

## FORMACIÓN CONTINUADA - ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

# Efectos adversos de la inmunoterapia oncohematológica: implicaciones para la Atención Primaria y la continuidad asistencial



C. Vidal Lopez<sup>a,\*</sup>, G.L. Ríos Quito<sup>b</sup>, C. Salom Garrigues<sup>c</sup> y A.I. Pellicer Sanahuja<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona, España

<sup>b</sup> Medicina Familiar y Comunitaria, CAP El Vendrell, El Vendrell, Tarragona, España

<sup>c</sup> Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España

<sup>d</sup> Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona, España

Recibido el 25 de abril de 2019; aceptado el 25 de julio de 2019

Disponible en Internet el 5 de octubre de 2019

### PALABRAS CLAVE

Inmunoterapia;  
Toxicidad;  
CTLA-4;  
PD-1;  
PD-L1;  
Atención Primaria

**Resumen** El tratamiento antineoplásico está experimentando una importante evolución debido al auge de la inmunoterapia, lo que se traduce en un constante cambio en el paradigma del abordaje tumoral. La inmunoterapia en algunos tumores es un tratamiento de primera elección y ha permitido cambiar drásticamente el pronóstico de muchos de ellos. Presenta unos efectos adversos muy específicos, derivados de la inhibición de los mecanismos de control de la respuesta inmune. El espectro de toxicidades es complejo y muy diferente al de la quimioterapia convencional. Esto implica que deban ser conocidas por los diversos profesionales de los diferentes niveles asistenciales que potencialmente pueden atender a los pacientes oncológicos. Se requiere de un enfoque multidisciplinar y coordinado que permita diagnósticos y tratamientos precoces de las mismas, representando un claro ejemplo de la imprescindible continuidad asistencial, en la que la Atención Primaria posee un papel central.

© 2019 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Immunotherapy;  
Toxicity;  
CTLA-4;  
PD-1;  
PD-L1;  
Primary Care

### Adverse effects of oncohaematological immunotherapy: implications for Primary Care and continuity of care

**Abstract** Antineoplastic treatment is increasingly being used due to the boom in immunotherapy, which translates into a constant change in the paradigm of the tumour approach. Immunotherapy in some tumours is a first line therapy and has drastically changed the prognosis of many of them. It has some very specific adverse effects, arising from the inhibition of

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [cvidlop@hotmail.com](mailto:cvidlop@hotmail.com) (C. Vidal Lopez).

the mechanisms of control of the immune response. The spectrum of toxicities is complex, and very different from that of conventional chemotherapy. This implies that these must be known by the various professionals of the different levels of care that can potentially provide care to cancer patients. A multidisciplinary and coordinated approach is required to enable them to be diagnosed and treated early, representing a clear example of the essential continuity of care, in which Primary Care plays a key role.

© 2019 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

En marzo de 2011 se autorizó la comercialización de ipilimumab, el primer fármaco inhibidor del punto de control inmune (en inglés, *immune check-point inhibitors*), iniciando desde entonces una verdadera revolución en el ámbito de la terapia antineoplásica, con la sucesiva incorporación de nuevos principios activos y la aprobación de las cada vez más numerosas indicaciones de los mismos (tratamiento del melanoma, cáncer de pulmón, cáncer renal, urotelial y linfoma de Hodgkin, entre otros), ya sea en monoterapia o asociados a quimioterapia.

Este cambio en el paradigma del tratamiento oncológico implica aumentos de supervivencias hasta la fecha no alcanzados con la quimioterapia, unos perfiles de respuestas distintos en magnitud y en tiempo y unos perfiles de toxicidades completamente diferentes.

Estos fármacos son anticuerpos dirigidos contra la proteína linfocitaria CTLA-4 como ipilimumab, el receptor de muerte programada (*programmed death-1* [PD-1]) como nivolumab y pembrolizumab y su ligando PD-L1: atezolizumab y durvalumab, respectivamente.

Se trata de sistemas de autocontrol de nuestro sistema inmune que son activados anormalmente por las células tumorales para evadirlo. Estas nuevas terapias reactivan la respuesta inmune contra las células tumorales, pero también pueden desencadenar una gran cantidad de efectos adversos inmunorrelacionados.

