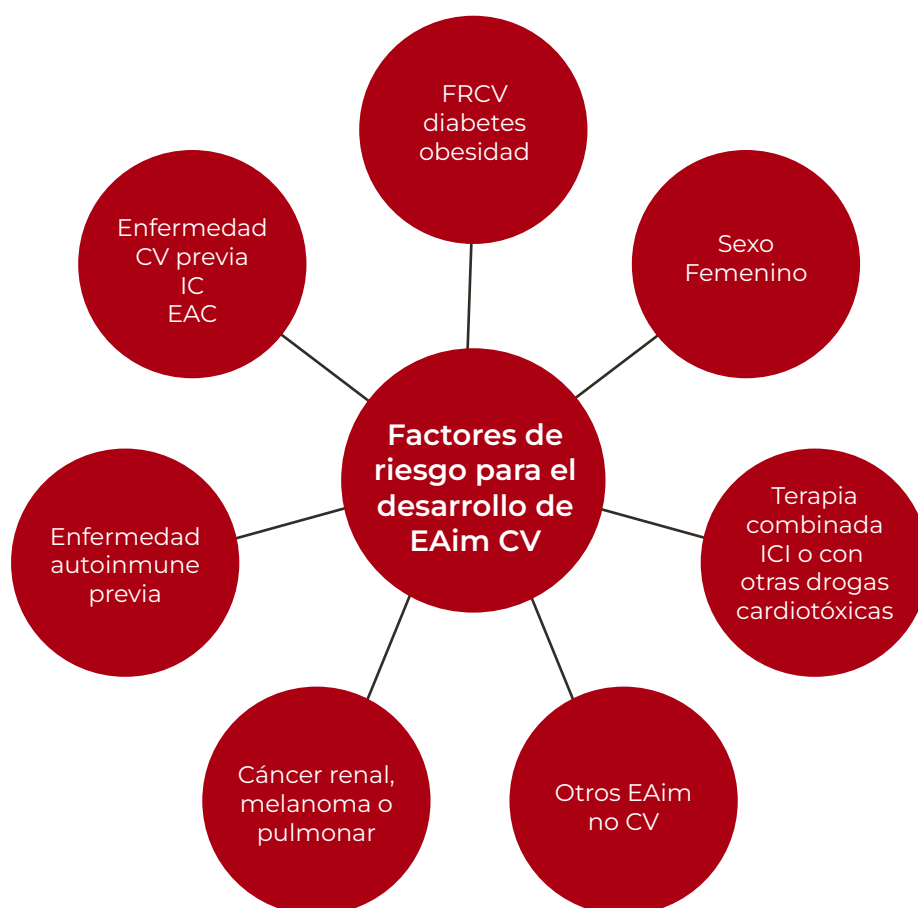
Con respecto al mecanismo fisiopatológico, la miocarditis inducida por ICI sería consecuencia de la presencia de células T autoreactivas específicas de la cadena pesada de la miosina cardíaca. Desde el punto de vista histológico, se caracteriza por el infiltrado de células T (a predominio de CD8+) y de macrófagos en el miocardio. En modelos animales se han encontrado tres mecanismos que participan en los irAEs cardiovasculares de los ICI: (1) interferencia con las vías de señalización de CTLA-4, PD-L1, PD-1, and LAG-3 en el corazón alterando la tolerancia inmune al disminuir el umbral de activación de las células T; (2) desarrollo de una reacción cruzada debido a la presencia de antígenos compartidos en el tumor y el músculo esquelético y cardíaco que puede resultar en activación de linfocitos T y macrófagos en tejido muscular normal y (3) respuesta inflamatoria inducida por ICI que agrava la injuria.^{13,14}

El factor de riesgo más reconocido para el desarrollo de miocarditis inmunomediada es la terapia combinada con ICI (por ejemplo, ipilimumab y nivolumab), que además se asocia con presentaciones de mayor severidad y mayor mortalidad. La presencia de irAEs en otros órganos, especialmente miositis y miastenia gravis, supone un factor de mal pronóstico. En el 40% de los casos puede haber un síndrome de superposición con manifestación simultánea de miocarditis fulminante y miositis/miastenia gravis que resulta fatal en el 75 % de los casos.^{4,15-19}

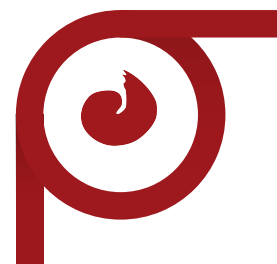
Las condiciones relacionadas con un riesgo basal aumentado (Figura 1) son la asociación de ICI con otros tratamientos onco-específicos con riesgo de toxicidad cardiovascular, la presencia de factores de riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular previa, insuficiencia cardíaca, coronariopatía, diabetes, obesidad, apnea de sueño, enfermedad autoinmune, sexo femenino y el tipo de cáncer (renal, melanoma y pulmón). Los factores asociados a un mal pronóstico una vez realizado el diagnóstico de miocarditis inducida por ICI son el retraso en el inicio de corticoides a altas dosis, la persistencia de biomarcadores elevados y de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, y la presentación clínica con inestabilidad hemodinámica y arritmias graves.^{16,20,21}

Previo al inicio del tratamiento con inmunoterapia, es importante identificar los factores de riesgo cardiovascular clásicos para su adecuado control y tratamiento, y así intentar disminuir el riesgo de toxicidad cardiovascular asociada al tratamiento del cáncer. Se sugiere la evaluación habitual de parámetros clínicos (presión arterial, frecuencia cardíaca y peso corporal, índice de masa corporal) y de laboratorio, que incluyan glicemia, hemoglobina glicosilada, lipidograma, perfil tiroideo, hemograma, hepatograma, creatinina, urea, ionograma y biomarcadores cardíacos.

Figura 1. Factores de riesgo potenciales para el desarrollo de eventos adversos inmunomediados cardiovasculares. Adaptado de De Perna et al. ⁹



IC: insuficiencia cardíaca; EAC: enfermedad arterial coronario; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; CV: cardiovascular; irAEs: efectos adversos inmunomediados; ICI: inhibidores del punto de control inmunitario.



Evaluación del riesgo inicial y monitorización durante el tratamiento:

Las recomendaciones de las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), European Society for Medical Oncology (ESMO) y Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) sugieren realizar una evaluación basal con electrocardiograma (ECG) y troponina a todos los pacientes y, además, ecocardiograma transtorácico (ETT) en los pacientes de alto riesgo de complicaciones cardiovasculares. Eventualmente, considerar ETT en todos los pacientes previo al inicio del tratamiento si no existen limitaciones para su implementación.^{12,16,22}

Una vez iniciado el tratamiento, la monitorización con ECG y biomarcadores (troponina y péptidos natriuréticos) depende del riesgo del paciente. La guía ESC 2022 recomienda la evaluación de biomarcadores previos a los ciclos 2, 3 y 4, y en presencia de troponina normal, espaciar el control cada 3 ciclos hasta el fin del tratamiento. Se puede considerar la monitorización con ETT en pacientes con alto riesgo y en aquellos con troponina basal elevada. Por otro lado, las recomendaciones previamente publicadas por ASCO en 2021 no son tan categóricas respecto al valor de realizar de forma rutinaria ECG y troponina basal en el seguimiento.^{8,16}

Se debe individualizar la frecuencia con que se reiteran estos estudios de acuerdo al perfil de riesgo basal del paciente y la presencia de otros irAEs. Cuando existe sospecha de miocarditis, con elevación de biomarcadores, alteraciones en el ECG y/o síntomas cardíacos, se recomienda la evaluación cardio-oncológica inmediata, que incluya ETT con strain, si es posible, y RMC.

