

Toxicidad por inmunoterapia en cáncer: una visión oncológica para el internista

Immunotherapy toxicity in cancer: an oncology view for the internist

Ahmad Talat Ahmad-Kanan¹, Carolina López Ordoñez^{1,2},
Sonia Dayana Riveros-Bermúdez¹ David Corredor- Rengifo¹

¹ Grupo Interinstitucional de Medicina Interna -GIMII, Especialización en Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Libre, Cali, Colombia.

² Hematoncólogos S.A, Cali, Colombia.

Correspondencia: Ahmed Talat, departamento de Medicina Interna. Universidad Libre. Cali, Colombia. Dirección postal: 760035. Teléfono: (+57)3023071189. e-mail: ahmedkanan3@gmail.com

Palabras clave: Efectos adversos, toxicidad, quimioterapia, inmunoterapia, cáncer, antígeno 4 de Linfocitos-T citotóxicos, anticuerpos anti-PD1, anticuerpos anti-PDL1, colitis, hepatotoxicidad, hepatitis, tiroiditis, meningitis
Keywords: Adverse events, immune checkpoint inhibitor, PD-1 inhibitor, PD-L1 inhibitor, programmed cell death 1 inhibitor, cancer immunotherapy, CTLA-4, anti-CTLA4, pneumonitis, hypophysitis, endocrinopathy, cardiotoxicity, encephalitis, polyneuropathy, neuropathy, neurological. Ipilimumab, nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Infliximab

Citación: Ahmad-Kanan AT, López OC, Riveros-Bermudez SD, Corredor-Rengifo D. Toxicidad por inmunoterapia en cáncer: una visión oncológica para el internista. *ijepH*. 2022; 5(2): e-9900. Doi: 10.18041/2665-427X/ijepH.2.9900.

Conflicto de interés
ninguno.

Resumen

La inmunoterapia es considerada uno de los avances más recientes en el tratamiento del cáncer. Gracias a los avances tecnológicos desarrollados en las últimas tres décadas en inmunología y oncología, hemos visto un prometedor auge en el tratamiento de diferentes patologías oncológicas mediante el uso del sistema inmunológico del paciente, especialmente con el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra varios puntos de control del sistema inmunitario (Immune Checkpoint Blockade). Se hará una breve revisión del mecanismo fisiopatológico de las irEA más frecuentes reportadas en la literatura, así como su incidencia y prevalencia según los diferentes fármacos de inmunoterapia disponibles para el tratamiento de las diferentes neoplasias sólidas y hematológicas

Abstract

Immunotherapy is considered one of the most recent advances in cancer treatment. Thanks to the technological advances developed in the last three decades in immunology and oncology, we have seen a promising uprising on the treatment of different oncological pathologies through the use of the patient's immune system, especially with the development of antibodies directed against various checkpoints of the immune system (Immune Checkpoint Blockade). A brief review of the pathophysiological mechanism of the most frequent irEAs reported in the literature will be done, as well as their incidence and prevalence according to the different immunotherapy drugs available for treating of different solid and hematologic neoplasms.



ISSN: 2665-427X



Introducción

La inmunoterapia es considerada uno de los avances más recientes en el tratamiento contra el cáncer. Sin embargo, desde el año 1891 el Dr. Bradley Coley iniciaba los primeros avances en esta área, tratando de utilizar la respuesta inmune en el tratamiento del osteosarcoma (1). Posteriormente, y gracias a los avances tecnológicos desarrollados en las últimas tres décadas en inmunología y oncología, hemos visto el auge promisorio en el tratamiento de diferentes patologías oncológicas mediante la utilización del sistema inmunológico del paciente como parte del tratamiento, en especial con el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra varios puntos de control del sistema inmune (Immune Checkpoint Blockade) logrando aumentar la capacidad antitumoral celular del paciente mediante el bloqueo de puntos de control inhibitorios de células T, como el antígeno 4 de Linfocitos-T citotóxicos (CTLA-4), muerte celular programada 1 (PD-1) o su ligando (PD-L1) (2).

Históricamente los tratamientos citorreductores con medicamentos antineoplásicos se han asociado a diferentes efectos adversos y toxicidad de diferentes grados, con compromiso de diferentes sistemas u órganos, en especial gastrointestinal, cutáneo y medular/hematológico. Esto se debe principalmente a su poca especificidad contra las células tumorales y los mecanismos de acción durante las diferentes etapas del ciclo celular, tanto de las células neoplásicas como no neoplásica, así como la toxicidad directa en grupos celulares como es el caso de la mucosa gastrointestinal y células tubulares renales.

Con el advenimiento de las estrategias de inmunoterapia y su uso más frecuente en el tratamiento de tumores de diferentes estirpes se ha visto un cambio de las manifestaciones adversas y de la toxicidad, en su mayoría mediadas inmunológicamente (eventos adversos inmuno-mediados o irAE). Aunque su fisiopatología no ha sido adecuadamente descrita, se ha propuesto que el aumento de la actividad inmunológica durante el tratamiento con estos anticuerpos específicos y el aumento de la respuesta inflamatoria serían la responsable de estas complicaciones (2,3).