Desde el punto de vista fisiopatológico se cree que estos se relacionan con procesos de infiltración de tejidos sanos por linfocitos T, como un fenómeno de autoinmunidad. El tiempo de aparición de estos efectos suele seguir un patrón habitual, aunque todas las toxicidades pueden darse en cualquier momento, incluso una vez retirado el tratamiento.

Según el momento de presentación podemos clasificarlos como tempranos (tiempo de inicio menor de 2 meses) y tardíos (posterior a 2 meses). Entre las toxicidades tempranas se encuentran la dermatológica y la gastrointestinal, y entre las tardías se incluyen las endocrinas, las musculoesqueléticas y las pulmonares, entre otras (fig. 1).

En lo que se refiere al perfil de toxicidades de los diversos inmunoterápicos, la incidencia de eventos adversos generales fue comparable entre los inhibidores de PD-1 y de PD-L1<sup>1</sup>. En comparación, en los pacientes tratados con anti-CTLA-4 se observa un mayor riesgo de diarrea y colitis inmunomediada<sup>2</sup>.

La complejidad de los efectos adversos inmunorrelacionados requiere un abordaje multidisciplinar para poder instaurar, si es necesario, un tratamiento de dichas toxicidades a la mayor brevedad posible. Diagnosticar tardíamente estos efectos adversos podría empeorar el pronóstico e incluso ser potencialmente fatal. Cuando aparece un nuevo síntoma deberemos siempre considerar 3 posibles escenarios: progresión de la neoplasia, una enfermedad intercurrente o una toxicidad secundaria al tratamiento.

Implica que estas nuevas toxicidades deben ser conocidas en todos los ámbitos asistenciales<sup>3</sup> a los que un paciente pueda acudir, de modo que se pueda lograr la necesaria coordinación entre los mismos. Asimismo, se deberá instruir adecuadamente a los pacientes y cuidadores para poder reconocer y reportar cualquier síntoma que pudiese permitir una detección precoz de las mismas.

Por todo ello creemos imprescindible que los facultativos de Atención Primaria se familiaricen con estas nuevas terapias y con las mencionadas toxicidades, lo cual es el objeto de esta publicación.

## Desarrollo del problema

Se han publicado recientemente diversas guías<sup>4-6</sup> para el manejo de las toxicidades ocasionadas por estos fármacos inmunoterápicos, a partir de las cuales describiremos las más relevantes.