Si bien las recomendaciones ESC 2022 proponen un protocolo de seguimiento de la concentración de troponina con intervalos definidos, es importante recordar que el 76 % de las recomendaciones brindadas tiene nivel de evidencia C (opinión de expertos, estudios retrospectivos o registros).¹⁶

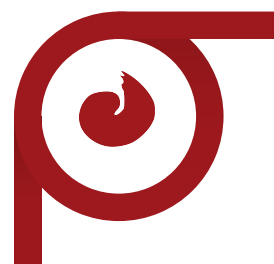
Con respecto a las limitaciones del uso de troponinas para el monitoreo, debemos recordar que se trata de un marcador de injuria miocárdica, con alta sensibilidad, pero baja especificidad para miocarditis inducida por ICI. Puede haber una leve elevación de los niveles de troponina en ausencia de miocarditis inducida por ICI, en pacientes con enfermedad cardíaca previa y enfermedad no cardíaca (por ejemplo, enfermedad renal, anemia o sepsis). No debemos realizar una interpretación de un valor aislado, sino la evaluación seriada de los niveles de troponina.²³

Existe incertidumbre respecto del seguimiento cardiovascular óptimo de los pacientes en tratamiento con ICI. Si bien es fundamental la detección precoz de miocarditis, debemos evitar interrupciones innecesarias del tratamiento. Necesitamos más evidencia sobre la utilidad del monitoreo rutinario con biomarcadores, pero con la información actual, parece razonable realizar seguimiento con troponina en las primeras 12 semanas, especialmente en pacientes de alto riesgo de toxicidad cardiovascular por ICI.

Tabla 1. Recomendaciones de la guía ESC 2022 para evaluar riesgo inicial y monitorización durante el tratamiento con inmunoterapia ¹⁶

Recomendación	Clase	Nivel
Se recomiendan ECG, BNP y Tn en estado basal antes del inicio de ICI	I	B
En pacientes de alto riesgo, realizar ETT basal previo al inicio del tratamiento.	I	B
Se puede considerar ETT basal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con ICI.	IIb	C
Se debe considerar realizar ECG y Tn seriadas antes de los ciclos 2, 3 y 4 de ICI, y, si los valores son normales, reducir a cada 3 ciclos hasta completar la terapia para detectar toxicidad CV subclínica.	IIa	B
Se recomienda la evaluación CV cada 6-12 meses en pacientes de riesgo alto que requieran un tratamiento prolongado (>12 meses) con ICI	I	C
Se puede considerar la evaluación CV cada 6-12 meses en todos los pacientes que requieran un tratamiento prolongado (>12 meses) con ICI.	I	c

BNP: péptido natriurético tipo B; CV: cardiovascular, ECG: electrocardiograma; ETT: ecocardiograma transtorácico; ICI: inhibidores del punto de control inmunitario; Tn: troponina.



Diagnóstico:

El diagnóstico de miocarditis inducida por ICI depende de la combinación de hallazgos clínicos, ECG, biomarcadores cardíacos e imagen cardíaca (ETT y resonancia magnética cardíaca (RMC)).

De acuerdo con la guía de cardio-oncología de la ESC 2022, ¹⁶ el diagnóstico de miocarditis inducida por ICI se basa en un aumento nuevo de la concentración de troponina de alta sensibilidad (hs-Tn) asociado a 1 criterio mayor o a 2 menores (Tabla 2). Las guías actuales no hacen distinción entre hs-TnT y hs-TnI, pero cierta evidencia sugiere un mayor beneficio de utilizar hs-TnI, dado que es más específica del miocardio, permite estratificar el riesgo y resulta útil en el seguimiento, por su vida media más corta. Si bien resulta preferible el uso de hs-Tn, la utilización de troponina no ultrasensible también puede considerarse según la disponibilidad en cada centro. La evaluación adicional de CPK-MB puede ser de utilidad dado que su elevación se identificó como un factor de riesgo para el desarrollo de miocarditis inducida por ICI y mayor severidad de la misma. Los péptidos natriuréticos son marcadores de presiones de llenado cardíaco y estrés parietal aumentado, son sensibles, pero no son específicos para miocarditis inducida por ICI, pudiéndose utilizar de forma complementaria. ^{5,16,24,25}

Ante un hallazgo anormal en las concentraciones de troponina, se recomienda realizar ECG y una prueba de imagen cardíaca a la brevedad para excluir otras causas de injuria miocárdica con elevación de troponina (por ejemplo, síndrome coronario agudo, tromboembolismo pulmonar, sepsis y miocarditis infecciosa aguda). El ECG es anormal en la mayoría de los casos de miocarditis inducida por ICI, siendo un signo muy sensible, pero poco específico.

Tabla 2. Diagnóstico de miocarditis inducida por ICI (Adaptado de Lyon et al. ¹⁶)

Diagnóstico histopatológico:
Biopsia endomiocárdica con infiltrado inflamatorio multifocal con pérdida evidente de miocardiocitos.
Diagnóstico clínico:
Se puede considerar ETT basal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con ICI.
Elevación de troponina (nueva o elevación significativa con respecto al valor inicial), ASOCIADO a 1 criterio mayor (RMC) o a 2 menores, luego de la exclusión de SCA y de miocarditis infecciosa aguda basada en sospecha clínica.
CRITERIO MAYOR: RMC diagnóstica de miocarditis aguda (criterios modificados de Lake Louise 26) ^a
CRITERIOS MENORES:
• Síndrome clínico • Arritmias ventriculares • Disminución de la función sistólica del ventrículo izquierdo (con o sin alteraciones regionales de la motilidad parietal) • RMC sugestiva b • Otros efectos adversos inmunomediados particularmente miositis, miopatía o miastenia gravis

hs-Tn: troponina ultrasensible, RMC: resonancia magnética cardíaca, SCA: síndrome coronario agudo

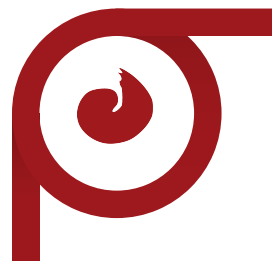
a. RMC diagnóstica de acuerdo a Criterios modificados de Lake Louise: criterio basado en T2 + criterio basado en T1 + criterios de apoyo (criterios basados en T2: aumento regional o global de T2 nativo o intensidad de la señal T2; criterios basados en T1: aumento regional o global de T1 nativo, o aumento regional o global de la FVE, o presencia de RTG; criterios de apoyo: pericarditis y/o disfunción sistólica VI regional o global).

b. RMC sugestiva: cumple algunos, pero no todos los criterios modificados de Lake Louise. La presencia de criterios basados en T2 o T1 puede respaldar un diagnóstico de inflamación miocárdica aguda en el escenario clínico apropiado

Con respecto a los estudios de imagen cardíaca, el ETT con evaluación de la deformación miocárdica (strain longitudinal global) puede ser útil tanto para el diagnóstico como para el pronóstico. La mitad de los casos de miocarditis inducida por ICI presentan una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) normal. Por lo cual, si está disponible, se recomienda evaluar el strain longitudinal global como marcador de disfunción ventricular precoz, dado que su alteración se asocia con un peor pronóstico. ^{20,27}

La resonancia magnética cardíaca es el estudio de imagen de preferencia, ya que permite diagnosticar miocarditis mediante los criterios modificados de Lake Louise. Estos criterios se basan en la identificación de edema miocárdico, hiperemia y necrosis no isquémica (realce tardío con gadolinio). La presencia de 2 de los 3 criterios indica una alta probabilidad de miocarditis aguda. También se puede considerar la tomografía por emisión de positrones (PET) cardíaca con fluorodesoxiglucosa cuando la RMC no esté disponible o esté contraindicada. ^{26,28}

La biopsia endomiocárdica constituye el gold standard para el diagnóstico. Es un estudio invasivo, muy específico, pero menos sensible dado la naturaleza habitualmente parcheada del compromiso miocárdico. Puede solicitarse ante resultados contradictorios en los estudios no invasivos. ²⁹⁻³¹



