

¿Cuáles son  
**los efectos secundarios  
de la inmunoterapia?**

Déjenos responder a algunas  
de sus preguntas.

**Serie de guías ESMO para pacientes**

basada en la guía de práctica clínica de la ESMO

# Los efectos secundarios relacionados con la inmunoterapia y su manejo

## Una guía ESMO para pacientes

### Información para el paciente basada en la guía de práctica clínica de la ESMO

Esta guía ha sido preparada para ayudarle a usted, así como a sus amigos, familiares y cuidadores, a comprender mejor los efectos secundarios relacionados con la **inmunoterapia** y su manejo. Incluye información sobre las toxicidades más comunes asociadas con las inmunoterapias modernas (conocidas como **inhibidoras de puntos de control inmunitario**) y cómo su equipo oncológico abordará estos síntomas, además de sobre algunas estrategias que usted mismo podrá adoptar para minimizar sus efectos.

La información médica contenida en este documento se basa en la guía de práctica clínica de la ESMO sobre el manejo de las toxicidades derivadas de la **inmunoterapia**, diseñada para ayudar a los médicos a llevar a cabo el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de estos casos. Todas las guías de práctica clínica de la ESMO son elaboradas y revisadas por expertos destacados que se basan en las pruebas obtenidas en los **ensayos clínicos** más recientes, en la investigación y en las opiniones de expertos en la materia.

La información de esta guía no sustituye en ningún caso el asesoramiento de su médico. Su médico conoce su historial clínico completo y le ayudará a orientarse sobre el mejor tratamiento para usted.

Esta guía ha sido elaborada y revisada por:

**Representantes de la European Society for Medical Oncology (ESMO):** John Haanen; Karin Jordan; Francesca Longo; Jean-Yves Douillard; Svetlana Jezdic; Claire Bramley

**Representantes de la European Oncology Nursing Society (EONS):** Anita Margulies; Ada Kinneally

**Representante de Lung Cancer Europe:** Regine Deniel Ihlen

**Representante de Women Against Lung Cancer:** Stefania Vallone

**Representante de la International Kidney Cancer Coalition:** Rachel Giles

**Representante de la Red de Pacientes de Melanoma Europa y MelanomeFrance:** Gilliosa Spurrer

Esta guía para pacientes ha sido traducida al español por un traductor profesional y validada por el Dr. Gustavo A. López

Las palabras resaltadas en **color** están definidas en el glosario adjunto al final del documento.

- 2** Una guía ESMO para pacientes
- 4** Efectos secundarios relacionados con la inmunoterapia:  
Resumen de la información clave
- 7** El sistema inmunitario y el cáncer
- 11** El concepto de inmunooncología
- 14** ¿En qué se diferencia la inmunoterapia moderna de la quimioterapia  
y de la terapia dirigida?
- 16** ¿Cuáles son los efectos secundarios de la inmunoterapia?
- 21** ¿Cómo se manejarán los efectos secundarios relacionados  
con la inmunoterapia?
- 28** Referencias
- 29** Glosario

# Efectos secundarios relacionados con la inmunoterapia: Resumen de la información clave

## El sistema inmunitario y el cáncer

- El **sistema inmunitario** está formado por varios componentes diferentes del cuerpo..
  - Algunos actúan como barreras físicas o químicas (la piel, la **córnea** y las membranas del tracto respiratorio, del **tracto gastrointestinal**, del **tracto urinario** y del **tracto reproductivo**).
  - Otros crean y/o hacen circular **células inmunitarias** especializadas (el **sistema linfático**, la **médula ósea**, el **bazo** y el **timo**).
- La función del **sistema inmunitario** es defender el cuerpo contra amenazas, entre las que se incluyen los **microorganismos** (**bacterias**, **virus** y **hongos**) y las células cancerosas.
- Después de las barreras físicas y químicas del cuerpo, la siguiente línea de defensa está compuesta por los **glóbulos blancos** (**leucocitos**) que buscan y atacan tanto a los **microorganismos** como a las células anormales (incluyendo a las células cancerosas).
  - **Las células T** son **glóbulos blancos** que juegan un papel importante en la **respuesta inmunitaria adquirida**, en la que cada **célula T** aprende, recuerda y es específica para un **antígeno** en particular.
  - **Las células T** se activan a través de un mecanismo de „cerradura y llave“ que les permite reconocer, atacar y destruir a las células cancerosas.
- Probablemente muchos cánceres son impedidos gracias a la vigilancia y la destrucción de células anormales llevada a cabo por el **sistema inmunitario**, pero las células cancerosas pueden burlar al **sistema inmunitario** de varias maneras.

## El concepto de inmunooncología

- Mientras que la **quimioterapia** o los **medicamentos de terapia dirigida** afectan directamente al crecimiento y la proliferación de las células **tumorales**, los medicamentos **inmunooncológicos** aprovechan la respuesta inmunitaria natural del cuerpo contra el cáncer para atacarlo y destruirlo.
- La manipulación de los **puntos de control inmunitario** representa la vanguardia de la **inmunooncología**.
  - Los **puntos de control inmunitario** están diseñados para desactivar la **respuesta inmunitaria** con la finalidad de evitar la **autoinmunidad** y el daño a las células sanas, pero el cáncer se apropia de ese mecanismo „desactivando“ a las **células T** una vez que han reconocido el cáncer, evitando el ataque y la destrucción de las células cancerosas.
  - Los **inhibidores de puntos de control inmunitarios** como los **inhibidores** de **CTLA-4** y los inhibidores de la vía de **PD-1** (dos tipos que ya estaban disponibles en ámbito clínico) o los **inhibidores de PD-L1** (un tipo disponible en ámbito clínico) evitan esta desactivación y aumentan la **respuesta inmunitaria anti-tumoral** del cuerpo.

## ¿En qué se diferencia la inmunoterapia moderna de la quimioterapia y de los medicamentos de terapia dirigida?

- La **quimioterapia** consiste en el uso de uno o varios medicamentos para destruir las células **tumorales**, basándose en el hecho de que estas células normalmente se dividen rápidamente. Sus efectos secundarios se deben al daño provocado a las células normales, especialmente a aquéllas que también se dividen rápidamente, como las células de la **médula ósea**, del **folículo piloso** y del **tracto gastrointestinal**.
- Los **medicamentos de terapia dirigida** actúan de forma específica contra “dianas” moleculares en células cancerosas, identificadas gracias a muestras de sangre y tejidos. Estos medicamentos se usan para tratar algunos tipos de cáncer en pacientes seleccionados basándose en las características moleculares de sus **tumores**. En general, se espera que estos medicamentos provoquen menos efectos secundarios en las células normales que la **quimioterapia**, pero los efectos secundarios de los **medicamentos de terapia dirigida** también podrían ser sustanciales y dependen en gran medida de a qué está dirigido cada uno de dichos medicamentos.
- Dado que la **inmunoterapia** moderna basada en los **inhibidores de puntos de control** bloquea las protecciones naturales del cuerpo que impiden la hiperactivación inmunitaria, también puede afectar a los tejidos normales y causar efectos secundarios **autoinmunitarios**. Estos comprenden un espectro de casos diferentes en comparación con los asociados con la **quimioterapia** y los **medicamentos de terapia dirigida**, y requieren diferentes estrategias de manejo.

## ¿Cuáles son los efectos secundarios de la inmunoterapia?

- Los efectos secundarios relacionados con el sistema inmunitario derivados del tratamiento con **inhibidores de puntos de control** pueden afectar a cualquier órgano o tejido, pero afectan con mayor frecuencia a la piel, al **colon**, a los pulmones, al hígado y a los órganos **endocrinos** (tales como la **glándula pituitaria** o la **glándula tiroides**).
- La mayoría de estos efectos secundarios son de leves a moderados y son reversibles si se detectan temprano y se abordan de manera adecuada, de modo que la acción más importante que usted puede tomar es comunicarle a su médico o a su equipo oncológico la aparición o el empeoramiento de cualquier síntoma, así como cualquier síntoma que le preocupe.
- Los efectos secundarios del tratamiento **inhibidor de puntos de control** normalmente aparecen a las pocas semanas o meses de iniciar el tratamiento, pero pueden surgir en cualquier momento durante el tratamiento, incluso tan sólo días después de la primera infusión, aunque a veces pueden llegar a presentarse hasta 1 año después de que el tratamiento haya terminado.
- Los efectos secundarios más comunes de los **inhibidores de CTLA-4** y de los **inhibidores** de la vía **PD-1/PD-L1** son los síntomas cutáneos (como erupción y picazón), mientras que los síntomas **gastrointestinales** (como la **diarrea**) parecen ser más frecuentes con los **inhibidores de CTLA-4** y los síntomas pulmonares y la disfunción de la **glándula tiroides** parecen ser más frecuentes con los inhibidores de la vía **PD-1** y **PD-L1**.

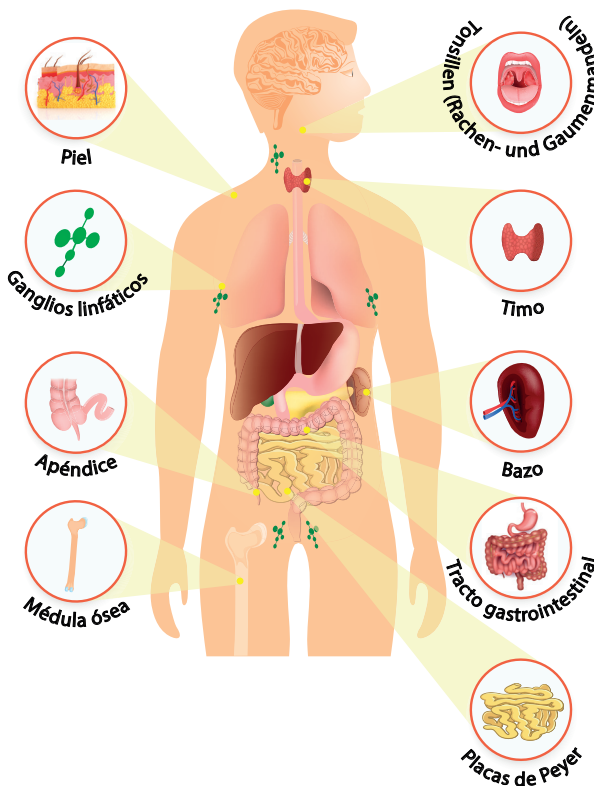
### ¿Cómo se manejarán los efectos secundarios relacionados con la inmunoterapia?