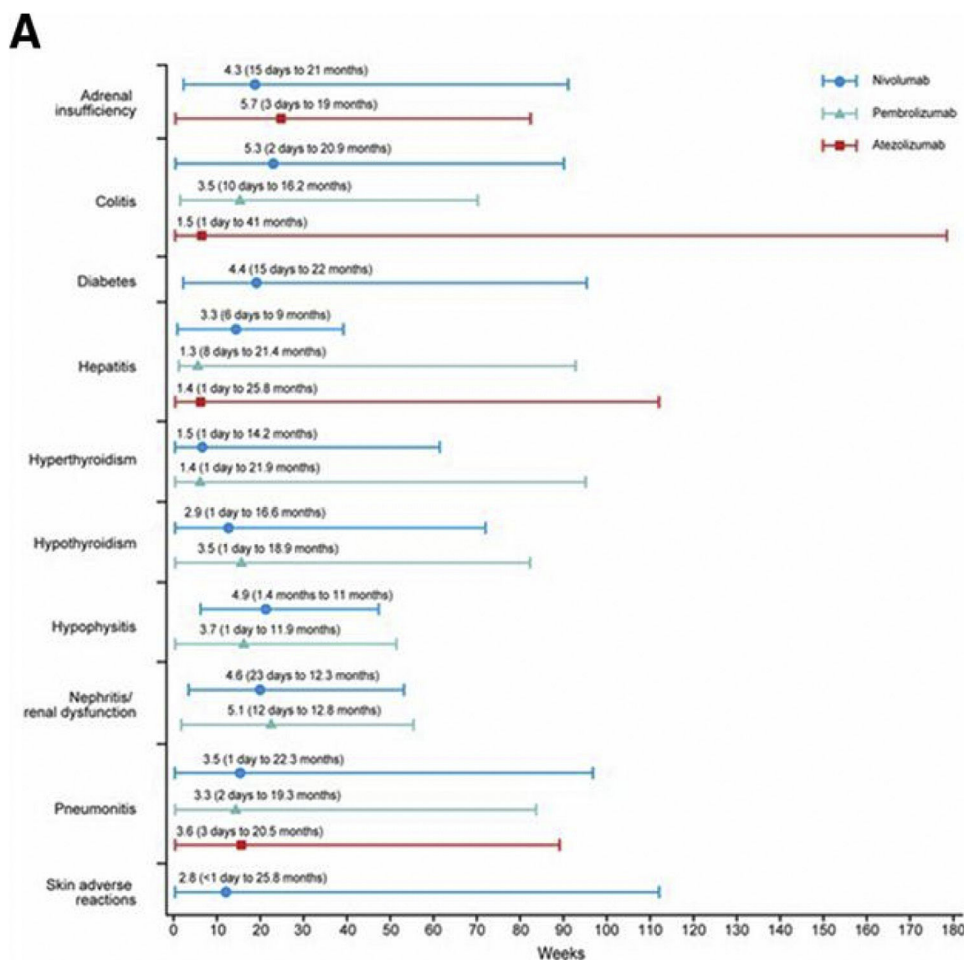
### Toxicidad dermatológica

A nivel dermatológico destacan el *rash* maculopapular, el prurito y la dermatitis bullosa. Las dos primeras aparecen en el 4-22% de pacientes tratados con inmunoterapia<sup>3</sup>.

#### *Rash* maculopapular

Habitualmente afecta al tronco superior y se puede acompañar de prurito<sup>6</sup>. Se establecen 3 grados con sus propias recomendaciones<sup>6</sup>:

- Leve (afecta <10% de superficie corporal): se trata con corticoides tópicos de potencia moderada, antihistamínicos orales y emolientes.
- Moderado (afectación del 10-30%): se trata con corticoides tópicos de potencia alta, prednisona 0,5-1 mg/kg/día, antihistamínicos orales y emolientes.



**Figura 1** Tiempos promedio (meses) de aparición de efectos adversos inmunomediados en pacientes tratados con inhibidores PD-1/PD-L1. Fuente: Daniels et al.<sup>14</sup>.

- Grave (> 30% de superficie corporal): manejo idéntico a la moderada añadiendo la necesidad de consulta urgente con el dermatólogo<sup>4</sup>.

Las pautas de prednisona deben mantenerse hasta que al menos la toxicidad disminuya a grado leve para posteriormente efectuar una retirada gradual en 4 semanas.

### Prurito

Las recomendaciones son las siguientes<sup>5</sup>:

- Leve: corticoides tópicos de alta potencia.
- Moderado: añadir a lo anterior antihistamínicos orales.
- Severo: iniciar prednisona 0,5-1 mg/kg/día e incluso agonistas gabaérgicos como la gabapentina y la pregabalina.

### Dermatitis bullosa

Las recomendaciones son las siguientes:

- Leve (afectación < 10% superficie corporal): corticoides tópicos de alta potencia.
- Moderada y grave (afectación 10-30% y > 30% superficie corporal, respectivamente): prednisona 0,5-1 mg/kg/día y derivación urgente para evaluación dermatológica.

### Toxicidad gastrointestinal

Dentro de la toxicidad gastrointestinal destacan la diarrea (7-19%) y la colitis (1-3%)<sup>3</sup>, que puede manifestarse acompañada de dolor abdominal, presencia de sangre o mucosidad en las heces y fiebre en ocasiones.

La *diarrea* se clasifica como:

- Leve (< 4 deposiciones diarias y ausencia de síntomas de colitis): se trata con loperamida e hidratación, junto con un seguimiento estricto del paciente.
- Moderada (4-6 deposiciones diarias o presencia de síntomas de colitis): se recomienda iniciar metilprednisolona intravenosa (i.v.) 1 mg/kg/día e interrumpir el tratamiento.
- Grave (> 6 deposiciones diarias y síntomas de colitis asociados): se utilizan las recomendaciones para la diarrea moderada y se valora el ingreso hospitalario para un adecuado tratamiento de soporte.