Tratamiento

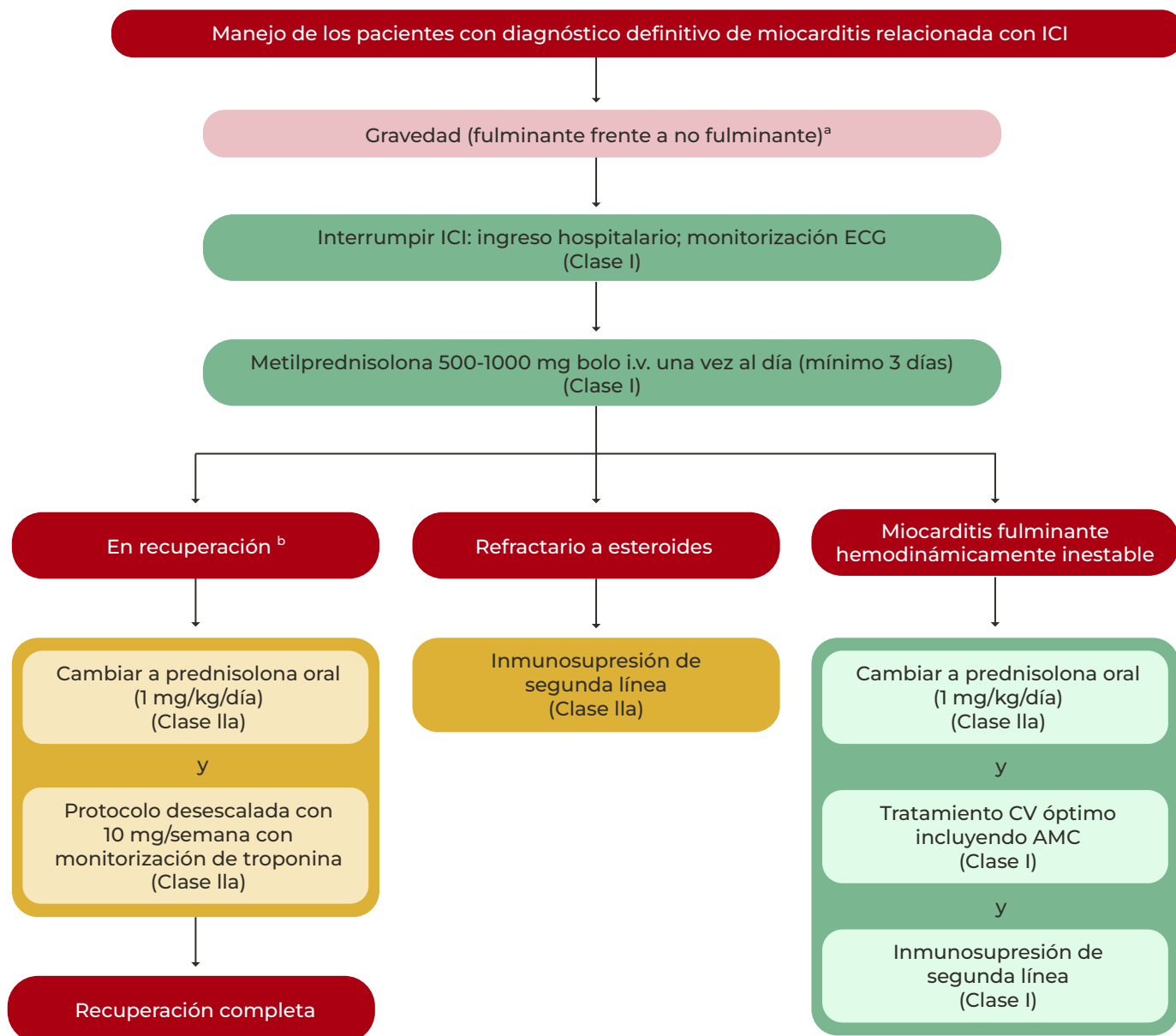
El tratamiento de la miocarditis inducida por ICI se basa en 3 pilares: (1) interrupción del tratamiento con ICI para evitar una mayor toxicidad, (2) inmunosupresión para controlar la inflamación y (3) terapia de sostén para tratar las complicaciones.⁹

El manejo inicial depende de la probabilidad clínica de miocarditis inducida por ICI y de la gravedad de la presentación clínica. Los pacientes deben ser clasificados según la gravedad en miocarditis fulminante y no fulminante. La miocarditis inducida por ICI fulminante se presenta con inestabilidad hemodinámica, IC que requiere ventilación invasiva o no invasiva, bloqueo cardíaco de alto grado o completo y/o arritmia ventricular significativa. La forma no fulminante incluye pacientes sintomáticos pero hemodinámica y eléctricamente estables y también a casos incidentales asintomáticos diagnosticados por ascenso de biomarcadores.^{16,32}

En todos los pacientes con aparición de nuevos síntomas cardiovasculares, trastornos del ritmo y aumento nuevo de troponinas, en ausencia de un diagnóstico alternativo, se debe sospechar miocarditis inducida por ICI. Están indicadas la interrupción de los ICI y la hospitalización en un área con monitorización cardiovascular mientras se realizan los estudios complementarios.

En los pacientes hemodinámicamente inestables (insuficiencia cardíaca y/o arritmias graves), con alta sospecha de miocarditis inducida por ICI, se debe iniciar precozmente tratamiento con dosis elevadas de metilprednisolona mientras se esperan los resultados de las pruebas confirmatorias. Está indicado el tratamiento de las arritmias e insuficiencia cardíaca de acuerdo a las recomendaciones sobre dichas patologías.^{33–35} Los corticoides constituyen la primera línea de tratamiento. Cuando el diagnóstico de miocarditis inducida por ICI se considera probable, sea fulminante o no fulminante, se debe comenzar precozmente con un bolo diario de metilprednisolona 1000 mg i.v. durante los primeros 3-5 días, para reducir los eventos adversos cardiovasculares mayores y la mortalidad.^{12,20,36}

Figura 2. Manejo terapéutico de los pacientes con miocarditis inmunomediada. Modificado de Lyon et al. ¹⁶



Miocarditis inducida por ICI en recuperación es aquella que presenta mejoría en parámetros clínicos, ECG y de imagen, y en biomarcadores, con una reducción de Tn mayor al 50% en 24-72 horas. Se recomienda pasar a prednisona por vía oral, empezando con 1 mg/kg/día (máximo 80 mg/día). Una vez normalizada la troponina y la función cardíaca, se sugiere un posterior descenso progresivo de la dosis de prednisona (10 mg semanal), durante al menos 4-6 semanas, bajo vigilancia clínica, ECG y troponina.^{8,16,22}

La miocarditis inducida por ICI refractaria a corticoides se define por la ausencia de una clara mejoría clínica, con persistencia de arritmias, sin descenso significativo de troponina luego del tratamiento inicial con metilprednisolona por 3 días. En estos casos se debe valorar iniciar una inmunosupresión de segunda línea. Dentro del tratamiento de segunda línea se encuentran el micofenolato mofetilo, globulina ant-timocito, plasmaféresis, tocilizumab (anticuerpo IL-6R), abatacept (antagonista CTLA-4), alemtuzuman (anticuerpo anti-CD25) y el tofacitinib. No se sugiere el uso de infliximab, dados los resultados adversos de su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a severa.^{8,16,22,37-39}

Se considera una recuperación completa la resolución completa de los síntomas agudos, la normalización de los biomarcadores y la recuperación de FEVI después de la interrupción de la inmunosupresión. La RMC puede mostrar todavía un realce tardío de gadolinio o un T1 elevado debido a la fibrosis, pero no puede haber ningún indicio de edema agudo.¹⁶

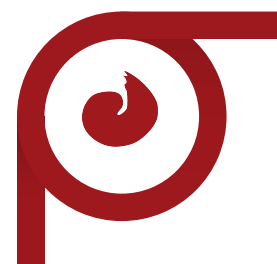
La recuperación incompleta se considera en pacientes con persistencia de síntomas y de biomarcadores elevados. También incluye la imposibilidad de reducir la dosis de corticoides sin que se produzca un brote clínico o de biomarcadores y, en pacientes con resolución de los síntomas agudos, la persistencia de disfunción del ventrículo izquierdo.¹⁶

Luego de la recuperación, la decisión de suspender definitivamente la inmunoterapia debe discutirse en un equipo multidisciplinario, considerando varios factores, como la severidad de la miocarditis, opciones alternativas de tratamiento oncológico y el tipo de indicación del tratamiento (adyuvante, neoadyuvante o enfermedad metastásica). Debido a la alta mortalidad asociada a la miocarditis inducida por ICI, la mayoría de las recomendaciones sugieren discontinuar la terapia. Se podría discutir la reintroducción en casos de miocarditis leve (G1), desencadenada por una terapia combinada de ICI (dos agentes), en los que eventualmente podría considerarse la monoterapia con ICI si el balance riesgo-beneficio resulta muy favorable. En la mayoría de los casos, incluso en miocarditis leve, se sugiere discontinuar el tratamiento con ICI.^{8,40}

Tabla 3. Recomendaciones de las guías ESC 2022 para el diagnóstico y el manejo de la miocarditis asociada con el tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario¹⁶