En la última década hemos evidenciado el aumento del uso de inmunoterapias en diferentes neoplasias sólidas y hematológicas, desde una de sus primeras indicaciones como fue el tratamiento del melanoma, extendiéndose actualmente a paciente con carcinoma de seno, cervix y ovario, con un aumento proporcional en la incidencia de las complicaciones relacionadas con el tratamiento. Por tal motivo, se hace necesario para el médico internista en su práctica diaria el reconocimiento de dichas complicaciones, que pueden ir desde el compromiso cutáneo, hasta eventos adversos inmuno-mediados más severos como hipofisitis, cerebritis o hepatitis.

A continuación, se realizará un breve revisión del mecanismo fisiopatológico de los irEAs más frecuentes reportados en la literatura, así como su incidencia y prevalencia según los diferentes medicamentos de inmunoterapia disponibles para el tratamiento de diferentes neoplasias sólidas.

Mecanismos de resistencia tumoral mediados por CTLA-4, PD-1, PD-L1 y papel de la inmunoterapia

Como se había mencionado anteriormente, la inmunoterapia se basa en modular la respuesta del sistema inmune del huésped para favorecer la eliminación de las células tumorales en un proceso llamado la vigilancia inmunológica, en la cual están involucrados diferentes mecanismos: células, moléculas de señalización y diferentes tejidos del sistema inmune (3).

Durante este proceso, múltiples puntos de control inmunes van a asegurar un equilibrio entre las propiedades de defensa del paciente y el desarrollo de autoinmunidad. Se sabe que las células tumorales cuentan con diferentes estrategias para evadir estos procesos de defensa, logrando escapar del control del sistema inmunitario del huésped para continuar su replicación y diseminación. La vigilancia inmunológica inicial depende de las células presentadoras de antígenos (APC), las cuales reconocen diferentes antígenos, incluyendo los tumorales, para posteriormente realizar su presentación mediante el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) a los linfocitos T en la zona más periférica de los ganglios linfáticos. La activación de estos linfocitos-T estimulada por el complejo APC y MHC es regulada a la baja por la proteína de membrana CTLA-4, con disminución de la síntesis de IL-2 necesaria para su activación. Este efecto negativo en la activación de los linfocitos-T citotóxicos puede ser evitada mediante el bloqueo de esta proteína por los inhibidores del CTLA-4, como el Ipilimumab (3,5,6).

El PD-1 es un receptor transmembrana asociada a la vía de la apoptosis célula, descrito desde el año 1992 por Honjo et al., demostrando su papel en la inhibición de la activación de linfocitos-T. La expresión de PD-1 en células T no activadas es nula, pero es inducible una vez son activados por diferentes estímulos. Esta proteína no es única de los linfocitos-T de memoria, también se encuentran en diferentes células como Linfocitos-B, monocitos, células dendríticas (DCs) y células natural killer (NK). Cuenta con dos ligandos, el PD-L1 o B7-H1 o CD274 que es expresado en varios tipos celulares incluyendo APC, células epiteliales y linfocitos-T y B. El segundo ligando, el PD-L2, también conocido con B7-DC o CD273, a diferencia de PD-L1 solo es expresado en APC y potencialmente inducible en macrófagos y DC (4,7).

La interacción de PD-1 con sus ligandos tiene un efecto inhibitorio en la activación de los linfocitos-T mediado por la interleuquina-10 (IL-10). En condiciones normales, la inhibición de la activación de linfocitos-T está destinada a la protección contra el daño tisular inmuno-mediado durante procesos inflamatorios, en los cuales hay una regulación al alta de estos ligandos, en especial de PD-L1, proceso conocido como tolerancia inmune de linfocitos-T periféricos (4,7).

Múltiples citoquinas pueden inducir o mantener la expresión de PD-L1, de las cuales destaca el IFN γ como el más potente inductor. Se ha propuesto que en el microambiente tumoral existe un aumento de la síntesis de citoquinas, llevando a la sobreexpresión de estos ligandos e inhibiendo la actividad de los linfocitos-T. Adicional a la disfunción de linfocitos citotóxicos, se ha demostrado que la interacción de PD-L1/PD-1 promueve la apoptosis y neutralización, y la síntesis IL-10 en

este microambiente, a la resistencia tumoral contra linfocitos-T citotóxicos (4,5,6,7).

Mecanismos fisiopatológicos propuestos de los eventos adversos inmuno-mediados

Como se había mencionado anteriormente, la fisiopatología de las complicaciones relacionadas con la inmunoterapia no está bien esclarecidos, pero al parecer están relacionado con la disregulación de la homeostasia inmunológica (2). Los eventos adversos inmuno-mediados son el resultado de la pérdida de la tolerancia inmune del paciente, secundaria a la activación del sistema inmunológico en respuesta, tanto a los antígenos tumorales, como antígenos presentes en tejidos sanos. Una vez bloqueados los mecanismos de control para la activación de linfocitos-T, dependiente tanto de CTLA-4 como de PD-1, se pierde el estado de inmunotolerancia favoreciendo reacciones inflamatorias o autoinmune en diferentes tejidos del paciente (Tabla 1).