### Toxicidad endocrinológica

A nivel endocrinológico, la inmunoterapia puede dar lugar a alteraciones tiroideas y al desarrollo de diabetes mellitus tipo 1.

Dentro de las alteraciones tiroideas podemos encontrarlos con cuadros de hipotiroidismo o hipertiroidismo, con unas incidencias del 3,9-13,2% y del 0,6-8%, respectivamente, según un reciente metaanálisis<sup>7</sup>.

En el *hipotiroidismo* se recomienda determinar la TSH y la T4 cada 4-6 semanas<sup>5,6</sup> para su monitorización. En pacientes con valores de TSH < 10 mU/l y asintomáticos se recomienda únicamente mantener la monitorización. En el caso de pacientes con cifras de TSH > 10 mU/l y valores de T4 normales se recomienda valorar el empleo de levotiroxina a dosis de 50-100 µg/kg en caso de presencia de síntomas<sup>6</sup> y derivación a Endocrinología.

En el *hipertiroidismo*, en el caso de pacientes asintomáticos o con sintomatología leve, el tratamiento se puede continuar, pero con un seguimiento más estrecho de la función tiroidea<sup>6</sup> (cada 2-3 semanas). En pacientes con sintomatología moderada se debe valorar, además, la interrupción del tratamiento hasta desaparición de la sintomatología, el empleo de betabloqueantes y derivación a Endocrinología.

Pueden darse casos de tiroiditis transitoria que en un plazo de 2 semanas se resuelva normalizándose la función tiroidea o dando lugar a un hipotiroidismo primario.

Cuando hablamos de la *diabetes mellitus tipo 1* como efecto adverso es infrecuente<sup>3</sup> (1-2%), pero puede dar lugar a cuadros severos si no se instaura un tratamiento adecuado con insulina. Una vez diagnosticada se recomienda la derivación a una unidad de diabetes para su seguimiento.

Si se detecta una hiperglucemia en ayunas de inicio < 200 mg/dl y/o antecedentes de diabetes tipo 2 sin presencia de rasgos cetoadicóticos, el tratamiento inmunoterápico puede continuarse, asociado a un seguimiento de las glucemias en el que se incluya la HbA1c.

En caso de evidenciar glucemias en ayunas > 250 mg/dl, si no hay antecedentes, habría que considerar el diagnóstico de diabetes tipo 1 inducida por el tratamiento y derivar al hospital de referencia si hay evidencia de cetoadicidosis. En este caso el tratamiento debe discontinuarse. En cualquiera de estas situaciones es indispensable tener en cuenta la hiperglucemia inducida por corticosteroides<sup>5</sup>, cuyo empleo es frecuente en el tratamiento de soporte en pacientes oncológicos.

### Toxicidad pulmonar

A nivel pulmonar está descrita la aparición de cuadros de *neumonitis*, un efecto adverso poco frecuente (prevalencia del 5%, según las series<sup>8</sup>) pero que puede tener consecuencias fatales. La *neumonitis* se diagnostica excluyendo otras etiologías como la infecciosa o complicaciones derivadas de la propia enfermedad oncológica. La sintomatología es inespecífica, manifestándose con disnea y tos. Cualquier síntoma respiratorio debería motivar una evaluación exhaustiva para descartar esta toxicidad pulmonar, dado que se han descrito cuadros con desenlace fatal<sup>4</sup>. Esta debe incluir una radiografía de tórax, una tomografía axial computarizada y pulsioximetría. Opcionalmente pueden considerarse estudios microbiológicos<sup>6</sup>.

Desde el punto de vista radiológico no existe un patrón característico de la *neumonitis* asociada a la inmunoterapia

ya que puede manifestarse con un patrón en vidrio deslustrado, de *neumonía* organizada criptogénica o de tipo intersticial<sup>4</sup>.

