

III Jornada de Innovación en Cuidados Continuos

MADRID, 4 DE DICIEMBRE 2025



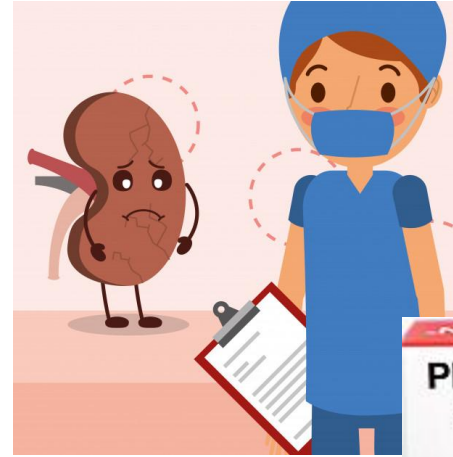
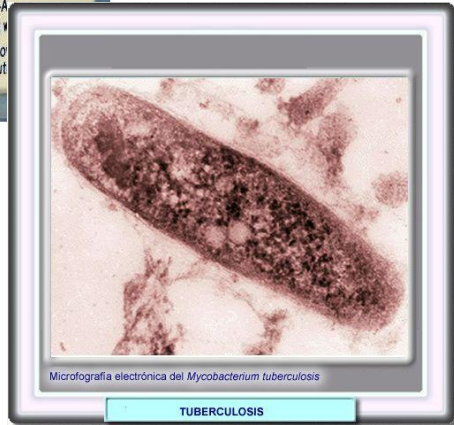
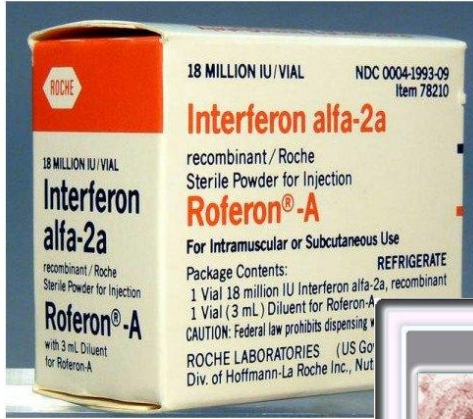
TOXICIDADES EMERGENTES DE LA INMUNOTERAPIA

Natalia Vidal Cassinello
Unidad de tumores Genitourinarios
Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos

Mecanismo de acción



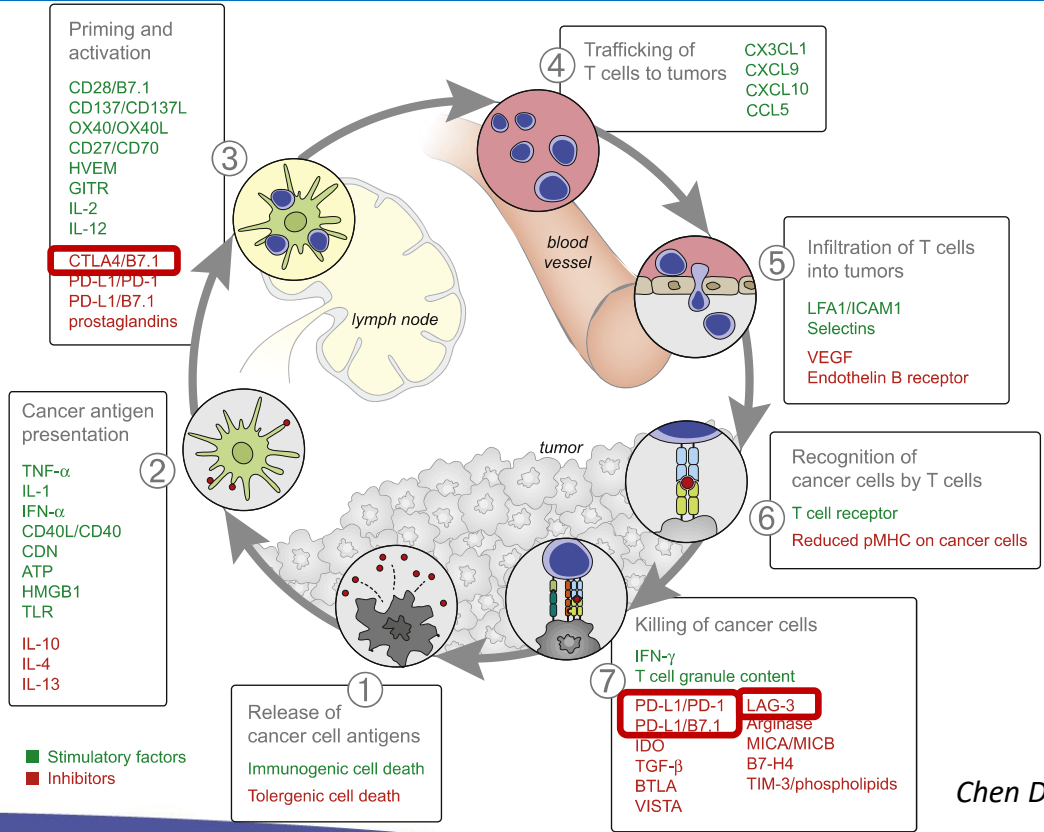
Inmunoterapia clásica



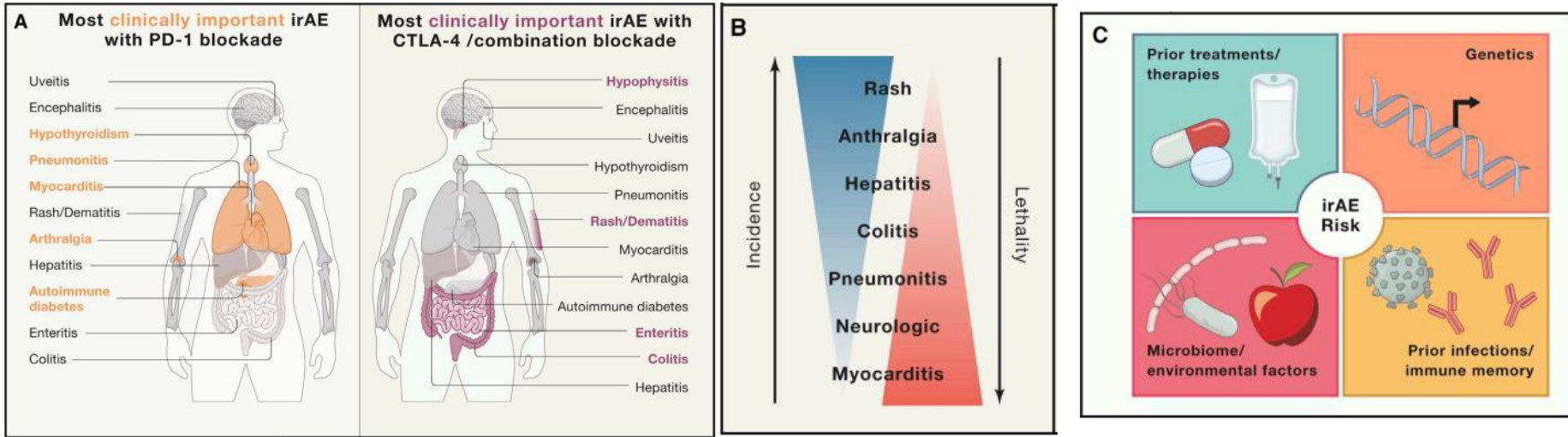
Inmunoterapia moderna



INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL



Toxicidades



Toxicidades

Amplio espectro: toxicidades dérmicas

Anti-CTLA-4: 43% - 45%
Anti-PD(L)1: ~34%
Combination: 60-65%

Bullous Pemphigoid Rash



Lichenoid Dermatitis



Vitiligo



Pruritus



Psoriaform Dermatitis

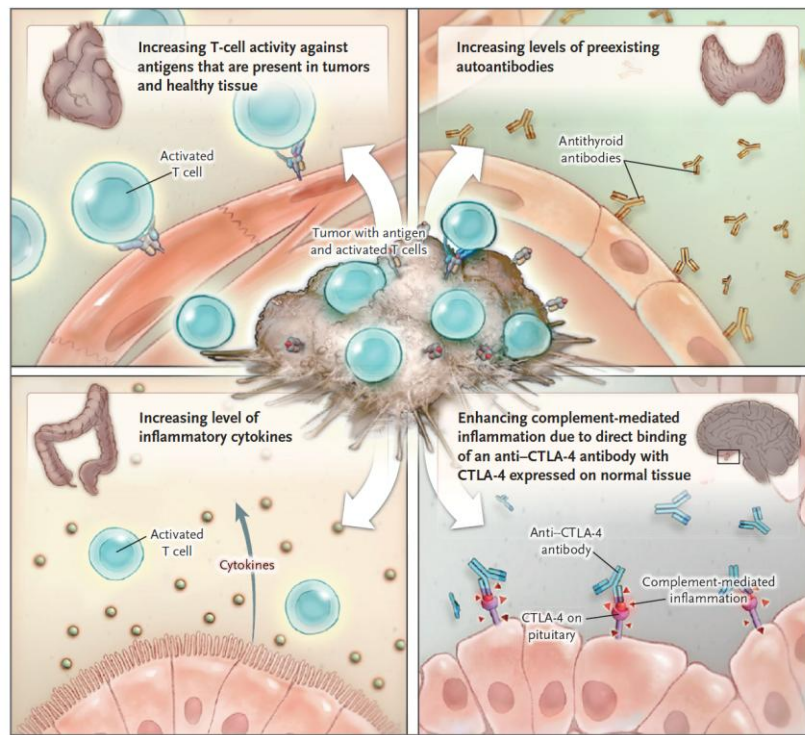


Maculopapular Rash

Toxicidades

Mecanismo

El mecanismo no es totalmente conocido, pero se debe fundamentalmente a una **activación adaptativa. excesiva** de componentes de la **respuesta inmune**

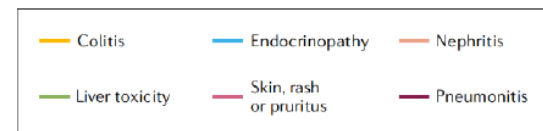
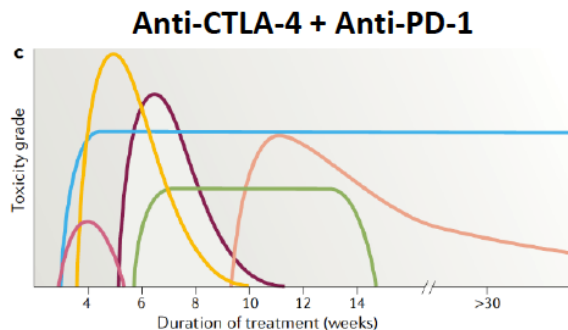
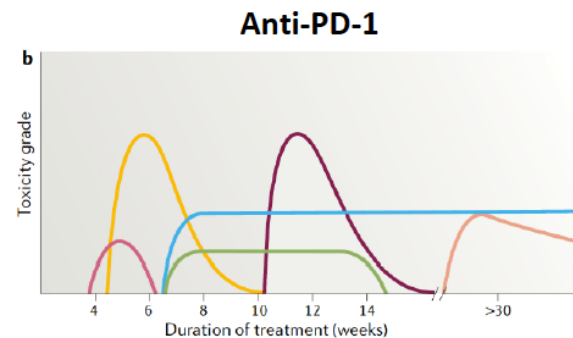
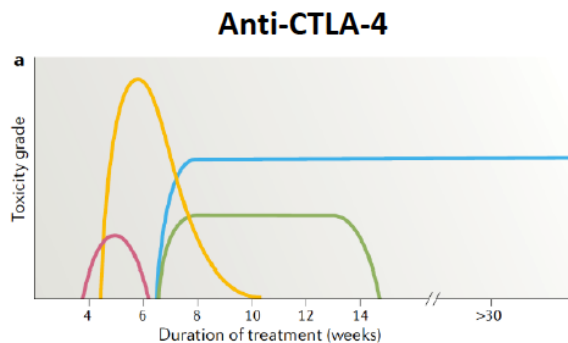


Toxicidades

¿Cuándo ocurren?

NO son muy predecibles, esta gráfica es solo orientativa de lo que ocurre en términos generales.

Quizás lo más consistente es que la **toxicidad cutánea suele ser lo primero** que aparece



Toxicidades

Clasificación



Natural History of irAEs



Patterns of irAEs



Response to irAE Treatment

Recurrent irAEs:

- Occur in the same organ
- Occur at least twice after IO discontinuation

Delayed/late-onset irAEs:

- Occur > 3 months after ICI discontinuation

Chronic irAEs:

- Persist beyond 3 months of ICI discontinuation

Two subtypes:

- 1) **Chronic + active:** Ongoing inflammation, requires ongoing immunosuppression
- 2) **Chronic + inactive:** Absence of ongoing inflammation, not requiring ongoing immunosuppression

Multisystem irAEs:

- Occur concomitantly with another irAE or during treatment for the first irAE
- irAEs occurring in the same or different organ system
- If occurring in the same system, affect different tissues

Steroid-unresponsive irAEs:

- No clinical improvement after a standard timeframe of guideline-based irAE-directed steroid therapy
- Steroid-refractory irAEs derived no clinical benefit from steroids

Steroid-resistant irAEs:

