

**GUÍA PARA ENFERMERAS
SOBRE EL MANEJO DE PACIENTES
EN TRATAMIENTO ONCOLÓGICO
CON INMUNOTERAPIA**

GUÍA PARA ENFERMERAS SOBRE EL MANEJO DE PACIENTES EN TRATAMIENTO ONCOLÓGICO CON INMUNOTERAPIA



Autores:

Jorgina Serra López
(Enfermera SEEO)
Ana Soria Verdugo
(Enfermera SEEO)

Antonia Miranda Ruiz
(Enfermera SEEO)
Nuria López Ortega
(Enfermera SEEO)

Margarita Majem Tarruella
(Oncología médica SEOM)
Eduardo Castañón Álvarez
(Oncología médica SEOM)

Versión 1. septiembre 2023

Esta guía ha sido realizada por la Sociedad Española de Enfermería Oncológica y la Sociedad Española de Oncología Médica.

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

SEEO
Sociedad Española de
Enfermería Oncológica

ÍNDICE

Introducción.	5
1. El sistema inmunitario y el cáncer. ¿Qué es la inmunoterapia?	
Concepto de immunooncología. Tipos de inmunoterapia en oncología.	7
2. Mecanismos de acción de los distintos tipos de inmunoterapia.	9
2.1. Anticuerpos monoclonales.	9
2.2. Terapia celular.	10
2.3 Citoquinas.	11
2.4. Vacunas.	11
3. Anticuerpos inhibidores de Checkpoint.	12
4. Toxicidades inmunorelacionadas.	15
4.1. Consideraciones previas: anamnesis, pruebas complementarias, vías de administración.	15
4.2. Puntos clave en el manejo.	17
4.2.1. Adecuada educación a pacientes y cuidadores.	17
4.2.2. Training a profesionales. Equipos multidisciplinares.	20
4.2.3. Monitorización de IO.	20
4.2.4. Identificación temprana. Diagnóstico diferencial.	21
4.2.5. Rápida intervención. Protocolos de actuación.	21
4.2.6. Preguntas frecuentes.	22
5. Manejo multidisciplinar de las toxicidades inmunomediadas más frecuentes.	26
5.1. Toxicidad Dermatológica.	26
5.2. Toxicidad Digestiva.	37
5.3. Toxicidad Pulmonar.	43
5.4. Toxicidad Endocrina.	48
5.5. Toxicidad Reumatológica.	54
5.6. Toxicidad Renal.	59
5.7. Toxicidad Cardiológica.	62
5.8. Toxicidad Neurológica.	65
6. Pilares farmacológicos en el manejo de la toxicidad (corticoides e inmunosupresores).	71

7. Combinaciones con otras terapias. 75

7.1. Inmunoterapia + inmunoterapia.	75
7.2. Inmunoterapia + quimioterapia.	76
7.3. Inmunoterapia + terapias antiangiogénicas.	76

8. Más allá de los inhibidores de Checkpoints.

Nuevas estrategias de inmunoterapia para el tratamiento del cáncer. 79

8.1. Liberación antigénica.	79
8.2. Presentación de antígenos tumorales.	80
8.3. Priming y activación.	81
8.4. Tráfico de linfocitos.	82
8.5. Infiltraciones de linfocitos en el tumor.	82
8.6. Reconocimiento de células tumorales por el sistema inmune.	82
8.7. Destrucción de células tumorales.	83

9. Importancia de los equipos multidisciplinares en el manejo de los IrAEs. 85

10. Conclusiones. 87

Abreviaturas

Actividades de la vida diaria (AVD)	Índice de masa corporal (IMC)
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Inhibidores del punto de control inmunológico (ICI)
Anticuerpos conjugados a fármaco (ACF)	Límite superior de normalidad (LSN)
Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE V5.0)	Lymphocyteactivation gene3 (LAG3)
Escala de estado funcional (ECOG)	Natural killer (NK)
Efecto Adverso (EA)	Necrólisis Epidérmica Tóxica (TEN)
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)
Food and Drug Administration (FDA)	Sobre el basal (SB)
Gastrointestinal (GI)	Supervivencia global (SG)
Inmunoterapia oncológica (IO)	Supervivencia libre de progresión (SPL)
Hepatocarcinoma (HCC)	Tirotropina (TSH)
Immune-related adverse events effects (IrAEs)	Vacuna contra el bacilo de Calmette-Guerin (BCG)
	Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas el tratamiento oncológico ha avanzado de una manera considerable gracias a la llegada de tratamientos innovadores como es el caso de la inmunoterapia(1). La inmunoterapia se plantea como el tratamiento del futuro y ya del presente en el tratamiento del cáncer. Dentro de este tipo de terapias se engloban los denominados fármacos inhibidores del punto de control inmunológico(2,3).

Este tipo de medicamento bloquea la señal inhibitoria del sistema inmunitario, de manera que el linfocito T no se inactiva al entrar en contacto con la célula cancerígena(4) y el propio sistema inmunitario del paciente va a eliminar las células cancerígenas. Este cambio en el mecanismo de acción ha supuesto una revolución en el mundo de la oncología aportando mejores tasas de respuesta así como remisiones completas en pacientes con tumores metastásicos(5). Especialmente, ha conseguido largos supervivientes en pacientes con tumores históricamente incurables y/o con esperanzas de vida no superiores a los 12 meses(6).

Si bien la inmunoterapia ha revolucionado el campo de la oncología no ha desplazado a otros tratamientos como la radioterapia, la quimioterapia, la cirugía o la terapia dirigida. Lo fundamental es que se ha convertido en un pilar más en el tratamiento oncológico; además, de aportar sinergia a cada una de las otras terapias(7).

El perfil de toxicidad es distinto a cualquiera de los tratamientos mencionados anteriormente y esto hace que sea importante conocer su mecanismo de acción(2).

Al impedir una señal inhibitoria del sistema inmunitario, estamos dejando parcialmente sin frenos al mismo, de esta manera, el sistema inmunitario puede provocar efectos inflamatorios en cualquier parte del cuerpo, en cualquier momento desde el primer ciclo que recibe el paciente hasta meses después de haberlo finalizado(3). Esto hace que el manejo de las toxicidades pueda resultar complejo y requiere de equipos multidisciplinares para su adecuado control, en los que la enfermera tiene un papel importante(8,9).



Atendiendo a lo expuesto anteriormente, nos planteamos elaborar este documento cuyo objetivo es establecer una serie de recomendaciones basadas en la evidencia para un control adecuado de los pacientes tratados con inhibidores del punto de control inmunológico, dirigido a enfermeras y otros profesionales sanitarios.

Esta guía ha sido elaborada por el grupo de inmunoterapia de la Sociedad Española de Enfermería Oncológica (SEEO) junto a profesionales de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y pretende ser una herramienta para el manejo óptimo de los pacientes que reciben inmunoterapia.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zavala VA, Kalergis AM. New clinical advances in immunotherapy for the treatment of solid tumours. *Immunology*. junio de 2015;145(2):182-201.
2. Davies M. How Checkpoint Inhibitors Are Changing the Treatment Paradigm in Solid Tumors: What Advanced Practitioners in Oncology Need to Know. *J Adv Pract Oncol*. 2016;7(5):498-509.
3. Kobold S, Krackhardt A, Schlösser H, Wolf D. [Immuno-Oncology: A Brief Overview]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. julio de 2018;143(14):1006-13.
4. Ginex PK, Brassil K, Ely B. Immunotherapy: Exploring the State of the Science. *Clin J Oncol Nurs*. 1 de abril de 2017;21(2 Suppl):9-12.
5. Peterson JJ, Steele-Moses SK. Update on New Therapies With Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin J Oncol Nurs*. 1 de agosto de 2016;20(4):405-10.
6. Miranda Poma J, Ostios Garcia L, Villamayor Sanchez J, D'errico G. What do we know about cancer immunotherapy? Long-term survival and immune-related adverse events. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(3):303-8.
7. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. *Cancers*. 20 de marzo de 2020;12(3):738.
8. Kanji S, Morin S, Agtarap K, Purkayastha D, Thabet P, Bosse D, et al. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Overview of Systematic Reviews. *Drugs*. mayo de 2022;82(7):793-809.
9. Galioto M. Immunotherapy Summit: Proceedings and Identified Priorities for Safe Administration and Care. Number 3 June 2019. 31 de diciembre de 1969;23(3):E60-5

1. El sistema inmunitario y el cáncer. ¿Qué es la inmunoterapia? Concepto de inmunooncología. Tipos de inmunoterapia en oncología

La inmunoterapia es un término definido como tratamiento de la enfermedad mediante la inducción, la mejora o supresión de una respuesta inmune. En los últimos años la inmunoterapia ha pasado a ser un concepto habitual en el tratamiento contra el cáncer. Esto ha sido posible gracias a los recientes resultados positivos de los ensayos clínicos con nuevos fármacos inmuoactivos y el hallazgo inesperado de la sinergia entre la inmunoterapia y la quimioterapia (1). Sin embargo, el desarrollo de la inmunoterapia y la comprensión del funcionamiento de la respuesta inmune no es algo nuevo. La historia de la inmunoterapia tiene una duración de más de 120 años; en 1891, Willian B. Coley inyectó bacterias en cáncer inoperable, observándose una reducción del tumor. Es por ese motivo que a Coley se le reconoce como al “padre de la inmunoterapia”(2,3).

La inmunoterapia del cáncer, se basa en la capacidad del sistema inmunitario para reconocer las células cancerosas, afectando a su crecimiento y expansión (1). Hasta la década de 1950, los tumores sólo podían tratarse con cirugía y radioterapia; más tarde comenzó a desarrollarse una quimioterapia no específica, de alta toxicidad, dirigida a destruir células neoplásicas en reproducción y posteriormente quimioterapias más específicas de distintos momentos del ciclo celular. Pero ha sido a partir del año 2010, con el desarrollo de la inmunoterapia, cuando se ha abierto un nuevo horizonte en el tratamiento del cáncer(4). La revista Science designó a la “inmunoterapia del cáncer” como la Revelación del Año 2013 en reconocimiento a los progresos logrados en esta

área(5) y fue en el año 2018 cuando James Allison y Tasuku Honjo ganaron el premio Nobel en Medicina por sus investigaciones en los *Inhibidores de Checkpoint*, ya que estos avances son el resultado de las investigaciones científicas básicas sobre el sistema inmunitario realizadas durante un largo tiempo.

La inmunoterapia emplea una estrategia indirecta que consiste en estimular el sistema inmunitario del paciente para que reconozca las células cancerígenas y detenga su crecimiento o las destruya, a diferencia de las terapias convencionales que actúan directamente sobre el tumor(6).



También es muy importante discernir entre si la inmunoterapia que está recibiendo el paciente es activa o pasiva porque dependiendo del tipo, las toxicidades son muy distintas y, por tanto, la educación sanitaria que tenga que recibir paciente y familia también lo serán. En cuanto a la inmunoterapia pasiva, es aquella en la que no es necesaria la activación del sistema inmunitario del paciente para que el tratamiento funcione, es decir, el fármaco actúa directamente contra la enfermedad(6). Ejemplo de este tipo de terapias es la terapia CarT-Cell. De forma muy simplificada, esta terapia consiste en extraer y modificar los linfocitos del paciente para que cuando se vuelvan a infundir, actúen en contra de la enfermedad(7).

Por otro lado, la inmunoterapia activa, necesita que el sistema inmunitario del paciente actúe para realizar su función. Sin la activación del sistema inmunitario del paciente, el tratamiento no es efectivo. Un ejemplo claro de inmunoterapia activa son los anticuerpos inhibidores de los puntos de control (ICI, por sus siglas en inglés *immune checkpoints inhibitors*), los cuales se describirán más adelante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zavala VA, Kalergis AM. *New clinical advances in immunotherapy for the treatment of solid tumours. Immunology.* junio de 2015;145(2):182-201.
2. Davies M. *How Checkpoint Inhibitors Are Changing the Treatment Paradigm in Solid Tumors: What Advanced Practitioners in Oncology Need to Know. J Adv Pract Oncol.* 2016;7(5):498-509.
3. Kobold S, Krackhardt A, Schlösser H, Wolf D. [Immuno-Oncology: A Brief Overview]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. julio de 2018;143(14):1006-13.
4. Gínex PK, Brassil K, Ely B. *Immunotherapy: Exploring the State of the Science. Clin J Oncol Nurs.* 1 de abril de 2017;21(2 Suppl):9-12.
5. Peterson JJ, Steele-Moses SK. *Update on New Therapies With Immune Checkpoint Inhibitors. Clin J Oncol Nurs.* 1 de agosto de 2016;20(4):405-10.
6. Miranda Poma J, Ostios Garcia L, Villamayor Sanchez J, D'errico G. *What do we know about cancer immunotherapy? Long-term survival and immune-related adverse events. Allergol Immunopathol (Madr).* 2019;47(3):303-8.
7. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. *Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. Cancers.* 20 de marzo de 2020;12(3):738.

2. Mecanismos de acción de los distintos tipos de inmunoterapia

Existen varios tipos de inmunoterapias o terapias biológicas: anticuerpos monoclonales, vacunas, terapia celular adoptiva, citoquinas e inhibidores del punto de control autoinmune. A continuación, se repasarán los conceptos básicos:

2.1. Anticuerpos monoclonales

Las terapias dirigidas son todos aquellos tratamientos que actúan en dianas específicas situadas en las células tumorales. Estas terapias incluyen los anticuerpos monoclonales, que no causan una respuesta directa del sistema inmunitario: son fármacos que impiden el crecimiento y la diseminación del cáncer al interferir en las moléculas específicas que participan en la carcinogénesis y el crecimiento del tumor. Están diseñadas para adherirse a receptores específicos que se encuentran en las células tumorales y así impedir su crecimiento, marcar a dichas células para su erradicación o también pueden actuar deteniendo las señales que los tumores necesitan para formar sus propios vasos sanguíneos, esto es lo que se conoce como angiogénesis(8).

La década de 1970 marcó el desarrollo y la producción de anticuerpos monoclonales en el laboratorio, pero no fue hasta 1997 cuando la investigación continuada condujo a la aprobación por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) de un anticuerpo monoclonal de relevancia clínica, el Rituximab, para el tratamiento del linfoma no Hodgkin. Desde entonces, se han aprobado más de una docena de anticuerpos monoclonales adicionales para el tratamiento de muchos cánceres, como el linfoma de Hodgkin y los cánceres de colon, pulmón y mama, entre otros(9).

Algunos de estos fármacos son Bevacizumab, Trastuzumab, Cetuximab o Panitumumab.

Por otro lado, también existen en la actualidad los denominados fármacos inmunoconjugados en los que se asocia un anticuerpo monoclonal a un agente citotóxico mediante un enlace, también llamados anticuerpos conjugados a fármaco (ACF). Se han desarrollado varios medicamentos de este tipo para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer como el Trastuzumab Deruxtecan(10).

2.2. Terapia celular

La terapia celular adoptiva es un tipo de inmunoterapia pasiva que utiliza las células inmunitarias propias del paciente para tratar su cáncer. Hay varios tipos de terapia celular adoptiva, pero sin duda la principal es la llamada terapia de células T con CAR (receptores de antígeno quimérico). En las terapias de células CarT, las células T son obtenidas de la sangre del paciente, para añadirles un gen con un receptor (llamado receptor quimérico de antígenos o CAR). Posteriormente estas células CarT modificadas más eficaces, rápidas y dirigidas a la enfermedad son de nuevo infundidas al paciente. Esta terapia comenzó a estudiarse a principios del 2000 pero no fue hasta el año 2017 cuando la FDA aprobó este tratamiento para los pacientes con LLA (leucemia linfobástica aguda) de células B(9).

Actualmente conviven los CarT-Cells comerciales y académicos; y, es interesante conocer su diferencia. Los CarT-Cells comerciales son los elaborados por las farmacéuticas de manera que se realiza la linfoaféresis del paciente y se envían a la casa

comercial para que los modifiquen y realicen los CarT-Cells que posteriormente serán infundidos al paciente. Es decir, aunque estos productos se realicen en una farmacéutica precisan de la extracción de los linfocitos del paciente.

Por otro lado, los académicos son los que se realizan en el propio hospital donde se trata al paciente.

Aún existen pocos centros en España que realicen este tipo de CarT-Cells debido a su dificultad tanto en la realización de los mismos como en el manejo de las posibles toxicidades. Las ventajas que aportan son que se puede realizar la terapia de forma más rápida ya que no se tiene que enviar a otro sitio a realizarse (muchas veces otro país), por tanto, el coste de la terapia es más económico. Por último, gracias a los CarT-Cells académicos se obtienen más indicaciones para distintas patologías ya que cada patología requiere de un Car-T-Cell específico.

Como se ha nombrado antes, el manejo de las posibles toxicidades derivadas de la terapia es muy complejo y por este motivo en nuestro país, esta técnica de momento siempre se realiza con el paciente ingresado.

Las posibles toxicidades más frecuentes son el Síndrome de liberación de citoquinas y la neurotoxicidad(7). Para una adecuada monitorización es necesario el control exhaustivo del paciente los días posteriores de la infusión y un circuito ágil con la unidad de críticos, neurología y farmacia.

2.3. Citoquinas

Las citoquinas son pequeñas proteínas que resultan cruciales para controlar el crecimiento y la actividad de las células de sistema inmunitario. Cuando se liberan, envían una señal al sistema inmunitario para que actúe y cumpla su función.



Su acción no es específica, sino que estimulan de forma global el sistema inmunológico. De esta clase de tratamientos el más conocido es el interferón en los pacientes con melanoma y la interleucina en los pacientes con carcinoma renal(11). Este tipo de tratamiento ha quedado relegado a un segundo plano con la aparición de los ICIs.

2.4. Vacunas

En la actualidad, disponemos de dos tipos de vacunas: las preventivas que se utilizan en ausencia del tumor para evitar que éste se produzca y las terapéuticas que pretenden provocar la reacción inmune para que el organismo luche contra el cáncer. Del primer tipo en España disponemos de la vacunación para el virus del papiloma hu-

mano y de la hepatitis B que se administran en la infancia/adolescencia para evitar tumores en el futuro(11).

Del segundo tipo, vacunas oncolíticas, fueron utilizadas por primera vez en los años 20, pero después de las muertes causadas por la administración de la vacuna contra el bacilo de Calmette-Guerin (BCG) en los años 30, el tratamiento se suspendió hasta 1976. En 1990, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE.UU., aprobó el uso de la vacuna BCG para el tratamiento del cáncer superficial de vejiga y que se utiliza hasta la actualidad. La FDA aprobó la primera vacuna contra el cáncer, Sipuleucel-T, para el cáncer de próstata resistente al tratamiento, con el fin de prolongar la supervivencia de los pacientes(9).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. Kanji S, Morin S, Agtarap K, Purkayastha D, Thabet P, Bosse D, et al. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Overview of Systematic Reviews. *Drugs*. mayo de 2022;82(7):793-809.
9. Galioto M. Immunotherapy Summit: Proceedings and Identified Priorities for Safe Administration and Care. Number 3 June 2019. 31 de diciembre de 1969;23(3):E60-5

3. Anticuerpos inhibidores de Checkpoint

Los ICI han demostrado ser una herramienta terapéutica eficaz para diversos tumores(12). Son moléculas modificadoras de la respuesta inmune que se unen a los receptores de las células tumorales o del sistema inmune, afectan a su función, promueven la liberación de toxinas o promueven la citotoxicidad; por lo que, de modo indirecto, potencian la respuesta inmunitaria frente a las células neoplásicas(2,3).

Se han identificado las vías PD-1/PD-L1 y CTLA-4 como críticas para la capacidad del sistema inmune para controlar el crecimiento del cáncer, aunque actualmente se estudian muchas más vías de regulación del sistema inmunitario. Muchos tumores utilizan estas vías para evadir el sistema inmunológico del cuerpo, de manera que el bloqueo de estas vías con anticuerpos específicos,

los llamados inhibidores del punto de control inmune, que permiten que el sistema inmunológico responda contra el tumor. Una vez que el sistema inmunológico es capaz de reconocer y responder al tumor, puede detener o retardar el crecimiento del mismo(13).