### Toxicidad musculoesquelética

La inmunoterapia también tiene efectos adversos a nivel musculoesquelético<sup>9</sup>, como la *artritis inflamatoria* (caracterizada por dolor articular, rigidez e inflamación tras inactividad o síntomas matutinos que duran más de 30 minutos), la *miositis* y el *síndrome polimialgia-like*. La prevalencia de *artralgia* y *mialgia* según una reciente revisión<sup>9</sup> en ensayos clínicos varió entre el 1-43% y el 2-20%, respectivamente. El tiempo de aparición de estos eventos varía según los diferentes estudios publicados, pero suele ser una toxicidad tardía.

Para las manifestaciones artríticas se recomienda una evaluación reumatológica completa y examen de las articulaciones periféricas, así como pruebas de imagen para descartar metástasis óseas. De igual modo, se debe considerar la determinación de pruebas de laboratorio específicas, como anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, anticuerpos antipeptido citrulinado cíclico y marcadores de inflamación como la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva<sup>6</sup>. Se recomienda la derivación para evaluación por Reumatología en caso de *sinovitis* o sintomatología persistente por más de 4 semanas.

En casos de *artralgias* leves se recomienda iniciar tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, pero no sería preciso interrumpir el tratamiento<sup>5</sup>. En caso de no obtener mejoría, se debe considerar el tratamiento con corticoides (10-20 mg/día de prednisona). En los cuadros severos se debe remitir para valoración por Reumatología e iniciar prednisona a dosis de 1 mg/kg/día.

En el caso de *mialgias*<sup>5</sup> o síntomas de *miositis* leves (debilidad muscular) se procederá como en el caso anterior, con la recomendación de determinar de manera seriada la creatina-cinasa hasta que los síntomas se hayan resuelto.

### Toxicidad neurológica

A nivel neurológico, aunque con una incidencia baja del 2,8%<sup>10</sup>, el espectro de toxicidades es bastante amplio e incluye, entre otras: *miastenia gravis*, *síndrome de Guillain-Barré*, *neuropatía periférica*, *neuropatía autonómica*, *meningitis aséptica*, *encefalitis* y *mielitis transversa*.

La *miastenia gravis* se manifiesta como debilidad muscular y con frecuencia se acompaña de manifestaciones oculares tipo ptosis o visión doble y otros signos como disfagia, disartria y debilidad muscular facial.

En su manejo se recomienda suspender la inmunoterapia hasta la desaparición de los síntomas, administrar corticosteroides (prednisona 1-1,5 mg/kg/día por vía oral)<sup>6</sup> y derivación para valoración por Neurología.

En el *síndrome de Guillain-Barré* el manejo consiste en la interrupción del tratamiento y el ingreso hospitalario<sup>6</sup>. Se recomienda la administración de inmunoglobulinas i.v. en pauta de 0,4 g/kg/día durante 5 días.

En cuanto a la *neuropatía periférica*, esta puede manifestarse como déficit sensorial, motor o mixto, neuropatías craneales (parálisis de Bell), parestesias, hipo- o arreflexia y

ataxia sensorial. Se deben descartar otras causas de neuropatía, como diabetes, déficits de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico, entre otras<sup>6</sup>.

En casos leves<sup>6</sup> que no interfieren con la funcionalidad ni las actividades de la vida diaria se puede mantener el tratamiento. En casos moderados con interferencia en la vida diaria y funcional del paciente, se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento y valorar el empleo de prednisona en dosis de 0,5-1 mg/kg e instaurar tratamiento con gabapentina, pregabalina o duloxetina para el dolor. En cuadros severos con limitación para el autocuidado, la deambulaci3n e incluso sntomas respiratorios, se recomienda suspender el tratamiento, iniciar metilprednisolona i.v. 2-4 mg/kg y el ingreso para su seguimiento por Neurología.

La *neuropatía autonómica* puede manifestarse con sntomas como estreñimiento severo, náuseas, problemas urinarios, sudoraci3n, reacci3n pupilar lenta o hipotensi3n ortostática.

En casos leves, se puede mantener el tratamiento<sup>6</sup>. En casos moderados, se recomienda interrumpir el tratamiento, valorar el inicio de prednisona en dosis de 0,5-1 mg/kg y derivaci3n para evaluaci3n por especialista de Neurología. En casos severos se recomienda la suspensi3n definitiva de la inmunoterapia, el inicio de metilprednisolona 1 g/día durante 3 días, seguido de una retirada gradual mediante esteroides orales y la valoraci3n por el especialista de Neurología.