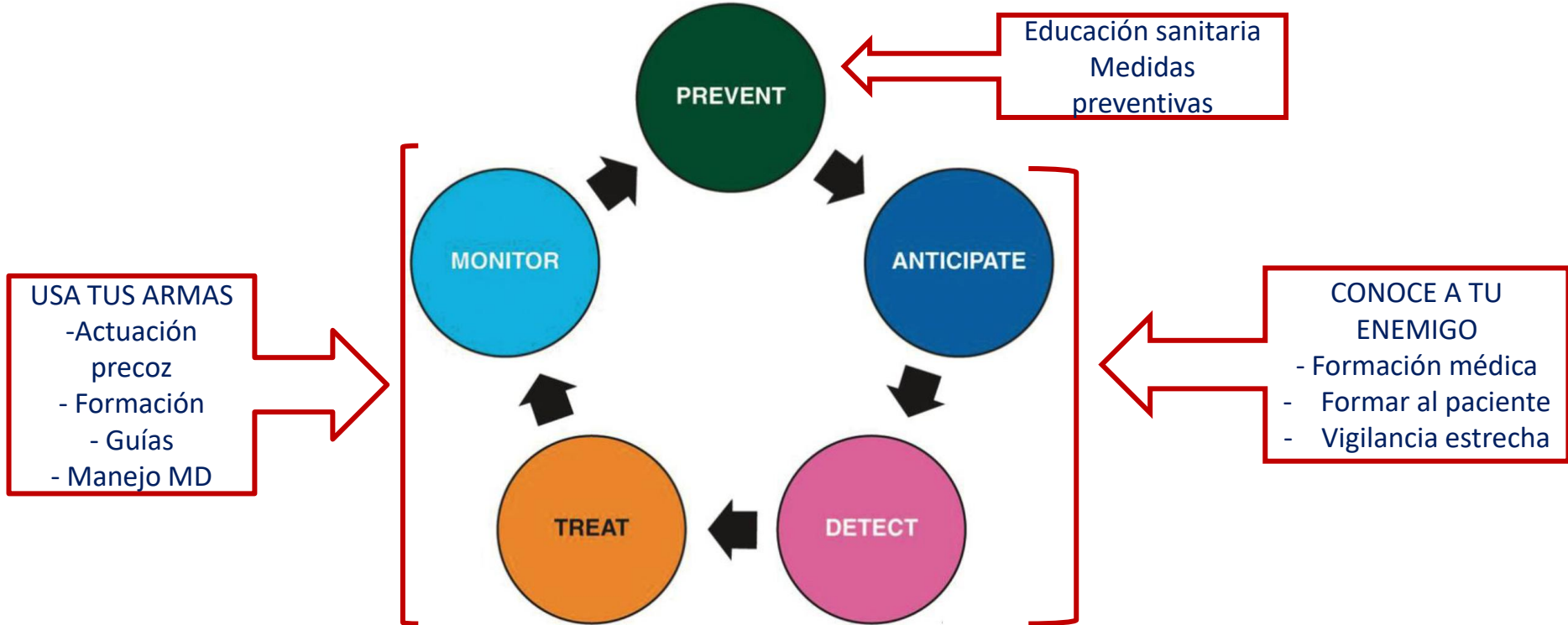
- Derived some clinical benefit without resolution of the event

Steroid-dependent irAEs:

- Some improvement with guideline-based irAE-directed steroid therapy, however a taper is not possible.
- irAEs requiring ongoing steroids for ≥ 12 weeks are "chronically steroid-dependent"

Toxicidades

¿Cuál es el abordaje terapéutico general?



Toxicidades

Gradación de los EA inmunomediados

Grado 1: Leve, prácticamente asintomático, no altera la vida rutinaria

Grado 2: Moderado, altera parcialmente las actividades de la vida rutinaria

Grado 3-4: Grave o muy grave, precisa manejo hospitalario

Grado 5: Muerte tóxica

Toxicidades

¿Cuál es el abordaje terapéutico general?

Grado 1: Vigilancia estrecha. Valorar uso de corticoesteroides a dosis bajas (0.5 mg/kg) o tópicas

Grado 2: Inicio precoz de corticoterapia, generalmente corticoesteroides 1 mg/kg vía oral

Grado 3: Considerar ingreso hospitalario e inicio precoz de corticoesteroides 1-2 mg/kg vía oral o iv

Grado 4: Ingreso e inicio precoz de prednisona 1-2 mg/kg vía oral o iv

→ Inmunosupresores más potentes en caso de refractariedad a corticoterapia (uso hospitalario) o como método de ahorro de corticoides en pacientes con requerimientos prolongados de esteroides.

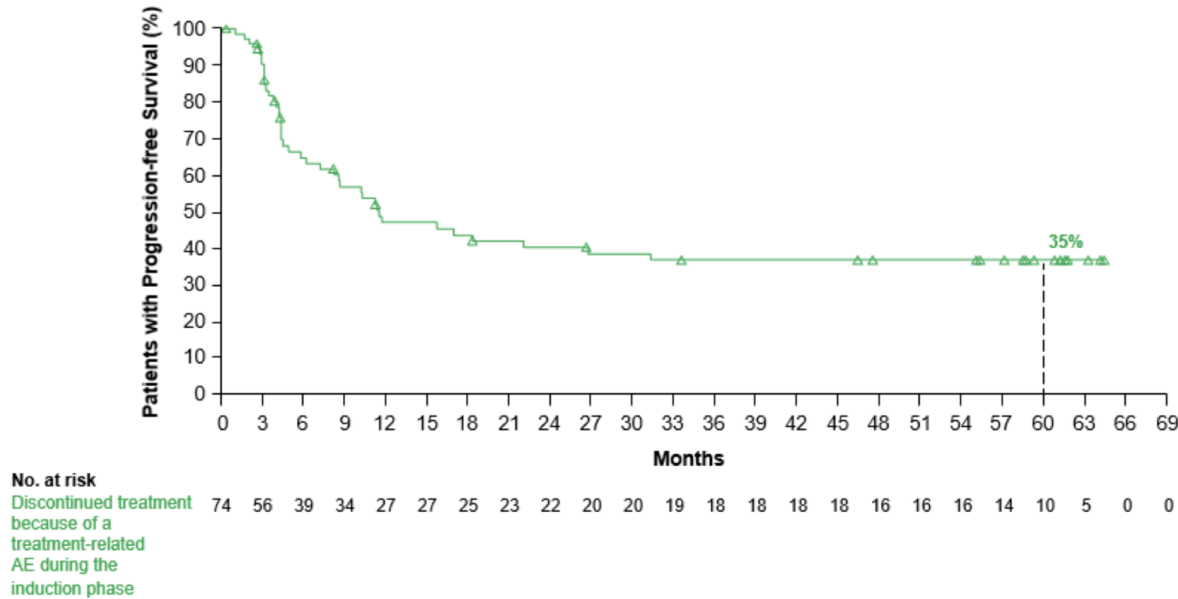
Toxicidades

¿Es seguro re-iniciar la inmunoterapia?