A continuación, puede observarse de forma esquemática cómo funcionan este tipo de fármacos. Bloqueando la unión de las proteínas PD-1 y PD-L1, se evita la inhibición del sistema inmunitario por parte del tumor. Esta vía de regulación es utilizada de forma natural por el sistema inmunitario y la célula cancerígena la imita para evitar su destrucción. Cuando se bloquea la unión con un fármaco anti-PD-1 o anti-PD-L1 el linfocito sigue activo y puede eliminar la célula neoplásica.

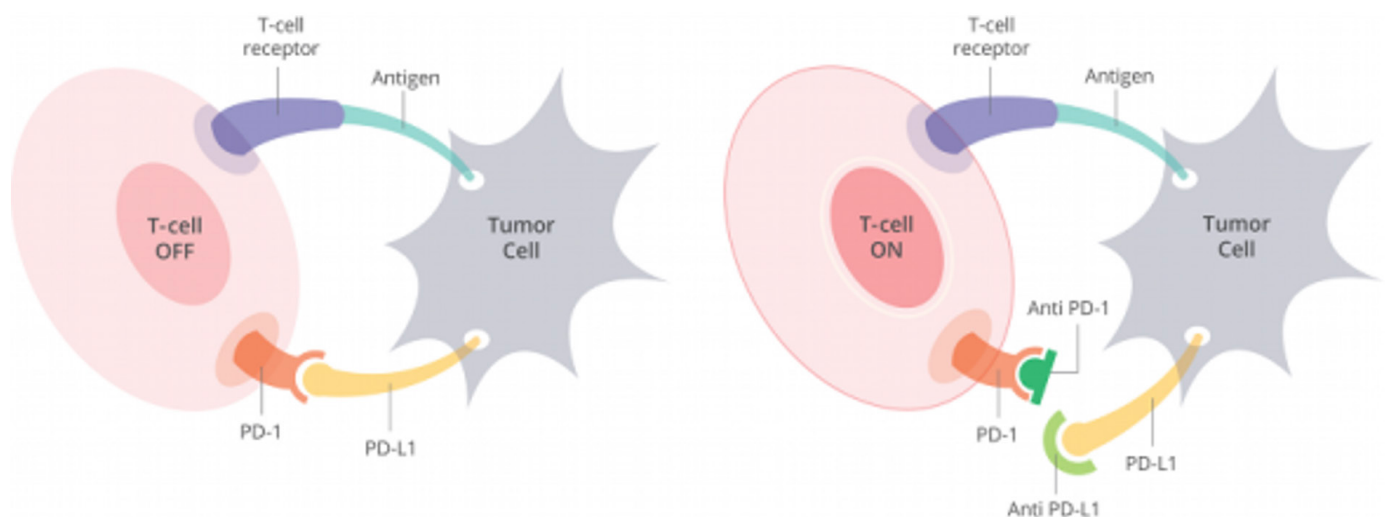


Figura 1: Bloqueo vía anti-PD-1 y anti-PD-L1(6).

Otro punto de control inmunitario es el CTLA-4, si este se une a su ligando natural, el linfocito se inactiva. Los fármacos utilizados para bloquear esta

vía (Anti-CTLA-4) no permiten que se desactiven los linfocitos, con lo que su lucha contra las células tumorales se asegura.

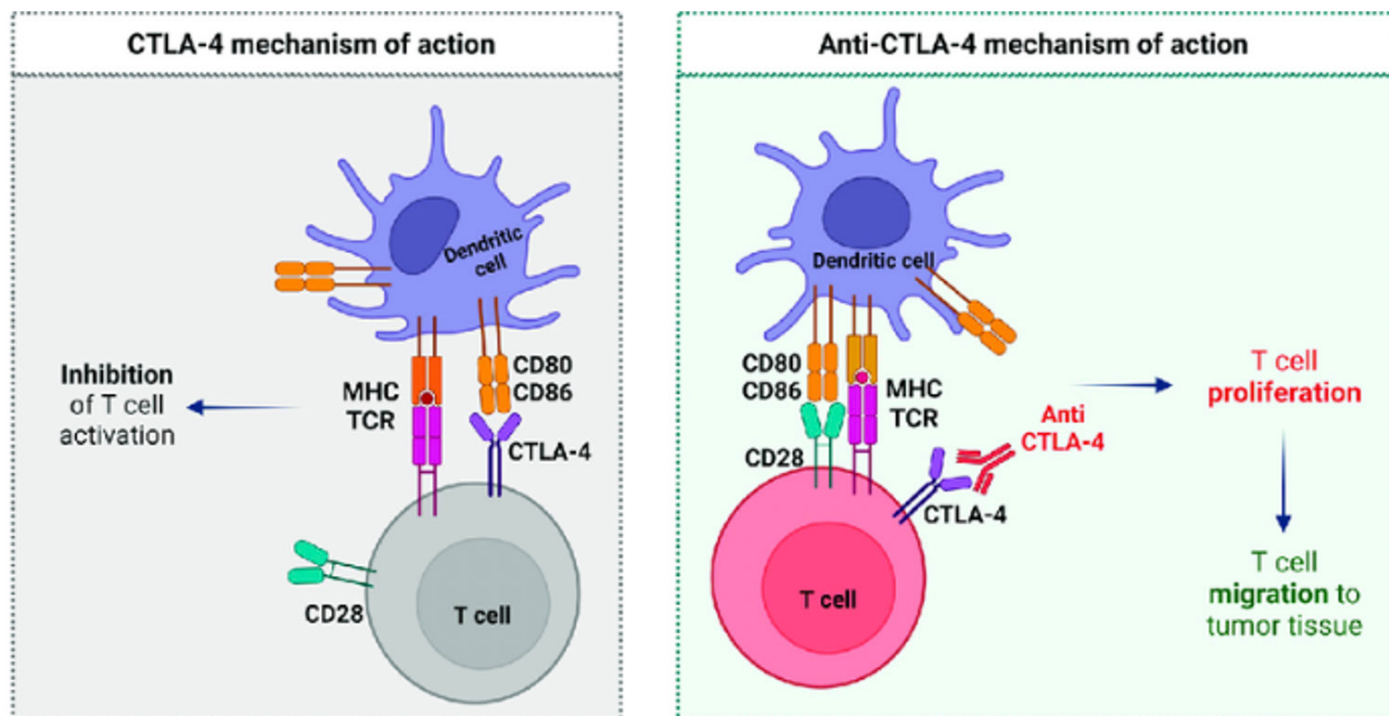


Figura 2: Bloqueo vía anti-CTLA-4(6).

ANTI-PD-1	ANTI-PD-L1	ANTI-CTLA-4
PEMBROLIZUMAB	ATEZOLIZUMAB	IPILIMUMAB
NIVOLUMAB	DURVALUMAB	TREMELIMUMAB
CEMIPLIMAB	AVELUMAB	
DOSTARLIMAB		

Tabla 1. ICI's aprobados en España (tabla de elaboración propia).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Langer CJ. Emerging immunotherapies in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC): the role of immune checkpoint inhibitors. *Am J Clin Oncol*. agosto de 2015;38(4):422-30.
- Seetharamu N, Budman DR, Sullivan KM. Immune checkpoint inhibitors in lung cancer: past, present and future. *Future Oncol Lond Engl*. mayo de 2016;12(9):1151-63.

4. Toxicidades inmunorelacionadas

4.1. Consideraciones previas: anamnesis, pruebas complementarias, vías de administración

Anamnesis:

Es muy importante conocer el estado basal del paciente en el momento de iniciar tratamiento con inmunoterapia para poder detectar precozmente la posible toxicidad inmunomediada. De esta manera cuando aparece la toxicidad se compara con la situación basal del paciente y se evalúa el grado de presentación antes de elaborar un plan terapéutico adecuado. A continuación, se repasan algunas de las preguntas importantes a realizar antes de empezar el tratamiento(1).

1) Peso y talla del paciente para calcular el índice de masa corporal (IMC) y también alguna escala validada para conocer el estado nutricional basal del paciente, como es el caso de la Nutriscore. Esta escala tiene en cuenta si el paciente ha perdido peso en los últimos 3 meses, si ha sufrido disminución del apetito en la última semana y el tipo de tumor que padece, así como el tratamiento que realiza/realizará. Si la puntuación es igual o superior a 5 se recomienda valoración por parte de nutrición. Esta escala está pensada específicamente para pacientes oncológicos. Los escasos estudios que existen hasta ahora concluyen que cuando el paciente se trata en monoterapia con ICI, éste no presenta riesgo de desnutrición derivada del tratamiento(2). Pero se debe tener en cuenta que actualmente la mayoría de los pacientes reciben tratamientos de combinación de diferentes terapias como por ejemplo quimioterapia, radioterapia y/o terapias dirigidas.

El grado de nutrición del paciente también dependerá de otros factores como el estadio y localización de la enfermedad del paciente. En cuanto a valores analíticos es interesante que el paciente disponga de niveles de albúmina y proteínas totales basales.

2) Tratamientos previos: ¿Qué tratamientos ha recibido el paciente anteriormente? Conocer qué tratamientos ha recibido previamente, así como si ha presentado o presenta toxicidades derivadas de estos, nos ayudará a identificar nuevas toxicidades y discernirlas de las antiguas(3).



3) Número basal de deposiciones: preguntar al paciente cuál es el número basal de deposiciones, así como la consistencia de las heces. Este dato ayudará a identificar toxicidades del aparato digestivo. También preguntar si el paciente tiene antecedentes de enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa u otras enfermedades digestivas autoinmunitarias. En caso de que el paciente sea portador de colostomía, también habrá que identificar cuál es su ritmo deposicional y frecuencia de cambio de bolsa.

4) Constantes vitales: antes de iniciar el tratamiento es conveniente conocer el estado basal de las constantes vitales del paciente para poder identificar posibles toxicidades posteriores. Por ejemplo: tensión arterial, frecuencia cardíaca, peso, saturación de oxígeno, temperatura, talla y si es posible, fuerza (se realiza con dinamómetro).

5) Acceso venoso: preguntar al paciente si ha tenido dificultades para que le realicen punciones venosas y/o colocación de accesos venosos. La opinión del paciente y su experiencia referente a este tema es muy importante. Tras la valoración del capital venoso, se decidirá si es necesaria la colocación de un acceso venoso central. La inmunoterapia(4) no está descrita como un agente vesicante, pero sí puede ser irritativa si se extravasa la vía periférica. También hay que tener en cuenta si la ICI se administra en combinación con otras terapias como la quimioterapia.

Pruebas complementarias:

Las pruebas complementarias necesarias para iniciar el tratamiento con ICI no están del todo estandarizadas. Las guías de práctica clínica como la de American Society of Clinical Oncology (ASCO)(5) o la European Society for Medical

Oncology (ESMO)(6) recomiendan un análisis de sangre donde se determinan valores basales de tirotropina (TSH) y también la detección de algunos virus como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o los relacionados con la hepatitis(7). Hace unos años, un paciente con VIH era excluido de ser tratado con ICI debido al posible riesgo asociado. Actualmente un paciente con VIH se puede tratar con ICI pero debe conocerse en qué estado se encuentra la enfermedad de base y hacer una gestión conjunta con infectología. El VIH debe estar controlado con medicación y en fase estable. Por otro lado, si los virus de la hepatitis son positivos, para poder iniciar el tratamiento es necesaria una interconsulta a digestivo o a la unidad de enfermedades infecciosas. La tirotropina (TSH) basal, nos ayudará a conocer el estado de esta hormona en sangre en el momento de iniciar el tratamiento, para detectar si el fármaco causa alguna alteración en la misma. Por otro lado, los expertos recomiendan realizar una radiografía de tórax y un ECG basal a los pacientes que inician ICI(8). Ambas pruebas servirán tanto para identificar problemas neumológicos o cardíacos previos al inicio de la inmunoterapia, como para realizar un diagnóstico precoz y realizar un seguimiento adecuado si se presentan neumonitis o miocarditis.

CHECK-LIST

PRUEBAS PREVIAS RECOMENDADAS:

Analítica de sangre: que incluya TSH,
detección de VIH
y serologías de hepatitis B y C

RX tórax

ECG basal

Vías de administración:

Para administrar el tratamiento de inmunoterapia se colocará una vía venosa periférica mediante una punción en la vena. También se puede administrar por vía central (PICC o port-a-cath)(4).

Se le explicará al paciente que avise si presenta dolor o enrojecimiento en la zona donde se le ha administrado el tratamiento.

4.2. Puntos clave en el manejo

4.2.1. Adecuada educación a pacientes y cuidadores

Es indudable la gran importancia de la educación sanitaria en pacientes que reciben inmunoterapia. Es relevante que el paciente entienda qué tratamiento va a recibir, cuáles son los signos y síntomas de alarma, cómo actuar frente a éstos, dónde acudir y a quién consultar, pero también qué puede hacer para prevenir los mismos. Esta educación se proporciona al paciente, pero también a su familiar o cuidador. En este punto es muy importante identificar qué necesidades de información presentan paciente y familia, qué nivel sociocultural tienen y en qué momento de la enfermedad se encuentra el paciente(9).

Es importante resaltar algunos aspectos clave en la educación sanitaria de un paciente que recibe inmunoterapia:

- Explicar de forma adecuada en qué consiste el tratamiento. Aclarar, que el tratamiento ayuda a su sistema inmunitario a identificar y eliminar células cancerígenas y que no es el fármaco el que lo hace directamente.
- Diferencias entre la inmunoterapia y otros tratamientos como la quimioterapia. También en los casos que se combinen diferentes tipos de tratamientos.
- Explicar a grandes rasgos el avance que ha supuesto la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer. Es importante resaltar el aspecto positivo de esta terapia antes de explicar las posibles toxicidades.
- Comentar que la terapia, en general no presenta complicaciones importantes que interfieran en la calidad de vida del paciente; pero, que debe mantenerse alerta para detectar de forma precoz las posibles toxicidades que se deriven del mismo e informar de ello al equipo sanitario que le atiende.



- Informar que las toxicidades pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento, incluso una vez finalizado, que son cíclicas y que lo más importante es detectarlas y tratarlas de forma precoz para que no interfieran en la calidad de vida del paciente. Para entender mejor el funcionamiento de las toxicidades; explicar que, con los tratamientos de inmunoterapia, se deja parcialmente sin frenos el sistema inmunitario para que este sea capaz de identificar las células tumorales. Este funcionamiento es muy eficaz, pero a la vez deja al sistema inmunitario del paciente parcialmente descontrolado. Esto puede ocasionar una reacción inflamatoria autoinmunitaria en cualquier órgano del paciente. Por ello es tan importante el seguimiento analítico. Es relevante que el paciente sepa que su esfuerzo por realizar controles analíticos periódicos es imprescindible y ayuda a identificar posibles problemas secundarios al tratamiento y que no ocasionan síntomas en etapas precoces(10). También que las toxicidades son cíclicas y que por ejemplo si aparece prurito en la piel, no tiene porqué mantener esta toxicidad durante todo el tratamiento. Puede tratarse la toxicidad, resolverse y no aparecer más o volver a aparecer al cabo de un tiempo.

- En algunos tipos de toxicidades, como por ejemplo las cutáneas, existen medidas profilácticas que pueden prevenir parcialmente o minimizar el grado de toxicidad(11). Se explicarán las medidas a tomar y se animará al paciente a que sea participe ayudando a potenciar los autocuidados (recomendaciones explicadas en el apartado de toxicidad dermatológica).

- En otras toxicidades es importante detectar precozmente los signos y síntomas para comunicarlos al equipo sanitario referente del

paciente. Cada uno de estos signos y síntomas están descritos en los próximos capítulos monográficos según toxicidad.

- En el momento de la educación sanitaria también hay que establecer la relación de confianza entre paciente y profesional. Es un momento de mucho impacto emocional en el que tanto paciente como familiar tienen que sentirse acompañados. En los casos en que se disponga de servicio de atención urgente para pacientes oncológicos, se explicará el funcionamiento. También se entregarán teléfonos de contacto si se dispone de ellos.

- Explicar los recursos que proporcionan las asociaciones de pacientes y que pueden ser de utilidad para el paciente y su familia. Para este punto es importante conocer las asociaciones de pacientes (cómo acceder a ellas, qué herramientas tienen y cómo contactar con las mismas).

- Recursos web: actualmente los recursos digitales son una herramienta vital para profesionales y pacientes. Pero se sabe que no todos los recursos sirven porque hay algunos que no están basados en la evidencia científica. Si se observa que el paciente lo requiere, se pueden recomendar recursos webs realizados por profesionales en la materia y basados en la evidencia científica.

Con frecuencia, en una sola visita o encuentro con el paciente, no es posible realizar todos los puntos resaltados, pero es importante que, a lo largo del tratamiento, se vayan recordando los puntos y adaptándolos a las necesidades del paciente y familia.

4.2.2. Training a profesionales.

Equipos multidisciplinares

Durante los últimos años, los tratamientos oncológicos han evolucionado rápidamente, han aparecido nuevas terapias como la inmunoterapia con un mecanismo de acción diferente y unos efectos secundarios distintos a las terapias oncológicas que ya conocemos. Es importante que como enfermeras oncológicas hagamos divulgación de los cuidados que un paciente con este tipo de tratamiento debe recibir. Tanto en relación con su funcionamiento como de las características de sus posibles toxicidades. Para ello, es importante crear una red de propagación del conocimiento entre el personal; por ejemplo, con sesiones del servicio con esta temática. No menos importante es que este conocimiento llegue a otros servicios distintos a los de oncología. Como veremos en capítulos siguientes, para el óptimo manejo de las toxicidades inmunomediadas, es necesario un equipo multidisciplinar que conozca esta terapia, realice un diagnóstico precoz de las posibles toxicidades y no tenga dudas sobre el tratamiento que debe iniciar el paciente.

4.2.3. Monitorización de la toxicidad por inmunoterapia

A parte de la importancia del seguimiento analítico del paciente con valores estándar como la función hepática o renal, las guías de práctica clínica recomiendan determinación de TSH en sangre mínimo cada 6 semanas. Es importante que al realizar una valoración a los pacientes con tratamiento de ICI tengamos en cuenta abordar una serie de preguntas que pueden orientarnos sobre la aparición de alguna toxicidad. Algunos ejemplos serían:

¿Ha sufrido cambios en el ritmo deposicional?,

¿Se siente más cansado de lo habitual?

¿Presenta alguna alteración cutánea que no presentase con anterioridad?

A veces no es necesario que se realicen las preguntas ya que el paciente comenta el síntoma directamente. En este punto es importante identificar lo que es normal de lo que no. Los capítulos monográficos por toxicidad tienen este objetivo.



4.2.4. Identificación temprana. Diagnóstico diferencial

Tanto la bibliografía sobre el tema como las guías de práctica clínica subrayan la importancia de la detección precoz para poder reducir la gravedad de la toxicidad(12). Por eso el primer paso que marcan los algoritmos de actuación es descartar otras causas que no sean inmunomediadas.

Es importante tratar de forma específica cada una de las toxicidades dependiendo de si el origen es infeccioso o inmunomediado, por ejemplo.

En el caso de que el paciente reciba diferentes tratamientos también es importante conocer qué antineoplásico ha causado la toxicidad. Ya que el tratamiento dependerá de la etiología de la misma.