Recomendación	Clase	Nivel
Se recomienda determinar Tn, realizar ECG e imagen cardiovascular (ETT y RMC) para diagnosticar la miocarditis asociada a ICI.	I	B
En pacientes con sospecha de miocarditis asociada a ICI, se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento con ICI hasta que se pueda confirmar o descartar el diagnóstico.	I	C
Se debe considerar la BEM para confirmar el diagnóstico de miocarditis asociada con ICI cuando haya sospecha diagnóstica, pero no se haya confirmado tras la imagen cardíaca y los biomarcadores.	Ila	C
Se recomienda la interrupción del tratamiento con ICI en los pacientes con miocarditis confirmada.	I	C
Se recomienda la monitorización ECG continua para evaluar nuevos bloqueos AV y taquiarritmias durante la fase aguda en todos los pacientes con miocarditis sintomática inducida por ICI.	I	C
Se recomienda la instauración precoz de corticoides a dosis altas en los pacientes oncológicos que tengan miocarditis inducida por ICI confirmada.	I	C
Se recomienda continuar con dosis altas de corticoides para el tratamiento de la miocarditis inducida por ICI hasta que haya una resolución de los síntomas, la disfunción sistólica VI, anomalías de la conducción y se produzca una reducción significativa de Tn	I	C
Se debe considerar cambiar la prednisolona i.v. por prednisona oral cuando haya una mejoría clínica (resolución de: síntomas, disfunción sistólica VI, anomalías de la conducción y reducción significativa de Tn).	Ila	C
Se debe considerar un tratamiento inmunosupresor de segunda línea en los pacientes con miocarditis inducida por ICI refractaria a los corticoides.	Ila	C
Se recomienda un abordaje multidisciplinar antes de reiniciar el tratamiento con ICI en pacientes seleccionados con miocarditis inducida por ICI previa y no complicada.	I	C

BEM: biopsia endomiocárdica; CV: cardiovascular; ECG: electrocardiograma; ETT: ecocardiograma transtorácico; ICI: inhibidores del punto de control inmunitario; EMC: resonancia magnética cardíaca; Tn: troponina; VI: ventrículo izquierdo.



Otros efectos adversos:

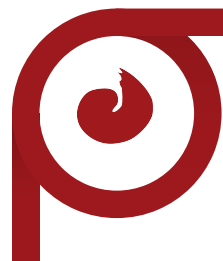
La inmunoterapia se ha asociado también con el desarrollo de pericarditis, derrame pericárdico, progresión de aterosclerosis, síndromes coronarios agudos, vasculitis (arteritis de células gigantes), arritmias, síndrome de Takotsubo, insuficiencia cardíaca no inflamatoria, tromboembolia venosa, enfermedad vascular pulmonar y ataque cerebrovascular isquémico.¹⁶

Pericarditis:

La pericarditis inducida por ICI puede presentarse de forma aislada o en combinación con miocarditis. Puede estar acompañada de derrame pericárdico, que es hemodinámicamente significativo en un pequeño porcentaje (0,38%) y es más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón y con exposición previa a radioterapia. Se cree que la radioterapia lleva a la exposición de antígenos del pericardio, a la estimulación de las células T gigantes del pericardio y, en consecuencia, a la inflamación. La mayor prevalencia documentada es con nivolumab (0,61%) seguida de atezolizumab (0,32%) y pembrolizumab (0,19%). El tratamiento de la pericarditis consiste en la interrupción de la terapia con ICI, antiinflamatorios no esteroideos y colchicina, asociando corticoides si es necesario y drenaje pericárdico en derrames severos.^{31,41,42}

Ateroesclerosis:

La inmunoterapia está asociada con la progresión de la ateroesclerosis, empeoramiento de la dislipemia y un riesgo 3 veces mayor de progresión de la aterosclerosis aórtica y coronaria. Un estudio de cohorte informa un riesgo de incidencia de eventos cardiovasculares ateroscleróticos 3 veces mayor en los 2 años posteriores al tratamiento con ICI. Una revisión sistemática reporta una incidencia de eventos trombóticos arteriales de 1,1%. En múltiples estudios se ha demostrado que PD-1, PD-L1 y CTLA-4 son reguladores de la aterosclerosis, por lo que su inhibición estaría involucrada en la aterosclerosis acelerada. Las estatinas se han asociado con estabilización de la placa de ateroma, disminución de su tasa de progresión, descenso de la disfunción endotelial y aumento de la actividad citotóxica de los linfocitos T CD8, por lo que la terapia concurrente podría acompañarse de un aumento de la actividad de los ICI. Sin embargo, aún no está claro si el uso concomitante de ICI y estatinas puede aumentar el riesgo de miopatía inducida por estatinas. La terapia combinada con ICI e inhibidores de PCSK9 (alirocumab y evolocumab), anticuerpos monoclonales utilizados para el tratamiento de la dislipemia y ateroesclerosis, ha mostrado beneficio adicional aumentando la eficacia de la terapia con ICI. Es fundamental reconocer la inmunoterapia como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica para su adecuado control y tratamiento.^{2,43-49}



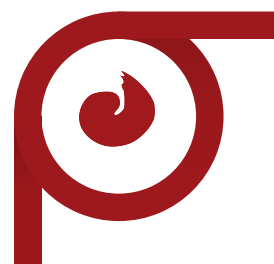
Bibliografía

1. Tocchetti CG, Farmakis D, Koop Y, Andres MS, Couch LS, Formisano L, et al. Cardiovascular toxicities of immune therapies for cancer - a scientific statement of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC and the ESC Council of Cardio-Oncology. *Eur J Heart Fail.* 2024;26(10):2055-2076.
2. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, Zafar A, Murphy SP, Rambarat PK, et al. Association between Immune Checkpoint Inhibitors with Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation.* 2020;142(24):2299-2311.
3. Rubio-Infante N, Ramírez-Flores YA, Castillo EC, Lozano O, García-Rivas G, Torre-Amione G. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(10):1739-1747.
4. Zheng J, Yi Y, Tian T, Luo S, Liang X, Bai Y. ICI-induced cardiovascular toxicity: mechanisms and immune reprogramming therapeutic strategies. *Front Immunol.* 2025;16.
5. D'Souza M, Nielsen D, Svane IM, Iversen K, Rasmussen PV, Madelaire C, et al. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study. *Eur Heart J.* 2021;42(16):1621-1631.
6. Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, Dupas Q, Gervais R, Madelaine J, et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1).
7. Kondapalli L, Bottinor W, Lenneman C. By Releasing the Brakes with Immunotherapy, Are We Accelerating Atherosclerosis? *Circulation.* 2020;142(24):2312-2315.
8. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021;39(36):4073-4126.
9. De Perna ML, Rigamonti E, Zannoni R, Espeli V, Moschovitis G. Immune Checkpoint Inhibitors and Cardiovascular Adverse Events. *ESC Hear Fail.* 2025.
10. Dolladille C, Akroun J, Morice PM, Dompmmartin A, Ezine E, Sassier M, et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: A safety meta-analysis. *Eur Heart J.* 2021;42(48):4964-4977.
11. Läubli H, Balmelli C, Bossard M, Pfister O, Glatz K, Zippelius A. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer.* 2015;3(1).
12. 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):2435.
13. Jo W, Won T, Daoud A, Čiháková D. Immune checkpoint inhibitors associated cardiovascular immune-related adverse events. *Front Immunol.* 2024;15.

15. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1579-1589.
16. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-4361.
17. Sayour N V., Kucsera D, Alhaddad AR, Tóth V, Gergely TG, Kovács T, et al. Effects of sex and obesity on immune checkpoint inhibition-related cardiac systolic dysfunction in aged mice. *Basic Res Cardiol.* 2025;120(1):207-223.
18. Mareev VY, Mareev Y V. Role of anticoagulants in therapy and prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: a meta-analysis of randomized trials with apixaban. *Kardiologija.* 2022;62(3):4-15.
19. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet.* 2018;391(10124):933.
20. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen J V., Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1755-1764.
21. Zamami Y, Niimura T, Okada N, Koyama T, Fukushima K, Izawa-Ishizawa Y, et al. Factors Associated with Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. *JAMA Oncol.* 2019;5(11):1635-1637.
22. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up . *Ann Oncol.* 2022;33(12):1217-1238.
23. Delombaerde D, Vervloet D, Franssen C, Croes L, Gremontprez F, Prenen H, et al. Clinical implications of isolated troponinemia following immune checkpoint inhibitor therapy. *ESMO Open.* 2021;6(4).
24. Vasbinder A, Chen YA, Procureur A, Gradone A, Azam TU, Perry D, et al. Biomarker Trends, Incidence, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis. *JACC CardioOncology.* 2022;4(5):689-700.
25. Zheng Y, Chen Z, Song W, Xu YY, Zhao Z, Sun Y, et al. Cardiovascular adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: A retrospective multicenter cohort study. *Cancer Med.* 2024;13(10):e7233.
26. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3158-3176.
27. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, Hassan MZO, Nohria A, Rokicki A, et al. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(5):467-478.