- Los efectos secundarios relacionados con los **inhibidores de puntos de control** se manejan siguiendo unos principios básicos comunes:
  - Los casos de Grado 1 (gravedad leve) o Grado 2 (gravedad moderada) por lo general se manejan de forma sintomática, sin interrumpir ni detener el tratamiento de forma permanente.
  - En los pacientes con síntomas de Grado 2 persistentes puede ser necesario omitir una o más dosis de tratamiento (además de administrar un tratamiento sintomático), hasta que los síntomas hayan mejorado.
  - Para los pacientes con síntomas de Grado 3 (graves) o Grado 4 (muy graves), el tratamiento suele interrumpirse y es frecuente la derivación a un especialista, por ejemplo a un **dermatólogo** para los síntomas cutáneos graves.
- Los **corticoesteroides orales** o **intravenosos** u otros **medicamentos inmunosupresores** se usan para los efectos secundarios graves o persistentes; su uso no parece afectar a la eficacia del tratamiento con **inhibidores de puntos de control**.
- El hecho de suspender definitivamente el tratamiento con un **inhibidor de puntos de control inmunitarios** no debería afectar negativamente a la respuesta de su cáncer.

## El sistema inmunitario y el cáncer

### ¿Qué es el sistema inmunitario?

El **sistema inmunitario** humano está formado por el **sistema linfático**, la **médula ósea**, el **bazo** y el **timo**, los cuales, de forma colectiva, producen y/o ponen en circulación **células inmunitarias** especializadas. La piel, la **córnea** del ojo y las membranas que recubren el **tracto respiratorio**, el **tracto gastrointestinal**, el **tracto urinario** y el **tracto reproductivo** actúan como barreras físicas y químicas contra **microorganismos** como **bacterias** y **virus**. La **médula ósea** y el **timo** son **órganos linfoides** primarios en los que se producen y/o multiplican los **glóbulos blancos**. Los **glóbulos blancos** son un grupo de **células inmunitarias** cruciales para una inmunidad efectiva.



El **sistema inmunitario** está formado por muchos componentes diferentes del cuerpo, algunos de los cuales actúan como barreras físicas o químicas (piel, **córnea**, membranas del **tracto respiratorio**, del **tracto gastrointestinal**, del **tracto urinario** y del **tracto reproductivo**) mientras que otros crean y/o ponen en circulación **células inmunitarias** especializadas (el **sistema linfático**, la **médula ósea**, el **bazo** y el **timo**).

## ¿Cuál es la función del sistema inmunitario?

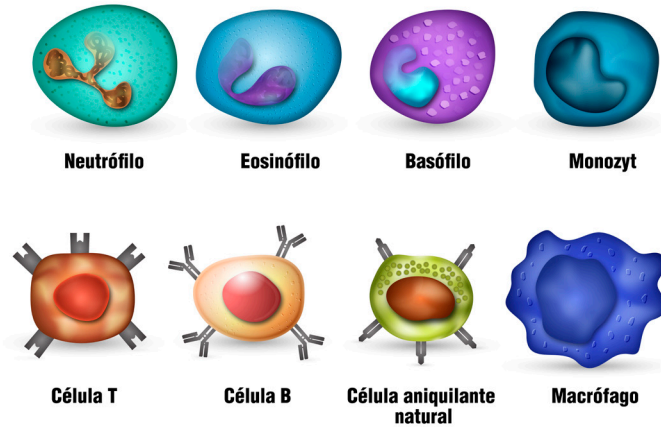
**El sistema inmunitario protege al cuerpo contra infecciones y contra el cáncer**

La función del **sistema inmunitario** es la defensa del cuerpo contra “invasores extraños” o peligrosos, entre los que se incluyen los **microorganismos** (**bacterias**, **virus** y **hongos**) y las células cancerosas. Para hacerlo eficazmente, el **sistema inmunitario** debe ser capaz de diferenciar entre lo que es propio de él (esto es, las células normales que pertenecen al individuo) y lo que no (las células anormales o los organismos/partículas que son extraños a la persona). Una **respuesta inmunitaria** normal consta de:

1. El reconocimiento de los **antígenos** potencialmente perjudiciales.
  - Estos pueden provenir de fuera del cuerpo, como, por ejemplo, de **bacterias** invasoras, o bien del interior del cuerpo, como, por ejemplo, de células normales que han **mutado** y que potencialmente podrían convertirse o se han convertido en **malignas**.
2. La activación y movilización de las defensas de las células y de los **anticuerpos**.
3. El ataque contra el invasor o las células anormales.
4. La terminación del ataque una vez que la amenaza haya sido contrarrestada.

Además de las barreras físicas y químicas del cuerpo, otra línea de defensa la representan los **glóbulos blancos** (**leucocitos**) que circulan a través del torrente sanguíneo hasta los tejidos y órganos, buscando y atacando a **microorganismos** o células anormales. Existen diferentes tipos de **glóbulos blancos** que realizan diferentes funciones, que van desde atacar y eliminar a los invasores o células anormales hasta liberar sustancias especiales que mejoran la **respuesta inmunitaria** de otras células.





Hay muchos tipos diferentes de **leucocitos** y cada uno de ellos tiene una función específica dentro de la **respuesta inmunitaria**.

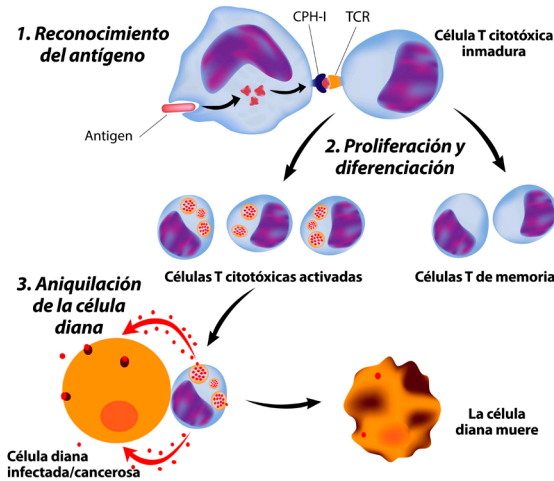
La **respuesta inmunitaria** consta de dos fases:

- La **inmunidad innata**: es una fase rápida pero no específica. Para esta respuesta no es necesario un encuentro previo con el invasor o con las células anormales. La respuesta innata se activa en respuesta a patógenos potencialmente dañinos, tales como **bacterias** y **virus**.
- La **inmunidad adquirida**: se trata de una fase más lenta pero específica. El **sistema inmunitario** „aprende“ a reconocer al invasor/célula anormal y puede atacarlos de forma más eficaz la siguiente vez que los encuentre. El proceso de la inmunidad adquirida es la base de la vacunación.

El **sistema inmunitario adquirido** ha sido manipulado para su beneficio terapéutico en el tratamiento del cáncer y, por lo tanto, se explica de forma detallada más abajo.

Los tipos principales de **células inmunitarias** que participan en la **respuesta inmunitaria adquirida** son las **células B** y las **células T**, que trabajan juntas para destruir a los invasores o a las células anormales. A fin de reconocer partículas/organismos extraños o células anormales, las **células T** requieren la ayuda de unas células especializadas llamadas colectivamente **células presentadoras de antígenos**, que ingieren al invasor o a la célula anormal dividiéndolos en trozos más pequeños para que los **antígenos** del invasor o de la célula anormal se vuelvan visibles para las **células T**.

## Activación y acción de la célula T citotóxica



1. Las **células T** pueden reconocer **antígenos** sólo después de que éstos hayan sido procesados por las **células presentadoras de antígenos**, combinados con el **complejo principal de histocompatibilidad (CPH)** y presentados a un **receptor de células T** específico (TCR, por sus siglas en inglés) situado sobre la superficie de la **célula T**.
1. Presentada de este modo, la combinación **antígeno/CPH** actúa como una „llave“ que encaja en la „cerradura“ TCR, activando la **célula T** (un proceso llamado „cebado“); las **células T** activadas proliferan y se diferencian en **células T** específicas para el antígeno y un grupo pequeño de **células de memoria** (que recordarán el **antígeno** específico si lo encuentran de nuevo, garantizando así una **respuesta inmunitaria** más eficaz).
2. Las **células T citotóxicas** activadas atacan a las células infectadas o cancerosas portadoras del **antígeno** específico que las **células T** reconocen, y las destruyen.

## ¿Cómo responde el sistema inmunitario al cáncer?

Muchos cánceres son prevenidos por la vigilancia y la destrucción de células anormales por parte del **sistema inmunitario**, sin que la persona sea consciente de ello. Sin embargo, las células cancerosas son inteligentes y han desarrollado la capacidad de burlar o esconderse del **sistema inmunitario** de una o varias formas, entre las que se incluyen:

- Ocultando su identidad: una célula cancerosa puede reducir la expresión de **antígenos tumorales** en su superficie, lo que hace más difícil que el **sistema inmunitario** pueda identificarla como anormal.
- Colocando una barrera: una célula cancerosa puede expresar **proteínas** en su superficie que inactiven a una **célula inmunitaria**.
- Influyendo en otras células: una célula cancerosa puede influir en las células cercanas a ella para que liberen sustancias que supriman la **respuesta inmunitaria** (y faciliten la proliferación de células cancerosas y su supervivencia).