4.2.5. Rápida intervención. Protocolos de actuación

Al mismo tiempo que es importante una rápida identificación de la toxicidad inmunomediada, también es muy importante actuar con celeridad cuando se ha identificado. Las guías de práctica clínica remarcan los tiempos óptimos de actuación, pero a veces es difícil adaptar estos tiempos a los recursos del centro y/o personal disponible. Es por este motivo que es muy importante disponer de un protocolo propio del centro donde se busca la manera de adaptar la evidencia científica a los recursos de los que se dispone. Este protocolo lo tiene que conocer todo aquel profesional sanitario que atienda a pacientes que reciban ICI y, por tanto, tiene que ser de fácil acceso. A veces es interesante la realización de algoritmos de actuación para el seguimiento de pacientes que reciben inmunoterapia. Resulta de gran utilidad, incluir un código QR que conduzca al protocolo.

4.2.6. Preguntas frecuentes

¿Puede el paciente que recibe inmunoterapia ir al odontólogo?

Si el paciente recibe inmunoterapia en monoterapia no existe contraindicación para acudir al odontólogo ya que con estos tratamientos el nivel

de defensas no disminuye. En cambio, en los casos en los que el paciente recibe quimioterapia, al ser un tratamiento en el que puede disminuir el recuento de neutrófilos, no se recomienda que el paciente acuda al odontólogo por el posible riesgo de infección.

¿Un paciente que se trata con inmunoterapia puede operarse?

Esta pregunta se responde de forma parecida a la anterior. Los pacientes que reciben inmunoterapia en monoterapia pueden someterse a una intervención quirúrgica sin problema, incluso esta intervención puede realizarse entre ciclo y ciclo de tratamiento con ICI. En cambio, si el paciente recibe quimioterapia se tendrá que valorar mucho mejor si la intervención debe realizarse o aplazarse por el riesgo de infección y de dificultad en la cicatrización asociada.

¿Todos los tumores se benefician de la inmunoterapia?

Actualmente son muchas las indicaciones de los ICI, pero no todos los tumores se tratan con estos fármacos. Existen tumores que responden mejor a la inmunoterapia que otros, pero existe aún un largo camino por investigar. Lo que sí se puede afirmar es que la inmunoterapia se ha estandarizado como uno de los pilares en el tratamiento del cáncer junto con la cirugía, la quimioterapia o la radioterapia.

¿Qué pacientes NO pueden tratarse con inmunoterapia?

Cada vez existen menos contraindicaciones para recibir inmunoterapia, pero aquellos pacientes que hayan sido transplantados o que tengan una enfermedad autoinmunitaria grave, no pueden recibir tratamientos de ICI. El motivo es que al ini-

ciar el tratamiento desencadenaría un brote de la propia enfermedad autoinmunitaria. No todas las enfermedades autoinmunes son excluyentes de recibir inmunoterapia. Por ejemplo, actualmente, que un paciente tenga psoriasis no le excluye de recibir inmunoterapia. Muy probablemente el inicio del tratamiento agravará la psoriasis, pero el balance beneficio-riesgo del tratamiento indica el inicio de ICI. En estos casos, se recomienda seguimiento estricto del estado cutáneo y contacto directo con dermatología para seguimiento conjunto. En otros casos, como por ejemplo el Lupus, contraindica el inicio de tratamiento con inmunoterapia ya que la reacción inmunitaria que puede desencadenar podría ser letal para el paciente.

¿Un paciente con cáncer y tratamiento con inmunoterapia puede hacer ejercicio?

Existe evidencia científica de la contribución positiva del ejercicio a los pacientes oncológicos en tratamiento. Por tanto, no existe contraindicación entre el ejercicio físico y el tratamiento con inmunoterapia.

¿Los pacientes que reciben ICI pueden realizar a la vez terapias complementarias?

Existe una gran diferencia entre terapias alternativas y complementarias. Las alternativas son las que suplen a las convencionales en la medicina. En este punto, no cabe duda de que, si nos basamos en la evidencia científica, no pueden recomendarse en ningún caso. Por otro lado, las complementarias como su nombre indica, pretenden complementar las terapias convencionales. En cuanto a éstas, deberemos buscar si existen interacciones con la inmunoterapia. El servicio de farmacia hospitalaria puede ayudar en la búsqueda de bases de datos sobre interacciones. Hay algunos remedios llamados “naturales” que también tienen interacciones con la inmunoterapia. Un

ejemplo es la Melatonina que interacciona con la inmunoterapia potenciando la toxicidad hepática inmunomediada.

¿Un paciente en tratamiento con inmunoterapia puede ir a la playa/piscina o tomar el sol?

Como todo tratamiento oncológico, es importante que los pacientes en tratamiento con ICI se protejan del sol con protectores solares. Estos deben ser de factor 50 + y proteger tanto contra los UVB como los UVA y aplicar el protector solar cada 2 horas para que sea efectivo. Se recomienda evitar las horas de máxima exposición solar de los meses de verano entre las 12 y las 16 de la tarde. Pero un paciente en tratamiento con inmunoterapia sí que puede ir tanto a la playa como a la piscina.

¿Los pacientes que reciben inmunoterapia están inmunodeprimidos?

Si el paciente está en tratamiento con inmunoterapia en monoterapia, no debe estar inmunodeprimido por el hecho de llevar inmunoterapia. Los pacientes que reciben tratamientos con ICI no tienen un menor recuento de defensas por ese motivo.

¿Existe un mejor momento del día para infundir la inmunoterapia?

Existen estudios que relacionan el ciclo circadiano del cuerpo y la efectividad de las terapias con ICI. Explica que, debido al ritmo circadiano el sistema inmunitario está más activo durante la mañana y que este es un factor a tener en cuenta cuando se elige el momento de la administración. La investigación concluye que, aunque aún hace falta más investigación sobre el tiempo, se recomienda administrar la inmunoterapia antes de las 16:30 horas(13).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lasa-Blandon M, Stasi K, Hehir A, Fischer-Carlidge E. *Patient Education Issues and Strategies Associated With Immunotherapy*. Vol. 35, *Seminars in Oncology Nursing*. Elsevier Inc; 2019.
2. Sociedad Española de Enfermería Oncológica, editor. "NUTRITIONAL ASSESSMENT IN CANCER PATIENTS UNDER IMMUNOTHERAPY TREATMENT IN SPAIN: AN OBSERVATIONAL STUDY IN SPAIN". En 2021.
3. Benesova K, Lorenz HM, Leipe J, Jordan K. *How i treat cancer: Treatment of rheumatological side effects of immunotherapy*. Vol. 4, *ESMO Open*. BMJ Publishing Group; 2019.
4. Wiley K, Lefebvre KB, Wall L, Baldwin-Medsker A, Nguyen K, Marsh L, et al. *Immunotherapy administration: Oncology nursing society recommendations*. Vol. 21, *Clinical Journal of Oncology Nursing*. Oncology Nursing Society; 2017. p. 2-7.
5. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso 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*. 20 de diciembre de 2021;39(36):4073-126.
6. J. Haanen, F. Carbone, C. Robert, K. Kerr, S. Peters JL and KJ. *Management of Toxicities from Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines | ESMO [Internet]*. *Ann Oncol* (2017) 28 (suppl 4): iv119–iv142. 2017 [citado 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.esmo.org/Guidelines/Supportive-and-Palliative-Care/Management-of-Toxicities-from-Immunotherapy>
7. Lomax AJ, Nielsen T, Visintin L, O'Carrigan B, Honeyball F, Shum B, et al. *Clinical nurse consultant support: Management of patients with melanoma receiving immunotherapy and targeted therapy*. *Clin J Oncol Nurs*. 2017;21(4):E93-8.
8. Davies, DNP, MSN, CNS, ACNP, AOCNP M. *How Checkpoint Inhibitors Are Changing the Treatment Paradigm in Solid Tumors: What Advanced Practitioners in Oncology Need to Know*. *J Adv Pract Oncol*. 1 de agosto de 2016;7(5).
9. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. *Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance*. Vol. 16, *Nature Reviews Clinical Oncology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 563-80.
10. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. *NCCN Guidelines Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2020*. *J Natl Compr Canc Netw [Internet]*. 2020 [citado 28 de junio de 2022];18(3):231-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32135517/>
11. Ciccolini K, Lucas AS, Weinstein A, Lacouture M. *Advanced Care Provider and Nursing Approach to Assessment and Management of Immunotherapy-Related Dermatologic Adverse Events*. *J Adv Pract Oncol [Internet]*. marzo de 2017 [citado 27 de noviembre de 2019];8(2):138-45. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29900022>
12. Nguyen EE, Winokur E. *Immunotherapy Adverse Events: An Emergency Nursing Perspective*. *J Emerg Nurs*. 1 de noviembre de 2019;45(6):699-706.
13. Lévi F. *Circadian Timing of Immune Checkpoint Inhibitors Beyond Good Times and Bad Times - The ASCO Post [Internet]*. [citado 13 de abril de 2023]. Disponible en: <https://ascopost.com/issues/january-25-2022/circadian-timing-of-immune-checkpoint-inhibitors-beyond-good-times-and-bad-times/>

5. Manejo multidisciplinar de las toxicidades inmunomediadas más frecuentes

5.1. Toxicidad Dermatológica

INTRODUCCIÓN

Los immune-related adverse events effects (IrAEs) o eventos adversos inmunorelacionados dermatológicos pueden ocurrir hasta en un 71,5% de los pacientes tratados con ICI(1). Existen diferencias en la incidencia según utilicemos un inhibidor u otro y éstas aumentan significativamente cuando utilizamos combinaciones de varios ICI(2).

Como el resto de las toxicidades inmunomediadas para la gradación utilizaremos la Common Terminology Criteria off Adverse Events (CTCAE V5.0).

El CTCAE se utiliza para gradar de forma objetiva y universal los síntomas que puede padecer un paciente. De esta manera se habla un lenguaje universal entre clínicos de todo el mundo y se pueden estandarizar los tratamientos en función de la gravedad gradada de la misma forma. Estas guías están publicadas online y son gratuitas; algunas de ellas, están disponibles también en forma de aplicación móvil gratuita.

Los efectos adversos (EA) dermatológicos, en general, se tratarán como se expone a continuación:

- Toxicidades grado 1-2: no suelen requerir interrupción del tratamiento y serán las más frecuentes.
- Toxicidades grado 3-4: requieren interrupción del tratamiento, son menos frecuentes y están relacionadas con el uso de agentes anti-PD-1 + anti-CTLA-4(3).

Las toxicidades cutáneas más frecuentes son la erupción cutánea y el prurito. Habitualmente, estas toxicidades se presentan en grado 1-2 y suelen resolverse sin necesidad de suspender el tratamiento definitivamente(3,4).

Además de estas toxicidades podemos ver en pacientes tratados con ICI, otras que pueden ocurrir como son la dermatitis bullosa, el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (TEN). Estos IrAEs son menos frecuentes, pero pueden poner en peligro la vida del paciente, por lo que es muy importante tenerlos en cuenta. Otros IrAEs poco frecuentes y menos graves son el vitíligo o la fotosensibilidad(5).

Anti-CTLA-4	Anti-PD-1 / PD-L1	Anti-PD-1 + Anti-CTLA-4
44-59%	20-42%	59-72%

Tabla 1. Incidencia de IrAEs según vía de bloqueo.

INCIDENCIA	TIEMPO APARICIÓN	CLÍNICA
Desde un 20 hasta un 71.5%, según terapia(2).	Media de aparición de 4 semanas, aunque puede oscilar entre 2 semanas y 37 meses(1).	Prurito con o sin erupción cutánea, máculas, pápulas y pérdida de pigmentación en la piel. En casos graves: Ampollas en piel y/o mucosas, erupciones morbiliformes o liquenoides(2).

Tabla 2. Incidencia, tiempo de aparición y clínica de las toxicidades dermatológicas.

ACTUACIÓN ENFERMERA

En el caso de la toxicidad cutánea, es importante recordar que muchas de las toxicidades asociadas se evalúan según la superficie corporal afectada.

En la siguiente figura se muestra este criterio:

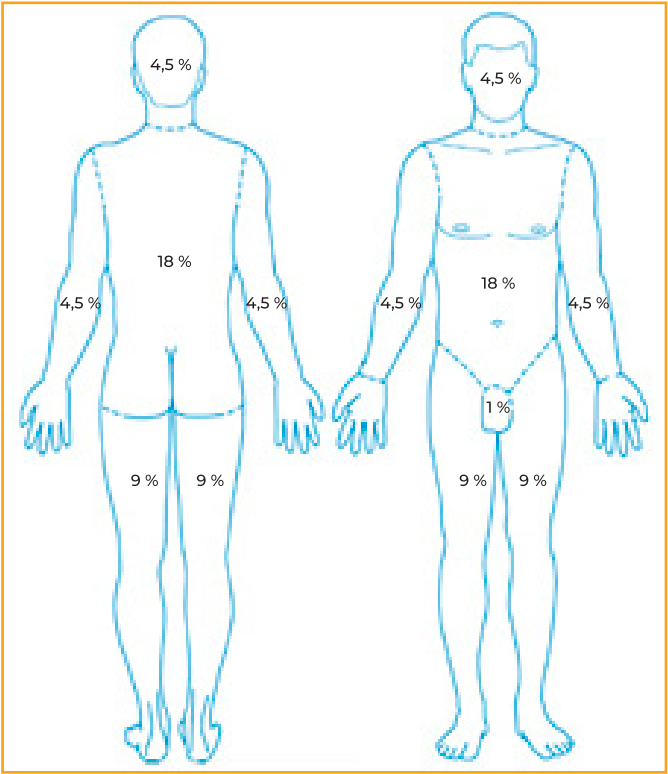


Figura 1. Esquema de la superficie corporal(6).

ANAMNESIS PREVIA	CONTROLES PREVIOS	SEGUIMIENTO TOXICIDAD
Registro en historia clínica de enfermedades autoinmunes relacionadas con la piel como la psoriasis(3, 4).	Exploración dermatológica(3, 4).	Seguimiento de las toxicidades cutáneas(4).

Tabla 3. Anamnesis, controles previos y seguimiento de la toxicidad dermatológica.

TOXICIDADES MÁS FRECUENTES Y ALGORITMO DE ACTUACIÓN

PRURITO

El prurito es una de las reacciones adversas cutáneas más frecuentes del tratamiento con ICI, afecta a entre el 14% y el 47% de los pacientes y puede desarrollarse entre 1 y 27 semanas después

del inicio del tratamiento. Suele afectar a tronco y cuero cabelludo(2). El tratamiento depende de la gravedad del prurito. Los casos leves pueden responder a emolientes tópicos o antihistamínicos de primera generación; los casos más graves pueden tratarse con glucocorticoides tópicos o sistémicos. De forma excepcional y, en algunos casos, también se han utilizado con éxito Doxepina, Gabapentina, Pregabalina, Naloxona(1,2).

PRURITO: ALTERACIÓN CARACTERIZADA POR PICOR INTENSO

G1. Leve o localizado	G2. Intenso o diseminado Cambios secundarios al rascado Limita AVD	G3. Extendido y constante; limita las AVD autocuidado
Precisa tratamiento tópico. Antihistamínicos orales o tópicos(1,2).	Añadir corticoesteroides tópicos de acción media. Aplicación tópica de emolientes. Si no efectivo: Menthol frío y/o Pramoxina. Valorar inicio de terapia con corticoides vo(1,2).	Corticoides de acción fuerte (vo o iv) Profilaxis antibiótica. Interconsulta a Dermatología(1,2).
CONTINUAR ICI	CONTINUAR ICI	SUSPENDER ICI TEMPORALMENTE O DEFINITIVAMENTE

Tabla 4. Gradación según la CTCAE V5.0 y tratamiento del prurito.

EXANTEMA MÁCULO-PAPULAR

Los pacientes tratados con ICI desarrollan comúnmente erupciones cutáneas, aunque estas erupciones no suelen alcanzar un grado de gravedad mayor o igual a 3(7). Se ha registrado una variedad de erupciones, incluyendo maculo-papular, eczema o dermatitis. Todos estos subtipos se combi-

nan a menudo como “erupciones” en los informes de incidencia de IrAEs y pueden ir acompañados o no de prurito(2,7). La erupción afecta principalmente al tronco y se extiende periféricamente a las extremidades, a menudo evitando la cara. Las erupciones eczematosas pueden ser, en raras ocasiones, la primera manifestación de un evento adverso cutáneo más grave, como el SJS(2).

EXANTEMA MÁCULO-PAPULAR

G1 . Erupción maculopapular en < 10% de superficie corporal con o sin síntomas (prurito, sensación urente, tirantez cutánea).	G2 . Intenso o diseminado. Cambios secundarios al rascado. Limita AVD	G3. Extendido y constante; limita las AVD autocuidado	G4. Riesgo vital importante, que precisa intervención urgente: afectación generalizada, con exfoliación, vesiculación, ampollas y/o úlceras.
Precisa tratamiento tópico. Antihistamínicos orales o tópicos. Crema tópica con corticoesteroides de acción suave(1, 2).	Crema tópica con corticoesteroides de acción media. Valorar inicio de terapia con corticoides vo(2, 6).	Crema tópica con corticoesteroides de acción fuerte. Corticoesteroides iv. Valorar el uso de inmunosupresores. Profilaxis antibiótica. Interconsulta a Dermatología. Valorar ingreso hospitalario(2, 6, 7).	
CONTINUAR ICI	SUSPENDER ICI	SUSPENDER ICI TEMPORALMENTE O DEFINITIVAMENTE	

Tabla 5. Gradación según la CTCAE V5.0 y tratamiento del exantema máculo-papular.

TOXICIDADES MENOS FRECUENTES

VITÍLIGO: MÁCULAS Y PÁPULAS DESPIGMENTADAS

El vitíligo se desarrolla con mayor frecuencia en pacientes que reciben tratamiento para el melanoma, aunque también se ha descrito en otros tipos de cáncer. El vitíligo puede afectar entre el

2% y el 9% de los pacientes con melanoma que reciben tratamiento con anti-CTLA-4 y entre el 7% y el 11% de los que reciben monoterapia o terapia combinada con anti-PD-1(2,8).

Los pacientes también pueden experimentar despigmentación cutánea similar al vitíligo.

Esta toxicidad cutánea, no se resuelve tras la suspensión del tratamiento y no requiere un tratamiento específico aparte de las medidas de fotoprotección y las alteraciones en la imagen corporal que pueden presentar los pacientes(3).

El vitíligo parece estar asociado a la respuesta de la inmunoterapia y a la supervivencia de los pacientes con melanoma(7).

PSORIASIS

La psoriasis puede ser una toxicidad de nueva aparición o, más comúnmente, un empeoramiento de una psoriasis ya existente. Los pacientes con antecedentes de psoriasis tienden a desarrollar hallazgos cutáneos más pronto tras el inicio de los ICI y su presentación típica es la psoriasis en placas(2).

Son muchos los estudios que sugieren que, ante este tipo de IrAEs, los pacientes no requieren interrupción del tratamiento aunque sí una adecuada monitorización y una estrecha colaboración del equipo multidisciplinar(4).

Es importante añadir que, los pacientes con historia de psoriasis previa, durante el tratamiento de inmunoterapia, pueden sufrir una exacerbación de esta pero el diagnóstico de psoriasis previo al inicio del tratamiento con ICI no es un factor excluyente. Esto, además, no sólo ocurre con la psoriasis sino también con otros tipos de enfermedades autoinmunes. En estos casos la decisión de recibir o no ICI debe ser personalizada y requieren de un trabajo en equipo multidisciplinar y un cuidadoso asesoramiento a los pacientes con respecto a los posibles riesgos y beneficios(9,10).