- Tras el re-inicio, los eventos pueden no recurrir, pero recurren en un 30-40% de los pacientes, y con mayor incidencia si se utiliza doble bloqueo inmune.
- La seguridad de re-iniciar el tratamiento depende probablemente del **grado** de evento adverso previo y del tipo de toxicidad.

Toxicidades

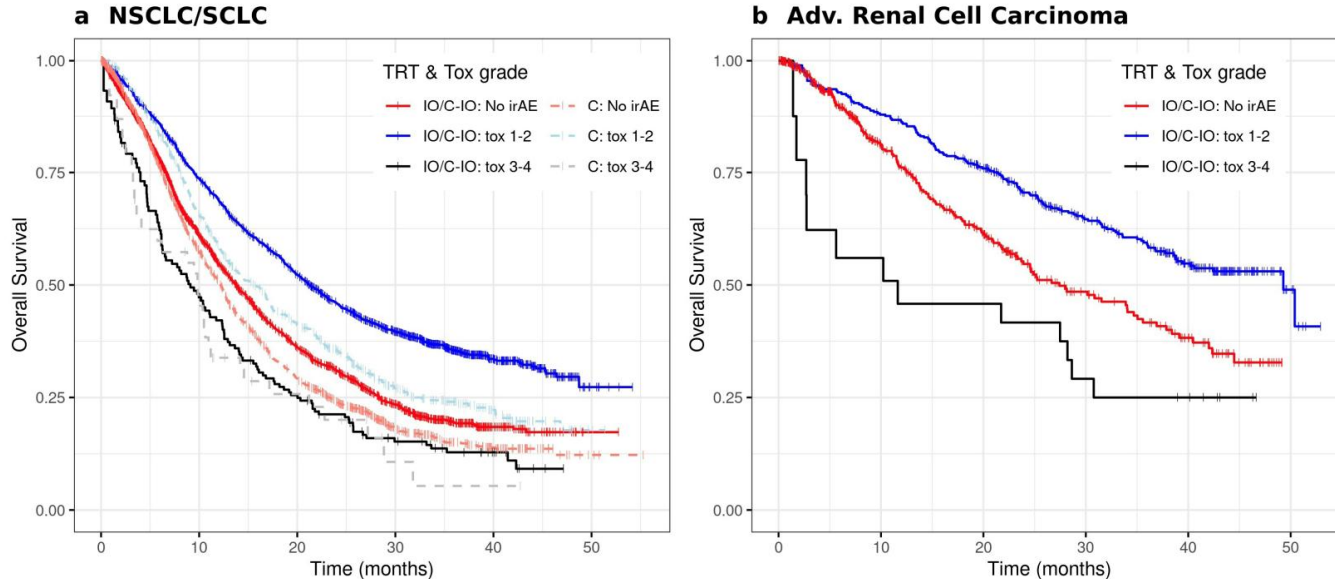
¿Es necesario re-iniciar la inmunoterapia?



Toxicidades

¿Se correlacionan los EAs con la respuesta?

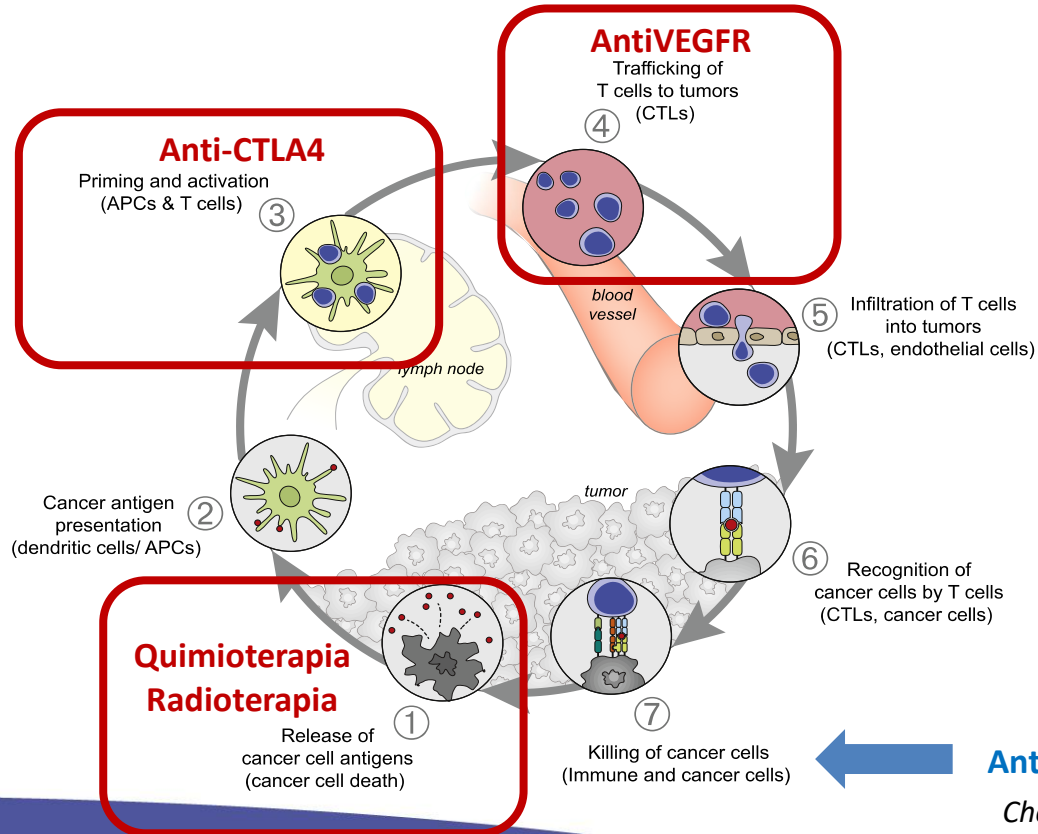
Estudio de datos individuales de 9521 ptes incluídos en ensayos clínicos con Atezolizumab.