Tabla 1. Reacciones inflamatorias o autoinmunes en diferentes tejidos

Ocular	Sistema nervioso central
<ul style="list-style-type: none"> • Uveítis • Síndrome de Sjögren • Conjuntivitis, blefaritis • Escleritis 	<ul style="list-style-type: none"> • Encefalitis • Polineuropatía • GBS • Neuropatías subagudas inflamatorias
<ul style="list-style-type: none"> • Retinitis • Cardiacas 	
Pulmonar	Cardiacas
<ul style="list-style-type: none"> • Neumonitis • Pleuritis • Granulomatosis pulmonar sarcoidosis-like 	<ul style="list-style-type: none"> • Miocarditis • Pericarditis
Gastrointestinal	Endocrinas
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis • Pancreatitis • Colitis • Enteritis • Gastritis 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiroiditis • Adrenalitis • Hipofisitis • Diabetes autoinmune
Renal	Osteomuscular
<ul style="list-style-type: none"> • Nefritis intersticial • Glomerulonefritis 	<ul style="list-style-type: none"> • Artralgias • Artritis • Miositis • Dermatomiositis
cutáneas	Hematológicas
<ul style="list-style-type: none"> • Rash • Prurito • Vitiligo • DRESS • Psoriasis • Síndrome de Stevens-Johnson 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Neutropenia • Trombocitopenia • Microangiopatía trombótica • Hemofilia adquirida • Vasculitis.

El tipo de reacción adversa va a depender del tipo de bloqueo que se realice, teniendo en cuenta la participación de las diferentes dianas terapéuticas en la respuesta inmune normal del huésped. La activación de CTLA-4 atenúa de la activación de linfocitos-T en etapas tempranas de la respuesta inmune, a diferencia de la activación de PD-1 la cual inhibe la activación de estas células en etapas más tardías en los tejidos periféricos y es más específica del microambiente tumoral. Esto explicaría la diferencia en las manifestaciones adversas relacionadas con los diferentes anticuerpos inhibitorios durante el curso del tratamiento. Por ejemplo, en ratones sin gen codificador para CTLA-4 la principal causa de muerte es secundaria a linfoproliferación, mientras que la ausencia de genes que codifican para PD-1 se comportan como enfermedades de predominio autoinmune (ej. artritis, cardiomiopatías) (2,8,9). La incidencia de estas complicaciones varía de acuerdo con los diferentes anticuerpos monoclonales usados y, a pesar de que se pueden observar con más frecuencia en las primeras doce semanas de iniciado el tratamiento, pueden ocurrir en cualquier momento durante su uso. Se han identificado patrones temporales característicos de algunos eventos adversos inmuno-mediados, incluso se han reportado semanas a meses posterior a la finalización del tratamiento (3,4,5,6).

Incidencia de los eventos adversos inmuno-mediados.

Anticuerpos anti-CTLA-4

El Ipilimumab fue uno de los primeros anticuerpos monoclonales en ser aprobado como parte de la estrategia de inmunoterapia para los pacientes con melanoma metastásico, el cual demostró un beneficio importante en la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, se han descrito irAEs hasta en el 60% de los pacientes tratados con este anticuerpo, de los cuales hasta un 30% fueron consideradas reacciones grado 3 a 4 según los criterios del National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Los irAEs más frecuentes de cualquier grado reportados en el EORTC 18071 fueron diarrea (41.2%), endocrinopatías (37.8%), rash cutáneo (34.2%) y hepatotoxicidad (24.4%) en esquema de 10mg/kg cada tres semanas. Con dosis menores (3mg/kg cada tres semanas), Hodi et al. encontraron una disminución aproximadamente de un 50% en la incidencia de irAEs, por lo que actualmente se considera que la toxicidad por Ipilimumab es dosis dependiente. La mortalidad relacionada con irAE reportada oscila entre el 1.1-1.4% (11,12).

La mayoría de irAE severos (CTCAE grado ≥ 3) ocurrieron entre las semanas 8 y 12 de inicio del tratamiento. Otras irAE menos frecuentes incluyeron prurito, hipofisitis y tiroiditis en un 3 a 20% de los pacientes (11,12).

Como se había anotado previamente, se pudo observar características temporales de aparición de las diferentes complicaciones. Por ejemplo, la hepatotoxicidad normalmente tiene una aparición más rápida cuando se compara con la toxicidad endocrina, esto es entre 4 a 9 semanas versus 10 semanas, respectivamente (Figura 1) (11,12).