**Las células cancerosas pueden burlar al sistema inmunitario de varias maneras**

## El concepto de inmunooncología

A diferencia de las terapias contra el cáncer que afectan directamente al crecimiento y la proliferación de las **células tumorales**, como la **quimioterapia** o las **terapias dirigidas**, los **medicamentos inmunooncológicos** aprovechan la **respuesta inmunitaria** natural del cuerpo contra el cáncer, aumentando su capacidad para atacar y destruir al cáncer (*Kamta et al., 2017*). Los enfoques **inmunooncológicos** se dividen en dos categorías principales:

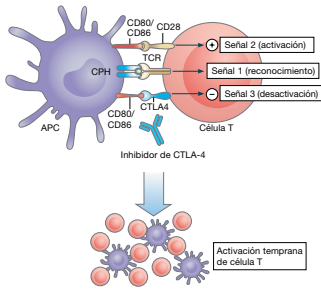
- **Inmunoterapia pasiva**, que facilita y mejora la **respuesta inmunitaria** existente del cuerpo; son ejemplos de este tipo de inmunoterapia los **inhibidores de puntos de control**.
- **Inmunoterapia activa**, que dirige las **células inmunitarias** del cuerpo para que reconozcan, ataquen y destruyan las células cancerosas; los ejemplos de este segundo tipo de inmunoterapia incluyen las **vacunas** contra el cáncer.

De estos dos enfoques, el más exitoso hasta la fecha es la **inmunoterapia pasiva**. La manipulación de los **puntos de control inmunitarios** representa la vanguardia de la **inmunooncología**. Los **puntos de control inmunitario** son las defensas naturales del cuerpo contra la **autoinmunidad**; están diseñados para desactivar la **respuesta inmunitaria**, evitando así daños colaterales a las células sanas, al „desactivar“ (o, en algunos casos, destruir) los **linfocitos** activados como las **células T** una vez que hayan reconocido, atacado y destruido una célula cancerosa (o **microorganismo**). En la actualidad, los dos tipos de **inhibidores de puntos de control** que están disponibles comercialmente en ámbito clínico son:

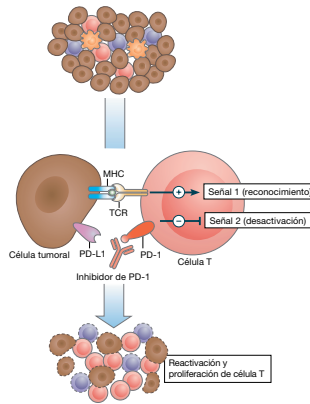
- **Inhibidores de CTLA-4**. **CTLA-4** es una **molécula** especializada producida por las **células T** durante las primeras etapas de su activación en los órganos **linfoides**, que seguidamente migra a la superficie de la célula y desactiva la **célula T** para evitar una **respuesta inmunitaria** excesiva (y una **autoinmunidad** no deseada). Al bloquear esta desactivación, los **inhibidores de CTLA-4** aumentan la **respuesta inmunitaria** contra el **tumor** (*Boutros et al., 2016*).
- Inhibidores de la vía **PD-1 (inhibidores de PD-1/PD-L1)**. **PD-1** es una **molécula** especializada que modera la actividad de las **células T** más tarde en su respuesta al cáncer, una vez que han llegado al sitio del **tumor**. Al evitar que **PD-1** (la „cerradura“) se combine con **PD-L1** (la „llave“), los **inhibidores de PD-1/PD-L1** prolongan, pudiendo incluso llegar a reavivarla, la **respuesta inmunitaria** contra el **tumor**. **PD-1/PD-L1** proporcionan un mecanismo necesario para minimizar la **autoinmunidad** no deseada y el daño a los tejidos periféricos una vez que las **células inmunitarias** han hecho su trabajo, pero las células cancerosas pueden „apropiarse“ de este mecanismo produciendo ellas mismas grandes cantidades de „llaves“, suprimiendo de esta manera la **respuesta inmunitaria** (*Boutros et al., 2016*).

## Los efectos secundarios relacionados con la inmunoterapia

A. CEBADO DE LA CÉLULA T EN LOS ÓRGANOS LINFÓIDES



B. REACTIVACIÓN DE LA CÉLULA T EN LA ZONA DEL TUMOR



Los **inhibidores de CTLA-4** y los **inhibidores de PD-1/PD-L1** afectan a las **células T** en las distintas etapas de sus acciones inmunitarias y en diferentes ubicaciones. Los **inhibidores de CTLA-4** trabajan en una fase inicial, durante el despliegue temprano de las **células T**, y fundamentalmente, facilitan su activación y proliferación sostenida en los **órganos linfoides** (A), mientras que los **inhibidores de PD-1/PD-L1** principalmente retrasan el fenómeno posterior de agotamiento de las células T debido a la exposición prolongada a altos niveles de **antígenos tumorales** en y alrededor del sitio del cáncer, y también pueden revitalizar las **células T** agotadas (B). *Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [Nature Reviews Clinical Oncology] (Boutros et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination), copyright (2016).*

**Los inhibidores de puntos de control aumentan la respuesta inmunitaria natural del cuerpo al cáncer**

Varios **inhibidores de CTLA-4** e **inhibidores de PD-1/PD-L1** han sido aprobados para su empleo clínico en diversos tipos de tratamientos contra el cáncer, y éstos y otros están siendo continuamente probados en **ensayos clínicos** para otros tipos de cáncer. Todos los **inhibidores de CTLA-4** y los **inhibidores de PD-1/PD-L1** disponibles hasta la fecha son **anticuerpos monoclonales**, **proteínas** especializadas y dirigidas producidas en el laboratorio que se ligan cada una a una **molécula** específica. Todos ellos se administran por inyección o infusión **intravenosa**. En la mayoría de los casos se administran como tratamiento de agente único, pero a veces pueden combinarse con **quimioterapia** o entre ellos (Haanen et al., 2017).

TIPO DE MEDICAMENTO	EJEMPLOS
Inhibidores de CTLA-4	Ipilimumab
Inhibidores de PD-1 (dirigidos a la “cerradura”)	Nivolumab
	Pembrolizumab
Inhibidores de PD-L1 (dirigidos a las “llaves”)	Atezolizumab
	Avelumab
	Durvalumab
Terapia de combinación	Ipilimumab + Nivolumab

Los medicamentos aprobados son aquellos que han cumplido con los requisitos de las autoridades reguladoras de un determinado país o región para demostrar que son efectivos y lo suficientemente seguros como para ser empleados en la práctica clínica diaria. Los medicamentos que todavía no hayan sido aprobados pueden ser administrados a los pacientes que participen en un **ensayo clínico**, ya que estos pacientes estarán monitoreados muy de cerca. A veces, el **ensayo clínico** forma parte de la evidencia necesaria para obtener la aprobación de un medicamento.

## ¿En qué se diferencia la inmunoterapia moderna de la quimioterapia y de la terapia dirigida?

Al igual que la **quimioterapia y la terapia dirigida**, el tratamiento con **inhibidores de puntos de control** también puede causar efectos secundarios, pero estos son muy diferentes y requieren unas estrategias de manejo distintas

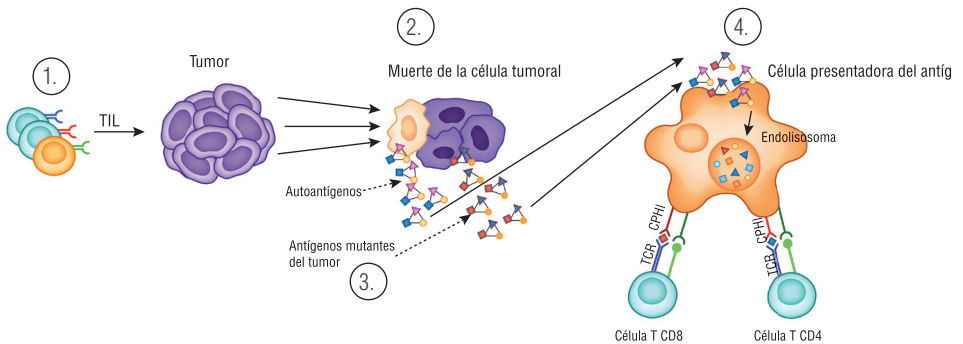
La **quimioterapia** consiste en el empleo de uno o varios medicamentos para destruir las células **tumorales** directamente o para detener el crecimiento del cáncer mediante la inhibición de la capacidad de multiplicarse de las células cancerosas. La **quimioterapia** está diseñada para afectar a las células cancerosas en mayor medida que a las células normales, ya que las células cancerosas normalmente se dividen y se multiplican rápidamente; sin embargo, esta deseada „selectividad“ no es perfecta, porque las células normales también necesitan dividirse y multiplicarse para sustituirse a ellas mismas a medida que envejecen, y algunas células normales también se dividen rápidamente, como las células en la **médula ósea**, las que recubren el **tracto gastrointestinal** y las células en los **folículos pilosos**. Esta es la razón que origina algunos de los efectos secundarios frecuentes de la **quimioterapia**, como la pérdida de cabello, la **náusea** y los **vómitos**, la disminución en los recuentos de **glóbulos blancos (leucopenia, neutropenia)**, la disminución en los recuentos de **glóbulos rojos (anemia)**, la disminución en los recuentos de **plaquetas (trombocitopenia)**, la **diarrea** y la **mucositis**. Muchos de estos efectos secundarios desaparecen una vez que la **quimioterapia** termina y las células normales se recuperan. Los diferentes tipos de medicamentos de **quimioterapia** pueden producir diferentes gamas de efectos secundarios.

Las **terapias dirigidas** se emplean para el tratamiento de algunos tipos de cáncer en pacientes seleccionados basándose en las características moleculares de los **tumores** determinadas por los análisis de sangre y de tejidos. Las **terapias dirigidas** también pueden causar efectos secundarios y su perfil de efectos secundarios depende en gran medida de a qué está dirigido cada medicamento. Los efectos secundarios más comunes de estos medicamentos son **diarrea**, problemas hepáticos, problemas cutáneos, problemas cardiológicos e hipertensión. Puesto que muchas **terapias dirigidas** son bastante recientes, aún se desconoce si pueden causar efectos secundarios a largo plazo.