28. Thavendiranathan P, Zhang L, Zafar A, Drobni ZD, Mahmood SS, Cabral M, et al. Myocardial T1 and T2 Mapping by Magnetic Resonance in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor–Associated Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(12):1503-1516.
29. Tamura Y, Tamura Y, Takemura R, Yamada K, Taniguchi H, Iwasawa J, et al. Longitudinal Strain and Troponin I Elevation in Patients Undergoing Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *JACC CardioOncology*. 2022;4(5):673-685.
30. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-1768.
31. Palaskas NL, Segura A, Lelenwa L, Siddiqui BA, Subudhi SK, Lopez-Mattei J, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: elucidating the spectrum of disease through endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(10):1725-1735.
32. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, Wiviott SD, Ederhy S, Cohen A, et al. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology. *Circulation*. 2019;140(1):80-91.
33. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
34. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-3639.
35. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126.
36. Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, Mahmood SS, Nohria A, Hassan MZO, et al. Major Adverse Cardiovascular Events and the Timing and Dose of Corticosteroids in Immune Checkpoint Inhibitor–Associated Myocarditis. *Circulation*. 2020;141(24):2031-2034.
37. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Hear Fail*. 2020;13(11):E007405.
38. Thuny F, Alexandre J, Salem JE, Mirabel M, Dolladille C, Cohen-Solal A, et al. Management of Immune Checkpoint Inhibitor–Induced Myocarditis: The French Working Group’s Plea for a Pragmatic Approach. *JACC CardioOncology*. 2021;3(1):157-161.
39. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: Results of the anti-TNF therapy against congestive heart failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133-3140.

40. Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, Cautela J, Thuny F, Cohen AA, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge after Immune-Related Adverse Events in Patients with Cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6(6):865-871.
41. Inno A, Maurea N, Metro G, Carbone A, Russo A, Gori S. Immune checkpoint inhibitors-associated pericardial disease: a systematic review of case reports. *Cancer Immunol Immunother.* 2021;70(10):3041-3053.
42. Paluri RK, Pulipati Y, Regalla DKR. Immune Checkpoint Inhibitors and Their Cardiovascular Adverse Effects. *Oncol Rev.* 2023;17.
43. Calabretta R, Hoeller C, Pichler V, Mitterhauser M, Karanikas G, Haug A, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Induces Inflammatory Activity in Large Arteries. *Circulation.* 2020;142(24):2396-2398.
44. Drobni ZD, Murphy SP, Alvi RM, Lee C, Gong J, Mosarla RC, et al. Association between incidental statin use and skeletal myopathies in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Immunother Adv.* 2021;1(1).
45. Rini BI, Moslehi JJ, Bonaca M, Schmidinger M, Albiges L, Choueiri TK, et al. Prospective Cardiovascular Surveillance of Immune Checkpoint Inhibitor-Based Combination Therapy in Patients with Advanced Renal Cell Cancer: Data from the Phase III JAVELIN Renal 101 Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(17):1929-1938.
46. Solinas C, Saba L, Sganzerla P, Petrelli F. Venous and arterial thromboembolic events with immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *Thromb Res.* 2020;196:444-453.
47. Chan A, Torelli S, Cheng E, Batchelder R, Waliany S, Neal J, et al. Immunotherapy-Associated Atherosclerosis: A Comprehensive Review of Recent Findings and Implications for Future Research. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2023;25(12):715-735.
48. Cantini L, Pecci F, Hurkmans DP, Belderbos RA, Lanese A, Copparoni C, et al. High-intensity statins are associated with improved clinical activity of PD-1 inhibitors in malignant pleural mesothelioma and advanced non-small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer.* 2021;144:41-48.
49. Liu X, Bao X, Hu M, Chang H, Jiao M, Cheng J, et al. Inhibition of PCSK9 potentiates immune checkpoint therapy for cancer. *Nature.* 2020;588(7839):693-698.



CAPÍTULO

8

ROL DEL EQUIPO DE ENFERMERÍA EN EL MANEJO DE EVENTOS ADVERSOS DE LA INMUNOTERAPIA

Catherine Mata¹,
Silvana Fenocchi²,
Madelaine Ibarra³.

1- Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas.

2- Unidad de Oncología, Servicio Médico Integral, SMI.

3- Unidad hematooncológica, Círculo Católico.

Introducción

En Uruguay, el uso de los inhibidores de punto de control inmune (ICIs, por su acrónimo en inglés) ha crecido de forma sostenida, incorporándose como una alternativa terapéutica en diversos cánceres, como el melanoma, el cáncer de pulmón, el de riñón, el de mama y otros tumores sólidos y hematológicos. Su administración se realiza con frecuencia en régimen ambulatorio, principalmente en unidades de hospital de día, donde el personal de enfermería desempeña un rol clave en la administración, monitorización y seguimiento de estos pacientes.

Dentro de este tipo de terapias, los fármacos inhibidores del punto de control inmunológico (ICI) se dividen según estén dirigidos contra: PD-1, PD-L1 y CTLA-4 y en esta primera etapa nos centraremos en los siguientes:

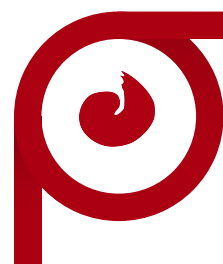
- Anti PD1 : Nivolumab, Pembrolizumab
- Anti-PDL-1: Atezolizumab, Durvalumab
- Anti CTLA4: Ipilimumab

Los ICIs, presentan un perfil de toxicidad distinto al de la quimioterapia, dado que pueden provocar **efectos adversos inmuno relacionados** (irAEs) que afectan órganos como piel, sistema endocrino, aparato digestivo incluyendo el hígado, pulmón, cardiovascular y sistema nervioso, con grados variables de severidad. Estos efectos adversos se pueden presentar en cualquier momento, desde el primer ciclo que recibe el paciente hasta meses después de haber finalizado el tratamiento. Los efectos adversos inmunorrelacionados pueden variar desde leves (entre 30 y 50%) hasta graves (menos del 5%) y potencialmente mortales. Suelen ser más graves cuando el tratamiento incluye ambos tipos de ICI.

Esto hace que el manejo de las toxicidades resulte complejo y requiera la intervención de equipos multidisciplinarios.

En este sentido, el personal de enfermería oncológica tiene un rol central, no solo en la observación clínica y el registro de síntomas, sino también en la educación del paciente y de su entorno, la comunicación efectiva con el equipo médico y la participación activa en el seguimiento del tratamiento.

Actualmente en Uruguay, no se dispone de una guía específica de enfermería para el abordaje de las toxicidades inmunorrelacionadas en el contexto ambulatorio. *La elaboración de recomendaciones prácticas y adaptadas al sistema de salud uruguayo, y basada en la mejor evidencia disponible, permitirá estandarizar la atención, mejorar la seguridad del paciente y fortalecer el rol profesional de enfermería en el manejo integral del paciente oncológico.*

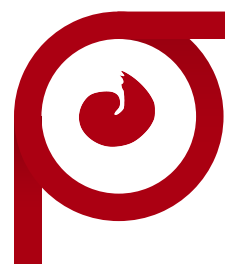


Consideraciones previas:

Conocer al paciente es parte fundamental del desarrollo de los procesos asistenciales de enfermería. Para poder actuar en forma oportuna debemos tener claros determinados parámetros basales del estado del paciente, y así identificar si estamos frente a un efecto adverso inmunorelacionado o no.