Entre las irAE menos frecuentes, <2% de los pacientes, podemos observar uveítis, pancreatitis, nefritis, Miastenia Gravis e incluso

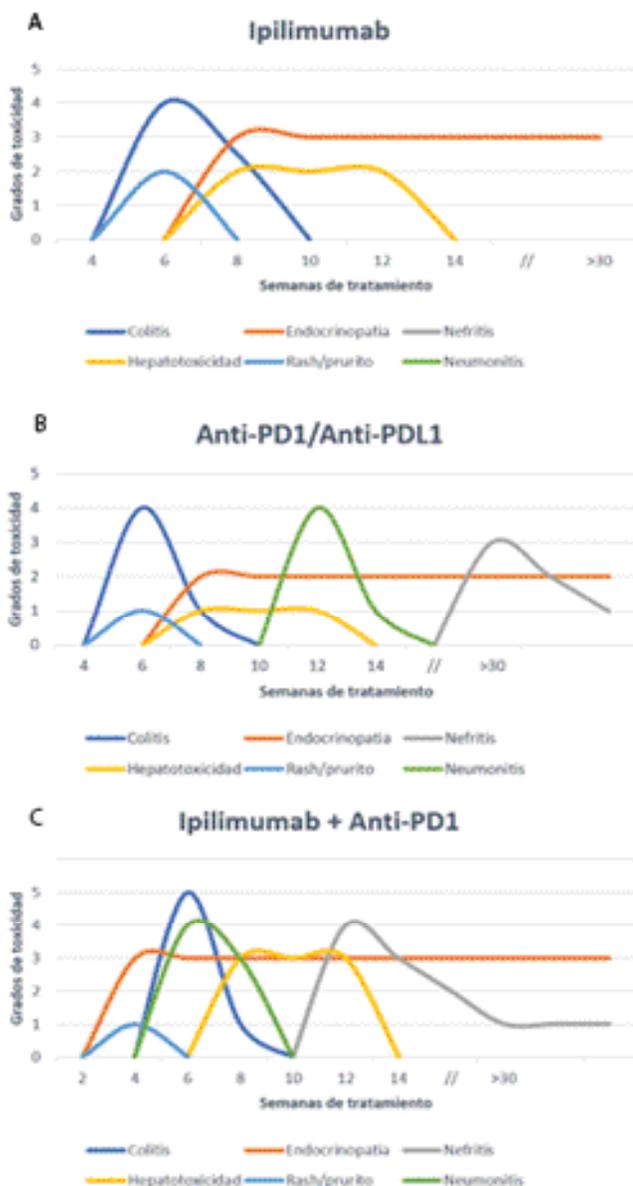


Figura 1. Cinética de las irAEs. La aparición de los eventos adversos relacionados con inmunoterapia va a depender del medicamento usado. La colitis y las manifestaciones cutáneas (rash/prurito) por lo general aparecen en las primeras cuatro semanas en los diferentes grupos de medicamentos. Algunas otras manifestaciones están relacionadas con medicamentos puntuales, como la neumonitis o la nefritis. A) Ipilimumab; B) Anti-PD1, anti-PDL1; C) Ipilimumab y Anti-PD1. Adaptado de: Martins et al (10).

síndrome de Guillain-Barré. Las manifestaciones neurológicas de cualquier grado reportadas en la literatura son del 3.8% y, las severas, las cuales incluyen cefalea, encefalopatía y meningitis, ocurrieron en <1%, con una mediana de aparición de 6 semanas desde el inicio del tratamiento (13).

Anticuerpos anti-PD-1

El espectro de irAE difiere de los observados con los anticuerpos anti-CTLA-4. Entre estos anticuerpos monoclonales se encuentran el Nivolumab y Pembrolizumab, ambos con indicación para el

manejo de melanoma, carcinoma de pulmón de célula no pequeña (NSCLC), carcinomas de cabeza y cuello, y algunas neoplasias hematológicas como Linfoma Hodgkin variedad clásica (7,8,10).

La incidencia reportada de irAE de cualquier grado con el uso de anticuerpos anti-PD-1 es del 10-12% y de reacciones consideradas severas entre el 5-10%. El compromiso de órganos y el tiempo de aparición de las irAEs difiere en comparación con el uso de anti-CTLA-4 (7-10,14).

Anticuerpos anti-PD-L1

Se ha propuesto por múltiples autorías que la toxicidad mediada por este grupo de anticuerpos monoclonales es menor que con el uso de anti-PD1. Sin embargo, la incidencia de neumonitis y la severidad de la toxicidad pulmonar reportada en dos metaanálisis es superior con el uso de anti-PD1 versus anti-PD-L1 (4.9% versus 1.9%). Esta mayor incidencia parece estar relacionada con el uso de Pembrolizumab cuando se compara con Nivolumab, con el mejor perfil de seguridad de los inhibidores de PD-L1 reportado con Atezolizumab (15).

Otras de las complicaciones reportadas son las reacciones relacionadas con la infusión (IRRs), predominantemente reacciones grado 1-3 en severidad vistas hasta en un cuarto de los pacientes tratados que predominan durante la infusión o en las primeras horas de su administración (15). En la Tabla 2 se resume la tasa de los irAEs más frecuentes con el uso de diferentes estrategias de inhibición del punto de control inmunológico.

Tipos de irAE

Cutáneos

Afecta a >50% de los pacientes en tratamiento con ICIs, siendo el evento adverso más frecuente. El rash cutáneo, el prurito y el vitíligo son de las manifestaciones de toxicidad cutánea más reportadas, en especial con el uso de anti-CTLA4. A pesar de ser complicaciones que impactan en la calidad de vida de los pacientes, se ha observado que la aparición de estas manifestaciones cutáneas, en especial de vitíligo y dermatitis espongiforme y liquenoide, están asociadas a una mejor tasa de respuesta en pacientes tratados para melanoma y otros tipos de neoplasias (16,17).