Los efectos secundarios del tratamiento con **inhibidores de puntos de control** están causados por una **reacción autoinmunitaria**

A diferencia de la **quimioterapia**, que ataca directamente a las **células tumorales**, o de las **terapias dirigidas**, que actúan contra dianas moleculares en las células cancerosas, la **inmunoterapia** moderna con **inhibidores de puntos de control** funciona de manera „indirecta“, aprovechando el propio **sistema inmunitario** del paciente. Sin embargo, al bloquear las protecciones naturales del cuerpo que impiden la hiperactivación inmunitaria, la **inmunoterapia** también puede afectar a los tejidos normales y causar efectos secundarios.

Los **inhibidores de puntos de control** pueden inducir varios cambios inmunomediados que se manifiestan como efectos secundarios **autoinmunitarios**, que son diferentes a los efectos secundarios asociados con la **quimioterapia** y, por lo tanto, requieren diferentes estrategias de manejo. Los medicamentos dirigidos a **CTLA-4** y a las vías de **PD-1** tienen unos perfiles de efectos secundarios ligeramente diferentes, aunque existe un solapamiento considerable (June et al., 2017). Puesto que los medicamentos de **inmunoterapia** son recientes, la gama completa de sus efectos secundarios no se conoce todavía, e igualmente se desconoce cuánto tiempo después de finalizar el tratamiento pueden aparecer.



Los **linfocitos infiltrantes tumorales** (LIT) activados atacan al **tumor** (1), lo que da lugar a la muerte de las células **tumorales**, pero también puede causar daños a las células normales cercanas (2). Este proceso libera tanto **antígenos tumorales** del cáncer como algunos **autoantígenos** de las células normales dañadas (3), todos los cuales son ingeridos por las **células presentadoras de antígeno** y usados para activar más **células T** (4). Como consecuencia de este efecto de „mezcla“, algunas de las **células T** ahora reconocerán y atacarán a los tejidos normales, causando efectos secundarios **autoinmunitarios**. Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [Nature Medicine] (June et al. Is autoimmunity the Achilles's heel of cancer immunotherapy?), copyright (2017).

## ¿Cuáles son los efectos secundarios de la inmunoterapia?

**Los efectos secundarios del tratamiento con inhibidores de puntos de control por lo general son leves y reversibles si han sido comunicados y abordados en una etapa temprana**

### ¿Qué síntomas debo vigilar?

Los efectos secundarios relacionados con el sistema inmunitario (conocidos a veces como efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario o irAE, por sus siglas en inglés) derivados del tratamiento con **inhibidores de puntos de control** pueden afectar a cualquier órgano o tejido, pero afectan con mayor frecuencia a la piel, al colon, a los pulmones, al hígado y a los **órganos endocrinos** (tales como la **glándula pituitaria** o la **glándula tiroides**) (Haanen et al., 2017). La mayoría de los efectos secundarios relacionados con el sistema inmunitario son de naturaleza leve o moderada y reversibles si se detectan temprano y se tratan adecuadamente, por lo que siempre debe mencionar cualquier síntoma que le preocupe, tan pronto como lo note, a su equipo oncológico (Champiat et al., 2016). Dicho equipo llevará a cabo un seguimiento de su progreso y le realizará análisis de sangre en busca de signos de efectos secundarios sin síntomas obvios en sus primeras etapas. Dado que los efectos secundarios del tratamiento con **inhibidores de puntos de control** pueden surgir en cualquier momento durante el tratamiento, y a veces incluso después de que el tratamiento haya terminado, su equipo oncológico le aconsejará también que vigile la aparición de alguno de los siguientes síntomas y que notifique dicha aparición:

- Generales: la **fatiga** es un efecto secundario frecuente en pacientes tratados con **inhibidores de puntos de control**. Aunque se sabe poco acerca de su causa, es importante excluir problemas de **tiroides**, **pituitaria** y otros trastornos **endocrinos**.
- Piel: erupción cutánea o picazón de importante entidad.
- **Gastrointestinal**: **diarrea**, especialmente con contenido de sangre o mucosidad, o dolor abdominal severo.
- **Endocrino**: **fatiga**, pérdida de peso, **náuseas/vómitos**, exceso de sed o apetito, micción frecuente y/o excesiva.
- **Aparato respiratorio**: dificultad respiratoria, tos.
- Cualquiera de estos síntomas menos frecuentes:
  - dolor de cabeza.
  - confusión.
  - debilidad o dolor muscular.
  - entumecimiento.
  - dolor o inflamación en las articulaciones.
  - fiebre inexplicable.
  - tendencia a desarrollar moretones con facilidad.
  - pérdida de la visión.



### ÓRGANOS ENDOCRINOS

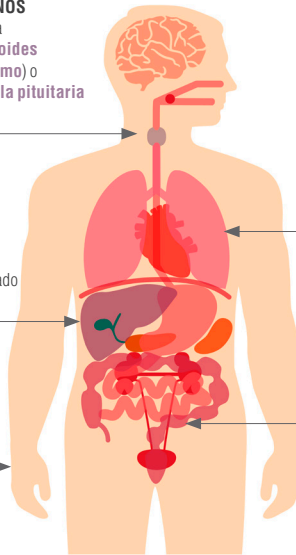
P. ej. **tiroides** hiperactiva (**hipertiroidismo**) o **tiroides** hipoactiva (**hipotiroidismo**) o inflamación de la **glándula pituitaria** (**hipofisitis**)

### HÍGADO

P. ej. inflamación del hígado (**hepatitis**)

### PIEL

P. ej. erupción, picazón (**prurito**), pérdida de pigmento (**vitiligo**)



### PULMONES

P. ej. inflamación del pulmón (**neumonitis**)

### TRACTO GASTROINTESTINAL

P. ej. **diarrea, colitis**

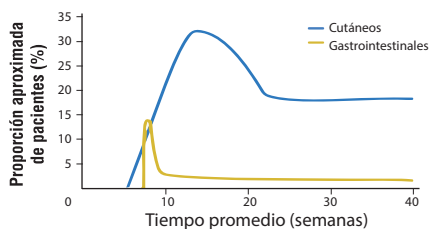
Los efectos secundarios derivados de la terapia con **inhibidores de puntos de control** la mayoría de las veces afectan a la piel, al **colon**, a los **órganos endocrinos** (tales como la **glándula pituitaria** o la **glándula tiroidea**), al hígado y a los pulmones.

## ¿Cuándo es más probable que aparezcan estos efectos secundarios y cuál es su frecuencia?

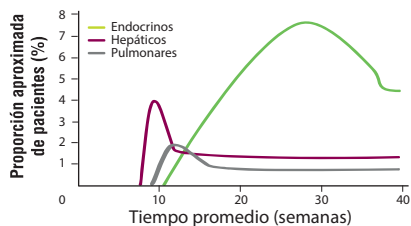
Los efectos secundarios relacionados con el sistema inmunitario derivados de la terapia con **inhibidores de puntos de control** suelen presentarse bastante temprano, principalmente de unas semanas a tres meses después de haber iniciado el tratamiento; sin embargo, la primera aparición de efectos secundarios ha sido registrada desde sólo días después de haber empezado el tratamiento hasta un año después de que el tratamiento hubiera terminado (*Haanen et al., 2017*). Se cree que la línea temporal de los efectos secundarios relacionados con el sistema inmunitario refleja la evolución de la **respuesta inmunitaria** del cuerpo al cáncer a medida que es impulsada por la terapia con **inhibidores de puntos de control** y por la posible hiperactivación de esta respuesta que produce la **autoinmunidad**.

**Los efectos secundarios del tratamiento con inhibidores de puntos de control normalmente aparecen unas semanas o unos meses después de haber iniciado el tratamiento, pero pueden persistir o aparecer por primera vez después de que el tratamiento haya terminado**

**irAE \* más frecuentes ( $\geq 10\%$ )**



**irAEs \* menos frecuentes ( $\geq 10\%$ )**



Los efectos secundarios de los **inhibidores de PD-1** suelen aparecer entre unas pocas semanas y tres meses después de que comience el tratamiento, aunque los efectos endocrinos pueden tardar más tiempo que otros en manifestarse. (Weber J, et al: *J Clin Oncol* 35(7), 2017: 785-792. Reprinted with permission. © (2017) American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.)

En general, los efectos secundarios más frecuentes para ambos tipos de medicamentos son los síntomas cutáneos, mientras que los síntomas **gastrointestinales** parecen ser más frecuentes con los **inhibidores de CTLA-4** y los síntomas que afectan a los pulmones o a la tiroides parecen aparecer con más frecuencia con los **inhibidores de PD-1** (Haanen et al., 2017). Los efectos secundarios hepáticos son menos comunes y se presentan con frecuencias casi similares entre ambos tipos de medicamentos. Si usted es tratado con una combinación de un **inhibidor de CTLA-4** y un **inhibidor de PD-1**, tendrá más probabilidades de experimentar uno o más efectos secundarios.

ÓRGANO/OS AFECTADO/OS	INHIBIDORES DE CTLA-4	INHIBIDORES DE PD-1/PD-L1
<b>Piel</b>		
Erupción cutánea	24%	15%
Comezón	25%–35%	13%–20%
<b>Tracto gastrointestinal</b>		
<b>Diarrea</b>	27%–54%	Muy bajo
<b>Colitis</b>	8%–22%	
<b>Pulmones</b>		
Tos o disnea	Muy bajo	20%–40%
<b>Neumonitis</b>		2%–4%
Hígado	5%–10%	5%–10%
<b>Órganos endocrinos</b>		
Efectos de la <b>tiroides</b>	1%–5%	5%–10%
<b>Hipofisitis</b>	1%	Muy poco frecuente

Las frecuencias estimadas de los efectos secundarios más frecuentes derivados de los diferentes tipos de **inhibidores de puntos de control** varían, pero la mayoría de efectos derivados de ambos tipos de terapias implican la aparición de síntomas cutáneos. La mayoría de estos efectos secundarios son leves y reversibles (Adaptado de Haanen et al., 2017).

