

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Manejo en cuidado crítico de la toxicidad severa relacionada con la inmunoterapia en cáncer

## *Critical care management of severe toxicity related to cancer immunotherapy*

Víctor Hugo Nieto Estrada<sup>1</sup>, Daniel Molano Franco<sup>1</sup>,  
Anacaona Martínez del Valle<sup>2</sup>, Carola Giménez-Esparza Vich<sup>3</sup>

1. Unidad Funcional Asistencial Cuidado Intensivo, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC) / Grupo de investigación GIGA, Bogotá, Colombia
2. Departamento de Epidemiología, Grupo GriBos, Bogotá, Colombia
3. Médico Intensivista, Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias, Madrid, España.

### Resumen

En los últimos años, la inmunoterapia en oncología ha revolucionado el pronóstico de los pacientes con cáncer al dirigirse específicamente a las complejas interacciones entre las células tumorales y el huésped. Aunque estas terapias han mejorado significativamente las tasas de supervivencia, su aumento en uso ha llevado consigo la aparición de eventos adversos conocidos como irAEs. Estos incluyen una variedad de afecciones como alteraciones dermatológicas, endocrinas, gastrointestinales, el síndrome de liberación de citocinas (CRS), hipofisitis, neumonitis, miocarditis, meningitis y el síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS), así como las infecciones asociadas. En este artículo se describen detalladamente los irAEs más comunes, desde su epidemiología hasta su clasificación y diagnóstico, se exploran los posibles tratamientos para los casos más graves que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI), lo que incluye la suspensión de la inmunoterapia y medidas de soporte orgánico para ganar tiempo en eventos potencialmente reversibles. En la mayoría de las reacciones graves se utilizan corticosteroides y otras terapias inmunosupresoras para controlar la respuesta autoinmune. El conocimiento profundo de estos fenómenos de toxicidad es esencial para los médicos encargados del seguimiento de pacientes oncológicos, tanto en entornos ambulatorios como hospitalarios como para el personal asis-

**Recibido:**  
1 de noviembre, 2023

**Aceptado:**  
15 de noviembre, 2023

**Correspondencia:**  
vnieto@fctic.org.co

**DOI:** 10.56050/01205498.2307

tencial de las unidades de cuidado intensivos, ya que la identificación temprana, el reporte adecuado y un manejo multidisciplinario pueden cambiar el curso de eventos potencialmente desfavorables. Este enfoque integral es fundamental para mejorar los desenlaces clínicos y la calidad de vida de los pacientes que se someten a inmunoterapia en el contexto oncológico.

**Palabras clave:** Toxicidad; Eventos adversos; Inmunoterapia; Cáncer.

## Abstract

In recent years, immunotherapy in oncology has revolutionized the prognosis for cancer patients by specifically targeting the intricate interactions between tumor cells and the host. While these therapies have significantly improved survival rates, their increased usage has given rise to adverse events known as irAEs. These encompass a variety of conditions such as dermatological, endocrine, and gastrointestinal alterations, cytokine release syndrome (CRS), hypophysitis, pneumonitis, myocarditis, meningitis, and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS), as well as associated infections. This article provides a detailed description of the most common irAEs, from their epidemiology to classification and diagnosis. Potential treatments for severe cases requiring admission to intensive care units (ICUs) are also explored, including the suspension of immunotherapy and organ support measures to gain time in potentially reversible events. In most serious reactions, corticosteroids and other immunosuppressive therapies are employed to control the autoimmune response. A profound understanding of these toxicity phenomena is essential for physicians responsible for monitoring oncological patients, both in outpatient and hospital settings. It is equally crucial for intensive care unit healthcare professionals, as early identification, proper reporting, and multidisciplinary management can alter the course of potentially unfavorable events. This comprehensive approach is fundamental to improving clinical outcomes and the quality of life for patients undergoing immunotherapy in the oncological context.

**Keywords:** Toxicity; Adverse events; Immunotherapy; Cancer.

## Introducción

En la última década la inmuno-oncología ha mejorado significativamente el pronóstico en pacientes con cáncer, aumentando la actividad antitumoral de las células T. En la inmunoterapia se dispone de los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI), que han revolucionado el pronóstico

en pacientes con ciertos tipos de cáncer como melanoma, pulmonar, renal o de cabeza y cuello; las células T adoptivas con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) han demostrado una respuesta a largo plazo en pacientes con neoplasias de tipo hematológico como leucemia linfocítica aguda,

linfoma y mieloma múltiple y la vacunación con neoantígenos.