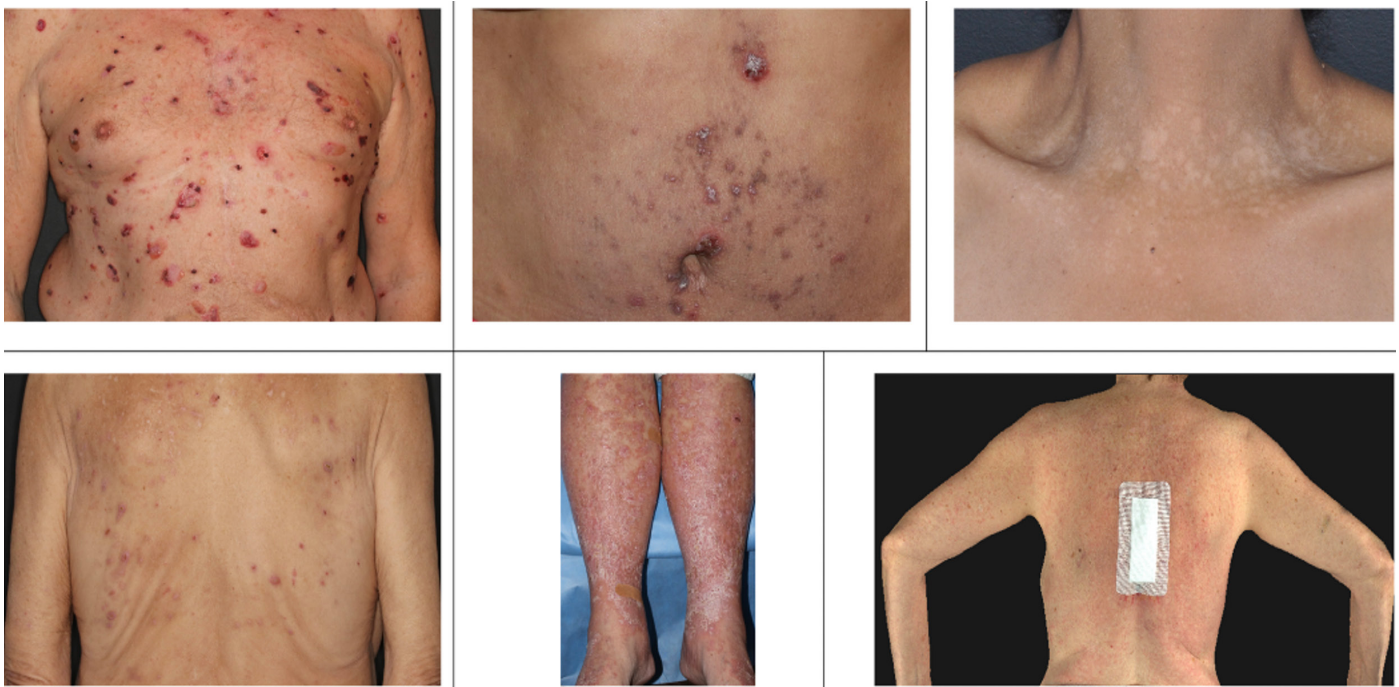


Figura 2. Manifestaciones de toxicidad cutánea asociada a inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI). (A) erupción penfigoide bullosa; (B) dermatitis liquenoide; (C) vitíligo; (D) prurito; (E) dermatitis psoriaforme; (F) erupción maculo-papular(11).

RECOMENDACIONES ENFERMERAS

EDUCACIÓN AL PACIENTE Y CUIDADOR

Para un control adecuado de esta toxicidad, es fundamental que tanto paciente como cuidador reciban asesoramiento y educación sanitaria tanto en la prevención, como en el reconocimiento temprano de signos y síntomas que pueden aparecer y que han de ser tratados de manera urgente o no(10,12,13).



MEDIDAS PREVENTIVAS:

- Evitar el jabón. En su lugar usar limpiadores suaves sin jabón ni detergentes.
- Evitar duchas o baños calientes
- Aplicar cremas hidratantes que contengan urea o glicerina.
- No usar lociones que contengan perfumes.
- Protección solar con crema solar, sombrero y/o ropa adecuada además de gafas de sol.

- Mantener las uñas cortas para proteger la piel en caso de rascado.

DETECCIÓN PRECOZ DE SIGNOS Y SÍNTOMAS:

Explicar al paciente que estos síntomas han de ser evaluados, pero no requieren tratarlos de manera urgente:

- Erupción cutánea con o sin picor.
- Ardor o tirantez de la piel.
- Picor sin erupción. Piel escamosa o más seca de lo habitual.

ENSEÑANZA SIGNOS Y SÍNTOMAS DE ALARMA:

La aparición de uno de estos síntomas es motivo de consulta a urgencias:

- Erupción que cubre una gran parte del cuerpo o que empeora rápidamente.
- Ampollas en la boca o en el recto.
- Piel que se está pelando y/o picor intenso o generalizado.

Puesto que las toxicidades inmunomediadas no sólo aparecen durante el tratamiento con ICI, sino que pueden surgir una vez finalizado el mismo, hemos de tener en cuenta que en el caso de esta toxicidad deberemos monitorizar dichas lesiones explorando el momento de su aparición. En el momento presente valoraremos la extensión y apariencia de las lesiones y cómo éstas afectan a la calidad de vida del paciente. Con todos estos datos se elaborará un plan de cuidados específico estableciendo un régimen de visitas de monitorización y seguimiento adecuado.

APARICIÓN DE NUEVAS LESIONES

PASADO

- *Cuándo aparecieron las lesiones.*
- *Problemas en la piel en el pasado.*
- *Introducción de algún medicamento y/o productos higiene corporal nuevo.*

PRESENTE

- *Extensión de la lesión.*
- *Apariencia.*
- *Medidas que el paciente ha intentado en casa para controlar los signos y síntomas.*
- *Afectación a la calidad de vida del paciente.*

FUTURO

- *Gradación de la toxicidad.*
- *Trazar un adecuado plan de cuidados.*

Imagen de elaboración propia grupo de trabajo inmunoterapia SEEO.

MENSAJES PARA LLEVAR A CASA

La piel es uno de los órganos más afectados por los fármacos inhibidores del punto de control inmunológico.

Toxicidades más frecuentes: Prurito y erupción máculo-papular. Suelen ser leves y reversibles.

ACTITUD PROACTIVA

Educación Sanitaria: Prevención, identificación e intervención temprana. Medidas de autoayuda.

CONTROLAR APARICIÓN DE NUEVAS LESIONES

Nuevas lesiones: Pasado, presente y futuro.

Imagen de elaboración propia grupo de trabajo inmunoterapia SEEO

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso 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*. 20 de diciembre de 2021;39(36):4073-126.
2. Quach HT, Johnson DB, LeBoeuf NR, Zwerner JP, Dewan AK. Cutaneous adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 1 de octubre de 2021;85(4):956-66.
3. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, Wu J, Leung DYM, Moy AP, et al. Immune checkpoint inhibitor—related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*. noviembre de 2020;83(5):1255-68.
4. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Clin Dermatol*. 1 de junio de 2018;19(3):345-61.
5. Davies M. Acute and Long-term Adverse Events Associated With Checkpoint Blockade. *Semin Oncol Nurs*. 1 de octubre de 2019;35(5):150926.
6. Haanen JBAG, Carbone 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*. julio de 2017;28:iv119-42.
7. 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*. 25 de junio de 2021;9(6):e002435.
8. Grávalos C, Sanmartín O, Gúrpide A, España A, Majem M, Suh Oh HJ, et al. Clinical management of cutaneous adverse events in patients on targeted anticancer therapies and immunotherapies: a national consensus statement by the Spanish Academy of Dermatology and Venereology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol*. 1 de mayo de 2019;21(5):556-71.
9. Rzeniewicz K, Larkin J, Menzies AM, Turajlic S. Immunotherapy use outside clinical trial populations: never say never? *Ann Oncol*. julio de 2021;32(7):866-80.
10. Galieto M. Immunotherapy Summit: Proceedings and Identified Priorities for Safe Administration and Care. Number 3 June 2019. 31 de diciembre de 1969;23(3):E60-5.
11. 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*. 1 de junio de 2021;9(6):e002435.
12. AIM with Immunotherapy Foundation. Immunooncology Essentials. Contenido personalizado. Spain. [Internet]. [citado 30 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://aimwithimmunotherapy.org/spain/>
13. 3534-Immunotherapy patient education checklist | eviQ [Internet]. [citado 6 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.eviq.org.au/clinical-resources/assessment-tools/3534-immunotherapy-patient-education-checklist>

5.2. Toxicidad Digestiva

INTRODUCCIÓN

La toxicidad digestiva junto con la dermatológica y la tiroidea es una de las toxicidades inmuno-mediadas más frecuentes. Las toxicidades gastrointestinales (GI) informadas con el uso de ICI incluyen colitis, hepatitis, gastritis, pancreatitis y enterocolitis. Las más frecuentes son la colitis y la hepatitis.

La diarrea y la colitis son más frecuentes con agentes anti-CTLA-4 que con anti-PD-1 o anti-PD-L1, con EA de grado 3 a 4 que ocurren en 1% a 2% de los casos. Las formas graves, ocurren antes y son más frecuentes con terapia de combinación que con monoterapia(1,2).

La hepatitis puede ser asintomática, con una incidencia superior en terapia de combinación.

INCIDENCIA	TIEMPO APARICIÓN	CLÍNICA	PRONÓSTICO
COLITIS: oscila entre el 8% y el 27%	La mediana de tiempo de aparición de las toxicidades gastrointestinales (GI) es de 6 semanas (con un amplio rango de 1 a 107,5 semanas.)	COLITIS (ver tabla 2).	La mayoría de los pacientes con toxicidad GI por ICI responderán al tratamiento de primera línea con dosis altas de corticoides. (4-6 semanas) (4).
DIARREA: puede llegar hasta el 54% en anti-CTLA-4 (especialmente en pacientes que reciben terapia combinada)	Puede ocurrir un patrón de diarrea de inicio temprano (dentro de 1 a 2 semanas en combinación con quimioterapia o la combinación de inmunoterapia)	HEPATITIS (ver tabla 2).	El riesgo de IrAE GI recurrentes es del 34%, (5% de diarrea de grado 3-4 y 20% colitis de grado ≥2).
Mucho menor en anti-PD-1 ≤19%			
Perforación intestinal ≤1%			
HEPATITIS: en monoterapia 2%-10%. En combinación 25%-30% (15 % de toxicidad de grado 3) (1,2).	La mediana de tiempo de aparición de hepatitis es entre 8-12 semanas		La hepatitis generalmente se resuelve en 4 a 6 semanas, aunque tiene cierto riesgo de recurrencia(1,2).
	La hepatitis es ligeramente mayor en Hepatocarcinoma (HCC)(1,3).		

Tabla 1. Incidencia, tiempo de aparición y clínica de las toxicidades digestivas.

COLITIS

- *Dolor abdominal*
- *Náuseas/vómitos*
- *Diarrea de diferente grado*
- *Sangre y mucosidad en las heces*
- *Deshidratación*
- *Febrícula/Fiebre*
- *Disminución de peso*
- *Aumento del peristaltismo*
- *Distensión abdominal*
- *Abdomen agudo(1,2,5,6)*

HEPATITIS

- *Generalmente asintomática con leve aumento de las pruebas de función hepática*
- *Fiebre*
- *Ictericia*
- *Dispepsia, náuseas o vómitos*
- *Anorexia*
- *Dolor en hipocondrio derecho*
- *Coluria*
- *Acolia*
- *Coagulopatía(1,2,5,6)*

Tabla 2. Clínica de colitis y hepatitis.

ACTUACIÓN DE ENFERMERÍA

Es muy importante la implicación del equipo de enfermería tanto al inicio del tratamiento como en su seguimiento (incluso hasta unos meses después por el riesgo de toxicidad tardía) en colaboración con oncología médica y si es necesario, con otras especialidades como digestivo. Comprobar que estén completos los datos de la anamnesis (importante el número de deposiciones basales del paciente, incluido el control de la cantidad de producción en pacientes portadores de ostomía).

Enfermería tiene un papel importante en la educación al paciente y sus familiares ya que es imprescindible para el reconocimiento de síntomas y que acudan a urgencias cuando sea necesario:

- En caso de colitis: aumento mayor o igual a 4 deposiciones al día por encima del basal, presencia de sangre o moco en heces, y/o dolor abdominal de aparición súbita.
- En caso de hepatitis: ante la aparición de alguno de los síntomas consultar(1,7).

ANAMNESIS PREVIA	CONTROLES PREVIOS	SEGUIMIENTO TOXICIDAD
Registro del número de deposiciones basales del paciente. Ostomías Analítica de función hepática Medicación concomitante: Laxantes, antidiarreicos, analgésicos(1,2,5,8)	Registro del número de deposiciones Control de síntomas Analítica: - Transaminasas - Fosfatasa alcalina - Bilirrubina(1,2,5,8)	Controles estrechos según grado de toxicidad (CTCAE v.5): COLITIS: - G1: c/2-3 días - G2: c/24h - G3/4: hospitalización HEPATITIS: - G1: c/1-2 semanas - G2: c/3-5 días - G3/4: hospitalización Remitir a digestivo(1,2,5,8)

Tabla 3. Anamnesis, controles previos y seguimiento de la toxicidad digestiva.

TOXICIDADES MÁS FRECUENTES Y ALGORITMO DE ACTUACIÓN

COLITIS

La colitis es un trastorno gastrointestinal consistente en la inflamación del colon, siendo la diarrea un síntoma muy común(5,9).



COLITIS

G1 Aumento <4 dep/día sobre el basal (SB) Aumento leve ostomía	G2 Aumento 4-6 dep/día SB Aumento moderado ostomía	G3 Aumento ≥7 dep/día SB Aumento severo ostomía	G4 Riesgo Vital Intervención urgente requerida
OBSERVACIÓN Tratamiento sintomático (1, 2, 5, 10)	OBSERVACIÓN ESTRECHA Tratamiento sintomático Corticoides orales (1, 2, 5, 10).	HOSPITALIZACIÓN Corticoides IV Si corticorresistencia INFLIXIMAB IV CONTROL POR DIGESTIVO(1, 2, 5, 10)	
CONTINUAR ICI	SUSPENDER ICI TEMPORALMENTE	SUSPENDER ICI DEFINITIVAMENTE	

Tabla 4. Gradación según la CTCAE V5.0 y tratamiento de la colitis.

HEPATITIS

Enfermedad inflamatoria hepática que se caracteriza por necrosis hepatocitaria e inflamación(5).

HEPATITIS

G1 AST/ALT* >Límite superior de normalidad (LSN)–3 LSN	G2 AST/ALT 3-5 LSN	G3 AST/ALT 5-20 LSN	G4 AST/ALT >20 LSN
OBSERVACIÓN Eliminar fármacos hepatotóxicos (1, 2, 5, 9)	OBSERVACIÓN ESTRECHA Tratamiento sintomático Corticoides orales (1, 2, 5, 9)	HOSPITALIZACIÓN Corticoides IV Si corticorresistencia MICOFENOLATO DE MOFETILO (1, 2, 5, 9) CONTROL DIGESTIVO	
CONTINUAR ICI	SUSPENDER ICI TEMPORALMENTE	SUSPENDER ICI DEFINITIVAMENTE	

*AST=GOT /ALT=GPT

Tabla 5. Gradación según la CTCAE V5.0 y tratamiento de la hepatitis.

TOXICIDADES MENOS FRECUENTES

PANCREATITIS

Inflamación aguda de la glándula pancreática.

GASTRITIS/ENTERITIS

Inflamación de mucosa gástrica y/o intestino delgado(5).

RECOMENDACIONES DE ENFERMERÍA

El reconocimiento de síntomas, así como su tratamiento inmediato es la base para evitar que los síntomas sean más graves y se tenga que interrumpir o suspender la inmunoterapia. Por tanto, es imprescindible que enfermería sepa cómo actuar y lleve un buen control en toxicidad digestiva:

GRADO 1. Tratamiento sintomático:

DIARREA:

- Diario defecatorio: el paciente debe realizar un registro del número de defecaciones diarias para mayor control.

- Adecuada hidratación oral.

- Modificación de la dieta. Es recomendable una dieta baja en fibra y lactosa.

- Antidiarreicos prescritos, pero siempre antes de su toma, excluir infección mediante un coprocultivo. Es importante recalcar que la toma de antidiarreicos se debe controlar ya que ante un aumento mayor o igual a 4 deposiciones el paciente debe acudir a urgencias. Por lo tanto, se recomienda su uso sólo cuando el paciente haya sido valorado y se ha prescrito su uso.

- Calprotectina en heces: que puede estar elevada en caso de inflamación. En los tumores malignos que involucran el tracto GI, se ha observado que la calprotectina fecal está elevada debido a la presencia de inflamación relacionada con el cáncer(1).

- Proteína C reactiva: sirve para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal; por lo tanto, en los pacientes en tratamiento con ICI se puede monitorizar cuando presenten diarrea.

- Evitar laxantes.

- Si persisten más de 14 días o si aparecen síntomas de colitis tratar como G2.

HEPATITIS:

- Control analítico 1-2 veces/semana.

- Control de síntomas.

- Adecuada hidratación y dieta baja en grasas.

- Evitar alcohol y analgésicos no recetados. Recordar al paciente que no debe tomar medicación no recetada. Control de la medicación que toma.

- Descartar progresión hepática.

GRADO 2. Monitorización semanal:

Al tratamiento sintomático de grado 1 se añadirían corticoides orales: dosis de prednisona 0.5-1mg/Kg/día o equivalente. Hay que recordar que se deben reducir lentamente durante al menos 4/6 semanas.

DIARREA: Si no hay mejoría en 72h o aparecen síntomas de colitis (sangre o moco en heces, dolor abdominal...) tratar como G3. Control por Digestivo.

HEPATITIS: Si no hay mejoría en 72 h o empeoran los síntomas, tratar como G3. Control por digestivo.

GRADO 3-4. En este caso siempre se realiza la hospitalización del paciente:

COLITIS: Se inician los corticoides IV: dosis de metilprednisolona 1-2mg/Kg/día o equivalente.

- En caso de cortico-resistencia los inmunosupresores que se pautan:

- Infliximab 5 mg/kg I.V. (ojo, se administra con filtro de 0.2mcr).
- Vedolizumab 300 mg IV.
- Control por digestivo.

HEPATITIS:

- Si cortico-resistencia: iniciar inmunosupresores: Micofenolato de Mofetilo 100mg/12h (contraindicado Infliximab).
- Biopsia hepática.
- Control por digestivo.

La decisión de reintroducir ICI después del IrAE GI inicial debe ser individualizada. Se puede ofrecer una nueva exposición a la monoterapia con PD-1/ PD-L1 en pacientes con toxicidad de la terapia combinada con un antagonista de CTLA-4 una vez que se recuperaron a grado 1 (1, 2, 5).

EDUCACIÓN AL PACIENTE Y FAMILIA

- Brindar educación a pacientes y cuidadores para el reconocimiento temprano de síntomas y cómo manejarlos.
- Dar información clara sobre en qué situaciones debería acudir a urgencias y cuándo es importante consultar a su enfermera de referencia.
- Educación para la toma de medicación: Loperamida o corticoides.
- No automedicarse (7, 11).

MENSAJES PARA LLEVAR A CASA

Es importante dar las herramientas a los pacientes para su autocuidado con respecto a los IrAEs digestivos.

Los pacientes deben llevar un buen control de su ritmo deposicional y de los síntomas de la toxicidad digestiva.