## Los efectos secundarios más frecuentes afectan a la piel o al tracto gastrointestinal

Los médicos clasifican los efectos secundarios de cualquier terapia contra el cáncer asignando a cada uno de ellos un „grado“ en una escala que va de 1 a 4 y que aumenta en función de la gravedad. Los efectos secundarios de grado 1 se consideran leves, los de grado 2 moderados, los de grado 3 graves y los de grado 4 muy graves. Sin embargo, el criterio preciso utilizado para asignar un grado a un efecto secundario específico varía dependiendo del efecto secundario que esté siendo considerado. El objetivo es identificar y tratar cualquier efecto secundario antes de que se vuelva grave, por lo que deberá informar siempre sobre cualquier síntoma preocupante a su equipo oncológico tan pronto como le sea posible. A continuación se muestran dos ejemplos de cómo se gradúan los efectos secundarios frecuentes en la terapia con **inhibidores de puntos de control** (Haanen et al., 2017):

### Erupción cutánea

- Grado 1, erupción en la piel que cubre menos del 10% de la superficie corporal con o sin síntomas.
- Grado 2, erupción en la piel que cubre del 10% al 30% de la superficie corporal, con o sin síntomas, afectando a la capacidad del paciente de llevar una vida normal.
- Grado 3, erupción en la piel que cubre más del 30% de la superficie corporal, con o sin síntomas, afectando a la capacidad del paciente de cuidar de sí mismo.
- Grado 4, erupción en la piel que cubre más del 30% de la superficie corporal con infección u otras complicaciones que requieren el ingreso en la unidad de cuidados intensivos del hospital.

## Los efectos secundarios relacionados con la inmunoterapia

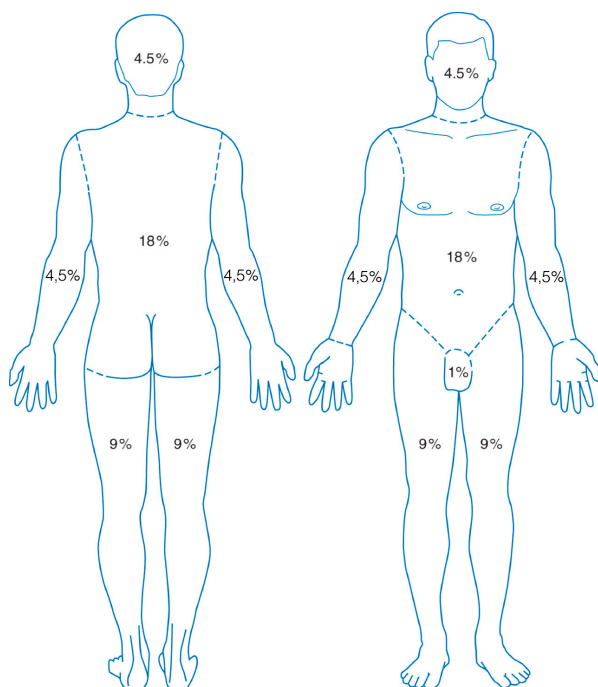


Diagrama que muestra cómo calculan los médicos la superficie corporal al clasificar una erupción causada por la terapia con **inhibidores de puntos de control**. Haanen J, et al. *Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 2017; 28 (suppl\_4): iv119–iv142 doi:10.1093/annonc/mdx225. Reproduced with permission of Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology.*

### Diarrea

- Grado 1: menos de tres deposiciones líquidas por día más que antes del comienzo del tratamiento, el paciente se siente bien.
- Grado 2: entre cuatro y seis deposiciones líquidas por día más que antes del comienzo del tratamiento, o dolor abdominal, o sangre en las heces, o **náuseas** o síntomas nocturnos.
- Grados 3/4: más de 6 deposiciones líquidas por día más que antes del comienzo del tratamiento, o síntomas que se presentan dentro de la hora siguiente a haber comido; también se aplica a los pacientes con frecuencia de deposiciones de grado 1 o 2 que también tengan otros síntomas tales como deshidratación, fiebre o una frecuencia cardíaca rápida.

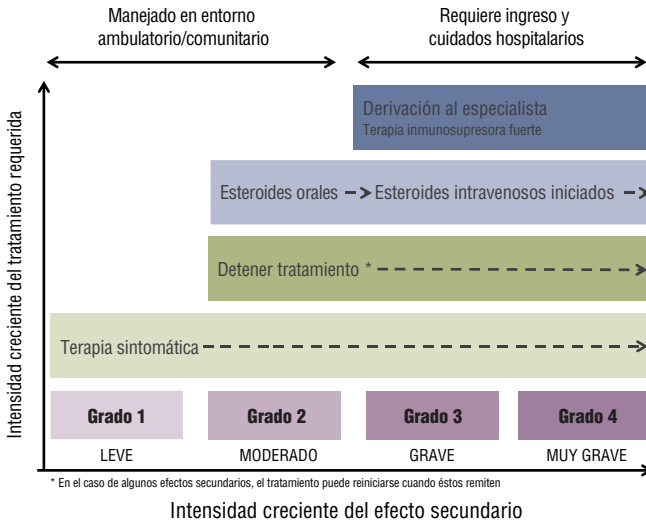
Otros efectos secundarios se evaluarán de manera similar, pero utilizando criterios específicamente relevantes para cada efecto secundario, que pueden incluir valores de laboratorio obtenidos a partir de análisis de sangre para algunos de ellos.

## ¿Cómo se manejarán los efectos secundarios relacionados con la inmunoterapia?

Los principios para el manejo de los efectos secundarios relacionados con los **inhibidores de los puntos de control** por lo general indican que los efectos de grado 1 o 2 se manejarán tratando los síntomas, sin interrumpir ni detener el tratamiento de forma permanente. En los pacientes con síntomas de grado 2 persistentes puede ser necesario omitir una o más dosis de tratamiento y también administrar tratamiento para sus síntomas hasta que los mismos hayan desaparecido o se hayan resuelto. Para los pacientes con síntomas de grado 3 o grado 4, el tratamiento por lo general se detendrá y se dispondrá la derivación del paciente a un especialista, por ejemplo a un **dermatólogo** para el tratamiento de síntomas cutáneos graves.

**La estrategia más importante y eficaz para la gestión de los efectos secundarios derivados de la terapia con inhibidores de puntos de control es su identificación e intervención tempranas, por lo que usted debe mencionarle siempre a su médico o a su equipo oncológico la aparición de nuevos síntomas o el empeoramiento de los síntomas ya existentes**

## Los efectos secundarios relacionados con la inmunoterapia



El principio general para el manejo de los efectos secundarios derivados del tratamiento con **inhibidores de puntos de control** es, en primer lugar, identificar temprano los síntomas y resolverlos rápidamente con tratamiento específico para dichos síntomas y, posiblemente, con **esteroides orales**. Sólo en caso de que los síntomas empeoren ingresará en el hospital para recibir tratamiento con **esteroides intravenosos** u otros tratamientos **inmunosupresores**. © Stéphane Champiat MD, PhD

Es muy importante señalar que los efectos secundarios que dan lugar a una interrupción permanente del tratamiento con **inhibidores de puntos de control** son relativamente infrecuentes, y las primeras conclusiones sugieren que el tratamiento con **corticoides intravenosos** o con **medicamentos inmunosupresores** más fuertes (para los efectos secundarios más graves) no afectan negativamente a la forma en la que su cáncer responderá a la terapia de **puntos de control inmunitarios**. Asimismo, la evidencia sugiere que incluso si usted tuviera que detener definitivamente el tratamiento con un **inhibidor de puntos de control inmunitarios**, ello no pondría en peligro la forma en la que responde su cáncer (Champiat et al., 2016).

## Manejo de los efectos secundarios más frecuentes relacionados con el sistema inmunitario

La siguiente tabla proporciona una guía general sobre las estrategias de manejo típicas de los efectos secundarios relacionados con el sistema inmunitario más frecuentes. No obstante, esta tabla no sustituye los consejos de su médico. Su médico conoce su historial médico completo y le ayudará a orientarse acerca del mejor tratamiento para usted.