La experiencia del uso de inmunoterapias desde las fases de investigación clínica hasta la poscomercialización ha introducido también nuevos perfiles de toxicidad que difieren en gran medida de la citotoxicidad ya conocida de las terapias convencionales para el tratamiento del cáncer. Conocidos como irAEs por sus siglas en inglés, los eventos adversos inmunológicos o relacionados con inmunoterapia, incluyendo la terapia con ICI, el tratamiento con CAR-T y la vacunación con neoantígenos, son cada vez más frecuentes debido al aumento en el uso de estas intervenciones, aunque con incidencias

variables, principalmente por la heterogeneidad en los reportes y en la utilización de los sistemas de clasificación. Los irAEs comprenden un amplio espectro de síntomas y síndromes asociados a inmunoterapia y cuyo inicio puede presentarse incluso meses después de haber suspendido los tratamientos. La severidad de los eventos adversos por cada órgano ha sido definida por el Instituto Nacional de los Estados Unidos (**Tabla 1**).

Estos eventos adversos pueden afectar a múltiples órganos y sistemas y algunos de ellos pueden ser graves y potencialmente mortales, por lo que pueden requerir la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Severidad de los IrAEs	Cuidado ambulatorio versus hospitalización	Corticosteroides	Otros medicamentos inmunosupresores	Inmunoterapia
<b>1</b>	Ambulatorio.	No recomendados	No recomendados	Continuar
<b>2</b>	Ambulatorio.	Esteroides tópicos o esteroides sistémicos orales (0.5-1mg/kg/día)	No recomendados	Detener temporalmente
<b>3</b>	Hospitalización.	Esteroides sistémicos orales o intravenosos 1-2 mg/kg/día por 3 días, luego reducir a 1 mg/kg/día	Considerarse para pacientes con síntomas sin resolver luego de 3-5 días de uso de esteroides. Se recomienda la derivación a un especialista.	Detener y discutir su reinicio según la relación de riesgo a beneficio compartida con el paciente
<b>4</b>	Hospitalización. Considerar admisión a la UCI	Esteroides sistémicos, metilprednisolona intravenosa 2 mg/kg/día por 3 días, luego reducir a 1 mg/kg/día	Considerarse para pacientes con síntomas sin resolver luego de 3-5 días de uso de esteroides. Se recomienda la derivación a un especialista.	Descontinuar permanentemente

**Tabla 1.** Definición de eventos adversos graves relacionados con el sistema inmunológico y estudio diagnóstico. De las directrices de la Sociedad Americana de Oncología Clínica ([www.asco.org](http://www.asco.org)) CTCAE: terminología común para eventos adversos graves.

Al ser de naturaleza inmunitaria imitan las enfermedades autoinmunes lo que puede dificultar su diagnóstico. Aunque las alteraciones dermatológicas, endocrinas y la colitis suelen ser las irAEs más frecuentes, existen algunas que también deben ser tenidas en cuenta por sus implicaciones clínicas: los síndromes de liberación de citocinas (CRS), hipofisitis, neumonitis, miocarditis, meningitis, el síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS) y las infecciones asociadas.

La frecuencia de irAEs puede ser alta, representada principalmente por toxicidades de grado bajo I-II, así mismo, la incidencia de eventos más graves suele ser baja. La toxicidad más común asociada con la inmunoterapia es el CRS, que puede presentarse en más del 14 % de pacientes después de la administración de las CAR-T (2) y el 30 al 40 % de estos pacientes pueden requerir manejo en la UCI (3). Finalmente, debido a estos eventos se ha reportado la interrupción del tratamiento, que en el caso específico del pembrolizumab, ha sido reportado en el 13 % (1). Un metaanálisis de 21 ensayos clínicos de inmunoterapia calculó la incidencia y los riesgos relativos (RR) para irAEs en pacientes tratados con ICI (4). Encontraron una incidencia de eventos fatales del 0,64 %, principalmente debido a la colitis inducida por ipilimumab; colitis de grado 3-4 en el 1,5 % con un RR para cualquier grado de 7,66 ( $p < 0,001$ ), elevación de aspartato aminotransferasa (AST) de grado 3-4 en el 1,5 %, erupciones cutáneas de grado 3-4 en el 1,1 %, neumonitis de grado 3-4 en el 1,1 % con RR 4,14 ( $P = 0,012$ ) e hipotiroidismo en el 0,3 % de los casos. El tratamiento con ipilimumab se asoció con un mayor riesgo de colitis severa en comparación con PD-1/PDL-1i (4). Sin embargo, la incidencia de eventos adversos parece ser menor que la tasa de complicaciones de la quimioterapia, especialmente las infecciones. En otro metaanálisis las toxicidades severas parecen ser más comunes con CTLA-4i que con PD-1i (31 % vs. 10 %) (5).