Siempre deben tener claro cómo y cuándo contactar con su enfermera de referencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso 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*. 20 de diciembre de 2021;39(36):4073-126.
2. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. diciembre de 2022;33(12):1217-38.
3. Sangro B, Chan SL, Meyer T, Reig M, El-Khoueiry A, Galle PR. Diagnosis and management of toxicities of immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. febrero de 2020;72(2):320-41.
4. Dougan M, Blidner AG, Choi J, Cooksley T, Glezerman I, Ginex P, et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2020 clinical practice recommendations for the management of severe gastrointestinal and hepatic toxicities from checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. diciembre de 2020;28(12):6129-43.
5. Moreno LA, Álvarez EC, Bazo IG. Guía Inmunotoxicidad: Diagnóstico y manejo de los efectos secundarios asociados a inmunoterapia en oncología. 2022. 224 p.
6. Guía SEEO-SEOM para pacientes sobre inmunoterapia | SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. [citado 9 de enero de 2023]. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/publicaciones-dirigidas-a-pacientes/209649-vir-con-poliposis-adenomatosa-familiar-2>
7. Wood LS, Moldawer NP, Lewis C. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: Key Principles When Educating Patients. *Clin J Oncol Nurs*. 1 de junio de 2019;23(3):271-80.
8. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. NCCN Guidelines Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2020. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. marzo de 2020;18(3):230-41.
9. 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*. junio de 2021;9(6):e002435.
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;
11. Davies M. Acute and Long-term Adverse Events Associated With Checkpoint Blockade. *Semin Oncol Nurs*. 1 de octubre de 2019;35(5):150926.

5.3. Toxicidad Pulmonar

INTRODUCCIÓN

La forma de presentación de toxicidad pulmonar más frecuente con el uso de los ICI es la neumonitis aguda intersticial o daño alveolar difuso.

También se han descrito otros patrones menos frecuentes como la neumonía organizada inflamatoria o la granulocitosis pulmonar sarcoidosis-like. Cuando se presenta una toxicidad en el pulmón es importante hacer un diagnóstico diferencial con infecciones o progresión tumoral(1,2).

INCIDENCIA	TIEMPO APARICIÓN	CLÍNICA	PRONÓSTICO
3-5% (G3 1%) en monoterapia(1,2,7,11)	9 días-18 meses (mediana 2,8 meses)(1,8)	Disnea y tos 1/3 de los pacientes son asintomáticos(1,2,6)	Tendencia a la resolución(1,2)
10% en combinaciones(1,2,11)			El 25% de los pacientes presentarán episodios recurrentes(1,2)
Aunque los últimos estudios señalan un aumento de hasta el 19% en cáncer de pulmón de células no pequeñas(12)			El 2% de los pacientes desarrollará una neumonitis crónica(3) Mortalidad 20%(12)

Tabla 1. Incidencia, tiempo de aparición y clínica de las toxicidades respiratorias.

ACTUACIÓN DE ENFERMERÍA

Es fundamental realizar un seguimiento estrecho junto a oncología para identificar precozmente esta toxicidad, sobre todo, a pacientes en los que es más frecuente que aparezca y que cumplen los siguientes criterios: sexo masculino, escala de estado funcional (ECOG) con puntuación mayor a 2 puntos, tabaquismo, neumopatía crónica, cáncer de pulmón de células no pequeñas(1).

La radiografía de tórax previa al inicio de inmunoterapia oncológica es fundamental para realizar un buen diagnóstico y seguimiento de la toxicidad pulmonar. Debemos asegurarnos de que todos los pacientes tienen una antes de iniciar este tipo de tratamiento de una vigencia no superior a un año.

ANAMNESIS PREVIA	CONTROLES PREVIOS	SEGUIMIENTO TOXICIDAD
Dificultad respiratoria Tos Dolor torácico(1,2,6)	Radiografía de tórax previa y seriadas durante el tratamiento(5)	Controles estrechos según grado de toxicidad (CTCAE V5.0), G1 c/2-3 días. Grados superiores ingreso hospitalario(1,2,6,8)

Tabla 2. Anamnesis, controles previos y seguimiento de la toxicidad respiratoria.

TOXICIDADES MÁS FRECUENTES Y ALGORITMO DE ACTUACIÓN

NEUMONITIS

Disnea y/u otros síntomas respiratorios que cursan con inflamación del parénquima pulmonar(1,2,6).

Desde 2015 ha aumentado la incidencia de neumonitis, sobre todo, en pacientes con cáncer de

pulmón hasta un 19%, en parte debido al aumento del uso de inhibidores de los puntos de control inmunitarios en estos pacientes(12).

En los pacientes que hayan recibido radioterapia a nivel pulmonar se debería realizar un diagnóstico diferencial con la neumonitis rádica.

NEUMONITIS

G1 Asintomáticos < 25% parénquima afectado	G2 Sintomáticos No interfiere en AVD 25-50% parénquima afectado	G3 Sintomáticos Interfiere en AVD 50% parénquima afectado	G4 Amenaza la vida Requiere soporte ventilatorio y cuidados intensivos
OBSERVACIÓN Seguimiento c/2-3 días(1,6)	OBSERVACIÓN Antibiótico empírico Corticoides Monitorización(1,6,8)	INGRESO HOSPITALARIO Corticoides Antibiótico empírico Soporte intensivo Inmunosupresores: Infliximab 5 mg/kg I.V.(con filtro), Micofenolato Mofetilo (500-1000 mg/12h V.O.)(1,6,9)	
CONTINUAR ICI	SUSPENDER ICI TEMPORALMENTE	SUSPENDER ICI DEFINITIVAMENTE	

Tabla 3. Gradación según la CTCAE V5.0 y tratamiento de la neumonitis.

TOXICIDADES MENOS FRECUENTES

NEUMONÍA ORGANIZADA INFLAMATORIA

Enfermedad idiopática en la que el tejido de granulación obstruye los conductos y los espacios alveolares con inflamación(1).

GRANULOCITOSIS PULMONAR SARCOIDOSIS-LIKE

Enfermedad sistémica caracterizada por la acumulación de granulomas no caseificantes (formados por linfocitos T y macrófagos) que distorsionan la estructura tisular del pulmón y alteran su función(1).

RECOMENDACIONES DE ENFERMERÍA

Algunos estudios plantean la posibilidad de re-tratamiento con inmunoterapia(10) si la toxicidad pulmonar ha aparecido en G1-G2 y se ha resuelto totalmente. Ante esta posibilidad, el equipo oncológico deberá realizar un control más estrecho a estos pacientes.

EDUCACIÓN AL PACIENTE Y FAMILIA

- Educar al paciente y su familia sobre identificación de signos/síntomas neumológicos de riesgo y cómo actuar/dónde informar de su aparición (disnea aguda y tos que no revierte y/o aumenta en intensidad)(1,2,6).
- Informar/asegurar la correcta administración de los tratamientos prescritos: corticoides, antibiótico profiláctico, vitamina D, calcio.
- Educar al paciente y su familia sobre control glucémico si se inicia tratamiento con corticoides.



MENSAJES PARA LLEVAR A CASA

Identificar signos/síntomas neumológicos de riesgo.

Asegurar monitorización y seguimiento de efectos secundarios neumológicos, sobre todo, pacientes de riesgo: hombres, ECOG > 2, fumadores, neumopatía crónica y cáncer de pulmón.

Verificar radiografía de tórax previo al inicio de la inmunoterapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso 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*. 20 de diciembre de 2021;39(36):4073-126.
2. 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*. 11 de octubre de 2022;S0923-7534(22)04187-4.
3. Naidoo J, Cottrell TR, Lipson EJ, Forde PM, Illei PB, Yarmus LB, et al. Chronic immune checkpoint inhibitor pneumonitis. *J Immunother Cancer*. junio de 2020;8(1):e000840.
4. Nobashi TW, Nishimoto Y, Kawata Y, Yutani H, Nakamura M, Tsuji Y, et al. Clinical and radiological features of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in lung cancer and non-lung cancers. *Br J Radiol*. 1 de noviembre de 2020;93(1115):20200409.
5. Wang H, Guo X, Zhou J, Li Y, Duan L, Si X, et al. Clinical diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated pneumonitis. *Thorac Cancer*. enero de 2020;11(1):191-7.
6. Suresh K, Naidoo J, Lin CT, Danoff S. Immune Checkpoint Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Benefits and Pulmonary Toxicities. *Chest*. diciembre de 2018;154(6):1416-23.
7. Kalisz KR, Ramaiya NH, Laukamp KR, Gupta A. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy-related Pneumonitis: Patterns and Management. *Radiographics*. diciembre de 2019;39(7):1923-37.
8. Zhang Q, Tang L, Zhou Y, He W, Li W. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer: Current Understanding in Characteristics, Diagnosis, and Management. *Front Immunol*. 2021;12:663986.
9. Zhong L, Altan M, Shannon VR, Sheshadri A. Immune-Related Adverse Events: Pneumonitis. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1244:255-69.
10. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 1 de diciembre de 2016;2(12):1607-16.
11. Suresh K, Voong KR, Shankar B, Forde PM, Ettinger DS, Marrone KA, et al. Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Immunotherapy: Incidence and Risk Factors. *J Thorac Oncol*. diciembre de 2018;13(12):1930-9.
12. Asada M, Mikami T, Niimura T, Zamami Y, Uesawa Y, Chuma M, et al. The Risk Factors Associated with Immune Checkpoint Inhibitor-Related Pneumonitis. *Oncology*. 2021;99(4):256-9.

5.4. Toxicidad Endocrina

INTRODUCCIÓN

La toxicidad tiroidea junto con la dermatológica y la digestiva es una de las toxicidades inmunome-diadas más frecuentes.

La presentan aproximadamente el 1% de los pa-cientes tratados con anti-CTLA-4, el 9-10% de los tratados con anti-PD-1/PD-L1 y hasta el 20% de los tratados con combinaciones de inmunotera-pia(1,4,8).

Suele presentarse en forma de hipotiroidismo e hipertiroidismo. Normalmente, este último suele ser transitorio y previo al hipotiroidismo que es la afectación más frecuente y suele ser perma-nente. En este caso, se debe tratar a los pacientes con sustitutivos tiroideos en lugar de corticoides si la toxicidad no sobrepasa el G2. El seguimien-to se realiza de forma conjunta con endocrinolo-gía(9,11,12).

La mayoría de los casos son de grado 2, asintomá-ticos, detectados por los controles analíticos que deben incluir TSH periódicamente(3,4,9,10).

INCIDENCIA	TIEMPO APARICIÓN	CLÍNICA	PRONÓSTICO
1% con anti-CTLA-4	6-7 semanas monoterapia	HIPERTIROIDISMO HIPOTIROIDISMO	El hipotiroidismo suele ser permanen- te(1)
9-10% con anti-PD-1/ PD-L1	3 semanas combinaciones(1,4,8,9)		
20% con combina- ciones(1,4,8)			

Tabla 1. Incidencia, tiempo de aparición y clínica de las toxicidades tiroideas.

HIPERTIROIDISMO	HIPOTIROIDISMO
• Dolor abdominal • Taquicardia • Arritmias • Insuficiencia cardíaca • Fiebre • Alteraciones digestivas • Alteraciones neurológicas(1,9,10)	• Astenia • Sequedad cutánea • Ganancia ponderal • Cambios en la voz • Estreñimiento • Intolerancia al frío • Bradipsiquia(1,9,10)

Tabla 2. Clínica de hiper e hipotiroidismo.

ACTUACIÓN DE ENFERMERÍA

Verificar que los pacientes que inician la inmunoterapia tienen realizada la anamnesis y los controles previos. Colaborar con oncología en el despistaje analítico de esta toxicidad. Normalmente, el

procesamiento de las hormonas tiroides se realiza en laboratorio en un tiempo superior al resto de los valores analíticos por lo que hay que establecer circuitos adecuados para revisar este resultado.

ANAMNESIS PREVIA	CONTROLES PREVIOS	SEGUIMIENTO TOXICIDAD
Despistaje clínico hiper/hipotiroidismo(1,2)	Función tiroidea basal: TSH, T4 libre, T3 libre y anticuerpos antitiroideos(1,2,4,9)	Controles analíticos Seguimiento por endocrino

Tabla 3. Anamnesis, controles previos y seguimiento de la toxicidad tiroidea.

TOXICIDADES MÁS FRECUENTES Y ALGORITMO DE ACTUACIÓN

HIPERTIROIDISMO

Se define analíticamente como T4 libre elevada con TSH baja o normal. Tener en cuenta que la ti-

rotoxicosis suele revertir a hipotiroidismo, por lo tanto, si los pacientes están asintomáticos conviene monitorizar y no iniciar el tratamiento(1,6,10).

HIPERTIROIDISMO

G1 Asintomáticos	G2 Sintomáticos No interfiere en AVD	G3 Sintomáticos Interfiere en AVD	G4 Interfiere con las AVD
OBSERVACIÓN(1, 2)	Plantear terapia supresora(1,2)	INGRESO HOSPITALARIO Valorar terapia supresora/betabloqueantes/corticoides(1,2)	
CONTINUAR ICI	VALORAR SUSPENDER ICI TEMPORALMENTE	SUSPENDER ICI HASTA CONTROL DE SÍNTOMAS	

Tabla 4. Gradación según la CTCAE V5.0 y tratamiento del hipertiroidismo.

HIPOTIROIDISMO

Se define analíticamente como T4 libre baja con TSH elevada, o TSH>10 con T4 libre normal(1,6,10).

HIPOTIROIDISMO			
G1 Asintomáticos	G2 Sintomáticos No interfiere en AVD	G3 Sintomáticos Interfiere en AVD	G4 Interfiere con las AVD
OBSERVACIÓN(1, 2)	Terapia sustitutiva (Levotiroxina, en ancianos se utilizan dosis iniciales inferiores)(1,2)	INGRESO HOSPITALARIO Corticoides(1,2)	
CONTINUAR ICI	VALORAR SUSPENDER ICI TEMPORALMENTE	SUSPENDER ICI HASTA CONTROL DE SÍNTOMAS	

Tabla 5. Gradación según la CTCAE V5.0 y tratamiento del hipotiroidismo.



TOXICIDADES MENOS FRECUENTES

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Se trata de la endocrinopatía inmunomediada más peligrosa. Cursa con deshidratación, hipotensión y alteraciones hidro-electrolíticas (hiponatremia e hiperpotasemia). Se debe descartar como desencadenante infección o metástasis. Se puede detectar en análisis de sangre con valores como por ejemplo el cortisol, aunque si el paciente está en tratamiento con corticoides no es determinante(1,6).

DIABETES MELLITUS

La incidencia es muy baja: <1%, se da más frecuentemente en pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1 y con combinaciones que con anti-CTLA-4. Generalmente precisan tratamiento con insulina. Suele ser permanente y no responden bien a tratamiento inmunosupresor(1,6).

HIPOFISITIS

Inflamación de origen autoinmune de la glándula hipofisiaria que puede causar su disfunción (hipopituitarismo), con afectación de varios ejes hormonales, algunos vitales. Su incidencia con anti-PD1/PD-L1 es muy baja < 1%, pero puede aumentar hasta un 10% con anti-CTLA-4(1,6).

RECOMENDACIONES DE ENFERMERÍA

EDUCACIÓN AL PACIENTE Y FAMILIA

- Educar al paciente y su familia en la identificación temprana de signos/síntomas de hiper o hipotiroidismo.
- Indicar el circuito a seguir en caso de proceso de urgencias.

- Seguimiento de adherencia en el caso de prescribir terapia sustitutiva, beta-bloqueantes o corticoides.

MENSAJES PARA LLEVAR A CASA

La toxicidad tiroidea es muy frecuente, tenerla en cuenta, monitorizar esta toxicidad, no descartarla y pensar en ella al realizar anamnesis en la atención urgente a pacientes tratados con inmunoterapia.

Identificar signos/síntomas de hiper o hipotiroidismo.

Monitorizar la adherencia farmacológica.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso 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*. 20 de diciembre de 2021;39(36):4073-126.
2. 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*. 11 de octubre de 2022;S0923-7534(22)04187-4.
3. 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*. 1 de febrero de 2018;4(2):173-82.
4. 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*. 1 de febrero de 2018;4(2):173-82.
5. Del Rivero J, Cordes LM, Klubo-Gwiedzinska J, Madan RA, Nieman LK, Gulley JL. Endocrine-Related Adverse Events Related to Immune Checkpoint Inhibitors: Proposed Algorithms for Management. *Oncologist*. abril de 2020;25(4):290-300.
6. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D, Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *Oncologist*. julio de 2016;21(7):804-16.
7. Kotwal A, Kottschade L, Ryder M. PD-L1 Inhibitor-Induced Thyroiditis Is Associated with Better Overall Survival in Cancer Patients. *Thyroid*. febrero de 2020;30(2):177-84.
8. Muir CA, Tsang VHM, Menzies AM, Clifton-Bligh RJ. Immune Related Adverse Events of the Thyroid - A Narrative Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:886930.
9. Stelmachowska-Banaś M, Czajka-Oraniec I. Management of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: an updated review. *Endocr Connect*. octubre de 2020;9(10):R207-28.
10. Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, Yentz S, MacEachern MP, Shen LY, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2019;5:1.
11. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol*. julio de 2021;17(7):389-99.
12. Ma C, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, Wang X, Zhou J, Zhang A, et al. The Impact of High-Dose Glucocorticoids on the Outcome of Immune-Checkpoint Inhibitor-Related Thyroid Disorders. *Cancer Immunol Res*. julio de 2019;7(7):1214-20.

5.5. Toxicidad Reumatológica

INTRODUCCIÓN

Hasta un 40% de los pacientes que reciben inmunoterapia oncológica presentan artralgias o mialgias durante o después del tratamiento(3) aunque la incidencia de toxicidades reumatológicas es mucho menor y se sitúa entre un 2-12% si hablamos de artritis, miositis o polimialgia(1,3). Se da en mayor medida si el paciente recibe una combinación de ICI que si recibe monoterapia.

Los problemas reumatológicos suelen aparecer en torno a los 3 meses del inicio del tratamiento y se presentan en forma de dolor, rigidez, edema, calor local o presencia de líquido articular. En ocasiones esta toxicidad es irreversible(1,3,6).

La toxicidad reumatológica suele presentarse en grados 1-2 y suele revertirse con el uso de corticoides y no pone en riesgo la continuidad de la inmunoterapia. Los especialistas de reumatología constituyen, dentro del equipo multidisciplinar, un personal de referencia puesto que son los encargados de la administración de dosis de corticoides intraarticulares o inmunomoduladores que no suponen una discontinuación del tratamiento con ICI(1,2,5-7).

Lo realmente preocupante en torno a esta toxicidad es que muchas veces pasa desapercibida y, por tanto, es infradiagnosticada.

INCIDENCIA	TIEMPO APARICIÓN	CLÍNICA	PRONÓSTICO
2-12% más frecuente con combinaciones (1,3)	12 semanas(1,3,4)	Dolor, rigidez, edema, calor local, líquido articular(1,3-6)	Puede ser permanente(1)

Tabla 1. Incidencia, tiempo de aparición y clínica de las toxicidades reumatológicas.



ACTUACIÓN DE ENFERMERÍA

Revisar que la anamnesis reumatológica es correcta. Muchos pacientes tienen problemas articulares por los que no preguntamos cuando realizamos una historia clínica oncológica.

Además, los pacientes subestiman sus dolores articulares y no lo notifican al equipo oncológico porque no lo consideran importante(1-3).

Muchos pacientes tratados con inmunoterapia presentan Síndrome de Sjögren y no producen lágrimas ni saliva. Desde la consulta de enfermería se pueden recomendar productos para sustituir la falta de secreción ocular o salival(1,2).

ANAMNESIS PREVIA	CONTROLES PREVIOS	SEGUIMIENTO TOXICIDAD
Dolor articular Rigidez Edema articular Calor local Líquido articular(1,3-6)	Anamnesis sobre dolores musculares y/o articulares(1,2)	Analítica general con urato, VSG, PCR, serologías VEB y parvovirus B19, ACCP, ANA, ENAS Radiografía articular y ecografía Interconsulta a reumatología(1,2,7,8)

Tabla 2. Anamnesis, controles previos y seguimiento de la toxicidad reumatológica.

TOXICIDADES MÁS FRECUENTES Y ALGORITMO DE ACTUACIÓN

ARTRITIS

Inflamación de una o varias articulaciones. La incidencia de artritis inmunomediada está en entre un 2 y un 7% de los pacientes tratados con inmunoterapia.

Suelen resolverse o mejorar con el uso de corticoides articulares o sistémicos, aunque algunos pacientes tendrán procesos recurrentes a lo largo de su vida(1,2,6,9).