	GRADO	SÍNTOMAS	MANEJO
Efectos secundarios cutáneos (erupción cutánea y prurito)	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erupción que cubre menos del 10% de la superficie corporal, con o sin síntomas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crema/pomada hidratante <b>tópica</b>, <b>antihistamínicos orales</b> o <b>tópicos</b> para el prurito (si está presente) y/o crema <b>tópica</b> a base de <b>corticoesteroides</b> (acción suave); el tratamiento con <b>inhibidores de puntos de control</b> puede continuar.</li> </ul>
	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erupción que cubre del 10% al 30% de la superficie corporal, con o sin síntomas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crema/pomada hidratante <b>tópica</b>, <b>antihistamínicos orales</b> o <b>tópicos</b> para el prurito (si está presente) y/o crema <b>tópica</b> a base de <b>corticoesteroides</b> (acción media); el tratamiento con <b>inhibidores de puntos de control</b> puede continuar.</li> </ul>
	<p><b>Las medidas de autoayuda para los síntomas de grado 1/2 (de leves a moderados) son: evitar el contacto con agentes irritantes de la piel y la exposición al sol</b></p>		
	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erupción que cubre más del 30% de la superficie corporal, con o sin síntomas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crema/pomada hidratante <b>tópica</b>, <b>antihistamínicos orales</b> o <b>tópicos</b> para el prurito (si está presente) y/o crema <b>tópica</b> a base de <b>corticoesteroides</b> (acción fuerte) más <b>corticoesteroides intravenosos</b>; el tratamiento con <b>inhibidores de puntos de control</b> se detendrá, pero podrá reiniciarse si los síntomas descienden a grado 1 o grado 2 leve.</li> </ul>
	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erupción que cubre más del 30% de la superficie corporal con infección u otras complicaciones.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Corticoides intravenosos</b> y revisión urgente por un especialista; la terapia con <b>inhibidores de puntos de control</b> debe interrumpirse de forma permanente.</li> </ul>

Continúa en la página siguiente

## Los efectos secundarios relacionados con la inmunoterapia

	GRADO	SÍNTOMAS	MANEJO
Efectos gastrointestinales (diarrea y colitis)	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menos de tres deposiciones líquidas por día más que antes de comenzar el tratamiento, sintiéndose bien el paciente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Medicamentos <b>antidiarreicos</b> (p. ej. <b>loperamida</b>) y, si fuera necesario, suplementos de <b>electrolitos orales</b>; el tratamiento con <b>inhibidores de puntos de control</b> puede continuar.</li> </ul>
	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>De 4 a 6 deposiciones líquidas por día más que antes de comenzar el tratamiento, o dolor abdominal, o sangre en las heces, o <b>náuseas</b>, o síntomas nocturnos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Corticosteroides orales</b> y pruebas adicionales (p. ej. <b>sigmoidoscopia</b> o <b>colonoscopia</b>); el tratamiento con <b>inhibidores de puntos de control</b> debe interrumpirse hasta que desaparezcan los síntomas.</li> </ul>
	<p><b>Las medidas de autoayuda para la diarrea/colitis de grado 1/2 (de leve a moderada) son: beber mucho líquido y evitar dietas altas en fibra/lactosa</b></p>		
	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grados 3/4, más de 6 deposiciones líquidas por día más que antes de comenzar el tratamiento, o síntomas que se presentan dentro de la hora siguiente a haber comido; también se aplica a los pacientes con una frecuencia de heces de grado 1/2 que tengan otros síntomas tales como deshidratación, fiebre o frecuencia cardíaca rápida.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ingreso en el hospital, <b>corticosteroides intravenosos</b> y pruebas adicionales (p. ej. <b>sigmoidoscopia</b> o <b>colonoscopia</b> si no se hubieran hecho ya); si no hay respuesta a los <b>corticoides</b>, pueden usarse <b>medicamentos inmunosupresores</b> fuertes (como, por ejemplo, <b>infiximab</b>). La terapia con <b>inhibidores de puntos de control</b> debe interrumpirse de forma permanente.</li> </ul>
	4		
Efectos secundarios pulmonares (neumonitis)	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno; basado en los resultados de la <b>radiografía</b>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitoreado cada dos a tres días, pruebas para descartar otras causas; el tratamiento con <b>inhibidores de puntos de control</b> puede retrasarse.</li> </ul>
	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disnea, tos, dolor de pecho.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Antibióticos</b> (si sospecha la presencia de una infección), <b>corticosteroides orales</b> si no mejora con <b>antibióticos</b> o si no se ha detectado ninguna infección, pruebas adicionales (incluyendo una <b>tomografía computarizada</b> y una <b>broncoscopia</b>); el tratamiento con <b>inhibidores de puntos de control</b> se detendrá.</li> </ul>
	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Empeoramiento de los síntomas, dificultad para respirar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ingreso hospitalario, <b>corticoides intravenosos</b>, otros medicamentos <b>inmunosupresores</b> más fuertes si no hay mejora; el tratamiento con <b>inhibidores de puntos de control</b> debe interrumpirse de forma permanente.</li> </ul>
	4		



	GRADO	SÍNTOMAS	MANEJO
Efectos secundarios del hígado (hepatitis)	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno; basado en los valores de laboratorio arrojados por los análisis de sangre de los niveles de enzimas hepáticas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No es necesario tratamiento inmediato, repetición de los análisis de sangre tras una semana; el tratamiento con <b>inhibidores de puntos de control</b> puede continuar.</li> </ul>
	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno; basado en los valores de laboratorio arrojados por los análisis de sangre de los niveles de enzimas hepáticas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Análisis de sangre que se repetirán cada tres días, nuevas pruebas de la función hepática (si los niveles de enzimas hepáticas aumentan, se suministrará tratamiento con <b>corticoesteroides orales</b>); el tratamiento con <b>inhibidores de puntos de control</b> se detendrá, pero podrá reiniciarse si los síntomas mejoran (después de que se hayan reducido gradualmente los <b>corticoesteroides</b>).</li> </ul>
	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grados 3/4, cansancio, malestar, leves dolores articulares o musculares, disminución del apetito y pérdida de peso, <b>náuseas</b>, <b>diarrea</b>, sarpullido, picazón, hinchazón abdominal; puede tener pocos o incluso ningún síntoma.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Corticoesteroides orales o intravenosos</b>, dependiendo de los niveles de enzimas hepáticas; la terapia con <b>inhibidores de puntos de control</b> se detendrá.</li> </ul>
	4		<ul style="list-style-type: none"> <li>Ingreso en el hospital, <b>corticoides intravenosos</b> y examen por parte de un especialista; el tratamiento con <b>inhibidores de puntos de control</b> debe interrumpirse de forma permanente.</li> </ul>

## Los efectos secundarios relacionados con la inmunoterapia

	GRADO	SÍNTOMAS	MANEJO
Efectos secundarios endocrinos	Tiroides	<ul style="list-style-type: none"> <li>En caso de que se verifique <b>hipertiroidismo</b> (generalmente transitorio y de grado 1 o 2), puede que no se presenten síntomas o, en caso de que sí lo hagan, sean síntomas leves de gravedad creciente, como nerviosismo, ansiedad e irritabilidad, cambios de humor, dificultad para dormir, cansancio y debilidad persistente, sensibilidad al calor, hinchazón en el cuello provocada por un agrandamiento de la <b>glándula tiroides</b>, ritmo cardíaco irregular y/o inusualmente rápido (palpitaciones), sacudidas o temblores, pérdida de peso.</li> <li>En caso de que se verifique <b>hipotiroidismo</b> (generalmente de grado 1 ó 2), puede que no se presenten síntomas o, en caso de que sí lo hagan, sean síntomas leves, de gravedad creciente, como cansancio, sensibilidad al frío, aumento de peso, <b>estreñimiento</b>, depresión, lentitud de movimientos y pensamientos, dolores musculares y debilidad muscular, calambres musculares, piel seca y escamosa, pelo y uñas quebradizas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Para los casos de <b>hipertiroidismo</b> sintomático, se inicia el tratamiento con <b>betabloqueantes</b>; la terapia con <b>inhibidores de puntos de control</b> se interrumpirá hasta que los síntomas desaparezcan.</li> <li>Para los casos de <b>hipotiroidismo</b>, el tratamiento a seguir es la terapia de reemplazo <b>hormonal</b> a largo plazo (con <b>hormonas</b> tiroideas, dependiendo de la gravedad) y <b>corticoides orales</b> si la <b>glándula tiroides</b> está inflamada; la <b>terapia con inhibidores de puntos de control</b> puede interrumpirse hasta que los síntomas desaparezcan.</li> <li>Se harán análisis de sangre regularmente para ambas afecciones para vigilar los niveles de <b>hormonas</b> tiroideas.</li> </ul>
	Hipófisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>En caso de que se verifique <b>hipofisitis</b> (generalmente de grado 1 o 2), puede que sólo se presenten síntomas leves, o algunos o todos los siguientes síntomas: dolor de cabeza, visión doble, sed excesiva, producción de grandes volúmenes de orina diluida, diversos desequilibrios hormonales (y otros síntomas).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Corticosteroides orales o intravenosos</b> y terapia de reemplazo <b>hormonal</b> apropiada (dependiendo de la gravedad y de qué conjunto de <b>hormonas</b> se haya visto afectado); la terapia con <b>inhibidores de puntos de control</b> podrá continuarse cuando (la mayoría de) los síntomas sean menos graves, pero podrá interrumpirse cuando los síntomas sean más graves.</li> </ul>

(Adaptado de Haanen et al., 2017).

## Manejo de los efectos secundarios menos frecuentes

Existen otros efectos secundarios derivados de los inhibidores de puntos de control que se producen con poca frecuencia, pero que usted debe conocer, y son los siguientes (Haanen et al., 2017):

- Síntomas **neurológicos**: según un análisis de datos procedentes de numerosos **ensayos clínicos**, este tipo de síntomas aparece aproximadamente en el 4%-6% de las personas tratadas con **inhibidores de CTLA-4 o inhibidores de PD-1**, llegando hasta el 12% en el caso de personas tratadas con una combinación de ambos tipos de inhibidores, y se manifiesta en una amplia gama de diferentes formas (entre las que se incluyen debilidad muscular, entumecimiento y dificultad para respirar); el tratamiento de los síntomas de grado 2 o superior se basa principalmente en aumentar la intensidad de los **corticosteroides orales o intravenosos**.
- Síntomas **reumatológicos**: del 2% al 12% de las personas tratadas con **inhibidores de puntos de control** padecen dolor leve o moderado en los músculos o en las articulaciones, dolor que se presenta con mayor frecuencia con los **inhibidores de PD-1**; el tratamiento se basa principalmente en la administración de **analgésicos orales** (para los síntomas de leves a moderados), dosis bajas de **corticosteroides orales** (para los síntomas moderados) o, para los síntomas graves, puede que sea necesaria la consulta con un especialista y la administración de dosis altas de **corticoides o inmunosupresores por vía intravenosa**. Puede que el tratamiento con **inhibidores de puntos de control** deba interrumpirse o detenerse, dependiendo de la gravedad de los síntomas.
- Síntomas renales: menos del 1% de las personas tratadas con **inhibidores de la CTLA-4 o inhibidores de la PD-1** experimenta problemas renales (aunque aproximadamente el 5% lo hacen si se trata con una combinación de los dos tipos de **inhibidores de los puntos de control inmunitarios**); el deterioro significativo de la función renal se trata con **corticoides intravenosos** e intervención especializada, y puede requerir que el **tratamiento inhibidor de puntos de control inmunitarios** se interrumpa o detenga.
- **Síntomas cardíacos**: se han observado en menos del 1% de las personas tratadas con **inhibidores de CTLA-4 o inhibidores de PD-1** e incluyen una amplia gama de diferentes tipos de síntomas; estos requieren la pronta remisión a un **cardiólogo** y el tratamiento con dosis altas de **corticosteroides** u otros medicamentos **inmunosupresores**.