Los irAEs que llevaron a la muerte fueron extremadamente raros para inhibidores de PD-1/L1 0,1 %,

PD-1i 0,3 %) y ocurrieron principalmente debido a la neumonitis, mientras que los irAE gastrointestinales (GirAE) fatales (diarrea, colitis, perforación colónica) ocurrieron principalmente con inhibidores de CTLA-4 en 31 % (5). La combinación de dos ICI conduce a complicaciones graves más frecuentes. Estos resultados resaltan la necesidad de un manejo cuidadoso y una vigilancia constante al utilizar estas terapias, especialmente considerando el aumento continuo en el número de pacientes tratados.

## Toxicidades hiperinflamatorias

Generalmente la administración de las CAR-T son bien toleradas, algunos pacientes, sin embargo, podrían tener síntomas inespecíficos relacionados con la infusión como fiebre, prurito y taquicardia y reacciones anafilácticas. Algunos van a presentar reacciones más severas dentro del espectro de toxicidades hiperinflamatorias inmunomediadas como el CRS y el ICANS.

## Síndrome de liberación de citocinas (CRS)

Dentro del espectro de toxicidades inmunomediadas el CRS es un fenómeno severo de hiperactivación inmune. Se trata de una respuesta inflamatoria sistémica que se presenta típicamente con fiebre, hipotensión arterial, taquicardia y malestar general; representa menos del 1 % de todos los irAEs relacionados con ICI, pero es mucho más frecuente en las terapias celulares. Es la toxicidad más frecuente con las CAR-T, se han reportado tasas hasta 60 a 94 % de los pacientes y un 20 % que requieren terapia con vasopresores. En promedio se presenta 4 semanas posteriores a la inmunoterapia con ICI por lo que con frecuencia no se sospecha irAEs y usualmente es confundido con sepsis, pero cuando es secundario a terapia con CAR-T su inicio ocurre frecuentemente dentro de los primeros 7 a 14 días de la infusión (3). A medida que el síndrome evoluciona, pueden verse afectados varios órganos, provocándo-

se una disfunción orgánica múltiple, con afectación cardíaca (taquicardia, arritmias, bloqueos cardíacos, hipotensión, shock y disminución de la eyección ventricular izquierda), respiratoria (con insuficiencia respiratoria hipoxémica y SDR), renal (fracaso renal agudo), hepática, coagulopatía intravascular diseminada y lesiones cutáneas. Su fisiopatología está relacionada con la liberación inicial de citocinas que provocan la activación de células inmunitarias como macrófagos, células endoteliales y estromales, lo que desencadena una mayor liberación de citocinas proinflamatorias hasta provocar una tormenta de citocinas. Los niveles séricos de interleuquinas se correlacionan con la severidad de los síntomas (6).

Los criterios para la gradación del CRS han sido propuestos por la American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) y son descritos en la **Tabla 2** y están muy relacionados con la presentación clínica de los CRS: mayor duración de los síntomas, mayor número de recidivas, mayor duración del cuadro febril, mayor compromiso cardiovascular, pulmonar, neurológico y reumático (7,8).

El manejo del CRS depende de la presentación clínica, pero incluye implementación de terapia con corticosteroides y en caso de respuesta menor a la esperada se recomienda el tratamiento con inhibidor de Interleuquina 6 (tocilizumab o siltuximab), reservado para los casos severos o que amenazan la vida (9).

## Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS)

El ICANS, es una complicación asociada a la terapia celular CAR-T y otras formas de inmunoterapia. Se caracteriza por una serie de síntomas neurológicos que pueden incluir temblores, disartria, afasia expresiva, alteraciones de la atención y debilidad motora.

El ICANS suele presentarse con una evolución característica de los rasgos neurológicos. Los pacientes pueden desarrollar inicialmente síntomas leves como temblor, disgrafía y afasia expresiva. Estos síntomas pueden progresar a manifestaciones más

Parámetro	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Fiebre (t $\geq$ a 38°)	Presente	Presente	Presente	Presente
<b>Asociada a</b>				
Hipotensión	Ausente	No requiere vasopresor	Requiere vasopresor con o sin vasopresina	Requiere múltiples vasopresores (sin contar vasopresina)
<b>y/o</b>				
Hipoxia	Ausente	Requiere oxígeno por máscara o cánula nasal de bajo flujo	Requiere cánula de alto flujo, máscara facial, máscara de no reinhalación o ventury	Requiere presión positiva (CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica)

**Tabla 2.** Gradación de las CRS según consenso de la ASTCT.

*Traducido de Lee et al (8). Las toxicidades de órganos asociadas a CRS pueden ser gradadas de acuerdo con la CT-CAE v5.0 pero no influyen la gradación de CRS. La fiebre no debe tener otra posible explicación, una vez tratada la fiebre los criterios para reclasificar la CRS dependen de la hipotensión y la hipoxia. El grado de CRS se determina por el evento más severo.*

graves, como alteraciones de la conciencia, convulsiones y elevación de la presión intracraneal/edema cerebral (9,10). La aparición del ICANS suele producirse entre 4 y 10 días después de recibir la terapia celular CAR-T, y la duración de los síntomas puede durar entre 14 y 17 días. Se ha observado que los pacientes que desarrollan ICANS suelen tener al menos CRS de grado 1 antes de la aparición de la neurotoxicidad (10).

Los mecanismos exactos que subyacen al ICANS no se conocen del todo. Sin embargo, se han propuesto dos mecanismos principales que no son mutuamente excluyentes:

- ◆ **Inflamación mediada por citocinas:** Se cree que la activación y proliferación de las células CAR-T y otras células efectoras inmunitarias pueden dar lugar a la liberación de citocinas proinflamatorias, como la interleucina-6 (IL-6), el interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ). Estas citocinas pueden atravesar la barrera hematoencefálica e inducir neuroinflamación, lo que da lugar al desarrollo de ICANS (11,12).
- ◆ **Alteración de la barrera hematoencefálica:** Las células CAR-T y otras células efectoras inmunitarias pueden infiltrarse en el sistema nervioso central (SNC) y causar daños en la barrera hematoencefálica. Esta alteración puede conducir a un aumento de la permeabilidad y la fuga de mediadores inflamatorios en el cerebro, desencadenando neurotoxicidad (11,12).

La gravedad del ICANS puede evaluarse utilizando la Escala de Graduación de Consenso del ICANS de la ASTCT, que incluye la evaluación del nivel de conciencia, la actividad convulsiva, los hallazgos motores y la presión intracraneal elevada/edema cerebral. La puntuación ICE (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy) es un componente de esta escala de graduación y evalúa la función cognitiva a través de medidas como la orientación, la denominación, la escritura y la atención (8).

El tratamiento del ICANS implica el uso de corticosteroides como base del tratamiento, junto con una estrecha vigilancia y cuidados de apoyo.

El tocilizumab, un antagonista de los receptores de IL-6, no se recomienda para el tratamiento del ICANS a menos que haya CRS concurrente (9).

## Colitis

Los síntomas más comunes de la colitis asociada a la inmunoterapia incluyen diarrea, dolor abdominal, sangrado rectal y presencia de moco en las heces. Estos síntomas pueden variar en intensidad y duración. Puede presentarse en diferentes grados de gravedad, desde casos leves y autolimitados hasta casos graves que requieren hospitalización y tratamiento intensivo. Los síntomas de toxicidad gastrointestinal se asocian a todas las inmunoterapias, sin embargo, la diarrea de cualquier grado (44 %) y la diarrea severa y la colitis (15 %) se presentan con mayor frecuencia en los pacientes que reciben ipilimumab. Estas suelen presentarse en el plazo de varias semanas posterior al inicio del tratamiento, no obstante, la terapia CAR T dirigida al antígeno carcinógenos se asocia con síntomas que se presentan entre 5 y 8 días posteriores a la inducción con CAR T (13).