ARTRITIS

G1 Dolor leve, inflamación articular, edema	G2 Dolor moderado Limitación AVD	G3 Dolor severo Limita AVD Daño articular	G4 Amenaza la vida
OBSERVACIÓN Analgesia + AINEs(1,5-9)	OBSERVACIÓN Analgesia+AINEs Corticoides orales +/- intraarticulares(1,5-9)	CORTICOIDES V.O. +/- intraarticulares Valorar inmunosupresores e inmunomoduladores(1,5-9)	
CONTINUAR ICI		SUSPENDER ICI TEMPORALMENTE	

Tabla 3. Gradación según la CTCAE V5.0 y tratamiento de la artritis.

TOXICIDADES MENOS FRECUENTES**MIOSITIS**

La miositis o inflamación muscular es menos frecuente que la artritis en los pacientes tratados con inmunoterapia(3) y suele tratarse del mismo modo que la artritis.

VASCULITIS

Hay reportes de inflamación inmunomediada en vasos grandes, medianos y pequeños que suelen manifestarse como lesiones cutáneas que no presentan fóvea(3).

RECOMENDACIONES DE ENFERMERÍA**EDUCACIÓN AL PACIENTE Y FAMILIA**

- Aconsejar al paciente y su familia que consulten si presentan cualquier problema articular o muscular al equipo que le trata.

- Preguntar al paciente por dolores osteomusculares basales y por sequedad bucal u oftálmica para identificar posible aparición de Síndrome de Sjögren y tratarlo, existen muchos productos farmacológicos que van a suplir la falta de secreciones oculares o salivares de los pacientes(2).

- Informar/asegurar la correcta adherencia al tratamiento domiciliario: corticoides, vitamina D, calcio.



Imagen 1. Vasculitis en paciente tras 3 ciclos con anti-PD-L1 (imagen cedida por Jorgina Serra).

MENSAJES PARA LLEVAR A CASA

Realizar buena anamnesis reumatológica.

Consultar sobre síntomas articulares o musculares.

Las infiltraciones intraarticulares con corticoides no ponen en riesgo la continuidad del tratamiento con inmunoterapia.

Tratamiento sintomático en el síndrome de Sjögren si se presenta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso 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*. 20 de diciembre de 2021;39(36):4073-126.
2. 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*. 11 de octubre de 2022;S0923-7534(22)04187-4.
3. Bobircă A, Bobircă F, Ancuta I, Florescu A, Pădureanu V, Florescu DN, et al. Rheumatic Immune-Related Adverse Events-A Consequence of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Biology (Basel)*. 20 de junio de 2021;10(6):561.
4. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, Shah AA. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. noviembre de 2017;69(11):1751-63.
5. Chan KK, Bass AR. Monitoring and Management of the Patient with Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Inflammatory Arthritis: Current Perspectives. *J Inflamm Res*. 2022;15:3105-18.
6. Ghosh N, Tiongson MD, Stewart C, Chan KK, Jivanelli B, Cappelli L, et al. Checkpoint Inhibitor-Associated Arthritis: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *J Clin Rheumatol*. 1 de diciembre de 2021;27(8):e317-22.
7. Haanen JB a. G, 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*. 1 de julio de 2017;28(suppl_4):iv119-42.
8. Jeurling S, Cappelli LC. Treatment of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. mayo de 2020;32(3):315-20.
9. Jordan B, Benesova K, Hassel JC, Wick W, Jordan K. How we identify and treat neuromuscular toxicity induced by immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. diciembre de 2021;6(6):100317.

5.6. Toxicidad Renal

INTRODUCCIÓN

La toxicidad renal es poco frecuente, en torno al 2% en monoterapia y al 5% en combinaciones(1,4,5). La clínica varía desde asintomático a edemas periféricos, oliguria y hematuria(1,2,4). El diagnóstico se basa en el aumento de la creatinina y en grados 1-2 se podría continuar el tratamiento con inmunoterapia una vez controlada, mientras que en grados 3-4 se suspende definitivamente (1,3,5).

ACTUACIÓN DE ENFERMERÍA

Comprobar monitorización de creatinina en controles analíticos previos a la administración de inmunoterapia oncológica. Realizar anamnesis sobre patología renal previa (edemas, dolor abdominal, náuseas/vómitos...). Control de cifras tensionales previo a cada administración de tratamiento.

INCIDENCIA	TIEMPO APARICIÓN	CLÍNICA	PRONÓSTICO
2% en monoterapia 5% en combinaciones (1,4,5)	12-14 semanas(1,6,7)	Edemas periféricos Dolor abdominal Náuseas o vómitos Aumento tensión arterial Oliguria Hematuria(1,2,8)	Grados 1-2 tienden a la resolución 20% de los pacientes que presentan Grado 3-4 (2% de los casos) fallecen(1,6)

Tabla 1. Incidencia, tiempo de aparición y clínica de las toxicidades renales.

ANAMNESIS PREVIA	CONTROLES PREVIOS	SEGUIMIENTO TOXICIDAD
Problemas renales previos Cifras tensionales Fármacos que comprometan la función renal(1,2,4)	Analítica con función renal (1,2,4)	Control analítico estrecho Control cifras tensionales Consulta a nefrología(1,4,5,7)

Tabla 2. Anamnesis, controles previos y seguimiento de la toxicidad renal.

TOXICIDADES MÁS FRECUENTES Y ALGORITMO DE ACTUACIÓN

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

Inflamación de los tejidos del riñón que dificulta el filtrado de los productos de desecho de la sangre(1,2,5-7).

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

G1 Creatinina > 0.3mg/dl Aumento creatinina 1.5-2mg/dl por encima del basal	G2 Creatinina 2-3mg/dl por encima del basal	G3 Creatinina 3mg/dl por encima del basal o >4mg/dl	G4 Creatinina 6mg/dl por encima del basal
MONITORIZACIÓN 48/72H Completar estudio Hidratación(1,4,5)	MONITORIZACIÓN 48/72H Hidratación Corticoides 0.5-1mg V.O.(1,4,5)	INGRESO Interconsulta nefrología Corticoides 1-2mg/kg IV e Inmunosupresores en escalada(1,4,5)	
CONTINUAR ICI	SUSPENDER ICI TEMPORALMENTE	SUSPENDER ICI DEFINITIVAMENTE	

Tabla 3. Gradación según la CTCAE V5.0 y tratamiento de la nefritis.

TOXICIDADES MENOS FRECUENTES

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA AUTOINMUNE

Formación de microtrombos de plaquetas en vasos de pequeño calibre(4,8).

NEFRITIS LÚPICA

Nefropatía membranosa por engrosamiento de la membrana basal glomerular, aparición de depósitos inmunes subepiteliales o intermembranosos y ausencia de infiltrado o proliferación celular(4,8).

RECOMENDACIONES DE ENFERMERÍA

EDUCACIÓN AL PACIENTE Y FAMILIA

- Educar al paciente y familia sobre signos/síntomas de toxicidad renal inmunomediada (edemas, oliguria, hematuria...) y dónde acudir si los presenta(1,2).
- Asegurar toma correcta de medicación que pueda influir en el filtrado renal anormal.
- Vigilar cifras tensionales.

MENSAJES PARA LLEVAR A CASA

Vigilar niveles de creatinina previa a administración de inmunoterapia.

Controles periódicos de cifras tensionales.

Comprobar adecuada adherencia farmacológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso 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*. 20 de diciembre de 2021;39(36):4073-126.
2. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbone F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 11 de octubre de 2022;S0923-7534(22)04187-4.
3. Belliere J, Mazieres J, Meyer N, Chebane L, Despas F. Renal Complications Related to Checkpoint Inhibitors: Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Diagnostics (Basel)*. 30 de junio de 2021;11(7):1187.
4. Herrmann SM, Perazella MA. Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Renal Events. *KidneyInt Rep*. agosto de 2020;5(8):1139-48.
5. Murakami N, Motwani S, Riella LV. Renal complications of immune checkpoint blockade. *CurrProblCancer*. abril de 2017;41(2):100-10.
6. Seethapathy H, Herrmann SM, Sise ME. Immune Checkpoint Inhibitors and Kidney Toxicity: Advances in Diagnosis and Management. *Kidney Med*. diciembre de 2021;3(6):1074-81.
7. Sise ME, Seethapathy H, Reynolds KL. Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Renal Toxicity: Illustrative Case and Review. *Oncologist*. junio de 2019;24(6):735-42.
8. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol*. 2017;45(2):160-9.

5.7. Toxicidad Cardiológica

INTRODUCCIÓN

La toxicidad cardíaca inmunomediada es muy poco frecuente (aproximadamente 1%) pero presenta un índice de mortalidad de hasta un 50%(1,4,7,8), por lo que es importante conocerla y saber cómo actuar cuando se presenta.

ACTUACIÓN DE ENFERMERÍA

Hay que asegurar que el paciente se ha realizado un control cardiológico antes de iniciar la administración de inhibidores del punto de control inmunitario e iniciar las medidas diagnósticas y terapéuticas si se sospecha esta toxicidad.

Educar tanto al paciente como a sus cuidadores y a los equipos de urgencias de los signos y síntomas de la toxicidad cardíaca inmunomediada. Realizar junto con oncología seguimiento estrecho de esta toxicidad(1,6,7).

Es importante realizar controles de cifras tensionales ya que se está reportando un aumento de las cifras tensionales en los últimos estudios con hipertensión G2-3(1,5).

INCIDENCIA	TIEMPO APARICIÓN	CLÍNICA	PRONÓSTICO
1 % en monoterapia (1,4,7,8)	30 días aproximadamente (18-60 días)(1,7) con la 2ª administración	Dolor torácico, disnea, palpitaciones, edema pe- ríferico, arritmias auricu- lares, síncope o disfun- ción ventricular(1,4-6)	50% de mortalidad(1,7,8)
2 % combinación(1,4,7,8)			

Tabla 1. Incidencia, tiempo de aparición y clínica de las toxicidades cardíacas.

ANAMNESIS PREVIA	CONTROLES PREVIOS	SEGUIMIENTO TOXICIDAD
Dolor torácico Disnea Palpitaciones Edemas periféricos Arritmias(1,2,5,7)	ECG basal Troponinas Ecocardiograma o Ventriculo- grafía según protocolo Tensión arterial(1,2,5,6)	Analítica general con VSG, PCR, ProB- NP Radiografía de tórax ECG y seriación de troponinas Interconsulta a cardiología(1,2,7,8)

Tabla 2. Anamnesis, controles previos y seguimiento de la toxicidad cardíaca.

TOXICIDADES MÁS FRECUENTES Y ALGORITMO DE ACTUACIÓN

MIOCARDITIS

La miocarditis o inflamación del miocardio es la toxicidad cardíaca inmunomediada más común y la que presenta una mayor tasa de mortalidad, hasta un 50%(1-4).

Se trata de un proceso que pone en riesgo la vida de los pacientes y ante la que hay que actuar con la mayor rapidez.

TOXICIDADES MENOS FRECUENTES

PERICARDITIS

La inflamación del pericardio inmunomediada es menos frecuente que la miocarditis pero también puede poner en riesgo la vida del paciente.

TRASTORNOS DEL RITMO/PALPITACIONES

Igual que en pacientes sin inmunoterapia que presenten trastornos del ritmo o palpitaciones se debe realizar una monitorización con ECG, analítica y seriación enzimática si clínica de dolor torácico y solicitar valoración por parte de cardiología(2).

MIOCARDITIS

G1 Asintomáticos	G2 Síntomas moderados o con esfuerzo	G3 Síntomas severos, en reposo o mínimos esfuerzos	G4 Amenaza la vida
Continuar inmunoterapia Monitorizar ECG y troponinas Vigilancia estrecha con cardiología(1,2)	Metilprednisolona 1g IV x 3 días, seguido de 1-3 mg/kg/día oral durante mínimo 2 meses Si no mejora tras 2-3 días con corticoides: Inmunosupresores: Micofenolato Mofetilo 500mg/12h. Otras opciones: Infliximab, Inmunoglobulinas... Control clínico, troponinas, CPK y Ecocardiograma(1,2,4,5)		
CONTINUAR ICI	SUSPENDER ICI DEFINITIVAMENTE		

Tabla 3. Gradación según la CTCAE V5.0 y tratamiento de la miocarditis.

PERICARDITIS

G1 Asintomáticos	G2 Síntomas moderados, dolor	G3 Pericarditis constrictiva	G4 Amenaza la vida
Continuar inmunoterapia Monitorizar ECG y troponinas Vigilancia estrecha con cardiología(1,2)	Prednisona 1mg/kg/día o AINEs Consulta a cardiología(1,2,4,5)		Ingreso en UCI Pericardiocentesis Colchicina 0.5mg/12h (0.5mg/24h si mala tolerancia o <70kg) (1,2,4,5)
SUSPENDER ICI TEMPORALMENTE	SUSPENDER ICI DEFINITIVAMENTE		

Tabla 4. Gradación según la CTCAE V5.0 y tratamiento de la pericarditis.

RECOMENDACIONES DE ENFERMERÍA**EDUCACIÓN AL PACIENTE Y FAMILIA**

- Educar al paciente y su familia sobre identificación de signos/síntomas cardiológicos de riesgo y cómo actuar/dónde informar de su aparición y la necesidad de acelerar el proceso (es necesario atención urgente) y de informar a los servicios de urgencias de que está en tratamiento con inmunoterapia oncológica.
- Control de cifras tensionales.
- Informar/asegurar la correcta adherencia al tratamiento domiciliario: corticoides, vitamina D, calcio.

MENSAJES PARA LLEVAR A CASA

Identificar signos/síntomas cardiológicos de riesgo.

Acudir al servicio de urgencias lo antes posible indicando que está siguiendo tratamiento con inmunoterapia oncológica.

Iniciar tratamiento con bolos de corticoides de forma precoz.

Control de cifras tensionales.

Vigilar adherencia farmacológica si se prolonga tratamiento con corticoides (calcio y vitamina D).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso 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*. 20 de diciembre de 2021;39(36):4073-126.
2. Shalata W, Abu-Salman A, Steckbeck R, Mathew Jacob B, Massalha I, Yakobson A. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 18 de octubre de 2021;13(20):5218.
3. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, Husain AN, Tajmir-Riahi A, Tawbi H, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA-4 and PD-1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016;4:50.
4. Patel RP, Parikh R, Gunturu KS, Tariq RZ, Dani SS, Ganatra S, et al. Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Oncol Rep*. 3 de mayo de 2021;23(7):79.
5. Brumberger ZL, Branch ME, Klein MW, Seals A, Shapiro MD, Vasu S. Cardiotoxicity risk factors with immune checkpoint inhibitors. *Cardiooncology*. 11 de marzo de 2022;8(1):3.
6. Jain P, Gutierrez Bugarin J, Guha A, Jain C, Patil N, Shen T, et al. Cardiovascular adverse events are associated with usage of immune checkpoint inhibitors in real-world clinical data across the United States. *ESMO Open*. octubre de 2021;6(5):100252.
7. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J, Ardehali R, Tocchetti CG, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res*. 15 de abril de 2019;115(5):854-68.
8. Li C, Bhatti SA, Ying J. Immune Checkpoint Inhibitors-Associated Cardiotoxicity. *Cancers (Basel)*. 23 de febrero de 2022;14(5):1145.

5.8. Toxicidad Neurológica

INTRODUCCIÓN

La toxicidad neurológica reportada en los últimos años está aumentando su incidencia, aunque, la mayoría de los cuadros notificados fueron leves en grados 1-2, los grados 3-4 aparecen en menos de 1% de los casos(1,2,6). Los síntomas que presentan los pacientes más frecuentemente son cefalea y neuropatía periférica sensitiva que tienden a subestimarse por falta de reconocimiento y notificación(1,2,6).

Manejo en general: descartar otras causas como hipofisitis, patología vascular, cuadros infecciosos o metástasis del SNC. Consultar siempre a Neurología. Pruebas complementarias: analítica completa, punción lumbar, RM cerebral, EEG...

ACTUACIÓN DE ENFERMERÍA

En ocasiones, la toxicidad neurológica se inicia con síntomas insidiosos como debilidad muscular o astenia que dificultan el diagnóstico. Debemos estar atentos ante problemas de nueva aparición en los pacientes tratados con inmunoterapia, sobre todo, si van aumentando en intensidad.

INCIDENCIA	TIEMPO APARICIÓN	CLÍNICA	PRONÓSTICO
4 % anti-CTLA-4 6 % anti-PD-1/PD-L1 12% COMBINACIÓN(1,5)	4 semanas desde el inicio del tratamiento(1,4)	Cefalea y neuropatía sensitiva periférica son los más comunes(1,2,5,8)	En Grados 1-2 suelen responder bien a corticoides(1,2,5,8) Grados 3-4 pueden poner en riesgo la vida de los pacientes(1,2,3,8)

Tabla 1. Incidencia, tiempo de aparición y clínica de las toxicidades neurológicas.

ANAMNESIS PREVIA	CONTROLES PREVIOS	SEGUIMIENTO TOXICIDAD
Enfermedades neurológicas previas(1,2,8)	Analítica completa (1,2,8,9)	Seguimiento estrecho con Neurología Grados 1-2 discontinuación inmunoterapia Ingreso en Grados 3-4 con suspensión de inmunoterapia(1,5,7,8)

Tabla 2. Anamnesis, controles previos y seguimiento de la toxicidad neurológica.

TOXICIDADES MÁS FRECUENTES Y ALGORITMO DE ACTUACIÓN

MIASTENIA GRAVIS

Trastorno de la unión neuromuscular de origen autoinmune que cursa con debilidad muscular sin atrofia, y que está causado por un defecto de acción de la acetilcolina en la placa neuromuscular que se diagnostica mediante una punción lumbar(9).

SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ

Polineuropatía desmielinizante aguda, inflamación aguda o subaguda de los nervios periféricos debida a un mecanismo probablemente inmuno-mediado(9).

TOXICIDADES MENOS FRECUENTES

Tratamiento en general: Iniciar con altas dosis de esteroides: metilprednisolona 2mg/kg/día con descenso lento durante 6-8 semanas. Si la clínica no mejora en 48h, valorar otros agentes inmunosupresores como Micofenolato, Tacrólimus, Aza-tioprina o Rituximab(1,5).

ENCEFALITIS

Inflamación del cerebro, generalmente de causa infecciosa o autoinmune(9).

MIELITIS TRANSVERSA

Inflamación de las meninges en ausencia de causa infecciosa y/o tumoral(9).

MIASTENIA GRAVIS

G1 Asintomáticos	G2 Afectación ocular Debilidad general moderada	G3 Afectación severa y necesidad de ayuda para AVD	G4 Afectación severa y necesidad de ayuda para AVD
VIGILANCIA ESTRECHA Completar estudio analítico, neurológico y radiológico(1,5,7)	VIGILANCIA ESTRECHA Completar estudio analítico, neurológico y radiológico Piridostigmina Corticoides 1-2mg/kg/día(1,5,7)	VIGILANCIA ESTRECHA Completar estudio analítico, neurológico y radiológico Ingreso en uci Valoración neurológica diaria Evaluación función respiratoria Choque corticoides iv e iniciar Gammaglobulinas 0.4g/kg/día x 5 días o plasmaféresis x 5 días(1,5,7)	
CONTINUAR ICI	SUSPENDER ICI TEMPORALMENTE	SUSPENDER ICI DEFINITIVAMENTE	

Tabla 3. Gradación según la CTCAE V5.0 y tratamiento de la miastenia gravis.

SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ

G1 Asintomáticos	G2 Síntomas moderados, interfieren levemente con las AVD	G3 Síntomas severos que interfieren con el autocuidado y precisan ayuda para AVD	G4 Síntomas severos que interfieren con el autocuidado y precisan ayuda para AVD
VIGILANCIA ESTRECHA Completar estudio analítico, neurológico con punción lumbar y radiológico(1,5,7)	VIGILANCIA ESTRECHA Completar estudio analítico, neurológico con punción lumbar y radiológico CORTICOIDES 2-4mg/kg/ día Metilprednisolona(1,5,7)	VIGILANCIA ESTRECHA Completar estudio analítico, neurológico con punción lumbar y radiológico INGRESO EN UCI Valoración neurológica diaria Evaluación función respiratoria Metilprednisolona 1g/día x 5 días Plasmaféresis o gammaglobulinas IV(1,5,7)	
CONTINUAR ICI	SUSPENDER ICI TEMPORALMENTE	SUSPENDER ICI DEFINITIVAMENTE	

Tabla 4. Gradación según la CTCAE V5.0 y tratamiento del síndrome de Guillain Barré.

RECOMENDACIONES DE ENFERMERÍA**EDUCACIÓN AL PACIENTE Y FAMILIA**

- Educar al paciente en la identificación temprana de signos/síntomas neurológicos inmunomediados (falta de atención, pensamiento desorganizado, alteración del nivel de conciencia... suelen tener un inicio agudo y un curso fluctuante)(1).
- Conocer el circuito de atención urgente de su centro sanitario

MENSAJES PARA LLEVAR A CASA

- Identificar signos/síntomas neurológicos inmunomediados.
- Vigilar adherencia farmacológica.
- Adiestrar en desescalada de corticoides.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso 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*. 20 de diciembre de 2021;39(36):4073-126.
2. 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*. 11 de octubre de 2022;S0923-7534(22)04187-4.
3. Cheng K, Wang Y, Zhou Y, Xia R, Tang L, Liu J. Neurological Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: Current Perspectives and New Development. *Clin Med Insights Oncol*. 2021;15:11795549211056260.
4. Feng S, Coward J, McCaffrey E, Couchner J, Kalokerinos P, O'Byrne K. Pembrolizumab-Induced Encephalopathy: A Review of Neurological Toxicities with Immune Checkpoint Inhibitors. *J Thorac Oncol*. noviembre de 2017;12(11):1626-35.
5. Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, Quach HT, Balko JM, Lebrun-Vignes B, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J ImmunotherCancer*. 22 de mayo de 2019;7(1):134.
6. Jordan B, Benesova K, Hassel JC, Wick W, Jordan K. How we identify and treat neuromuscular toxicity induced by immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. diciembre de 2021;6(6):100317.
7. Reynolds KL, Guidon AC. Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Neurologic Toxicity: Illustrative Case and Review of the Literature. *Oncologist*. abril de 2019;24(4):435-43.
8. Thouvenin L, Olivier T, Banna G, Addeo A, Friedlaender A. Immune checkpoint inhibitor-induced aseptic meningitis and encephalitis: a case-series and narrative review. *TherAdvDrugSaf*. 2021;12:20420986211004744.
9. Moreno LA, Álvarez EC, Bazo IG. Guía Inmunotoxicidad: Diagnostico y manejo de los efectos secundarios asociados a inmunoterapia en oncología. 2022. 224 p.

6. Pilares farmacológicos en el manejo de la toxicidad (corticoides e inmunosupresores)

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(1,7,10). Los inmunosupresores en escalada son el tratamiento de elección para las toxicidades inmunomediadas, empezando por el primer escalón: corticoides, que se prescribirán por vía oral o intravenosa según el diagnóstico del paciente, el grado de aparición de la toxicidad (CTCAE V5.0) teniendo, además, en cuenta lo siguiente (2,7,10):

- Si el paciente precisa corticoides se debería realizar una reducción progresiva de la dosis, a razón de máximo 10mg/semana.

- Si el paciente por mala evolución precisa escalada del tratamiento inmunosupresor (tabla 1) es preciso supervisión especial: confirmar despistaje TBC, función hepática, sepsis, infección activa o complicaciones abdominales como perforación para lo que será preciso realizar las pruebas complementarias oportunas (incluyendo TAC y laboratorio).

- Si se mantienen corticoides por un tiempo mayor a 4 semanas a dosis superiores o equivalentes a 20mg de Prednisona al día:

- Iniciar profilaxis frente a infecciones oportunistas (Trimetoprim Sulfametoxazol 160/800mg cada 12h L-X-V).

- Valorar profilaxis antifúngica (Fluconazol 200mg/d) y de reactivación de herpes simple (Aciclovir 400mg/12h u 800mg/d oral).

- Suplementación con calcio y vitamina D 1000mg/800UI al día (con dosis entre 7,5-20 mg de Prednisona valorar individualmente a cada paciente e incluir la suplementación en la mayoría de los casos. Por debajo de 7,5 mg no sería necesario suplementar).

- Se recomienda realizar glucemias capilares e interconsulta a Endocrino sobre todo en pacientes con diagnóstico de diabetes de base.

Cuando el tratamiento con corticoides no consiga una mejoría en 48-72h, el siguiente paso es continuar con la inmunosupresión en escalada utilizando distintos fármacos según sea la toxicidad y el estado del paciente. La tabla propuesta a continuación ha sido cedida por el servicio de farmacia del Hospital Universitario de Fuenlabrada y puede ayudar tanto a la elección del fármaco como con la forma y peculiaridades en su administración.

FÁRMACO	CICLOFOSFAMIDA (10,17)	INFLIXIMAB (4,6,15)	MICOFENOLATO MOFETILO (9,13)	TACRÓLIMUS (5,12)	TOCILIZUMAB (8,16)	VEDOLIZUMAB (3,14)
Mecanismo de acción	Alquilante del ADN al activarse con enzimas hepáticas	Anti-TNFα	Inhibidor de la síntesis guanosina	Inhibidor de la calcineurina	Anti receptor de IL-6	Anti integrina α4β7
Dosis	1500-1800mg/m ² en infusión IV 1-5mg/kg V.O.	5mg/kg	500 - 1000 mg	0.1-0.15 mg/kg/día (niveles 5-20 ng/mL)	8mg/kg	300 mg
Posología	1-5 días consecutivos	Dosis única, podría repetirse a las 2 semanas si recaída o no mejoría	Cada 12 horas	Cada 24 horas	Mensual	Semana 0, 2 y 6 y después cada 8 semanas o hasta regresión clínica y de laboratorio.
Vía de administración	Intravenosa Oral	Intravenosa	Oral	Oral	Intravenosa	Intravenosa
Indicaciones	Elección en toxicidad neumológica	Elección en toxicidad gastrointestinal, pulmonar, cutánea	Elección en hepatotoxicidad	Colitis refractaria y hepatitis	Evento adverso grave relacionado con el sistema inmunológico durante la fase aguda, artritis severa o refractaria, vasculitis de grandes vasos, uveítis, miocarditis, neumonitis	Toxicidad gastrointestinal
Toxicidad frecuente	Alopecia, náuseas, vómitos, mucositis oral	Infecciones, dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal, neutropenia, leucopenia y anemia.	Vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas, leucopenia, trombocitopenia, anemia y aumento de infecciones.	Aumento del azúcar en sangre, aumento del potasio en sangre, temblores, dolor de cabeza, aumento de la presión arterial, diarrea, náuseas.	Infecciones del tracto respiratorio superior.	Nasofaringitis, cefalea y artralgia.

Tabla 1.1. Tratamiento inmunosupresor en pacientes resistentes a corticoides.

FÁRMACO	CICLOFOSFAMIDA (10,17)	INFLIXIMAB (4,6,15)	MICOFENOLATO MOFETILO (9,13)	TACRÓLIMUS (5,12)	TOCILIZUMAB (8,16)	VEDOLIZUMAB (3,14)
Precauciones	El bloqueo neuromuscular de la succinilcolina o suxametonio puede prolongarse en pacientes tratados con Ciclofosfamida	No debe administrarse a pacientes con niveles elevados de AST/ALT por riesgo de hepatotoxicidad.	Monitorización de niveles para confirmación de dosis terapéuticas o tóxicas	Monitorización de niveles para confirmación de dosis terapéuticas o tóxicas	Riesgo perforación pacientes enfermedad Crohn.	
Contraindicaciones	Problemas hepáticos, cardíacos o renales	Infecciones activas graves e ICC NYHA III-IV				Infecciones graves activas e infecciones oportunistas como leucoencefalo-patía multifocal progresiva
Precauciones administración	Disponible en ampollas para tratamiento IV, comprimidos y solución/jarabe.	Requiere premedicación con corticosteroides, y/o antihistamínicos. Administración en 2 horas. Es preciso usar filtro de 1,2 micras	Presentaciones: comprimidos de 250 mg y 500 mg.	Presentaciones: comprimidos de 0,5, 1 y 5 mg no intercambiables. Suspensión oral e intravenosa. Si uso de suspensión manipulación en cabina.	No requiere premedicación. Administración en 1 hora.	Reacciones asociadas a la perfusión poco frecuente. Administración en 30 minutos. No requiere premedicación.

Tabla 1.2. Tratamiento inmunosupresor en pacientes resistentes a corticoides.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vidal Lopez C, Ríos Quito GL, Salom Garrigues C, Pellicer Sanahuja AI. Efectos adversos de la inmunoterapia oncohematológica: implicaciones para la Atención Primaria y la continuidad asistencial. *Semergen*. 1 de enero de 2020;46(1):60-7.
2. 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*. 11 de octubre de 2022; S0923-7534(22)04187-4.
3. Loftus EV, Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. octubre de 2020;52(8):1353-65.
4. Wong U, Cross RK. Primary and secondary nonresponse to infliximab: mechanisms and countermeasures. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. octubre de 2017;13(10):1039-46.
5. Kalt DA. Tacrolimus: A Review of Laboratory Detection Methods and Indications for Use. *Lab Med*. 8 de noviembre de 2017;48(4):e62-5.
6. Van Mierlo GJD, Cnubben NHP, Wouters D, Wolbink GJ, Hart MHL, Rispens T, et al. The minipig as an alternative non-rodent model for immunogenicity testing using the TNF α blockers adalimumab and infliximab. *Journal of Immunotoxicology*. enero de 2014;11(1):62-71.
7. Wang H, Zhou J, Guo X, Li Y, Duan L, Si X, et al. [The Use of Glucocorticoid in the Management of Adverse Effects Related to Immunocheckpoint Inhibitors]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 20 de octubre de 2019;22(10):615-20.
8. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother*. 2 de septiembre de 2017;13(9):1972-88.
9. Aguilar-González M, Martínez-López-Corell P, Marín-Payá E, Díaz-Llopis M, Gallego-Pinazo R, Andreu-Fenoll M. Vogt-Koyanagi-Harada: treatment of recurrence after administration of 3 intravenous bolus of 1g of corticosteroids and mycophenolate mofetil. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 6 de octubre de 2020; S0365-6691(20)30348-8
10. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso 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*. 20 de diciembre de 2021;39(36):4073-126.
11. 62650_Ft.pdf. [citado el 22 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62650/62650_ft.pdf
12. Advagraf-epar-product-information_es.pdf. [citado el 22 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advagraf-epar-product-information_es.pdf
13. Cellcept-epar-product-information_es.pdf. [citado el 22 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cellcept-epar-information_es.pdf
14. Entyvio-epar-product-information_es.pdf. [citado el 22 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_es.pdf
15. Remicade-epar-product-information_es.pdf. [citado el 22 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_es.pdf
16. Roactemra-epar-product-information_es.pdf. [citado el 22 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_es.pdf
17. 33411_Ft.pdf. [citado el 22 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/33411/33411_ft.pdf

7. Combinaciones con otras terapias

Los tratamientos de inmunoterapia han revolucionado el tratamiento de los pacientes con cáncer, tanto en fase avanzada como en estadios precoces. Aunque inicialmente estos tratamientos se desarrollaron en monoterapia, con el fin de aumentar su eficacia se han desarrollado diversas estrategias de combinación, ya sea combinaciones de varias inmunoterapias, de inmunoterapia y quimioterapia o inmunoterapia con terapias dirigidas.

7.1. Inmunoterapia + inmunoterapia

Aunque el bloqueo de PD-1 ha representado un cambio de paradigma en muchas neoplasias malignas, la realidad es que en la mayoría de los tumores se observan altas tasas de resistencia primaria a este tratamiento. Esto ha llevado a una rápida expansión de combinaciones con otras moléculas de puntos de control inmunitarios.

Existen diferentes combinaciones de fármacos de inmunoterapia en desarrollo:

La combinación de un fármaco anti-CTLA-4 y un anti-PD-1 ha demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes con diversos tipos de tumores como melanoma, carcinoma de células renales, carcinoma de células escamosas y cáncer de pulmón de células no pequeñas, en comparación con las quimioterapias convencionales o la inmunoterapia en monoterapia. En el estudio Check-Mate 214 en pacientes con carcinoma de células renales avanzado de riesgo intermedio y alto no tratado previamente, la supervivencia global y la tasa de respuesta objetiva fueron significativamente más altas con Nivolumab más Ipilimumab que con Sunitinib(1).

El LymphocyteActivation Gene 3 (LAG-3) es una molécula de la superficie celular que se expresa en las células inmunitarias, incluidas las células T, y regula negativamente la proliferación de células T y la función de las células T efectores. Los fármacos anti-LAG-3 tienen como objetivo restaurar la función efectora de los linfocitos T exhaustos. La combinación de estos fármacos con un anti-PD-1 ha sido evaluada en varios tumores como melanoma o cáncer de pulmón de células no pequeñas.





En el estudio RELATIVITY-047, la combinación de Relatlimab (anti-LAG-3) y Nivolumab demostró un beneficio en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) frente a Nivolumab en monoterapia(2).

La inmunoglobulina de células T y el dominio ITIM (TIGIT), también llamado WUCAM, Vstm3, or VSIG9, es un receptor inhibitorio expresado en los linfocitos. TIGIT se une a dos ligandos, CD155 (PVR) y CD112 (PVRL2, nectina-2), que se expresan en las células tumorales y las células presentadoras de antígenos en el microambiente tumoral y, como consecuencia, regula las funciones de los linfocitos T y de los natural killers (NK). El bloqueo dual de PD-1 y TIGIT aumenta la función de las células T CD8+. Estos hallazgos respaldan el desarrollo de ensayos clínicos en curso con bloqueo dual PD-1/TIGIT en pacientes con cáncer.

En cáncer de pulmón de células no pequeñas, la combinación de Tiragolumab (anti-TIGIT) y Atezolizumab (anti-PD-L1), si bien mostró resultados prometedores en un estudio fase II (CITYSCAPE), no se observó una mejora significativa en SLP ni en supervivencia global (SG) (SKYSCRAPER-01). Existen numerosos estudios en marcha con otras combinaciones de fármacos anti-TIGIT y anti-PD-1(3).

7.2. Inmunoterapia + quimioterapia

Los fármacos quimioterápicos pueden promover la presentación de antígenos tumorales y estimular las respuestas neoantigénica de los linfocitos T, incluso pueden inhibir los factores inmunosupresores. Disponemos de datos positivos en diversos tipos de tumores como el carcinoma no microcítico y microcítico de pulmón, tumores uroteliales, de cabeza y cuello, gástricos y esofágicos, neoplasias de mama triple negativo y páncreas.

La combinación de quimioterapia con fármacos anti-PD-1 se considera actualmente como un nuevo estándar para el tratamiento de primera línea del carcinoma no microcítico de pulmón avanzado. En el estudio Keynote-189, por ejemplo, la combinación de Pembrolizumab más quimioterapia prolongó de forma significativa la SG y la SLP frente a quimioterapia sola(4).

7.3. Inmunoterapia + terapias antiangiogénicas

Las terapias dirigidas actúan bloqueando las vías bioquímicas esenciales o las proteínas mutantes que se requieren para el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales. Además, las terapias dirigidas también pueden modular directamente la respuesta inmunitaria. Por ejemplo, algunas terapias dirigidas pueden atenuar las actividades de poblaciones específicas de células inmunitarias que restringen los linfocitos T citotóxicos, como las células T reguladoras (Tregs). Otras terapias dirigidas pueden aumentar la presentación del antígeno tumoral y sensibilizar a las células tumorales a la destrucción inmunomediada.

El estudio CheckMate 9ER incluyó pacientes con carcinoma de células renales avanzado no tratado previamente. En este estudio, la combinación de Nivolumab más Cabozantinib demostró beneficios significativos frente a Sunitinib en términos de SLP, SG y tasa de respuesta. Cabozantinib es un inhibidor multikinasa de la proliferación de células tumorales, la neovascularización y la regulación de las células inmunitarias, incluidos MET, el receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-R1) a través de VEGF-R3 y la familia de quinasas TAM (TYRO3, AXL y MER), que además tiene propiedades inmunomoduladoras que contrarrestan la inmunosupresión inducida por tumores, lo que puede mejorar la respuesta a la inhibición del punto de control inmunitario(5).

El estudio IMbrave150 en pacientes con carcinoma hepatocelular localmente avanzado irresecable o metastásico en 1ª línea demostró un beneficio significativo en SG, SLP y calidad de vida con Atezolizumab y Bevacizumab frente a sorafenib (tratamiento hasta entonces de referencia). Actualmente es el tratamiento recomendado para pacientes con buen estado general (ECOG 0-1), Child-Pugh A, sin varices esofágicas o si las tienen, tratadas y controladas, sin hemorragia activa y sin riesgo alto de sangrado(6).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Motzer RJ et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Oct;20(10):1370-1385.
2. Tawbi HA et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2022 Jan 6;386(1):24-34
3. Cho BC et al. Tiragolumab plus atezolizumab versus placebo plus atezolizumab as a first-line treatment for PD-L1-selected non-small-cell lung cancer (CITYSCAPE): primary and follow-up analyses of a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022 Jun;23(6):781-792.
4. Ganhdi L et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2078-2092.
5. Motzer RJ et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Jul;23(7):888-898
6. Qin S et al. Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in the Chinese Subpopulation with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Phase 3 Randomized, Open-Label IMbrave150 Study. *Liver Cancer.* 2021 Jul;10(4):296-308

8. Más allá de los inhibidores de Checkpoints. Nuevas estrategias de inmunoterapia para el tratamiento del cáncer

No cabe duda de que el descubrimiento de PD-1 y CTLA-4 ha supuesto un hito en la historia del tratamiento del cáncer(1,2). Con el desarrollo de terapias anti-PD-1 y anti-CTLA-4 se ha devuelto la esperanza a pacientes con patologías tan graves como el melanoma o el cáncer de pulmón. Sin embargo, no todos los pacientes responden a estas terapias, algo que ha llevado a profundi-

zar en el conocimiento del sistema inmunitario y detectar nuevas posibles dianas subsidiarias de ser manipuladas en aras de potenciar la respuesta inmune del propio paciente frente a las células tumorales(3). Utilizando el esquema publicado en 2013 por Chen y Mellman (Figura 1) veremos las principales estrategias farmacológicas que están llevándose a cabo en la actualidad(4).