Por tal motivo y siguiendo recomendaciones internacionales, se debe realizar una consulta de enfermería previa al tratamiento con ICI, donde se realice una valoración inicial y se logre obtener información sobre los siguientes parámetros basales:

- Peso y talla. Imprescindibles para el cálculo del IMC. Se sugiere realizar la interconsulta con nutricionista. Si bien el tratamiento con inmunoterapia no implica un riesgo nutricional por sí mismo, la realidad es que la mayoría de los usuarios reciben tratamientos que combinan diferentes tipos de terapias que sí pueden implicar este riesgo.
- Conocimiento de tratamientos previos. Se debe conocer si ha recibido otro tipo de tratamientos y si ha sufrido toxicidades derivadas de estos a efectos de distinguir las actuales de las antiguas.
- Para identificar toxicidades del aparato digestivo, es necesario conocer el número basal de deposiciones así como la consistencia de la materia. Es fundamental también conocer si el paciente es portador de enfermedades autoinmunes relacionadas al tracto digestivo como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn u otras, así como si es portador de colostomía, tener en cuenta el ritmo deposicional y el cambio de bolsa.
- Constantes vitales. Conocer los valores basales de presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno y temperatura, ayuda a reconocer precozmente toxicidades posteriores.
- Acceso venoso. Por supuesto que este aspecto ya habrá sido valorado en caso de tratamientos previos, de lo contrario es una buena oportunidad para realizar una valoración del capital venoso del paciente. Sobre todo, si el ICI se administrará en combinación con otras terapias, como la quimioterapia.
- Corroborar la existencia de pruebas complementarias necesarias para iniciar el tratamiento con ICIs: TSH, hemograma, HIV, hepatograma basal, ECG y RxTx. Todas estas pruebas van a determinar la existencia o no de alteraciones a nivel de los órganos estudiados previos al inicio, o hacer una detección precoz de toxicidades en caso de aparecer alteraciones durante el tratamiento.



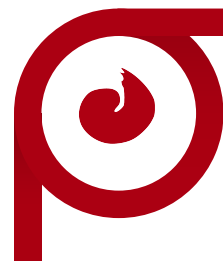
Forma de administración:

Droga	Nombre comercial	Preparación	Filtro	Tiempo
Pembrolizumab	Keytruda	100cc SF	Si	30 min
Nivolumab	Opdivo	1 a 9 mg/ml de SF o SG5%	Si	60 min
Ipilimumab	Yervoy	5 mg/ml SF o SG5%	Si	30 a 90 min
Durvalumab	Imfinzi	1 a 15mg/ml SF o SG5%	Si	60 min
Atezolizumab I/V	Tecentriq	250cc SF (entre 3.2 y 16.8 mg/ml)	Si	1º dosis-60 min Luego-30 min
Atezolizumab S/C	Tecentriq	Debe estar a temperatura ambiente. Se recomienda utilizar equipo de mariposa 23-25 G Cebiar con la medicación.	---	7 min Se administra en muslo
Cemiplimab	Libtayo	SF 1mg/ml a 20 mg/ml	Si	30 min
Avelumab	Bavencio	250cc SF	Si	1 hora

Cálculo del volumen de suero requerido: $ml = \frac{\text{mg indicados}}{\text{mg recomendado}}$

Ejemplo: se debe administrar Atezolizumab 1200mg. Para calcular el volumen de suero requerido debemos realizar la siguiente cuenta

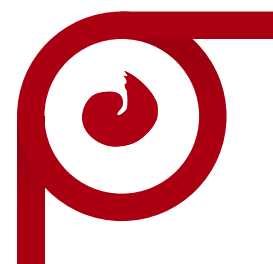
$$ml = \frac{1200 \text{ mg}}{3.2}$$



Efectos adversos inmunomediados:

Tabla 1. Efectos adversos inmunomediados según frecuencia de aparición

	Más frecuentes	Menos frecuentes
DERMATOLÓGICAS	• Erupción cutánea como máculo-papular, eczema o dermatitis. • Prurito	• Dermatitis bullosa. • Sd. Stevens - Johnson • Necrólisis epidérmica Tóxica • Vitiligo • Psoriasis
GASTROINTESTINABLES	• Colitis • Hepatitis	• Gastritis/Enteritis • Pancreatitis • Enterocolitis
ENDOCRINA	• Toxicidad tiroidea (Hipo e hipertiroidismo)	• Insuficiencia suprarrenal • Diabetes mellitus • Hipofisitis
PULMONAR	• Neumonitis aguda intersticial	• Neumonía organizada inflamatoria • Granulocitosis pulmonar sarcoidosis - like
REUMATOLÓGICA	• Artritis • Artralgias • Mialgias	• Miositis • Vasculitis
RENAL	• Nefritis intersticial aguda	• Microangiopatía trombótica autoinmune • Nefritis Lúpica
CARDIOLÓGICA	• Miocarditis	• Pericarditis • Trastornos del ritmo/palpitaciones
NEUROLOÓGICA	• Miastenia • Sd. Guillain Barré	• Encefalitis • Mielitis Transversa



Actuación de enfermería antes un efectos adverso inmunorelacionado

Tener en cuenta que algunos fármacos administrados pueden provocar reacciones anafilácticas graves. Por este motivo, es necesario que todo el equipo asistencial conozca los protocolos institucionales en caso de emergencia.

Previo al inicio de la infusión, se deben controlar los signos vitales del paciente (presión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura, saturación de oxígeno), y una vez iniciada, el monitoreo clínico debe ser continuo para detectar precozmente la aparición de cualquier síntoma, teniendo en cuenta que las reacciones pueden ser inmediatas o tardías.

Frente a la aparición de cualquier síntoma durante la infusión, sea cual sea el ICI que se está infundiendo, la medida primaria es detener la infusión, dar aviso al médico responsable del hospital de día o servicio y realizar controles de signos vitales.

A continuación se detallará una guía de actuación de enfermería la cual se deberá adaptar a las normas institucionales de cada centro asistencial.

Reacciones alérgicas o hipersensibilidad:

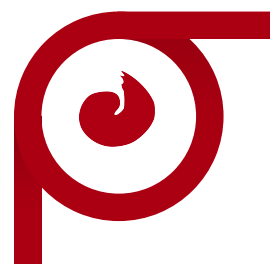
Síntomas: Erupción cutánea, picazón (prurito), urticaria, dificultad para respirar, tos, edema de la cara (hinchazón) o de la garganta (angioedema).

Tratamiento:

- Interrumpir la infusión
- El médico indicará la administración de antihistamínicos, corticoides IV y, en casos de anafilaxia, el uso de epinefrina.
- Si la reacción es leve, se puede reiniciar la infusión lentamente una vez revertidos los síntomas.

Fiebre y escalofríos:

Síntomas: temperatura elevada durante o poco después de la infusión, escalofríos.



Tratamiento:

- Interrumpir la infusión temporalmente.
- De acuerdo a indicación médica, administrar antipiréticos (Paracetamol)
- Consultar con el médico oportunidad de continuar la infusión

Náuseas, vómitos y/o dolor abdominal:

Síntomas: náuseas leves o intensas, vómitos durante o poco después de la infusión. Dolor abdominal.

Tratamiento: Según indicación médica, se administrarán antieméticos (ondansetrón, metoclopramida) antes de la infusión en caso de paciente conocido que presente habitualmente sintomatología y, si es necesario, durante la misma.

Alteraciones en el sitio de la punción:

Síntomas: Dolor, enrojecimiento o edema.

Tratamiento: No se requiere cuidados específicos para ninguna de las vías de administración.

Hipotensión:

Síntomas: mareos, fatiga.

Tratamiento:

- Controlar la presión arterial.
- Mantener al paciente en posición supina, elevar las piernas si es necesario.
- Administrar suero intravenoso para mejorar la perfusión.
- Monitorizar la presión arterial con frecuencia.

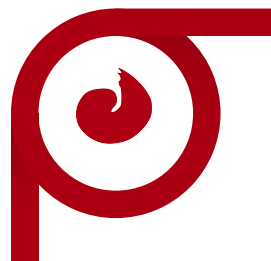
Consideraciones generales

- **Infusión lenta:** Si un paciente ha tenido una reacción leve en infusiones anteriores, puede optarse por infundir el medicamento de forma más lenta.
- **Premedicación:** Dependiendo de la historia clínica del paciente, se pueden administrar **antihistamínicos, corticoides o antipiréticos** antes de la infusión para prevenir reacciones alérgicas o fiebre.

- **Atención de emergencia:** Tener disponibles los **medicamentos para reacciones graves** (epinefrina, antihistamínicos, corticosteroides)

Recomendaciones adicionales:

- Informar al paciente y su familia sobre la posibilidad de efectos secundarios y educarlos acerca de qué síntomas deben buscar y cuándo deben buscar atención médica.
- Asegurarse de que el paciente tenga seguimiento post-infusión, ya que algunos efectos secundarios pueden aparecer después de unas horas o incluso días.