Aunque los mecanismos exactos no se comprenden completamente, se cree que la inflamación mediada por citocinas puede desempeñar un papel en el desarrollo de la colitis asociada con la inmunoterapia. El diagnóstico de la colitis se basa en la evaluación clínica de los síntomas y en pruebas adicionales como análisis de sangre, endoscopia y biopsias, estas últimas rara vez serán necesarias dado que los hallazgos en las tomografías suelen ser suficientes para la confirmación diagnóstica (14-16). El tratamiento de la colitis asociada con la inmunoterapia generalmente implica su ajuste o suspensión, así como el uso de corticosteroides para controlar la inflamación. En casos graves, pueden ser necesarios otros medicamentos inmunosupresores. Los síntomas como dolor abdominal y diarrea severos que no responden a corticoides y a las medidas de soporte puede hacer sospechar de enfermedad celiaca inducida por ICI (17).

El uso de antibióticos antes del inicio de la terapia con ICI puede disminuir su incidencia. No obstante, cuando se implementa la antibioticoterapia en cualquier momento posterior al inicio de la terapia con ICI, especialmente aquellos antibióticos con actividad anaerobia, conduce a cuadros clínicos de colitis más severos que pueden implicar hospitalizaciones más prolongadas y mayor uso de inmunosupresores sistémicos (18). El trasplante de microbiota fecal también se está estudiando para el tratamiento de la colitis refractaria asociada a inmunoterapia (19).

## Neumonitis

Es una complicación potencialmente grave asociada con los ICI que puede afectar de manera focal o difusa el parénquima pulmonar. La incidencia de neumonitis inducida por ICI es relativamente rara, pero varía dependiendo del tipo de ICI utilizado. Se estima que ocurre en alrededor del 1-4 % de todos los pacientes. La incidencia de cualquier grado de neumonitis en estudios clínicos con inhibidores de PD-1 es del 4 %, del 2 % en el caso de los inhibidores de PD-L1 y de <1 % en pacientes tratados con inhibidores de CTLA-4 (20). La neumonitis de alto grado se presenta en < 1 % y es más frecuente con la terapia combinada inhibidores de PD-1/L1 y CTLA-4 frente a la monoterapia (10 % frente a 1 %-5 %, respectivamente) (21). Cuando se presenta puede ser un evento potencialmente grave y desarrollar SDRA y explica en gran parte las muertes reportadas por ICI (22). Suele presentarse a los 3 meses (2-24 meses) del inicio del tratamiento, pero puede aparecer antes con el tratamiento con agentes duales (21). La fisiopatología de la neumonitis inducida por ICI se basa en una respuesta inflamatoria excesiva del sistema inmunológico, que puede resultar en daño al tejido pulmonar. Se cree que la activación de las células T y la liberación de citocinas proinflamatorias desempeñan un papel importante en este proceso.

El diagnóstico de neumonitis inducida por ICI debe basarse en un algoritmo diagnóstico y bajo un

proceso de diagnóstico diferencial que descarten procesos más frecuentes, principalmente de procesos infecciosos. Se basa en la presentación clínica de síntomas respiratorios no específicos, principalmente disnea y tos, se puede presentar fiebre en menor frecuencia. Los hallazgos radiológicos más frecuentes son opacidades en vidrio esmerilado y opacidades alveolares en la tomografía computarizada de tórax, principalmente en las bases con distribución periférica. Se pueden realizar pruebas adicionales, como el lavado broncoalveolar (BAL) por fibrobroncoscopia y la biopsia pulmonar, para confirmar el diagnóstico en casos seleccionados, pero no siempre están indicadas de rutina.

El tratamiento de la neumonitis inducida por ICI implica la administración de corticosteroides para reducir la inflamación pulmonar y la interrupción permanente del ICI. Se recomienda el inicio de metilprednisolona intravenosa a dosis de 1-2 mg/kg/día y la reducción gradual de los corticosteroides debe llevarse a cabo durante un período de 4-6 semanas (23). A menudo se resuelven en semanas o meses después del inicio del tratamiento con corticosteroides. Sin embargo, la neumonitis por ICI puede ser mortal en el 14 % al 28 % de los pacientes. En casos refractarios, otras opciones de tratamiento incluyen el uso de infliximab, mofetilato (MMF), ciclofosfamida e inmunoglobulina intravenosa (3).