Entre las manifestaciones cutáneas más frecuentes predomina el rash maculopapular que afecta, por lo general, <30% de la superficie corporal, con resolución completa entre 1 a 2 meses una vez instaurado un tratamiento. La toxicidad cutánea más severa (grados 3-4) y con mayor extensión cutánea, pueden observarse en forma de lesiones ulcerativas, exfoliativa o bulosas y son más comunes en terapias combinadas de ICIs.

Otras manifestaciones menos frecuentes son: dermatomiositis inducida por ICIs, eosinofilia y Granulomatosis inducida por medicamentos, reacciones lupus-Like (18).

Tracto digestivo

Como se muestra en la Tabla 2, las complicaciones más frecuentes a nivel del tracto gastrointestinal es la colitis, que puede ocurrir

Tabla 2. Tasa reportada de irAEs con el uso de diferentes estrategias de inhibición del control inmune. Adaptado de (15)

irAEs	Anti-CTLA-4 (Ipilimumab)		Anti-PD-1 (Nivolumab)		Anti-CTLA4+Anti-PD1 (Ipilimumab + Nivolumab)	
	Cual grado, %	Grado ≥ 3, %	Cual grado, %	Grado ≥ 3, %	Cual grado, %	Grado ≥ 3, %
Todos los irAE	86	27	82	16	96	55
Rash	33	2	26	1	40	5
Colitis/diarrea	33	6	20	2	44	8
Hepatitis	4	2	4	1	18	8
Hipotiroidismo	4	0	9	0	15	1
Discontinuación por irAEs	15	13	8	5	36	30

hasta en un 20% de los pacientes tratados con anti-CTLA4 (Ipilimumab). Las ulceraciones y el edema de la mucosa colónica pueden observarse en un patrón no segmentario, comprometiendo en ocasiones la totalidad de la mucosa. A nivel histológico, se puede observar un infiltrado celular mixto dado por linfocitos y neutrófilos, con presencia de células plasmáticas y eosinófilos en menor cantidad, y asociado a abscesos crípticos y necrosis de las células epiteliales (10-12,19).

La presencia histológica de inflamación activa con distorsión marcada de la mucosa, abscesos crípticos e infiltrado plasmocítico se han asociado a un mayor riesgo de recurrencia, así como la presencia de ulceraciones >1 cm de diámetro y con >2 mm de profundidad, hallazgos que apoyan el uso de medicamentos biológicos como parte del tratamiento de estos irAEs, como el Infliximab el cual ha demostrado, en análisis retrospectivos y en terapia adjunta con esteroides, una disminución significativa del tiempo de los síntomas, así como la reducción de los requerimientos de esteroides en colitis severa inducida por ICIs (20,21).

La colitis inducida por anti-PD1 parece diferir en los mecanismos fisiopatológicos, con formas más severas de la toxicidad, pero menos frecuente que las asociadas al uso de anti-CTLA4 (Ipilimumab) (22,23).

Pulmonar

Las manifestaciones de toxicidad pulmonar son más frecuentes con el uso de anti-PD1 cuando se compara con anti-CTLA4 y oscilan entre el 1-5% versus <1%, respectivamente. En estudios retrospectivos en pacientes en tratamiento con anti-PD1/anti-PDL1, el 27% de los pacientes (N: 43) tuvieron toxicidad grado 3-4 y un 12% murieron como causa directa de complicaciones pulmonares (grado 5) (24,25,26).

El uso de esteroides, ciclofosfamida e Infliximab ha demostrado cierto beneficio en el control de los síntomas y en evitar la progresión de las complicaciones pulmonares. Sin embargo, hasta el momento no se cuenta con una terapia óptima para el manejo de esta complicación (26).

Existen varios patrones radiográficos reportados, como: neumonía criptogénica organizada (COP - la más frecuente), neumonías por hipersensibilidad, neumonía intersticial aguda,

reacciones sarcoidosis-like y síndrome de distrés respiratorio. De estas, la COP se ha propuesto como un predictor de la necesidad de inmunosupresión temprana en el curso del tratamiento de NSCLC (26).

En los pocos reportes que existen acerca del patrón histopatológico de la neumonitis asociada a ICIs, se han documentado, con el uso de Nivolumab: daño alveolar difuso, infiltrado intersticial por linfocitos-T CD8+, lesiones granulomatosos sarcoidosis-like (25-27).

Hipofisitis

Complicación más frecuente con el uso de anti-CTLA4 que con anti-PD1, con una incidencia entre el 12-13% con el uso de Ipilimumab (28). El desarrollo de síntomas que puedan relacionarse con la inflamación de la glándula pituitaria, como fatiga, debilidad, cefalea, alteraciones visuales, náuseas e hipotensión arterial en paciente tratados con ICIs, debe hacer sospechar tempranamente al médico tratante de esta condición para la valoración imagenológica temprana mediante resonancia magnética nuclear (MRI) buscando descartar lesiones metastásicas pituitarias, así como el tamaño y efecto masa con compresión del quiasma óptico. La hipofisitis y el tamaño de la glándula resuelve usualmente entre la sexta y octava semana en la mayoría de los pacientes. La insuficiencia adrenal central puede persistir a pesar de la normalización del proceso inflamatorio y tamaño glandular, con una recuperación del eje pituitaria-tiroidea en el 30-50% de los pacientes, y la recuperación del eje gonadal en el 50% de los hombres con esta irAEs (28-32).