Como toxicidad est1 descrita la *meningitis aséptica*<sup>6</sup> y en este caso se debe interrumpir el tratamiento y valorar el inicio de tratamiento antiviral y antibacteriano empírico hasta obtener resultados del examen del líquido cefalorraquídeo. Una vez descartada la etiología infecciosa, se debe considerar el tratamiento con prednisona oral 0,5-1 mg/kg o metilprednisolona i.v. 1 mg/kg si los sntomas son moderados/graves.

En la *encefalitis*<sup>6</sup>, al igual que en la meningitis aséptica, es necesario excluir las causas infecciosas, especialmente las virales (virus del herpes simple). Como sintomatología que orienta el diagnóstico destacan la confusi3n, la disminuci3n del nivel de conciencia y la debilidad focal, entre otros. Se recomienda interrumpir el tratamiento y, si los sntomas son severos o progresivos, se debe valorar el empleo de metilprednisolona i.v. 1 g/día durante 3-5 días asociado a inmunoglobulinas i.v. en pauta de 2 g/kg durante 5 días. Como en las situaciones anteriormente expuestas, se debe ingresar el paciente para seguimiento por Neurología.

La *mielitis transversa*<sup>6</sup> se caracteriza por un cuadro de debilidad aguda o subaguda o cambios sensoriales bilaterales, a menudo con reflejos tendinosos profundos aumentados. Las recomendaciones en su manejo son idénticas a las mencionadas en la encefalitis.

### Toxicidad cardiovascular

También se han descrito efectos adversos a nivel cardiovascular, incluso en ausencia de factores de riesgo. De acuerdo con un estudio multicéntrico reciente<sup>11</sup>, la prevalencia observada es del 1% y el tiempo medio de aparici3n es de 34 días. Esto puede dificultar la consideraci3n de

estos tratamientos dentro de los posibles agentes causales durante la evaluaci3n inicial del paciente, lo que podría tener consecuencias fatales. Se puede manifestar como miocarditis, pericarditis, arritmias y disfunci3n ventricular con insuficiencia cardíaca.

En el manejo<sup>6</sup> de estas toxicidades se recomienda suspender definitivamente la inmunoterapia y el inicio precoz de corticosteroides a dosis altas (1-2 mg/kg de prednisona vía oral o intravenosa, según los sntomas). En caso de aparecer elevaci3n de troponinas y/o alteraciones de la conducci3n, se debe ingresar al paciente en una unidad coronaria para un seguimiento estricto.

### Toxicidad ocular

Pueden darse fenómenos de toxicidad ocular caracterizada por visi3n borrosa, alteraciones en la visi3n del color, fotofobia, escotomas, dolor asociado al movimiento de los ojos, visi3n doble, proptosis, sequedad ocular, uveítis e hinchaz3n palpebral. La sequedad ocular y uveítis son los sntomas más frecuentemente reportados<sup>5</sup>, con una incidencia variable del 1-24% según las diversas publicaciones<sup>12</sup>.

En la evaluaci3n y seguimiento de este tipo de toxicidad se requiere la colaboraci3n del especialista de Oftalmología para poder instaurar un tratamiento adecuado a la mayor brevedad<sup>5</sup>.

En el caso concreto de la *uveítis* y *epiescleritis* se establecen las siguientes directrices<sup>6</sup>: para los cuadros leves (asintomáticos) se puede mantener la inmunoterapia y se recomienda consultar a Oftalmología. En cambio, para los cuadros moderados y graves se recomienda suspender temporalmente el tratamiento hasta la evaluaci3n por Oftalmología y el empleo de corticosteroides t3picos, agentes ciclopléjicos, y corticosteroides sistémicos<sup>5</sup>.

El tratamiento se puede reanudar una vez que los corticoides sistémicos se han podido retirar. Los corticoides t3picos son compatibles con la reanudaci3n del tratamiento para tratar sintomatología local<sup>6</sup>.