El CRS puede causar SDRA debido a una fuga capilar que conduce a un edema pulmonar no hidrostático. Pero también puede cursar con edema pulmonar hidrostático por miocardiopatía dilatada aguda asociada con el CRS. La administración excesiva de líquidos podría agravar la insuficiencia respiratoria. Es esencial utilizar estrategias de reanimación con fluidos estrictamente monitorizadas y aplicar estrategias de ventilación pulmonar protectora.

## Miocarditis

La incidencia de la miocarditis asociada a ICI es baja (<1 %), generalmente inferior a las toxicidades cardíacas relacionadas con quimioterapia. Pero no

se debe subestimar, pues se puede presentar con una mortalidad alta de hasta el 39 % y representa el 22 % de las muertes asociadas a tratamientos combinados (24). Puede ocurrir al inicio de la terapia o después de varias semanas de tratamiento. Los factores de riesgo cardiovascular, por ejemplo -hipertensión y el consumo de tabaco- no siempre estaban presentes en los casos y puede ocurrir simultáneamente en el contexto de otros eventos de toxicidad (25).

Se han descrito distintos síndromes clínicos desde derrame pericárdico, taponamiento cardiaco hasta miocarditis con miocardiopatía dilatada, insuficiencia cardiaca y muerte súbita por síndromes coronarios (SCA). La insuficiencia cardíaca suele presentarse después de tres meses de tratamiento con ICI y más comúnmente después de los primeros seis meses. Las arritmias y los SCA pueden aparecer a lo largo del tratamiento. Las arritmias pueden ser primarias por la miocarditis o secundarias a tirotoxicosis aguda, síndromes inflamatorios sistémicos, otros irAES asociados con desequilibrio electrolítico (23). La fisiopatología de la miocarditis no está esclarecida completamente, pero se ha descrito en algunos casos cuando se han realizado exámenes histológicos, infiltrados de células T con fibrosis de los cardiomiocitos. Se cree que la activación de las células T y la liberación de citocinas proinflamatorias desempeñan un papel importante (26). Algunos datos preclínicos sugieren que tanto CTLA-4 como PD-1 desempeñan funciones críticas en la regulación de la homeostasis inmunitaria en el miocardio (27).

El diagnóstico de la miocarditis inducida por ICI puede ser desafiante debido a su presentación clínica variable y la falta de pruebas específicas (6) y siempre se deben descartar eventos agudos como embolismos pulmonares o SCA. El diagnóstico se basa en una combinación de hallazgos clínicos, electrocardiográficos, biomarcadores cardíacos y pruebas de imagen cardíaca como la ecocardiografía y la resonancia magnética cardíaca (RMC), la biopsia endomiocárdica no está indicada de rutina y en caso de no disponer de RMC se podría utilizar

tomografías por emisión de positrones (PET). Los síntomas pueden incluir dolor torácico, disnea, fatiga y síntomas de insuficiencia cardíaca aguda con deterioro de la clase funcional. Los hallazgos en el electrocardiograma (EKG) pueden mostrar alteraciones en el ritmo y cambios en los segmentos ST y la onda T, aunque se pueden presentar miocarditis con EKG normales. Los biomarcadores cardíacos, como la troponina, pueden estar elevados. En algunos protocolos de inmunoterapia se sugiere medición de troponina pretratamiento. Otros biomarcadores cardíacos, como el BNP o el NT-proBNP, son marcadores del estrés miocárdico, pero pueden ser normales en formas leves de miocarditis (27).

El tratamiento de la miocarditis inducida por ICI se basa en la suspensión del ICI y el manejo de los síntomas y complicaciones asociadas, considerando que es una condición potencialmente reversible, se debe brindar el tratamiento de soporte necesario incluso hasta la asistencia circulatoria extracorpórea con ECMO o con dispositivos de asistencia ventricular de corta duración. El tratamiento específico se basa en el uso de corticosteroides, dosis de metilprednisolona de 500 a 1.000 mg/d por 3 días. En casos graves o refractarios, se pueden considerar terapias inmunosupresoras adicionales, como tocilizumab, alemtuzumab, abatacept o la terapia con inmunoglobulina intravenosa (23).