En caso de tener cualquier pregunta o preocupación, o si observara cualquier síntoma preocupante (o el empeoramiento de los síntomas existentes), deberá informar de ello a su médico o a su equipo oncológico tan pronto como le sea posible, para que puedan abordar la situación con rapidez y ofrecerle la mejor atención posible. Recuerde que la mayoría de los efectos secundarios derivados de los **inhibidores de puntos de control** son leves y reversibles si se detectan temprano, por lo que lo más importante es que usted le comunique a su médico o a su equipo oncológico cualquier síntoma que le preocupe.

## Referencias

Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(8):473-486.

Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27(4):559-574.

Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl\_4):iv119-iv142.

June CH, Warshauer JT, Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? *Nat Med* 2017;23(5):540-547.

Kamta J, Char M, Ande A, Altomare DA, Ait-Oudhia S. Advancing Cancer Therapy with Present and Emerging Immuno-Oncology Approaches. *Front Oncol* 2017;7:64.

## GLOSARIO

### ANEMIA

Afección caracterizada por la escasez de **glóbulos rojos** o de hemoglobina (una **proteína** de los **glóbulos rojos** que transporta el oxígeno por todo el cuerpo)

### ANTIBIÓTICO

Medicamento que combate las infecciones **bacterianas**

### ANTICUERPO

**Proteína** de la sangre producida en respuesta a un **antígeno** específico y capaz de contrarrestarlo

### ANTICUERPO MONOCLONAL

Tipo de terapia dirigida. Los anticuerpos monoclonales reconocen y se unen a **proteínas** específicas producidas por las células. Cada **anticuerpo monoclonal** reconoce una **proteína** particular. Funcionan de forma diferente en función de la **proteína** a la que se dirijan

### ANTIIDIARREICO

Medicamento que proporciona alivio sintomático de la **diarrea**

### ANTÍGENO

**Molécula** capaz de inducir una **respuesta inmunitaria**

### ANTÍGENO TUMORAL

**Antígeno** producido por las células **tumorales**

### ANTIISTAMÍNICO

Tipo de medicamento utilizado para tratar alergias

### ATEZOLIZUMAB

Tipo de **inmunoterapia** que bloquea la interacción entre las proteínas **PD-L1** y **PD-1** en la superficie de ciertas **células inmunitarias** llamadas **células T**; esto activa a las **células T** para encontrar y destruir células cancerosas. **Atezolizumab** es un **anticuerpo monoclonal**. Se administra a través de una perfusión en una vena en el brazo o en el pecho

### AUTOANTÍGENO

**Molécula** que se reconoce como perteneciente al cuerpo y que normalmente no provoca una **respuesta inmunitaria** en la misma persona

### AUTOINMUNIDAD

**Respuesta inmunitaria** contra las células y tejidos sanos del cuerpo

### AVELUMAB

Tipo de **inmunoterapia** que bloquea la interacción entre las proteínas **PD-L1** y **PD-1** en la superficie de ciertas **células inmunitarias** llamadas **células T**; esto activa a las **células T** para encontrar y destruir células cancerosas. **Avelumab** es un **anticuerpo monoclonal**. Se administra a través de una perfusión en una vena en el brazo o en el pecho

### BACTERIA

Microorganismo unicelular. Algunas bacterias pueden causar infecciones

### BAZO

Pequeño órgano del abdomen que limpia la sangre y es una pieza clave del **sistema inmunitario**

### BETABLOQUEANTE

Medicamento que disminuye la frecuencia cardíaca y la presión arterial

### BRONCSCOPIA

Procedimiento por el cual un médico inserta un dispositivo especial en el principal tubo de respiración (bronquio), generalmente a través de la nariz o la boca, para examinar las vías respiratorias (incluidos los pulmones)

### CARDIACO

Relacionado con el corazón

### CARDIÓLOGO

Médico especializado en enfermedades y anomalías del corazón

### CÉLULA B

Tipo de **glóbulo blanco**, o **linfocito**, que produce anticuerpos

### CÉLULA DE MEMORIA

**Linfocito** de larga vida capaz de recordar y responder a un **antígeno** específico la vez siguiente que se encuentre ante él

### CÉLULA INMUNITARIA

Célula implicada en una **respuesta inmunitaria** o que forma parte del **sistema inmunitario**

### CÉLULA PRESENTADORA DE ANTÍGENO

Cualquier célula que puede ingerir y presentar un **antígeno** ante una **célula inmunitaria** de tal forma que ésta lo reconozca y le responda

### CÉLULA T

Tipo de **linfocito** o **glóbulo blanco**

### GLOSARIO

#### CÉLULA T CITOTÓXICA

Tipo de **glóbulo blanco**, o **linfocito**, capaz de matar las células cancerosas o infectadas

#### COLITIS

Inflamación del **colon** o intestino grueso

#### COLON

Intestino grueso

#### COLONOSCOPIA

Procedimiento en el que se introduce en el ano (recto) un instrumento flexible para examinar el **colon**

#### COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Grupo de **moléculas de proteínas** presentes en la superficie de las células que permiten que el **sistema inmunitario** diferencie entre lo que es propio de él y lo que es extraño

#### CÓRNEA

Capa transparente que forma la parte delantera del ojo

#### CORTICOESTEROIDE

Tipo de medicamento **esteroide** utilizado para aliviar la inflamación

#### CTLA-4

**Molécula de proteína** especial que, al funcionar como un **punto de control inmunitario**, „disminuye“ una **respuesta inmunitaria** una vez que ha hecho su trabajo

#### DERMATÓLOGO

Médico especializado en enfermedades de la piel

#### DIARREA

Frecuencia anormal de deposiciones líquidas o blandas (heces)

#### DURVALUMAB

Tipo de **inmunoterapia** que bloquea la interacción entre **PD-L1** y **PD-1** en la superficie de ciertas **células inmunitarias** llamadas **células T**; esto activa a las **células T** para encontrar y destruir células cancerosas. **Durvalumab** es un **anticuerpo monoclonal**. Se administra a través de una perfusión en una vena en el brazo o en el pecho

#### ELECTROLITO

Sustancia (por ejemplo, sodio o calcio) que regula el flujo de nutrientes que llegan a las células y los productos de desecho que se expulsan de ellas

#### ENDOCRINO

Relacionado con las glándulas que secretan **hormonas** en el torrente sanguíneo

#### ENSAYO CLÍNICO

Estudio que evalúa los efectos de un tratamiento o intervención médica

#### ESTEROIDE

Consultar **corticoesteroide**

#### ESTREÑIMIENTO

Dificultad para vaciar los intestinos, generalmente asociada con heces endurecidas

#### FATIGA

Cansancio extenuante

#### FOLÍCULO PILOSO

Saco pequeño en la piel desde el que crece el cabello

#### GASTROINTESTINAL

Relativo al estómago y los intestinos

#### GLÁNDULA PITUITARIA

La principal glándula **endocrina**, una estructura del tamaño de un guisante unida a la base del cerebro

#### GLÁNDULA TIROIDES

Órgano en forma de mariposa situado en la parte delantera inferior del cuello. Libera **hormonas** que controlan el metabolismo (forma en la que el cuerpo usa la energía)

#### GLÓBULO BLANCO

Tipo de glóbulo blanco (**leucocito**) implicado en la **respuesta inmunitaria**

#### GLÓBULO ROJO

Célula de la sangre que transporta oxígeno por todo el cuerpo y elimina el dióxido de carbono

#### HEPATITIS

Inflamación del hígado

#### HIPERTIROIDISMO

Hiperactividad de la **glándula tiroides**

#### HIPOFISITIS

Inflamación de la **glándula pituitaria** (situada en el cerebro)

#### HIPOTIROIDISMO

Poca actividad de la **glándula tiroides**

## GLOSARIO

### HONGOS

Organismos microscópicos, algunos de los cuales son capaces de causar infección

### HORMONA

Mensajero químico producido por una glándula especializada del cuerpo

### INFLIXIMAB

Tipo de medicamento llamado **anticuerpo monoclonal** que se emplea para tratar enfermedades autoinmunitarias

### INHIBIDOR DE CTLA-4

Tipo de medicamento que bloquea el **punto de control inmunitario CTLA-4** en la superficie de ciertas **células inmunitarias** llamadas **células T**; esto activa a las **células T** para encontrar y destruir células cancerosas, mejorando así la **respuesta inmunitaria**

### INHIBIDOR DE PD-1

Tipo de medicamento que bloquea el **punto de control inmunitario PD-1** y aumenta la **respuesta inmunitaria**

### INHIBIDOR DE PD-L1

Tipo de medicamento que bloquea el **punto de control inmunitario PD-L1** y por tanto aumenta la **respuesta inmunitaria**

### INHIBIDOR DE PUNTOS DE CONTROL

Tipo de medicamento que impide la acción de ciertas **proteínas** inhibitorias de la **respuesta inmunitaria** elaboradas por células del **sistema inmunitario**, como las **células T**, y por algunas células cancerosas, y que por tanto mejora la **respuesta inmunitaria** del cuerpo

### INMUNIDAD ADQUIRIDA

El aspecto de la **respuesta inmunitaria** del cuerpo que se aprende por medio del encuentro con **antígenos** extraños