A modo de resumen, en las figuras 2-4, respectivamente, se muestra un esquema de las toxicidades por 3rganos y sistemas y su manejo en funci3n del grado en que se manifesten, así como un posible algoritmo para su manejo.

### Conclusiones

El tratamiento mediante inmunoterapia supone un cambio en el paradigma de tratamiento de enfermedades oncohematológicas que comporta un nuevo espectro de toxicidades muy diferentes a las de la quimioterapia convencional. Este nuevo escenario implica necesariamente un cambio en el enfoque tradicional de estas patologías, articulado en niveles asistenciales diferenciados e independientes.

El manejo de estas toxicidades inmunorrelacionadas requiere un abordaje basado en la coordinaci3n de los diversos servicios y ámbitos asistenciales implicados en la asistencia a estos pacientes, dada su potencial complejidad. Champiat et al.<sup>13</sup> proponen una estrategia basada en 5 pilares: prevenci3n, anticipaci3n, detecci3n, tratamiento y seguimiento, alguno de los cuales detallaremos a continuaci3n.

ÓRGANO SISTEMA	TOXICIDAD				
PIEL	Erupción	Prurito	Vitíligo	Steven Jonson	Dermatitis bullosa
DIGESTIVO	Diarrea/Colitis	Gastritis	Hepatitis	Pancreatitis	
ENDOCRINO	Hipotiroidismo	Hipertiroidismo	Hipofisitis	Insuficiencia Suprarrenal	Diabetes
PULMONAR	Neumonitis	Derrame pleural	Sarcoidosis		
NEUROLÓGICA	Cefalea	Neuropatía periférica	Miastenia Gravis Sdr. Guillain-Barré	Mielitis Parálisis facial	Encefalitis Meningitis
OCULAR	Uveítis	Iritis	Epiescleritis	Blefaritis	
RENAL	Aumento creatinina	Alteraciones electrolíticas	Glomerulonefritis	Nefritis intersticial	IRA/IRC*
ESQUELÉTICA	Artralgias	Mialgias	Artritis/Poliartritis	Polimialgia	Miositis
HEMATOLÓGICA	Anemia	Trombopenia	Pancitopenia	Neutropenia	Anemia hemolítica
CARDIACA	Miocarditis	Alteraciones ritmo	Pericarditis	Fallo cardiaco	Vasculitis

\*IRA/IRC (Insuficiencia Renal Aguda/Insuficiencia Renal Crónica)

**Figura 2** Resumen de toxicidades según órganos y sistemas.

Fuente: Tomado de Antón<sup>15</sup>. Reproducido con autorización del editor.

Clasificación CTCAE	Manejo paciente	Corticoides	Otros fármacos inmunosupresores	Inmunoterapia ICPI
<b>Grado 1</b>	Ambulatorio	No recomendado	No recomendado	Continuar
<b>Grado 2</b>	Ambulatorio	Tópico Oral (0,5-1 mg/kg/día)	No recomendado	Suspender <sup>a</sup> temporalmente
<b>Grado 3</b>	Hospitalizado	IV (1-2 mg/kg/día)	Valorar tras 3-5 días de corticoides y no mejoría. Interconsulta especialista de órgano	Suspender temporalmente Reintroducir según riesgo-beneficio <sup>b</sup>
<b>Grado 4</b>	Hospitalizado Considerar UCI	IV (1-2 mg/kg/día)	Valorar tras 3-5 días de corticoides y no mejoría. Interconsulta especialista de órgano	Suspender permanentemente

<sup>a</sup> Excepto toxicidad endocrina y piel, donde se puede mantener los ICPI

<sup>b</sup> Una vez disminuida la toxicidad a grado 1

**Figura 3** Tratamiento genérico de los efectos adversos inmunorrelacionados. Fuente: Tomado de Antón<sup>15</sup>. Reproducido con autorización del editor.