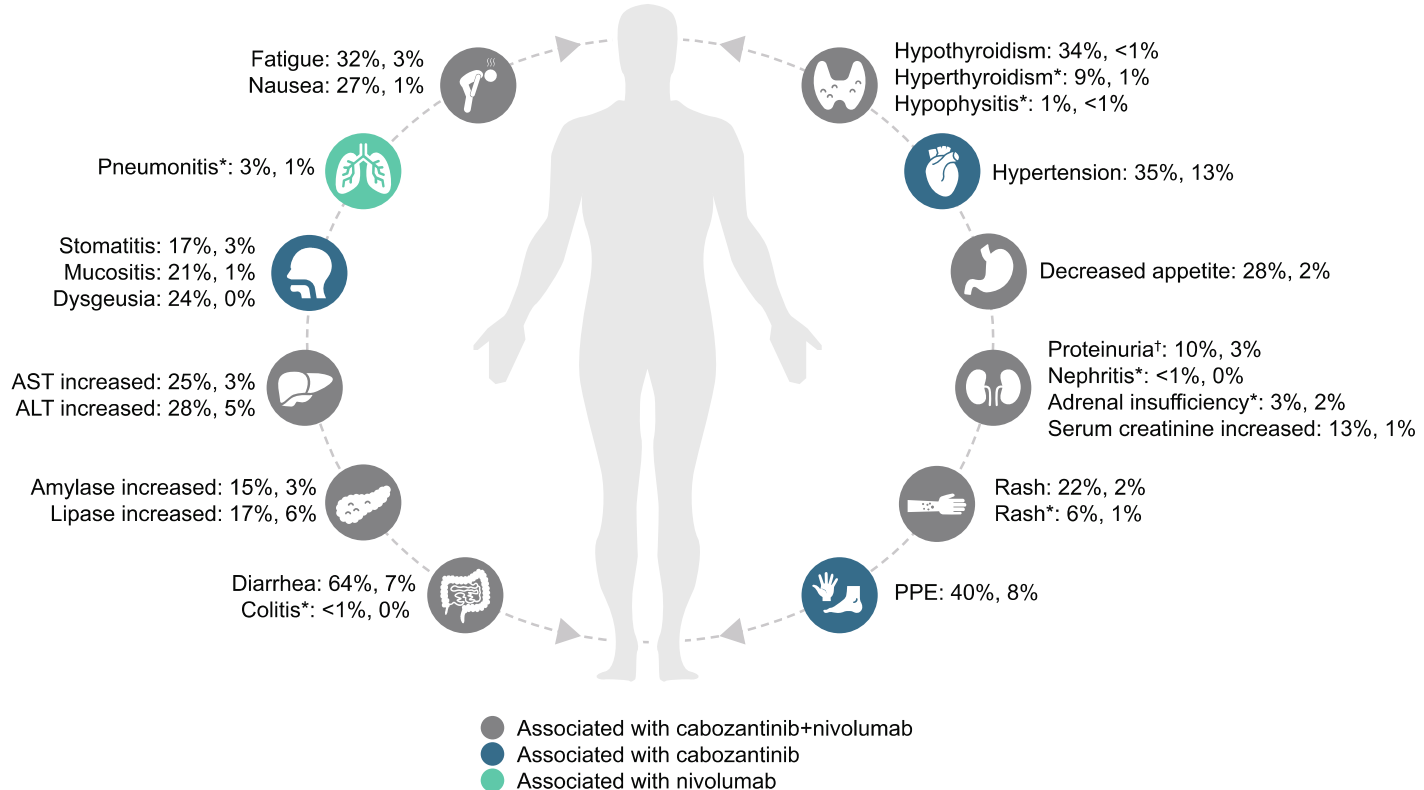
¿Cómo mejorar los resultados?



COMBINACIONES



Potenciamos la eficacia, pero también la toxicidad



Potenciamos la eficacia, pero también la toxicidad

Es fundamental encontrar al culpable



Potenciamos la eficacia, pero también la toxicidad

Es fundamental encontrar al culpable

Inmunoterapia

- Puede no haber EAs
- Dosis independiente (salvo con los antiCTLA4)
- Aparece en cualquier momento (incluso tras suspender)
- Tarda en resolverse y suele requerir tratamiento

TKIs

- Raro que no exista toxicidad
- Dosis dependiente
- Normalmente a las 3-4 semanas
- Se resuelve al suspender (según vm)
 - Axitinib: 2.5-6.1 horas
 - Cabozantinib: 99h
 - Lenvatinib: 28 horas

Quimioterapia

- Raro que no exista toxicidad
- Dosis dependiente
- Normalmente comienza con los primeros ciclos y va aumentando
- Suele mejorar al suspender o retrasar el tratamiento

NUEVAS INMUNOTERAPIAS



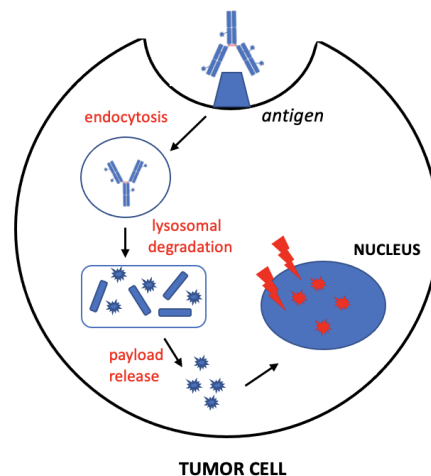
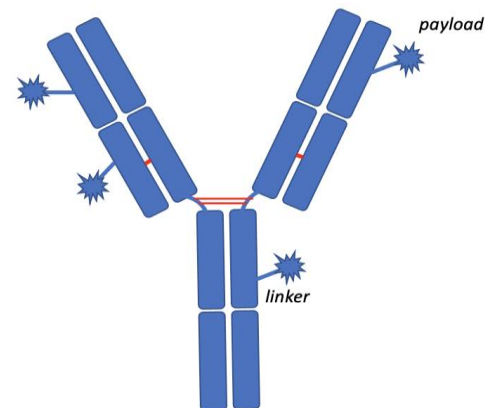
1. Anticuerpos conjugados (ADCs)
2. *Bispecific T-cell engagers* (BiTE)
3. Terapia adoptiva celular:
 - TILs
 - Chimeric Antigen Receptor T (CART-T)

Anticuerpos conjugados (ADCs)

- El **antígeno** debe estar expresado preferentemente en células tumorales con una baja expresión en tejidos normales.
- **Payload** → fármacos con un índice terapéutico muy alto (solo el 1% alcanza el tumor).
- El **linker** une el Ac al fármaco → Debería ser lo suficientemente estable para liberar la droga solo en el tejido diana