Información para paciente y acompañante:

¿Qué debo notificar?

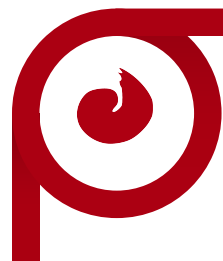
Si usted presenta síntomas no habituales que se mantienen fijos y van aumentando, debe ponerse en contacto con el equipo asistencial

Consejos generales para pacientes en tratamiento con inmunoterapia

- Los efectos adversos inmunorrelacionados por ICIs pueden aparecer en cualquier momento, incluso luego de suspendidos los mismos, no siempre dosis relacionadas, por lo cual es fundamental que se notifique cualquier cambio notado por el paciente.
- Los más frecuentes son:
 - Dermatológicos: prurito, lesiones cutáneas
 - Endocrinológicos: Trastornos tiroideos, suprarrenales, hipofisarios, etc
 - Síntomas inespecíficos como fatiga, decaimiento, cefalea, cambios en el estado mental
 - Digestivos: diarrea, dolor abdominal, sangre o moco en heces
 - Respiratorios: disnea, tos, dolor torácico, baja saturación de O₂

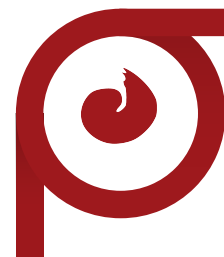
Manejo de la toxicidad en domicilio

- Consulta precoz ante cambios en la situación clínica
- Mantener hábitos de vida saludables:
 - Descanse siempre que lo precise, sin dejar de realizar una actividad física suave, como pasear o andar.
 - Realice ejercicio físico con moderación regularmente.
 - Limite la cantidad de cafeína y alcohol.
 - En lo posible, evite fumar
 - Tome abundantes líquidos, si diarrea escasa con < de 4 deposiciones/día, evite lácteos, grasas y café.
 - Mantenga una buena hidratación de la piel y labios en base a cremas e hidratantes labiales
 - Elimine los productos con base de alcohol
 - Mantenga las uñas cortas
 - Utilice siempre protección solar y evite la búsqueda de bronceado.



Bibliografía

1. Arribas L, Hurtós L, Sendrós MJ, Peiró I, Salleras N, Fort E, Sánchez-Migallón JM. NUTRISCORE: A new nutritional screening tool for oncological outpatients. *Nutrition*. 2017 Jan;33:297-303. doi: 10.1016/j.nut.2016.07.015. Epub 2016 Aug 13. PMID: 27751743.
2. NCCN Guidelines for patients. Efectos secundarios de la Inmunoterapia. Inhibidores del punto de control inmunitario, 2022.
3. Brahmer, J. R., et al. (2018). Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 36(17), 1714–1768.
4. Haanen, J., et al. (2022). ESMO Guidelines Committee: Management of toxicities from immunotherapy. *Annals of Oncology*, 33(7), 599–612.
5. Ministerio de Salud Pública del Uruguay. (2022). Manual de farmacovigilancia del MSP. <https://www.gub.uy>
6. Fondo Nacional de Recursos. (2024). Protocolos para el uso de medicamentos inmunoterápicos en oncología. <https://www.fnr.gub.uy>
7. Tecentriq SC (Prospecto), Roche International LTD, última versión Marzo 2024. Disponible en <https://assets.roche.com>
8. Tecentriq IV (Prospecto), Laboratorio Roche International LTD, Mayo 2024. Disponible en <https://assets.roche.com>
9. Yervoy, (Prospecto), Laboratorio Bristol- Myers Squibb, última versión Febrero 2025. Disponible en <http://www.ema.europa.eu>
10. Opdivo, (Prospecto), Laboratorio Bristol- Myers Squibb, última versión Junio 2017. Disponible en <http://www.bms.com>
11. Keytruda, (Prospecto), Laboratorio MDS, última revisión Mayo 2022. Disponible en <http://conecta.msd.com.ar>
12. Imfinzi, (Prospecto) Laboratorio AstraZeneca, última revisión Noviembre 2023. Disponible en <http://www.astrazeneca.com>
13. Avelumab, (Prospecto), Laboratorio Merck Group, última revisión Mayo 2024. Disponible en <http://merckgroup.com>
14. Libtayo, (Prospecto), Laboratorio Regeneron / Sanofy Genzyme. última revisión Agosto 2024. Disponible en <http://libtayo.com>
15. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *Journal for immunoTherapy of Cancer* 2021;9:e002435. doi:10.1136/jitc-2021-002435
16. Fichas de educación para pacientes. Grupo de trabajo inmunoterapia oncológica. Combinación de inmunoterapia y otros tratamientos. Soria, Ana; Miranda, Antonia y otros.



Fichas técnicas

DROGA	ATEZOLIZUMAB
NOMBRE COMERCIAL	TECENTRIQ LAB. ROCHE
ACCIÓN TERPÉUTICA	INMUNOTERAPIA. Actúa bloqueando la proteína PD-L1, lo que permite que las células inmunitarias (células T) reconozcan y destruyan las células cancerosas.
PRESENTACIÓN	SOLUCIÓN INTRAVENOSA 1200 MG/20 ML
ALMACENAMIENTO	REFRIGERADO 2 A 8 °C. Conservar en embalaje para proteger de la luz.
RECONSTITUCIÓN (SOLVENTE Y VOLUMEN)	NO CORRESPONDE
ESTABILIDAD Y CONSERVACIÓN DEL PRODUCTO RECONSTITUIDO	NO CORRESPONDE
ESTABILIDAD DE LAS SOLUCIONES DILUIDAS	REFRIGERADO 24 HS o AMBIENTE 8 HS. NO REQUIERE PROTECCIÓN DE LA LUZ
TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN	1º DOSIS – 60 MINUTOS DOSIS POSTERIORES - 30 MINUTOS
PRECAUCIONES EN LA ADMINISTRACIÓN	USO DE FILTRO Adm. Inmediatamente. Líquido transparente, de incoloro a ligeramente amarillento.
EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS COMUNES	• Inflamación intestinales (Colitis, diarrea) • Riesgo de infección (fiebre) • Fatiga • Disminución del apetito.

DROGA	ATEZOLIZUMAB SC
NOMBRE COMERCIAL	TECENTRIQ SC LAB. ROCHE
ACCIÓN TERPÉUTICA	INMUNOTERAPIA. Actúa bloqueando la proteína PD-L1, lo que permite que las células inmunitarias (células T) reconozcan y destruyan las células cancerosas.
PRESENTACIÓN	SOLUCION SUB CUTANEA 1875 MG/15 ML
ALMACENAMIENTO	REFRIGERADO 2 A 8 °C. Conservar en embalaje para proteger de la luz.
RECONSTITUCIÓN (SOLVENTE Y VOLUMEN)	NO CORRESPONDE
ESTABILIDAD Y CONSERVACIÓN DEL PRODUCTO TRANSFERIDO EN JERINGA	REFRIGERADO 30 DÍAS AMBIENTE 8 HORAS NO REQUIERE PROTECCIÓN DE LUZ
ESTABILIDAD DE LAS SOLUCIONES DILUIDAS	NO CORRESPONDE
TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN	7 MINUTOS
PRECAUCIONES EN LA ADMINISTRACIÓN	DEBE ESTAR A TEMPERATURA AMBIENTE. SE RECOMIENDA UTILIZAR EQUIPO DE MARIPOSA 23-25 °C PARA LA ADMINISTRACIÓN. CEBAR CON LA MEDICACIÓN. SE ADMINISTRARA EN MUSLO. ALTERNAR LOS SITIOS DE PUNCIÓN SOLO EN AMBOS MUSLOS.
EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS COMUNES	• Inflamación intestinales (Colitis, diarrea) • Riesgo de infección (fiebre) • Fatiga • Disminución del apetito.