Tiroideo

Es el irAE más frecuente con anti-PD1/anti-PDL1, siendo la única complicación endocrinológica reportada para este grupo de medicamentos hasta la fecha, con una incidencia reportada de hasta el 20%, típicamente en las primeras 6 semanas posterior al inicio del tratamiento. Por lo general se trata de una complicación asintomática como tirotoxicosis leve o hipotiroidismo primario por destrucción inmunomediada de la glándula (tiroiditis). Durante el tratamiento con Pembrolizumab, los pacientes que desarrollaron hipertiroidismo desarrollaron hipotiroidismo durante 1 a 3 meses posterior al diagnóstico de la disfunción tiroidea. El manejo no difiere de las estrategias generales para hipertiroidismo o hipotiroidismo, requiriendo beta bloqueadores o suplencia tiroidea con Levotiroxina en caso de hipotiroidismo (33).

Cardiaco

A pesar de ser poco frecuente, la miocarditis inducida por ICIs puede ser fatal. Con una incidencia reportada entre 0.09% (Bristol Myers - Nivolumab, Ipilimumab) y mortalidad del 46% (67% en combinación versus 36% en monoterapia de anti-PD1/anti-PDL1). Dolor torácico, disnea de instauración aguda y colapso circulatorio han sido reportados como presentación clínica inicial, síntomas inespecíficos y heterogéneos que obligan al médico a tener un bajo umbral de sospecha. Esta complicación se ha reportado en su mayoría en los primeros cuatro ciclos de tratamiento (81%), con una mediana de 34 días desde el inicio del tratamiento. El principal mecanismo fisiopatológico propuesto es la pérdida de la tolerancia inmunológica mediada por los ICIs, con infiltrado de linfocitos-T CD8+, CD4+ y células B. Cualquier signo de insuficiencia cardíaca o disconfort torácico en pacientes en inmunoterapia, debe hacer alertar al médico de una posible irAEs cardíaca (34-39).

Neurológicos

Las irAEs neurológicas pueden comprometer tanto el sistema nervioso periférico como central, con una incidencia reportada en 2.9% con el uso de anticuerpos anti-PD-1 y acompañada de otras irAEs hasta en un 50% de los pacientes (colitis, hepatitis, tiroiditis). Estas complicaciones neurológicas y neuromusculares incluyen miopatías, disfunción en la unión neuromuscular, neuropatías periféricas, neuropatías de fibras largas y no largas, ataxia cerebelar y cefalea (40).

La encefalitis y meningitis aséptica puede manifestarse como convulsiones, confusión, ataxia o amnesia y debe ser investigada de forma oportuna en búsqueda de otras etiologías que puedan manifestarse con esta sintomatología, como infecciones, alteraciones metabólicas, síndrome paraneoplásico o metástasis cerebrales. El estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) puede aportar algunos datos que nos sugieran la presencia de una encefalitis autoinmune como la presencia de linfocitosis policlonal con una concentración de proteínas elevada a pesar de no observarse hallazgos patológicos en neuroimágenes (MRI). El engrosamiento Paquimeníngeo o la captación difusa meníngea del medio de contraste debe hacernos sospechar una meningitis aséptica o meningoencefalitis en el contexto clínico adecuado (41,42,43).

Otras de las manifestaciones neuromusculares es la Miastenia Gravis y la miositis necrotizante las cuales han sido reportadas en pacientes en tratamiento con Pembrolizumab y manifestaciones menos severas como mialgias y debilidad axial con un pico de presentación entre la semana 1 y 4 (44).

Se han reportado casos de GBS y otras neuropatías inflamatorias, con compromiso focal o difuso, agudo o subagudo y con compromiso motor o sensitivo. Estas pueden ser leves o presentarse como poliradiculoneuropatías desmielinizantes severas que asemejan al GBS, con compromiso adicional de nervios craneales II, VI y VII. A diferencia del GBS clásico, el inducido por ICIs se ha observado una buena respuesta con el uso de esteroides sistémicos, con otras terapias clásicas del manejo de las polineuropatías periféricas como plasmáferesis e inmunoglobulinas (44,48).

Hepáticos

La toxicidad hepática parece ser similar con el uso de Ipilimumab y anticuerpos anti-PD1, con una incidencia entre 5 al 10%, aunque parece ser más severa en pacientes recibiendo Ipilimumab. Por lo general la hepatotoxicidad se presenta en forma de hipertransaminasemia, la cual es una indicación de suspensión de ICIs en caso de ser grado 2 o mayor según las guías actuales para el manejo de irAEs (2 a 5 veces el rango superior del laboratorio). Sin embargo, se han reportado casos de falla hepática severa con coagulopatía e hiperbilirrubinemia severas como complicaciones de ICIs graves y potencialmente fatales, siendo una indicación para la realización de biopsia hepática (45,46).