## Toxicidad neurológica

La encefalitis, el síndrome de Guillain-Barre, la meningitis aséptica, la mielitis transversa y la miastenia gravis se encuentran dentro del grupo de irAEs infrecuentes (2-6 % de los irAEs). Debido a esta baja incidencia han sido poco documentados en la literatura a pesar de su usual severidad y altas tasas de mortalidad, particularmente en el caso de la meningitis (28). La combinación de anti PD-1 y CTLA-4 incrementa la frecuencia de toxicidades neurológicas a 12 % (29).

La recomendación de la European Society for Medical Oncology (ESMO) es complementar la ex-

ploración física con neuroimágenes, punción lumbar, tamizaje viral al igual que serología viral como herramientas mínimas de diagnóstico en casos de meningitis aséptica (23). Los síntomas principales incluyen cefalea (58,5 %), fiebre (53,7 %) alteraciones cognitivas (41,5 %) marcha inestable (31,7 %), la punción lumbar reporta con frecuencia linfocitosis y proteínas elevadas con screening viral y bacteriano negativo, la resonancia magnética puede ser normal en más de la mitad de los casos o evidenciar realce leptomeníngeo difuso (43,6 %) (28), aunque este hallazgo también puede correlacionarse con efectos de la inmunoterapia (30). En la serie de pacientes acumulada en la revisión de Nannini y cols. (2022), el número de terapias realizadas antes del inicio de los síntomas varió entre 1 y 14 ciclos, de los 15 casos de pacientes en los que se reinició la inmunoterapia, en 3 se presentaron irAEs después del reto: un caso de recidiva de meningitis, un caso de insuficiencia adrenal y un caso de enfermedad pulmonar intersticial. En toda la serie la tasa de recuperación fue del 87,8 % y la mortalidad del 4,9 % (28). Las toxicidades neurológicas suelen responder al tratamiento con corticoides, recambio plasmático e inmunoglobulina endovenosa pero es crucial el inicio temprano de la terapia para disminuir la incidencia de complicaciones (31).

La American Society of Clinical Oncology (por su sigla en inglés, ASCO) publicó en sus guías de práctica clínica las recomendaciones para el manejo de las irAEs neurológicas, en las que se incluyen recomendaciones para meningitis, encefalitis y mielitis transversa:

- ◆ **Meningitis:** Interrumpir inmunoterapia, ofrecer terapia empírica antiviral (aciclovir IV) y antibacteriana hasta los resultados del LCR y antibiótico empírico hasta los resultados del LCR, una vez que la infección bacteriana y vírica sean negativas, puede iniciar corticosteroides o considerar prednisona oral 0,5 a 1 mg/kg o metilprednisolona IV 1 mg/kg si síntomas moderados/graves.
- ◆ **Encefalitis:** Interrumpir inmunoterapia, como en el caso anterior de la meningitis aséptica, suge-

rir aciclovir IV concurrente hasta que se obtengan resultados de PCR y sean negativos. Debe ofrecerse una prueba de metilprednisolona 1 a 2 mg/kg, y si hay síntomas graves o progresivos o bandas oligoclonales puede ofrecerse metilprednisolona en pulso 1 g IV diario durante 3 a 5 días más IGIV 2 g/kg durante 5 días. Si el resultado es positivo para encefalopatía autoinmune o anticuerpos paraneoplásicos y mejoría limitada o nula, puede ofrecerse rituximab o recambio plasmático en acuerdo con neurología.

- ◆ **Mielitis transversa:** Suspender permanentemente la inmunoterapia, administrar metilprednisolona 2 mg/kg, considerar seriamente dosis más altas, de 1 g/d durante 3 a 5 días, y considerar seriamente la inmunoglobulina IV (32).