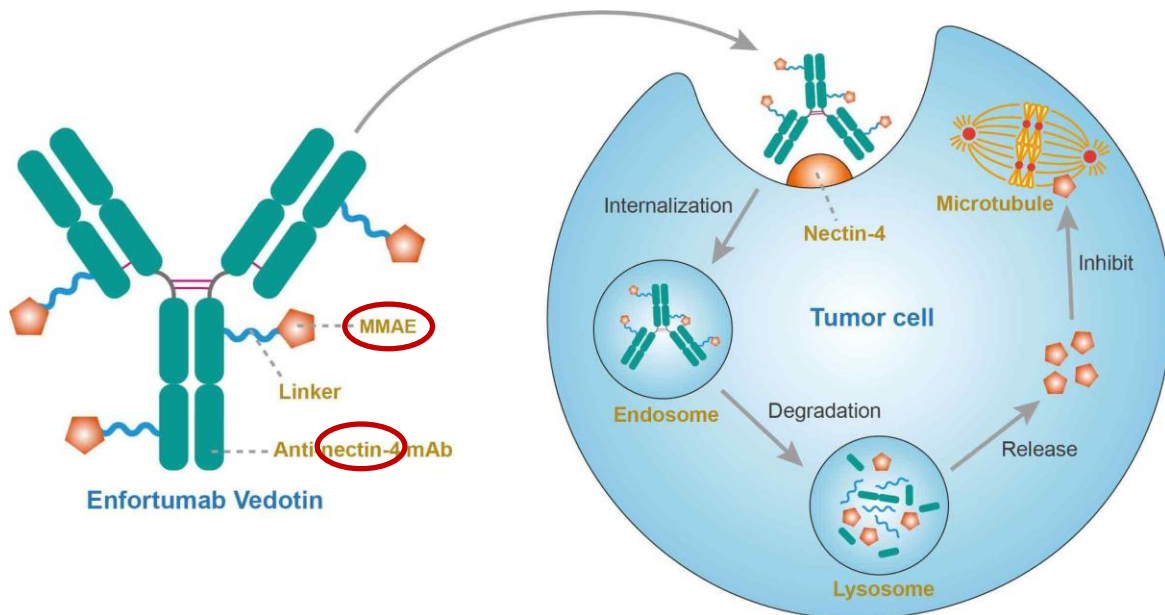
a) **Toxicidad “on-target”**: daño en células no tumorales que expresan el antígeno.

b) **Toxicidad “off-target”**: la resultante de la liberación de la droga en el torrente sanguíneo antes de llegar al tumor.



Anticuerpos conjugados (ADCs)

Toxicidad: Enfortumab Vedotin



a) Toxicidad “on-target”: en tejidos que expresan Nectina-4

- Dérmica
- Ocular

b) Toxicidad “off-target”: por MMAE.

- Neurotoxicidad
- Hematológica
- Alopecia

Anticuerpos conjugados (ADCs)

Toxicidad dérmica: Enfortumab Vedotin

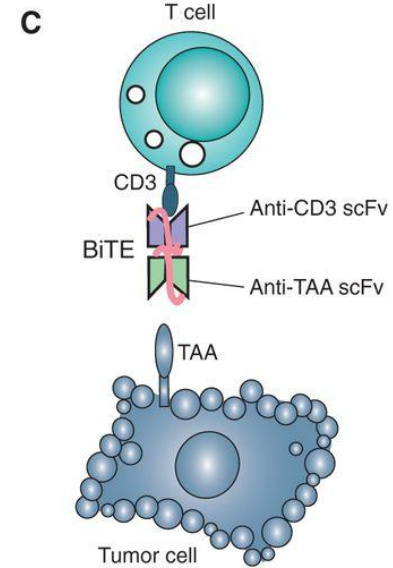
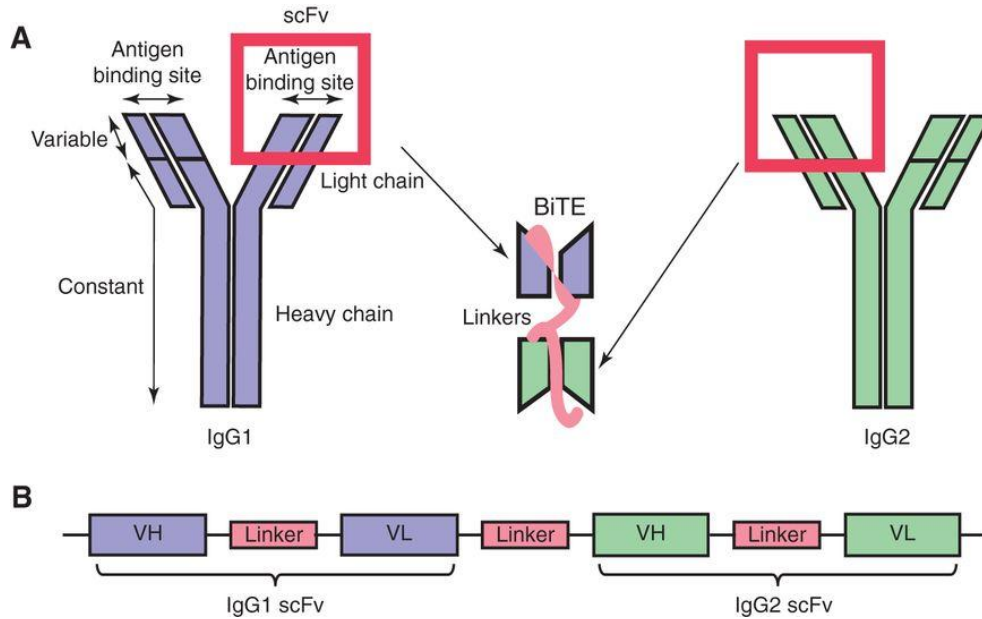
Eritema multiforme



Síndrome de Stevens-Johnson Syndrome /
Necrólisis epidérmica tóxica

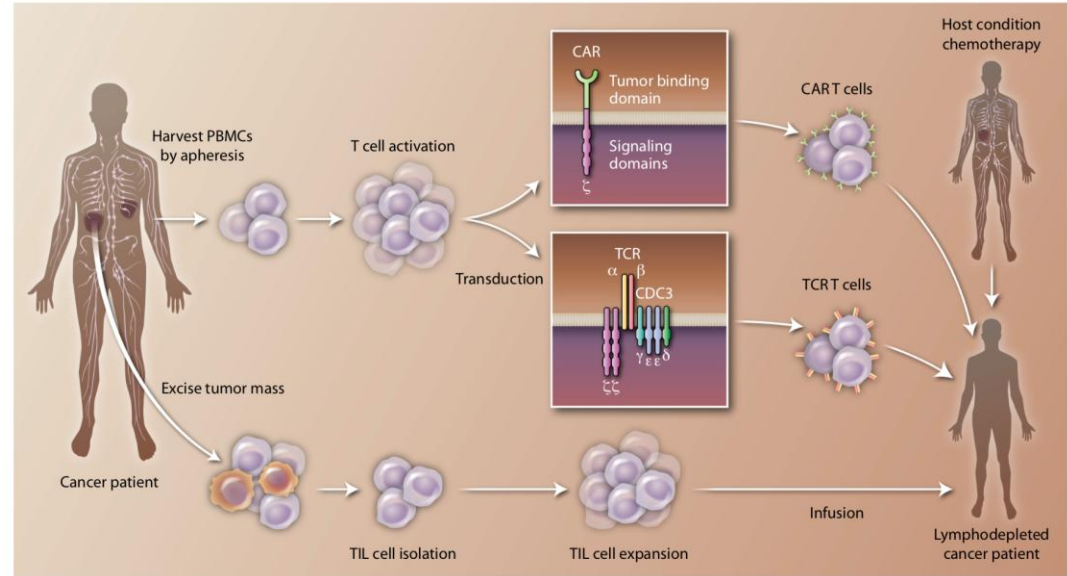


Bispecific T-cell engagers (BiTE)