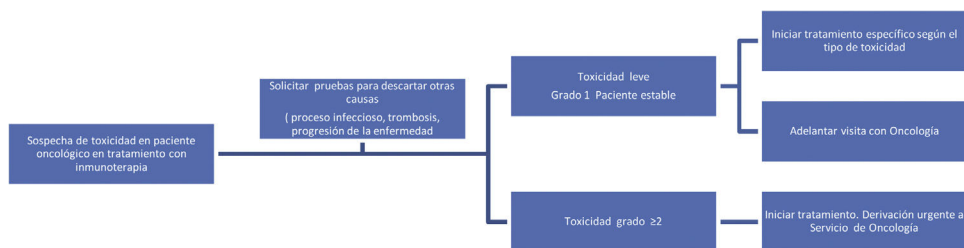


Figura 4 Algoritmo de actuación ante fenómenos de toxicidad inmunorrelacionados.

En lo que se refiere a la prevención señalan como aspectos claves el conocer estas toxicidades e identificar posibles factores de riesgo (como los antecedentes de enfermedades autoinmunes), además de proporcionar al paciente y familiares una adecuada información escrita sobre las mismas. Incluso mencionan la posibilidad de entregar al paciente una tarjeta identificativa para mostrar cada vez que precise atención por un problema de salud.

En cuanto a la detección<sup>13</sup>, aspectos como conocer los síntomas y signos de alerta son claves en el diagnóstico diferencial y para evitar demoras en la instauración del tratamiento inmunosupresor a la mayor brevedad. En este manejo es imprescindible la interconsulta con diversos especialistas en función de los órganos y sistemas afectados por las toxicidades.

Todo lo expuesto anteriormente nos lleva al terreno de la continuidad asistencial basada en una coordinación eficiente entre los servicios de Oncología Médica y Atención Primaria.

En este sentido, creemos que sería recomendable que a nivel de la historia clínica de Atención Primaria constase algún tipo de advertencia, como sucede por ejemplo en el caso de alergias o ciertos antecedentes epidemiológicos. Todo ello mientras no se disponga de una adecuada integración en una aplicación informática única de todos los procesos asistenciales, de modo que todas las anotaciones y prescripciones estén unificadas mediante una plataforma informática que permita una visión global de dichos registros.

En esta continuidad, los profesionales de Atención Primaria tienen un papel central en la coordinación del proceso asistencial y por ser en muchas ocasiones la primera referencia para el paciente en cuestiones de salud a nivel de consultas de Medicina de Familia o Urgencias.

Estos profesionales deben formar un equipo multidisciplinar junto con los distintos profesionales de Oncología, Farmacia y otros servicios que puedan contribuir a la prevención, detección y manejo de estas toxicidades.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, Kamphorst AO, Pakkala S, Belani CP, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic analysis of the literature. *Cancer*. 2018;124:271–7.
- Komaki Y, Komaki F, Yamada A, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Meta-analysis of the risk of immune-related adverse events with anticytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 and antiprogrammed death 1 therapies. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103:318–31.
- Davies M, Duffield EA. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. *Immunotargets Ther*. 2017;6:51–71.
- Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29 Suppl. 4:iv264–6.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [Internet]. United States: Management of immunotherapy-related toxicities. Version 1.2018 [actualizado nov 2018; consultado dic 2018]. Disponible en [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/immunotherapy.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf)
- 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;36:1714–68.
- Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4:173–82.
- Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35:709–17.
- Benfaremo D, Manfredi L, Luchetti MM, Gabrielli A. Musculoskeletal and rheumatic diseases induced by immune checkpoint inhibitors: a review of the literature. *Curr Drug Saf*. 2018;13:150–64.
- Spain L, Walls G, Julve M, O'Meara K, Schmid T, Kalaitzaki E, et al. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature. *Ann Oncol*. 2017;28:377–85.
- Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1755–64.
- Abdel-Rahman O, Oweira H, Petrusch U, Helbling D, Schmidt J, Mannhart M, et al. Immune-related ocular toxicities in solid tumor patients treated with immune checkpoint

- inhibitors: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17:387–439.
13. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: A collaborative position paper. *Ann Oncol.* 2016;27:559–74.
  14. Daniels GA, Guerrero AD, Katz D, Viets-Upchurch J. Challenge of immune-mediated adverse reactions in the emergency department. *Emerg Med J.* 2019 Jun;36:369–77.
  15. Antón A, editor. *Inmunología tumoral e inmunoterapia del cáncer.* Zaragoza: Amazing Books; 2018.