### INMUNIDAD INNATA

Tipo no específico de inmunidad con la que los seres humanos nacen y que no requiere un proceso de aprendizaje o de exposición previa a un **antígeno**

### INMUNOONCOLOGÍA

Disciplina de la medicina que utiliza estrategias para tratar el cáncer aprovechando el **sistema inmunitario**

### INMUNOONCOLÓGICO

Relativo a la **inmunooncología**

### INMUNOSUPRESOR

Medicamento u otro factor que suprime parcial o totalmente la **respuesta inmunitaria**

### INMUNOTERAPIA

Prevención o tratamiento de enfermedades con sustancias que estimulan (o suprimen) la **respuesta inmunitaria**

### INMUNOTERAPIA ACTIVA

Tipo de **inmunoterapia** que estimula el **sistema inmunitario** de la persona para que responda a uno o varios **antígenos** mediante la producción de anticuerpos; por ejemplo, una vacuna

### INMUNOTERAPIA PASIVA

Intervenciones destinadas a mejorar la **respuesta inmunitaria** existente en el cuerpo

### IPILIMUMAB

Tipo de **inmunoterapia** que bloquea el **punto de control inmunitario CTLA-4** en la superficie de ciertas **células inmunitarias** llamadas **células T**; esto activa a las **células T** para encontrar y destruir células cancerosas. **Ipilimumab** es un **anticuerpo monoclonal**. Se administra a través de una perfusión en una vena en el brazo o en el pecho

### LEUCOCITO

**Glóbulo blanco** implicado en la **respuesta inmunitaria**

### LEUCOPENIA

Disminución del número de **leucocitos** (un tipo de **glóbulo blanco**) en la sangre, lo que coloca a las personas en mayor riesgo de infección

### LINFÁTICO

Relativo a las células, tejidos y órganos que componen el **sistema linfático**

### LINFOCITO

Tipo de **glóbulo blanco**

### LINFOCITO INFILTRANTE TUMORAL

**Glóbulo blanco** que ha dejado el torrente sanguíneo y ha migrado hacia un **tumor**

### LOPERAMIDA

Medicamento empleado para tratar la **diarrea**

### MALIGNO

**Maligno** es otro término para canceroso. Las células **malignas** pueden invadir los tejidos cercanos y diseminarse a otras partes del cuerpo

### GLOSARIO

#### MÉDULA ÓSEA

Tejido esponjoso que se encuentra dentro de algunos huesos (por ejemplo, los huesos de la cadera y del muslo). Contiene células madre, que son células que pueden convertirse en **glóbulos rojos**, **glóbulos blancos** o **plaquetas**

#### MICROORGANISMO

Organismo microscópico (por ejemplo, un **virus**)

#### MOLÉCULA

La partícula física más pequeña de una sustancia

#### MUCOSITIS

Inflamación dolorosa y ulceración de las membranas mucosas que recubren el tracto digestivo

#### MUTADO

Relativo a una modificación permanente en la secuencia de ADN que constituye un gen, de tal manera que la secuencia difiere de lo que se encuentra en la mayoría de las personas

#### NÁUSEA

Sensación de malestar con ganas de vomitar

#### NEUMONITIS

Inflamación de las paredes de los alvéolos (sacos de aire) de los pulmones

#### NEUROLÓGICO

Relacionado con cualquier aspecto del sistema nervioso

#### NEUTROPENIA

Nivel anormalmente bajo de neutrófilos en la sangre, lo que aumenta el riesgo de infección

#### NIVOLUMAB

Tipo de **inmunoterapia** que bloquea una **proteína** denominada **PD-1** en la superficie de ciertas **células inmunitarias** llamadas **células T**; esto activa a las **células T** para encontrar y destruir células cancerosas. **Nivolumab** es un **anticuerpo monoclonal**. Se administra a través de una perfusión en una vena en el brazo o en el pecho

#### ORAL

Por la boca

#### PD-1

**Molécula de proteína** especial que, funcionando como un **punto de control inmunitario**, „disminuye“ una **respuesta inmunitaria** una vez que ha hecho su trabajo

#### PD-L1

**Molécula de proteína** especial que se une, activándola, a **PD-1**, con el fin de „disminuir“ una **respuesta inmunitaria**

#### PEMBROLIZUMAB

Tipo de **inmunoterapia** que bloquea una **proteína** denominada **PD-1** en la superficie de ciertas **células inmunitarias** llamadas **células T**; esto activa a las **células T** para encontrar y destruir células cancerosas. **Pembrolizumab** es un **anticuerpo monoclonal**. Se administra a través de una perfusión en una vena en el brazo o en el pecho

#### PLAQUETA

Pequeña célula sanguínea que ayuda al cuerpo a formar coágulos para detener el sangrado

#### PROTEÍNA

**Molécula** de gran tamaño que compone la mayoría de los órganos y tejidos del cuerpo

#### PRURITO

Comezón

#### PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO

**Molécula** del **sistema inmunitario** que intensifica una señal (mejora la **respuesta inmunitaria**) o disminuye una señal (disminuye la **respuesta inmunitaria**)

#### QUIMIOTERAPIA

Tipo de tratamiento contra el cáncer con un medicamento que mata las células cancerosas, dañándolas de manera que no se puedan reproducir y diseminar

#### RADIOGRAFÍA

Estudio por imagen que usa un tipo de radiación que puede atravesar el cuerpo y permite que el médico vea imágenes del interior del cuerpo

#### RECEPTOR DE CÉLULA T

**Molécula** en la superficie de las **células T** que reconoce **antígenos**

#### RESPIRATORIO

Relacionado con el **tracto respiratorio** (definición más abajo)

#### RESPUESTA INMUNITARIA

Reacción de las células y los fluidos del cuerpo a la presencia de una sustancia que no es reconocida como una parte del propio cuerpo

#### REUMATOLÓGICO

Relativo a la rama de la medicina que se ocupa del estudio y tratamiento de las enfermedades reumáticas



## GLOSARIO

### SIGMOIDOSCOPIA

Procedimiento por el cual un médico inserta un dispositivo especial en el recto (ano) para examinar la porción inferior del intestino grueso (colon)

### SISTEMA INMUNITARIO

Sistema del cuerpo que trabaja para evitar la infección y la enfermedad

### SISTEMA LINFÁTICO

Red de vasos a través de la cual se drena un líquido claro llamado linfa desde los tejidos hasta la sangre; es una parte vital del **sistema inmunitario**

### SOLUCIÓN INTRAVENOSA

Administrada en una vena

### TC

Tomografía computarizada; exploración que usa **radiografías** y una computadora para crear imágenes detalladas del interior del cuerpo

### TERAPIA DIRIGIDA

Nuevo tipo de tratamiento del cáncer que usa medicamentos que identifican de forma precisa y atacan a las células cancerosas, haciendo poco daño a las células normales por lo general

### TIMO

Pequeño órgano situado en el cuello que produce las **células T** del **sistema inmunitario**

### TÓPICO

Aplicado directamente a una parte específica del cuerpo

### TRACTO GASTROINTESTINAL

El tracto digestivo, compuesto por un gran tubo muscular que se extiende desde la boca hasta el ano (recto) a través del estómago, que es responsable de la digestión de los alimentos y la expulsión de los productos de desecho como materia fecal (heces)

### TRACTO REPRODUCTIVO

Sistema de órganos por el que los seres humanos se reproducen y (las mujeres) dan a luz

### TRACTO RESPIRATORIO

Conducto formado por la boca, la nariz, la garganta y los pulmones a través del cual pasa el aire durante la respiración

### TRACTO URINARIO

Término colectivo para la vejiga, los riñones, los uréteres y la uretra

### TROMBOCITOPENIA

Deficiencia de **plaquetas** en la sangre. Esta deficiencia provoca sangrado en los tejidos, hematomas y lentitud de coagulación de la sangre después de una lesión

### TUMOR

Bulto o crecimiento anormal de las células. Los **tumores** pueden ser benignos (no cancerosos) o **malignos** (cancerosos). En esta guía, el término “**tumor**” se refiere a un crecimiento canceroso, a menos que se indique lo contrario

### VIRUS

**Microorganismo** muy pequeño que puede crecer y reproducirse dentro de una célula viva en el cuerpo

### VITÍLIGO

Trastorno de la piel en el que se pierde el pigmento causando manchas blancas en distintas partes del cuerpo

### VÓMITO

Expulsión forzada del contenido del estómago a través de la boca

## Los efectos secundarios relacionados con la inmunoterapia

Esta guía ha sido elaborada para ayudarle a usted, a sus amigos y a sus familiares a comprender con más exactitud la naturaleza de los efectos secundarios relacionados con la inmunoterapia y su manejo. La información médica descrita en este documento se basa en las directrices de práctica clínica de la European Society for Medical Oncology (ESMO) para el manejo de las toxicidades derivadas de la inmunoterapia. Le recomendamos que consulte con su médico acerca de los tipos de inmunoterapia disponibles en su país para su tipo y estadio de cáncer.

Esta guía ha sido redactada por Kstorfin Medical Communications Ltd, en nombre de la ESMO.

© Copyright 2017 European Society for Medical Oncology. All rights reserved worldwide.

European Society for Medical Oncology (ESMO)

Via L. Taddei 4

6962 Viganello-Lugano

Suiza

Tel: +41 (0)91 973 19 99

Fax: +41 (0)91 973 19 02

E-mail: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org)



**Podemos ayudarle a comprender los efectos secundarios relacionados con la inmunoterapia y su manejo.**

Esta guía ha sido elaborada para ayudarle a usted, a sus amigos y a sus familiares a comprender con más exactitud la naturaleza de los efectos secundarios relacionados con la inmunoterapia y su manejo. La información médica descrita en esta guía para pacientes se basa en las Directrices de Práctica Clínica de la ESMO para el manejo de las toxicidades derivadas de la inmunoterapia.

Para más información, visite la página [www.esmo.org](http://www.esmo.org)