DROGA	IPILIMUMAB
NOMBRE COMERCIAL	YERVOY, LAB. BRISTOL- MYERS SQUIBB
ACCIÓN TERPÉUTICA	INMUNOTERAPIA, bloque la proteína CTLA-4, lo que permite que el sistema inmunológico (células T) ataque y destruya las células cancerosas.
PRESENTACIÓN	SOLUCIÓN INTRAVENOSA 50 MG/10ML, 200 MG/40ML
ALMACENAMIENTO	REFRIGERADO 2 A 8 °C. Conservar en embalaje para proteger de la luz.
RECONSTITUCIÓN (SOLVENTE Y VOLUMEN)	NO CORRESPONDE
ESTABILIDAD Y CONSERVACIÓN DEL PRODUCTO RECONSTITUIDO	NO CORRESPONDE
ESTABILIDAD DE LAS SOLUCIONES DILUIDAS	SF , SG5% REFRIGERADO O AMBIENTE 24 HS NO REQUIERE PROTECCIÓN DE LA LUZ
TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN	30 A 90 MINUTOS
PRECAUCIONES EN LA ADMINISTRACIÓN	DEJAR REPOSAR LOS VIALES A TEMPERATURA AMBIENTE DURANTE 5 MINUTOS ANTES DE LA PREPARACIÓN. MEZCLAR SUAVEMENTE USAR FILTRO DE 0.2 A 1.2 MICRONES NO MEZCLAR CON OTRAS DROGAS.
EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS COMUNES	• Inflamación intestinales (Colitis, diarrea) • Reacciones en piel (sarpullido, descamación de la piel, con o si prurito)

DROGA	NIVOLUMAB
NOMBRE COMERCIAL	OPDIVO, LAB. BRISTOL- MYERS SQUIBB
ACCIÓN TERPÉUTICA	INMUNOTERAPIA, actúa bloqueando la proteína PD-1 que se encuentra en las células T del sistema inmunológico, modulando la respuesta de los linfocitos T y evita una respuesta autoinmune excesiva.
PRESENTACIÓN	SOLUCIÓN INTRAVENOSA 100 MG/10ML, 40 MG/4ML
ALMACENAMIENTO	REFRIGERADO 2 A 8 °C. Conservar en embalaje para proteger de la luz.
RECONSTITUCIÓN (SOLVENTE Y VOLUMEN)	NO CORRESPONDE
ESTABILIDAD Y CONSERVACIÓN DEL PRODUCTO RECONSTITUIDO	NO CORRESPONDE
ESTABILIDAD DE LAS SOLUCIONES DILUIDAS	SF , SG5% REFRIGERADO 24 HS PROTEGIDO DE LA LUZ Y AMBIENTE 8 HORAS SIN PROTECCIÓN DE LA LUZ
TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN	60 MINUTOS
PRECAUCIONES EN LA ADMINISTRACIÓN	USAR FILTRO DE 0.2 A 1.2 MICRONES NO REQUIERE PROTECCIÓN DE LA LUZ
EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS COMUNES	• Inflamación intestinales (Colitis, diarrea) • Reacciones en piel (sarpullido, descamación de la piel, con o si prurito)

DROGA	PEMBROLIZUMAB
NOMBRE COMERCIAL	KEYTRUDA, LAB. MSD
ACCIÓN TERPÉUTICA	INMUNOTERAPIA, se une al receptor PD-1 y libera la acción citotóxica de los linfocitos T, esto restaura la capacidad del sistema inmunitario para eliminar las células cancerosas.
PRESENTACIÓN	SOLUCIÓN INTRAVENOSA 100 MG/ 20 ML
ALMACENAMIENTO	REFRIGERADO 2 A 8 °C. Conservar en embalaje para proteger de la luz. AMBIENTE 24 HORAS
RECONSTITUCIÓN (SOLVENTE Y VOLUMEN)	NO CORRESPONDE
ESTABILIDAD Y CONSERVACIÓN DEL PRODUCTO RECONSTITUIDO	NO CORRESPONDE
ESTABILIDAD DE LAS SOLUCIONES DILUIDAS	SF, SG5% 24 HORAS REFRIGERADO Concentración 1- 10 mg/ml NO REQUIERE PROTECCIÓN DE LA LUZ
TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN	30 MINUTOS
PRECAUCIONES EN LA ADMINISTRACIÓN	PREPARA EN CFLV (efectos sobre la reproducción) USAR FILTRO 0,2 EN LA VIA DE PERFUSIÓN.
EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS COMUNES	• Inflamación pulmonar (dificultad respiratoria, tos, dolor de pecho) • Inflamación intestinal (diarrea) • Nauseas, vómitos

DROGA	DURVALUMAB
NOMBRE COMERCIAL	IMFINZI, LAB. AZTRAZENECA
ACCIÓN TERPÉUTICA	INMUNOTERAPIA, Actúa bloqueando la proteína PD-L1, lo que permite que las células inmunitarias (células T) reconozcan y destruyan las células cancerosas.
PRESENTACIÓN	SOLUCIÓN INTRAVENOSA 500 MG/10 ML, 120 MG /2,4 ML
ALMACENAMIENTO	REFRIGERADO 2 A 8 °C. Conservar en embalaje para proteger de la luz.
RECONSTITUCIÓN (SOLVENTE Y VOLUMEN)	NO CORRESPONDE
ESTABILIDAD Y CONSERVACIÓN DEL PRODUCTO RECONSTITUIDO	SF, SG5% Concentración final 1 MG/ML A 15 MG/ML
ESTABILIDAD DE LAS SOLUCIONES DILUIDAS	30 DIAS REFRIGERADO 24 HORAS AMBIENTE NO REQUIERE PROTECCIÓN DE LA LUZ
TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN	60 MINUTOS
PRECAUCIONES EN LA ADMINISTRACIÓN	NO ADMINISTRAR DE FORMA CONCOMITANTE OTROS MEDICAMENTOS POR LA MISMA VÍA.
EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS COMUNES	• Inflamación pulmonar (Numonitis) • Inflamación intestinales (Colitis, diarrea) • Reacciones en piel (sarpullido, descamación de la piel, con o si prurito)

DROGA	AVELUMAB
NOMBRE COMERCIAL	BAVENCIO, LAB. MERCK GROUP
ACCIÓN TERPÉUTICA	INMUNOTERAPIA, Actúa bloqueando la proteína PD-L1, lo que permite que las células inmunitarias (células T) reconozcan y destruyan las células cancerosas.
PRESENTACIÓN	SOLUCIÓN INTRAVENOSA 200 MG / 10 ML
ALMACENAMIENTO	REFRIGERADO 2 A 8 °C. Conservar en embalaje para proteger de la luz.
RECONSTITUCIÓN (SOLVENTE Y VOLUMEN)	NO CORRESPONDE
ESTABILIDAD DE LAS SOLUCIONES DILUIDAS	SF 250 ml PROTEGER DE LA LUZ. REFRIGERADO 24 HORAS. AMBIENTE 4 HORAS.
PRECAUCIONES EN LA ADMINISTRACIÓN	ADMINISTRAR EN 60 MINUTOS. USAR FILTRO 0,2 EN LA VÍA DE PERFUSIÓN. No administrar concomitantemente con otras drogas a través de la misma vía.
EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS COMUNES	• Inflamación pulmonar (Numonitis) • Inflamación intestinales (Colitis, diarrea) • Hepatotoxicidad.

DROGA	CEMPIPLIMAB
NOMBRE COMERCIAL	LIBTAYO, LAB. REGENERON/ SANOFI
ACCIÓN TERPÉUTICA	INMUNOTERAPIA, Actúa bloqueando la proteína PD-L1 y PD-1, lo que permite que las células inmunitarias (células T) reconozcan y destruyan las células cancerosas.
PRESENTACIÓN	SOLUCIÓN INTRAVENOSA 350 MG / 7 ML
ALMACENAMIENTO	REFRIGERADO 2 A 8 °C. Conservar en embalaje para proteger de la luz.
RECONSTITUCIÓN (SOLVENTE Y VOLUMEN)	NO CORRESPONDE
ESTABILIDAD DE LAS SOLUCIONES DILUIDAS	SF, SG 5% Concentración final debe estar entre 1 mg/ ml y 20 mg/ml REFRIGERADO 10 DIAS. AMBIENTE 8 HORAS.
PRECAUCIONES EN LA ADMINISTRACIÓN	Administrar en 30 minutos. USAR FILTRO 0,2 EN LA VÍA DE PERFUSIÓN. No administrar concomitantemente con otras drogas a través de la misma vía.
EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS COMUNES	• Inflamación pulmonar (Numonitis) • Hepatotoxicidad. • Inflamación intestinales (Colitis, diarrea)