Los hallazgos histopatológicos reportados van desde hepatitis con infiltrado panlobular linfocítico con signos de necrosis focal y colestasis con infiltrado mononuclear portal en pacientes tratados con Ipilimumab (46,47,48).

Conclusión

Con el uso creciente de la inmunoterapia y, en especial, de los ICIs se ha demostrado un impacto positivo en el control de la enfermedad oncológica con un mejor perfil de seguridad cuando se compara con terapias clásicas como la quimioterapia. Sin embargo, la aparición de eventos adversos inmuno-mediados y su manejo sigue siendo un campo poco explorado el cual requiere un manejo especializado y oportuno. La mayoría de estos eventos adversos son reversibles y por lo general no fatales, pero que afectan de forma importante la adherencia al tratamiento, la calidad de vida del paciente y por último el pronóstico oncológico.

Se requieren más estudios para dilucidar los mecanismos fisiopatológicos de estas complicaciones y definir tratamientos específicos dirigidos a su prevención y control.

El médico internista en su labor diaria debe estar familiarizado con la aparición de eventos adversos relacionadas con los tratamientos oncológicos asociados a quimioterapia y en los próximos años con las inmunoterapias ya que hace parte fundamental en la atención de este grupo de pacientes, tanto en la consulta externa, como en los servicios de hospitalización.

Referencias

1. Dobosz P, Dzieciatkowski T. The intriguing history of cancer immunotherapy. *Front Immunol.* 2019; 10: 2965. doi: 10.3389/fimmu.2019.02965
2. Esfahani K, Meti N, Miller WH Jr, Hudson M. Adverse events associated with immune checkpoint inhibitor treatment for cancer. *CMAJ.* 2019; 191(2): E40-E46. Doi: 10.1503/cmaj.180870.
3. Emens LA, Ascierto PA, Darcy PK, Demaria S, Eggermont AMM, Redmond WL, et al. Cancer immunotherapy: Opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape. *Eur J Cancer.* 2017; 81: 116-129. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.035.

4. Akinleye A, Rasool Z. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):92. doi: 10.1186/s13045-019-0779-5.
5. Krummel MF, Allison JP. CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell cycle progression upon activation of resting T cells. *J Exp Med* 1996; 183: 2533-40. doi: 10.1084/jem.183.6.2533
6. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med.* 2002; 8: 793-800. doi: 10.1038/nm730.
7. Boussiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *N Engl J Med* 2016; 375: 1767-78. doi: 10.1056/NEJMra1514296.
8. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity.* 1995; 3: 541-7. doi: 10.1016/1074-7613(95)90125-6.
9. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, Wakeham A, Shahinian A, Lee KP, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctl4. *Science.* 1995; 270: 985-8. doi: 10.1126/science.270.5238.985.
10. Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019; 16: 563-580. doi: 10.1038/s41571-019-0218-0.
11. Eggermont, AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1845-1855. doi: 10.1056/NEJMoa1611299.
12. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DE, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363: 711-723. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
13. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, Roumi A, Barlog C, Doridam J, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature. *Eur J Cancer.* 2017; 73: 1-8. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.001.
14. Lee JB, Kim HR, Ha S-J. Immune Checkpoint Inhibitors in 10 Years: Contribution of Basic Research and Clinical Application in Cancer Immunotherapy. *Immune Netw.* 2022; 22(1): e2. doi: 10.4110/in.2022.22.e2.
15. Esfahani K, Meti N, Miller WH Jr, Hudson M. Adverse events associated with immune checkpoint inhibitor treatment for cancer. *CMAJ.* 2019; 191(2):E40-E46. doi: 10.1503/cmaj.180870.
16. Teulings H-E, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2015; 33(7): 773-81. doi: 10.1200/JCO.2014.57.4756.
17. Min LCK, Li S, Tran DC, Zhu GA, Kim J, Kwong BY, Chang ALS. Characterization of dermatitis after PD-1/PD-L1 inhibitor therapy and association with multiple oncologic outcomes: A retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 79(6): 1047-1052. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.035.
18. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer.* 2016; 60: 12-25. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.010.
19. Dougan M. Checkpoint Blockade Toxicity and Immune Homeostasis in the Gastrointestinal Tract. *Front Immunol.* 2017; 8: 1547. doi: 10.3389/fimmu.2017.01547.
20. Abu-Sbeih H, Ali FS, Luo W, Qiao W, Raju GS, Wang Y. Importance of endoscopic and histological evaluation in the management of immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunother Cancer.* 2018; 6(1): 95. doi: 10.1186/s40425-018-0411-1.
21. Johnson DH, Zobniw CM, Trinh VA, Ma J, Bassett RL, Abdel-Wahab N, et al. Infliximab associated with faster symptom resolution compared with corticosteroids alone for the management of immune-related enterocolitis. *J Immunother Cancer.* 2018; 6(1): 103. doi: 10.1186/s40425-018-0412-0.
22. Kanai, T. et al. Blockade of B7-H1 suppresses the development of chronic intestinal inflammation. *J Immunol.* 2003; 171: 4156-4163. doi: 10.4049/jimmunol.171.8.4156.
23. Reynoso ED, Elpek KG, Francisco L, Bronson R, Bellemare-Pelletier A, Sharpe AH, et al. Intestinal tolerance is converted to autoimmune enteritis upon PD-1 ligand blockade. *J Immunol.* 2009; 182: 2102-2112. doi: 10.4049/jimmunol.0802769.
24. Chuzi S, Tavora F, Cruz M, Costa R, Kwang CY, Carneiro BA, et al. Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *Cancer Manag Res.* 2017; 9: 207-213. doi: 10.2147/CMAR.S136818.
25. 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.* 2016; 2: 1607-1616. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2453.
26. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Lyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 709-717. doi: 10.1200/JCO.2016.68.2005.
27. Koelzer VH, Rothschild SI, Zihler D, Wicki A, Willi B, Willi N, et al. Systemic inflammation in a melanoma patient treated with immune checkpoint inhibitors- an autopsy study. *J Immunother Cancer.* 2016; 4: 13. doi: 10.1186/s40425-016-0117-1.

28. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary*. 2016; 19: 82-92. doi: 10.1007/s11102-015-0671-4
29. Blansfield JA, Beck KE, Tran K, Yang JC, Hughes MS, Kammula US, et al. Cytotoxic T- lymphocyte-associated antigen-4 blockage can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer. *J Immunother*. 2005; 28: 593-598. doi: 10.1097/01.cji.0000178913.41256.06.
30. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013; 98: 1361-1375. doi: 10.1210/jc.2012-4075.
31. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med*. 2014; 6: 230ra245. doi: 10.1126/scitranslmed.3008002.
32. Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, Grosso F, Larman HB, Larman T, et al. Hypophysitis secondary to cytotoxic T- lymphocyte-associated protein 4 blockade: insights into aetiology from an autopsy series. *Am J Pathol*. 2016; 186: 3225-3235. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.08.020.
33. Gonzalez- Rodriguez E, Rodriguez-Abreu D; Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *Oncologist*. 2016; 21: 804-816. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0509.
34. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 1755-1764. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.
35. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1749-1755 (2016). doi: 10.1056/NEJMoa1609214.
36. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun- Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet*. 2018; 391: 933. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6.
37. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, Husain AN, Tajmir-Riahi A, Tawbi H, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016; 4: 50. doi: 10.1186/s40425-016-0152-y.
38. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, Criscuolo G, Triassi M, Bonaduce D, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. 2017; 2: e000247. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000247.
39. Kao JC, Liao B, Markovic SN, Klein CJ, Naddaf E, Staff NP, et al. Neurological complications associated with anti-programmed death 1 (PD-1) antibodies. *JAMA Neurol*. 2017; 74: 1216-1222. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1912.
40. Williams TJ, Benavides DR, Patrice K-A, Dalmau JO, Ribeiro deÁAL, Le DT, et al. Association of autoimmune encephalitis with combined immune checkpoint inhibitor treatment for metastatic cancer. *JAMA Neurol*. 2016; 73: 928-933. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1399.
41. Brown MP, Hissaria P, Hsieh AH, Kneebone C, Vallat W. Autoimmune limbic encephalitis with anticontaktin-associated protein-like 2 antibody secondary to pembrolizumab therapy. *J Neuroimmunol*. 2017; 305: 16-18. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.12.016.
42. Papadopoulos KP, Romero RS, Gonzalez G, Dix JE, Lowy I, Fury M. Anti- Hu-associated autoimmune limbic encephalitis in a patient with PD-1 inhibitor-responsive myxoid chondrosarcoma. *Oncologist*. 2018; 23: 118-120. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0344.
43. Makarios D, Horwood K, Coward JIG. Myasthenia gravis: an emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2017; 82: 128-136. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.041.
44. Wang W, Lie P, Guo M, He J. Risk of hepatotoxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis of published data. *Int J Cancer*. 2017; 141: 1018-1028. doi: 10.1002/ijc.30678.
45. Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, Avigan MI. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: an evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. *Liver Int*. 2018; 38: 976-987. doi: 10.1111/liv.13746.
46. Karamchandani DM, Chetty R. Immune checkpoint inhibitor-induced gastrointestinal and hepatic injury: pathologists' perspective. *J Clin Pathol*. 2018; 71: 665-671. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205143
47. Johncilla M, Misdrabi J, Pratt DS, Agoston AT, Lauwers GY, Srivastava A, et al. Ipilimumab-associated hepatitis: clinicopathologic characterization in a series of 11 cases. *Am J Surg Pathol*. 2015; 39: 1075-1084. doi: 10.1097/PAS.0000000000000453.
48. Butt S, Bhaumik S. Acute demyelinating polyneuropathy caused by nivolumab in a man with metastatic non-small cell lung cancer. *J Gerontol Geriatr Res*. 2016; 5: 302. Doi: 10.4172/2167-7182.1000302.

©Universidad Libre 2022. Licence Creative Commons CCBY-NC-ND-4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