Terapia adoptiva celular

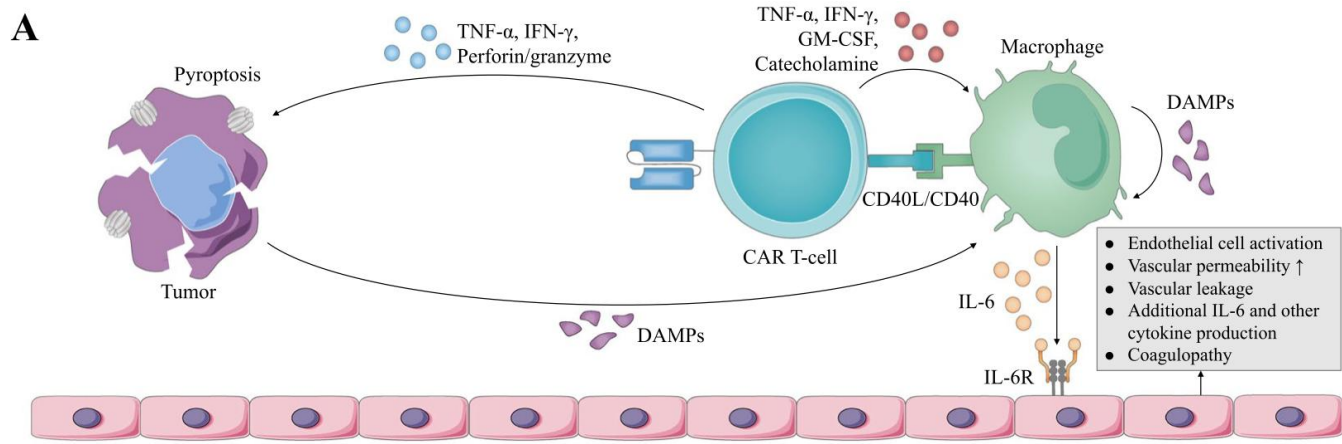
- **CAR-T:** linfocitos T del paciente modificados.
 - Requieren linfodepleción previa.
 - Toxicidad: CRS y ICANS
- **Terapia TIL:** linfocitos T del paciente no modificados, pueden ser seleccionados.
 - Requieren linfodepleción previa.
 - Proceso largo.
 - Toxicidad: infecciones



Nuevas toxicidades

Síndrome de liberación de citoquinas (CRS)

Cuadro caracterizado por **fiebre** (debe estar presente al inicio) y pueden incluir **hipotensión**, taquipnea, rash, fuga capilar (**hipoxia**) y disfunción de órganos terminales.



Nuevas toxicidades

Síndrome de liberación de citoquinas (CRS): Manejo

AVISAR A LA UVI

ASTCT CRS Consensus Grading

CRS Parameter	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fever*	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$
	With			
Hypotension	None	Not requiring vasopressors	Requiring a vasopressor with or without vasopressin	Requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin)
	And/or [†]			
Hypoxia	None	Requiring low-flow nasal cannula [‡] or blow-by	Requiring high-flow nasal cannula [‡] , facemask, nonrebreather mask, or Venturi mask	Requiring positive pressure (eg, CPAP, BiPAP, intubation and mechanical ventilation)



Tto sintomático: Paracetamol y Polaramine

+ Oxígeno
+ Fluidoterapia o vasopresores

Considerar Tocilizumab (anti-IL6)

Dexametasona 8mg iv
(max 24mg/d)
y/o Tocilizumab 4-8mg/kg

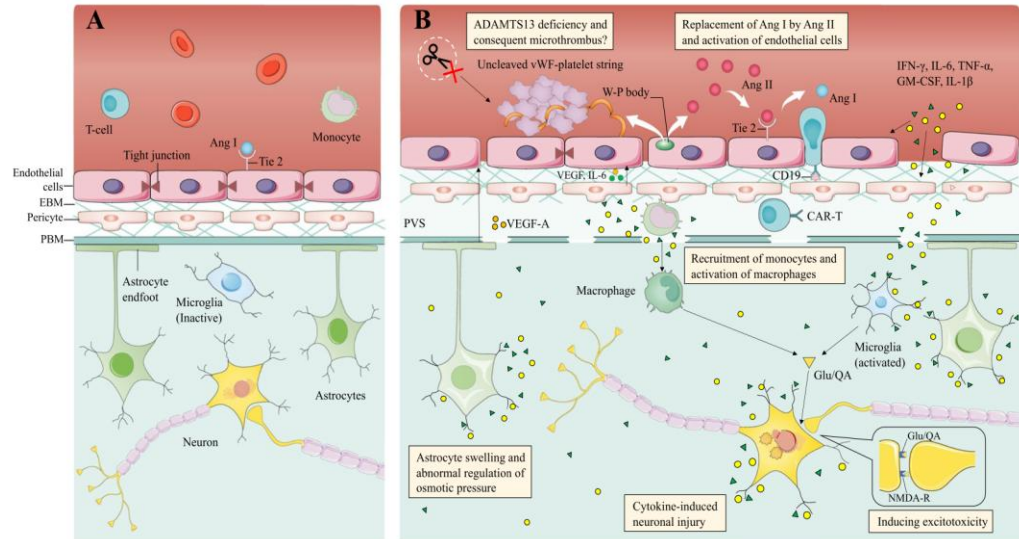
Dexametasona 8mg iv
(max 24mg/d)
+ Tocilizumab 4-8mg/kg
(rep a las 8h si nec)

Monitorizar c/2h 12h
o hasta resolución

Nuevas toxicidades

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes (ICANS)

- Trastorno del SNC secundario a cualquier inmunoterapia por la activación de células T endógenas y/u otras células efectoras.
- Los síntomas pueden ser progresivos y suelen incluir:
 - Temblor
 - Afasia
 - Inatención
 - Apraxia
 - Letargo, pérdida de fuerza
 - Convulsiones
 - Edemas



“ Paciente despierto, pero que no habla ni responde verbal ni físicamente al examinador”

Nuevas toxicidades

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes (*ICANS*)

Immune effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE) Assesment Tool

ICE
<ul style="list-style-type: none"> • Orientation: orientation to year, month, city, hospital: 4 points • Naming: ability to name 3 objects (eg, point to clock, pen, button): 3 points • Following commands: ability to follow simple commands (eg, “Show me 2 fingers” or “Close your eyes and stick out your tongue”): 1 point • Writing: ability to write a standard sentence (eg, “Our national bird is the bald eagle”): 1 point • Attention: ability to count backwards from 100 by 10: 1 point