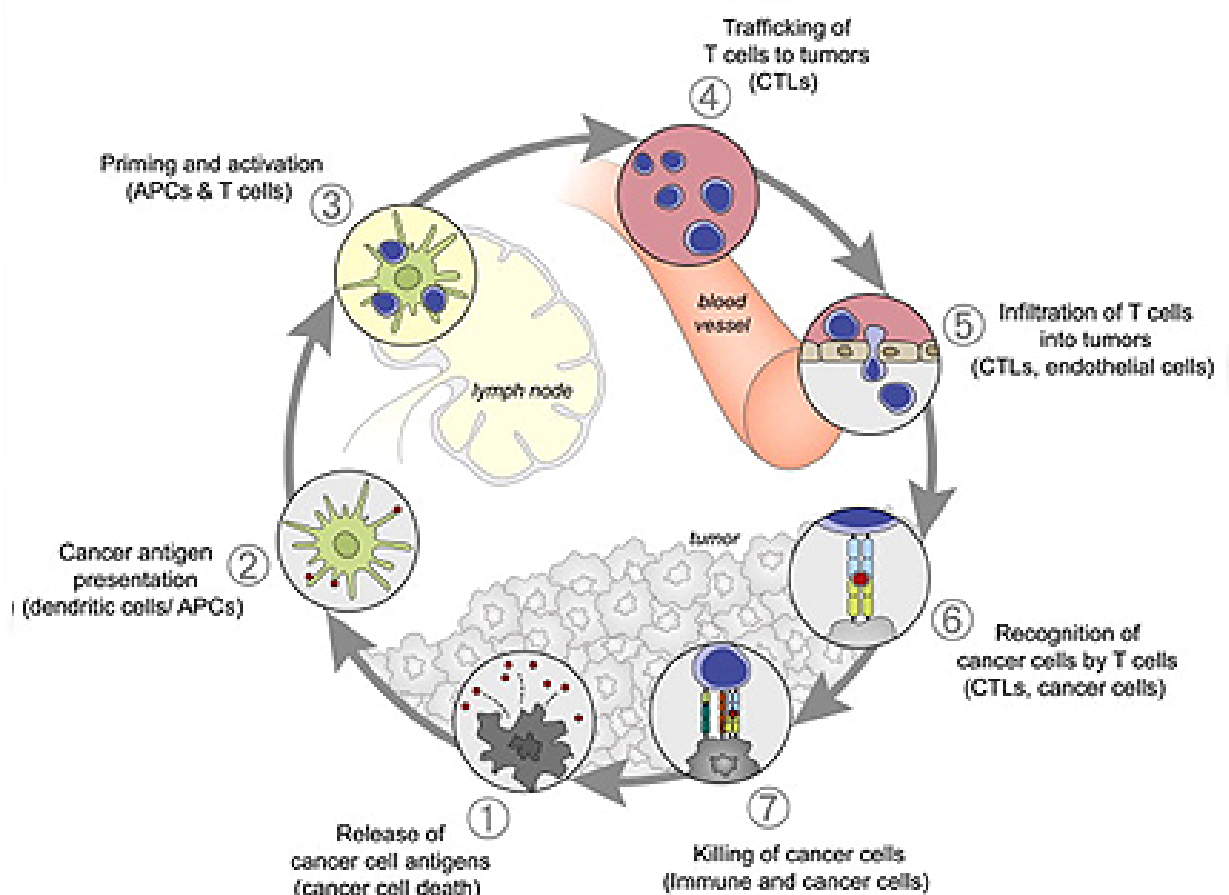


Figura 1. Ciclo inmune publicado en por D. Chen e I. Mellman, *Cell*, 2013

8.1. Liberación antigénica

En la primera fase del ciclo inmune, se produce una liberación de antígenos por parte de la célula tumoral susceptibles de ser detectados por el sistema inmunitario. Para favorecer la presencia de antígenos tumorales se están desarrollando diferentes aproximaciones. Entre ellas cabe destacar los virus oncolíticos(5). Estos virus son capaces de infectar células tumorales con cierta especificidad y favorecer su muerte celular con la consecuente liberación antigénica. Además, muchos de estos virus están modificados genéticamente para producir diferentes sustancias como citoquinas.

En la actualidad contamos con T-VEC, virus de la familia herpes, para el tratamiento del melanoma. Otra aproximación que permite potenciar la liberación antigénica sería mediante la letalidad sintética. Este concepto engloba diferentes estrategias cuyo objetivo es provocar alteraciones genéticas que combinadas son letales para la célula tumoral. Un ejemplo sería el bloqueo de mecanismos de reparación de ADN como la inhibición de la enzima PARP. Al no poder reparar las diferentes mutaciones que puedan acumularse, la célula tumoral activa mecanismos para entrar en apoptosis.

Además, las células tumorales acumularían aberraciones en su material genético que provocaría un aumento en la expresión de neoantígenos que teóricamente aumentaría la eficacia de la respuesta inmunitaria(6).

Es por todo ello que se están diseñando diferentes terapias combinando terapias anti-PD-1 y anti-CTLA-4 con diferentes fármacos como inhibidores de PARP o inhibidores de ATM, ambas enzimas fundamentales para la reparación del daño a nivel de ADN tumoral.

8.2. Presentación de antígenos tumorales

El primer contacto entre el sistema inmunitario y las células tumorales se produce gracias a las células presentadoras de antígenos. Estas células son capaces de unirse a diferentes antígenos tumorales y llevarlos a diferentes órganos linfoides como los ganglios linfáticos y una vez ahí presentarlo a diferentes poblaciones linfocitarias. Para aumentar la eficacia de las células presentadoras de antígenos se pueden utilizar diferentes tácticas como el aumento en la producción de interferón mediante la activación de la vía de STING, la estimulación de los tolllikereceptors (TLR7/8, TLR9) o la estimulación de la vía de CD40(7,8).

Otra posible aproximación sería administrar a los pacientes diferentes antígenos tumorales directamente. Se trataría de un programa de vacunas antitumorales que, a día de hoy está siendo difícil llevar a cabo por la gran heterogeneidad antigénica y por desconocimiento de la capacidad activadora del sistema inmune de cada uno de los antígenos.

8.3. Priming y activación

Una vez que las células presentadoras de antígeno llegan a los órganos linfoides, allí se produce la primera sinapsis inmune entre las células presentadoras y los linfocitos. Este paso es clave para que los linfocitos sean capaces de reconocer los antígenos tumorales como sustancias extrañas y diferenciarse para poder llevar a cabo un ataque antitumoral.

En este paso actúa la interleuquina 2, citoquina que promueve la activación de los linfocitos T y las células naturalkiller. Si bien es cierto que la IL-2 es

una molécula conocida en el tratamiento del melanoma y el cáncer renal, su perfil de toxicidad ha hecho que su uso fuera muy restringido. En la actualidad se cuenta con diferentes formulaciones como las variantes de IL-2, las formas de IL-2 pegiladas o las moléculas de IL-2 unidas a anticuerpos conjugados(9,10). También se puede provocar un aumento en la producción de IL-2, así como de otras citoquinas como el TNF alfa o el interferón gamma. Es el caso de la activación de CD137 (también conocido como 4-1-BB) presente en la superficie de linfocitos, natural killer y monocitos.

Otra interleuquina que ha sido desarrollada y que actúa en este paso sería la IL-12(11). Se cree que la IL-12 es la principal sustancia activadora de las células NKs.

En la actualidad contamos con plásmidos que codifican para IL-12 y que administrados de manera intratumoral tiene actividad frente a células de melanoma. También están siendo utilizadas en investigación las moléculas de RNA codificantes para IL-12 que administradas de manera intratumoral parecen potenciar la actividad antitumoral.

Existen otras moléculas como los agonistas de OX40 o los agonistas de la vía GITR que favorecen la activación de los linfocitos T citotóxicos, así como los linfocitos T colaboradores(12).

Además, la activación de estas vías puede provocar una deplección y una pérdida de funcionalidad de los linfocitos T reguladores con lo que aumentaría la eficacia de la respuesta inmune.

8.4. Tráfico de linfocitos

Una vez que se produce el primer contacto entre las células presentadoras y los linfocitos, es necesario que estos últimos puedan viajar por el resto del cuerpo para poder llegar a cualquier ubicación donde haya una célula tumoral.

Sabemos que para que se produzca este paso son necesarias las quimioquinas, sustancias que favorecen el desplazamiento de los linfocitos hacia las localizaciones tumorales. En la actualidad se están estudiando diferentes fármacos que actúan a nivel de CCR5 (receptor de la quimioquina CCL5), CXCL9 o CXCL10 (quimioquinas que favorecen la infiltración de linfocitos T efectores en el lecho tumoral).

También se están desarrollando anticuerpos biespecíficos capaces no solo de unirse a linfocitos y activarlos sino que dicha activación solamente se produzca allí donde se encuentren las células tumorales. Para ello dichos anticuerpos son capaces de unirse al linfocito y a la célula tumoral a la vez.



8.5. Infiltraciones de linfocitos en el tumor

Sabemos que para que se pueda producir esta penetración del sistema inmune en el lecho tumoral es preciso la interacción de los linfocitos con diferentes integrinas endoteliales. Es por ello que en la actualidad se está estudiando la eficacia de diferentes moléculas que estimulan integrinas como LFA1, VLA-4 o ICAM-1 favoreciendo el desplazamiento de los linfocitos al lecho tumoral. También actúan en este nivel los diferentes fármacos antiangiogénicos (anti-VEGF o anti-VEGFR) que favorecen la destrucción de los vasos sanguíneos tumorales favoreciendo el escape de los linfocitos desde el torrente sanguíneo al lecho tumoral.

8.6. Reconocimiento de células tumorales por el sistema inmune

Para poder llevar a cabo una respuesta inmune eficaz, los linfocitos tienen que reconocer antígenos tumorales a través del receptor de células T, conocido como TCR. Desde un punto de vista terapéutico, se pueden modificar los receptores TCR para que se produzca un reconocimiento más eficaz, así como una activación linfocitaria más potente. Ésta es la base de las CarT-Cells. Si bien es cierto que las CarTs han logrado resultados espectaculares en los tratamientos de ciertos tumores hematológicos, en el campo de tumores sólidos los resultados no son tan prometedores. También se están investigados diferentes moléculas (como los T cell engagers) que remedan a los TCRs siendo capaces de unirse a diferentes antígenos y activando a la vez de una manera potente a los linfocitos efectores(13).

8.7. Destrucción de células tumorales

En este paso final se produce la activación linfocitaria con capacidad citotóxica. Esto provocará la liberación de diferentes sustancias que favorecen la destrucción de las células tumorales. En este punto, entran en acción diferentes puntos de control tales como PD-1, LAG-3 o VISTA(14-16).

Se conoce que, tras una exposición continuada, la actividad de los linfocitos puede verse mermada y el linfocito pasa a un estado conocido como linfocito exhausto, con capacidad mínima o nula antitumoral. Proteínas como LAG3 o TIM3 se expresan en esta población linfocitaria exhausta. Se sabe que el bloqueo de estas proteínas podría de alguna manera “reactivar” a los linfocitos y volver a adquirir las capacidades antitumorales.

Otro punto de control negativo sería la vía de TIM-3(17). Cuando esta molécula, presente en células como los linfocitos T citotóxicos o las NK, se une a sus ligandos, se produce una inhibición en la activación de linfocitos y NK. El bloqueo de TIM-3 con diferentes fármacos es una de las vías más estudiadas en el tratamiento frente al cáncer.

Más allá de estos pasos del ciclo inmune, se están estudiando otras vías como la activación de los macrófagos tipo I, la inhibición de los macrófagos tipo II, la activación de natural killer o la depleción de células mieloides supresoras como posibles estrategias antitumorales. Este panorama de nuevas terapias nos hace contemplar un futuro con esperanza, más allá del bloqueo de PD-1 y CTLA-4.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992. doi:10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x
2. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* (80-). 1996. doi:10.1126/science.271.5256.1734
3. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol*. 2020. doi:10.1038/s41577-020-0306-5
4. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013. doi:10.1016/j.immuni.2013.07.012
5. Harrington K, Freeman DJ, Kelly B, Harper J, Soria JC. Optimizing oncolytic virotherapy in cancer treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2019. doi:10.1038/s41573-019-0029-0
6. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015;348(6230):124-128. doi:10.1126/science.aaa1348
7. Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature*. 2000. doi:10.1038/35047123
8. Chen Q, Sun L, Chen ZJ. Regulation and function of the cGAS-STING pathway of cytosolic DNA sensing. *Nat Immunol*. 2016. doi:10.1038/ni.3558
9. Rosenberg SA. IL-2: The First Effective Immunotherapy for Human Cancer. *J Immunol*. 2014. doi:10.4049/jimmunol.1490019
10. Khushalani NI, Diab A, Ascierto PA, et al. Bimpegaldesleukin plus nivolumab in untreated, unresectable or metastatic melanoma: Phase III PIVOT IO 001 study design. In: *Future Oncology*. ; 2020. doi:10.2217/fon-2020-0351
11. Del Vecchio M, Bajetta E, Canova S, et al. Interleukin-12: Biological properties and clinical application. *Clin Cancer Res*. 2007. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-0776
12. Houot R, Levy R. T-cell modulation combined with intratumoral CpG cures lymphoma in a mouse model without the need for chemotherapy. *Blood*. 2009;113(15):3546-3552. doi:10.1182/blood-2008-07-170274
13. Harris DT, Kranz DM. Adoptive T Cell Therapies: A Comparison of T Cell Receptors and Chimeric Antigen Receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 2016. doi:10.1016/j.tips.2015.11.004
14. Nguyen LT, Ohashi PS. Clinical blockade of PD1 and LAG3 — potential mechanisms of action. 2015. doi:10.1038/nri3790
15. Wolf Y, Anderson AC, Kuchroo VK. TIM3 comes of age as an inhibitory receptor. *Nat Rev Immunol*. 2020. doi:10.1038/s41577-019-0224-6
16. Tagliamento M, Bironzo P, Novello S. New emerging targets in cancer immunotherapy: The role of VISTA. *ESMO Open*. 2020. doi:10.1136/esmoopen-2020-000683
17. Chauvin JM, Zarour HM. TIGIT in cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2020. doi:10.1136/jitc-2020-000957

9. Importancia de los equipos multidisciplinarios en el manejo de los IrAEs

Debido a la naturaleza compleja en el manejo de las toxicidades inmunomediadas es inevitable la necesidad de un equipo multidisciplinar que trabaje de forma unida y compenetrada en el manejo de los pacientes que reciben ICI. Para empezar, es necesario crear protocolos que adapten las guías de práctica clínica a la realidad de cada centro. En estos protocolos, es muy importante indicar quién y cómo se hará cada paso en el manejo de la posible toxicidad que presente el paciente.

Estos tratamientos han ocasionado un cambio de paradigma en el cual es necesario y vital trabajar de forma multidisciplinar para tratar de forma óptima las toxicidades inmunomediadas. Ya existe evidencia científica de que los equipos multidisciplinarios mejoran los resultados sobre el manejo de toxicidades inmunomediadas.

En el caso de la inmunoterapia se recomienda que exista un referente al cuál el equipo de oncología pueda contactar. Idealmente debería ser el referente en la enfermedad parecida a la ocasionada por la toxicidad. Por ejemplo, en el caso del manejo de neumonitis inmunomediada, el referente ideal es aquel que trata las neumonitis y las enfermedades inflamatorias del pulmón.

Los equipos multidisciplinarios se dirigen a mejorar la calidad de la atención: las “mejores” decisiones clínicas se deben a la puesta en común/consenso de profesionales especializados en diferentes áreas.



Beneficios de los equipos multidisciplinares:

- Adhesión a las directrices clínicas (guías de práctica clínica).
- Uniformidad de los estándares de atención a pacientes con cáncer que reciben ICI.
- Líneas de comunicación abiertas para intercambiar información. Beneficiarse de la evidencia científica y de la experiencia profesional.
- Mecanismo de revisión de la calidad de la atención profesional.
- Mejoras en la toma de decisiones clínicas y la gestión del paciente.
- Los miembros del equipo, además de desarrollar su propia "expertise" y de tener un rol dentro del equipo, deben compartir una visión sobre los objetivos que persiguen.

¿Qué es lo que hace buenos a los equipos? El paciente en el centro y...

- Definir el peso de las decisiones que se toman, cómo se resuelven las discrepancias, y cómo debe actuarse.
- La comprensión mutua del plan terapéutico y su posterior comunicación al paciente son críticas. Los pacientes no deben resolver los problemas del equipo.
- Los pacientes tienen que poder comprender las opciones que se plantean y los diferentes efectos agudos y a largo plazo que pueden producirse.
- La existencia de confianza mutua se relaciona normalmente con organizaciones sanitarias que ponen en valor a los equipos y con una cultura organizativa cooperativa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prades J, Remue E, van Hoof E, Borrás JM. Is it worth reorganising cancer services on the basis of multidisciplinary teams (MDTs)? A systematic review of the objectives and organisation of MDTs and their impact on patient outcomes. *Health Policy* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2023 Apr 12];119(4):464–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25271171/>
2. Prades J, Borrás JM. Multidisciplinary cancer care in Spain, or when the function creates the organ: qualitative interview study. *BMC Public Health* [Internet]. 2011 [cited 2023 Apr 12];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21356063/>
3. Salas E, Shuffler ML, Thayer AL, Bedwell WL, Lazzara EH. Understanding and Improving Teamwork in Organizations: A Scientifically Based Practical Guide. *Hum Resour Manage* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2023 Apr 12];54(4):599–622. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hrm.21628>

10. Conclusiones

El tratamiento con fármacos inhibidores del punto de control inmunológico, no sólo es una realidad en nuestra práctica asistencial, sino que, se perfila además como prometedor en el tratamiento del cáncer.

Con el inicio del uso de los ICI comenzaron a aparecer las toxicidades inmunomediadas y se han identificado varios momentos clave en los que es necesaria una estrecha monitorización de los pacientes:

1. **Prevención:** formando a los equipos multidisciplinares en cuanto a mecanismo de acción, identificación y/o disminución de factores de riesgo e información a los pacientes y sus familiares sobre posibles toxicidades (cómo son, cuándo pueden ocurrir y dónde deben acudir si se producen).
2. **Anticipación:** realizando controles previos consensuados para conocer la situación basal real de cada paciente que inicia tratamiento con ICIs.
3. **Detección Precoz:** identificando lo antes posible los IrAEs para poder tratarlos a tiempo y que no supongan una interrupción definitiva del tratamiento y/o reduzcan la calidad de vida del paciente.
4. **Tratamiento de las toxicidades:** lo antes posible, con corticoides, inmunosupresores en escalada o tratamiento sintomático.
5. **Monitorización de las distintas toxicidades:** para valorar reintroducción de la inmunoterapia cuando proceda y seguimiento de los efectos adversos para evitar recurrencias.



Las enfermeras oncológicas formadas en este campo tienen una labor fundamental en el control de los pacientes tratados con ICIs. Son imprescindibles para educar a pacientes y cuidadores, realizar una detección precoz y una monitorización de efectos adversos inmunomediados, derivar a los pacientes a los especialistas necesarios y colaborar en su seguimiento; siendo parte activa de la toma de decisiones necesaria para que este tipo de tratamiento sea lo más eficaz y menos tóxico posible.

La inmunoterapia ofrece otra oportunidad para que las enfermeras de oncología puedan proporcionar una atención integral a los pacientes desarrollando competencias avanzadas cuyo objetivo sea liderar proyectos de investigación basados en la evidencia científica.

En el año 2015 se elaboró un documento de posicionamiento acerca del rol de las enfermeras oncológicas a nivel mundial que firmaron las sociedades más importantes de Enfermería Oncológica (Asian Oncology Nursing [AONS], Canadian Association of Nurses in Oncology [CANO/ACIO], Canadian Nursing Student Association [CNSA], European Oncology Nursing Society [EONS], International Society of Nurses in Cancer Care [IS-

NCC] y Oncology Nursing Society [ONS]) en el que se refleja la importancia de la Enfermería Oncológica para una atención sanitaria de alta calidad siendo fundamental además de la especialización, la formación continuada en áreas nuevas de conocimiento y el aprendizaje permanente.

Esta guía nace con el objetivo de ser un documento de consulta y formación sobre inmunoterapia oncológica para enfermería. Pretende ser un recurso basado en la mejor evidencia disponible que ayude a las enfermeras a enfrentarse al cuidado de los pacientes en tratamiento con ICIs mediante el desarrollo de competencias avanzadas.



SEOM

Sociedad Española
de Oncología Médica

SEEO

Sociedad Española de
Enfermería Oncológica



Con el aval de:

 asociación
española
contra el cáncer

 **fecma**
FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE CÁNCER DE MAMA

 **gepac**
PACIENTES/
CÁNCER