Table 12-10. ASBMT Immune Effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) Consensus Grading for Adults

Neurotoxicity Domain ^a	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ICE score ^b	7-9	3-6	0-2	0 (subject is unarousable and unable to perform ICE)
Depression level of consciousness ^c	Awakens spontaneously	Awakens to voice	Awakens only to tactile stimulus	Subject is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse. Stupor or coma
Seizure	N/A	N/A	Any clinical seizure focal or generalized that resolves rapidly or nonconvulsive seizures on EEG that resolve with intervention	Life-threatening prolonged seizure (> 5 min); or repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between
Motor findings	N/A	N/A	N/A	Deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis
Elevated ICP/cerebral edema	N/A	N/A	Focal/local edema on neuroimaging ^d	Diffuse cerebral edema on neuroimaging; Decerebrate or decorticate posturing; or Cranial nerve VI palsy; or Papilledema; or Cushing's triad

Nuevas toxicidades

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes (ICANS)

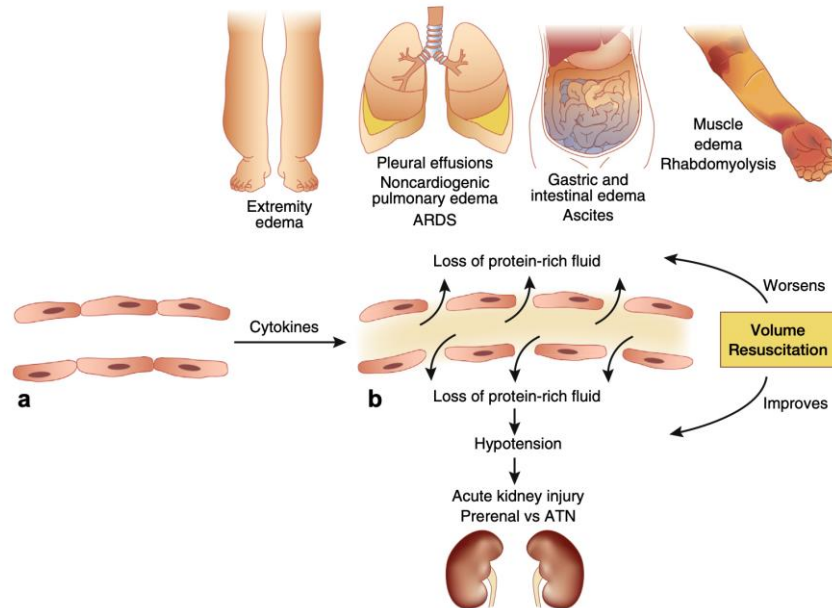
- **Consultar con NRL** al primer signo.
- Monitorización neurológica
- RMN/TC craneal y EEG si \geq G2
- Precaución con la broncoaspiración.
Precaución con depresores SNC.

Treatment by Grade	No Concurrent CRS ^x
Grade 1^v	<ul style="list-style-type: none"> • Supportive care
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • Supportive care • 1 dose of IV dexamethasone 10 mg and reassess. Can repeat every 6–12 hours if no improvement.
Grade 3^w	<ul style="list-style-type: none"> • ICU care is recommended • IV dexamethasone 10 mg every 6 hours or IV methylprednisolone, 1 mg/kg every 12 hours^{k,y} • Consider repeat neuroimaging (CT or MRI) every 2–3 days if patient has persistent grade \geq3 neurotoxicity.
Grade 4^w	<ul style="list-style-type: none"> • ICU care, consider mechanical ventilation for airway protection. • High-dose steroids^{k,z} • Consider repeat neuroimaging (CT or MRI) every 2–3 days if patient has persistent grade \geq3 neurotoxicity. • Treat convulsive status epilepticus per institutional guidelines.

Nuevas toxicidades

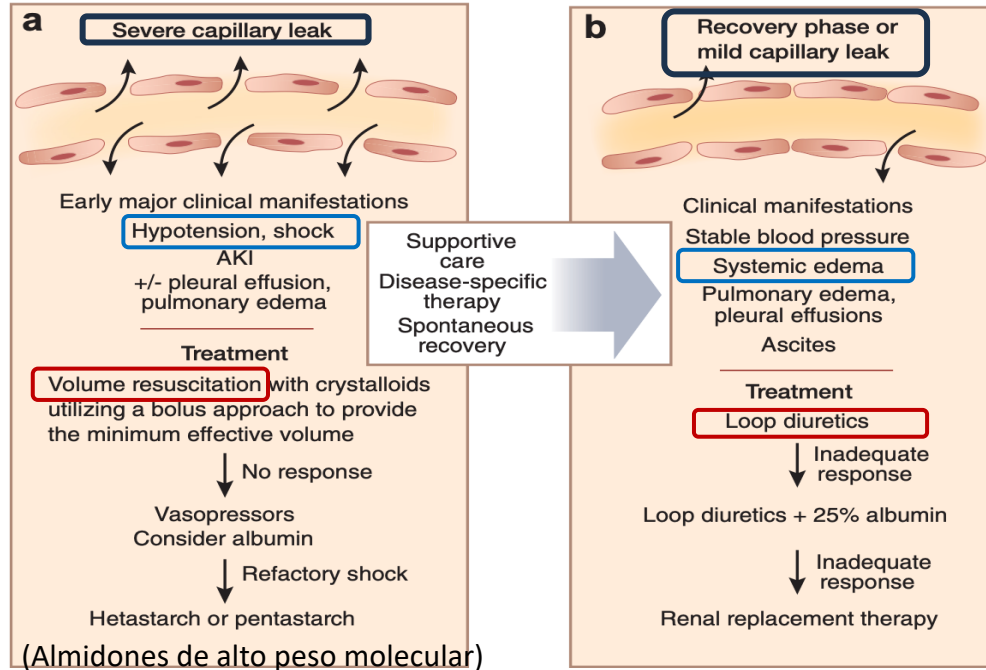
Síndrome de fuga capilar

→ Se desarrolla a los minutos/horas de la administración



Nuevas toxicidades

Síndrome de fuga capilar → Valorar UVI para soporte ventilatorio y posible hemodiálisis



CONCLUSIONES

- La inmunoterapia ha cambiado la evolución natural de la enfermedad.
→ Conocer su toxicidad es especialmente importante.
- Puede producir un amplio abanico de toxicidades y en cualquier momento.
- Las combinaciones producen toxicidades solapables → identificar al causante.
- La educación sanitaria y la formación son fundamentales para identificar de forma precoz los EAir.
- Ante la sospecha de un EAir → considerar iniciar corticoesteroides de forma precoz.
- El manejo multidisciplinar es clave.
- Las nuevas inmunoterapias conllevan nuevas toxicidades que debemos conocer y aprender a manejar.