## Infección asociada a inmunoterapia en cáncer

El uso actual de terapias inmunomoduladoras tales como los inhibidores de la tirosina quinasa (CT), ICIs han mejorado los resultados en mortalidad en pacientes con cáncer, especialmente en los críticamente enfermos. Sin embargo, hasta el momento no se tiene total conocimiento de los efectos secundarios asociados, especialmente de los de tipo infeccioso (33). Se ha señalado que la combinación de ICI y CT tiende a aumentar el riesgo de infecciones, probablemente debido a los efectos sinérgicos de las toxicidades específicas de cada agente, como neumonitis (por ICI) y neutropenia. Además, las ICI pueden inducir el uso de corticosteroides y de otros fármacos inmunosupresores (33).

Este tipo de terapia tiene un efecto sobre múltiples vías; por tanto, la susceptibilidad a las infecciones puede verse afectada de forma heterogénea. Hasta el momento se han sugerido tres hipótesis sobre el mecanismo por el cual se aumenta el riesgo de infección en los pacientes, secundario al uso de esta terapia (33,34):

1. El uso prolongado de la terapia inmunosupresora.

2. La presencia de leucopenia/linfopenia.
3. Respuesta de hipersensibilidad similar al síndrome inflamatorio de reconstitución (IRIS) (33,34).

Un estudio retrospectivo con 167 pacientes con NSCLC que recibieron nivolumab, muestra que 32 (19,2 %) experimentaron en forma: global enfermedades infecciosas, y 27 de los pacientes con infecciones utilizaron corticosteroides en forma concomitante durante el curso de su tratamiento (35).

Particularmente en tratamientos prolongados la presencia de infecciones oportunistas puede ser más frecuente. En el caso de los procesos neumónicos, se han reportado casos de infección por *aspergillus fumigatus* en tratamiento con ipilimumab e infliximab (5 mg/kg). Dado este riesgo de la terapia inmunosupresora prolongada en dosis altas, los médicos deben considerar la profilaxis contra infecciones oportunistas como *Pneumocystis jirovecii* (36).

Igualmente, en países con presencia endémica de tuberculosis, el recuento de CD4 puede ser un marcador potencial para ayudar a identificar esta infección. Además, antes de utilizar inhibidores de puntos de control, puede ser necesario realizar pruebas de detección de tuberculosis latente en zonas endémicas de tuberculosis y en pacientes de dichas zonas. Dentro de las complicaciones infecciosas reportadas, se han descrito herpes zoster diseminado en ocho pacientes con melanoma (3 %) tratados con nivolumab. Las infecciones relacionadas con el fármaco pembrolizumab, 2 mg/kg, se reportaron como neumonía bacteriana en cuatro pacientes, candidiasis mucocutánea e infección del tracto urinario en dos pacientes (37,38).

Otros informes de casos y estudios retrospectivos mostraron un posible riesgo específico de reactivación tuberculosa y otras infecciones oportunistas, especialmente neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, particularmente en casos de tratamiento con corticosteroides (39,40).

Teniendo en cuenta lo anterior, un enfoque de profilaxis basado en el estado inmunológico de cada paciente, la medicación concomitante (p. ej., esteroides) y las comorbilidades, debe ser instaurado en los pacientes y se debe mantener durante su estancia en la UCI. Así mismo, deben tener vigilancia especial en la presencia de reactivación aguda de infecciones latentes o sobreinfección por gérmenes oportunistas con progresión a cuadros de choque séptico.

## Eventos adversos menos frecuentes: Hepático, renal, páncreas y hematológico

Se han documentado disfunciones hepáticas, principalmente relacionadas con hepatitis autoinmune, en pacientes tratados con inhibidores de CTLA-4. Aunque se ha observado hepatitis en pacientes que reciben inhibidores de CTLA-4, es extremadamente raro con inhibidores de PD-1/L1. En un análisis de 11 casos de pacientes que recibieron de una a cuatro dosis de ipilimumab, se describió una panhepatitis aguda con infiltración perivenular de linfocitos T CD8+ y endotelitis. Algunos pacientes presentaban factores de riesgo de enfermedad hepática crónica, como esteatohepatitis no alcohólica, o características asociadas a la esteatosis (41).

En ensayos clínicos, la lesión renal aguda (LRA) es rara en la inmunoterapia contra el cáncer en comparación con otros irAEs. Se han observado anticuerpos contra el ADN de doble cadena y depósitos glomerulares de IgG y C3 en ratones tratados con inhibidores de CTLA-4 (42). Durante la monoterapia con ipilimumab e inhibidores de PD-1/L1, se informaron elevaciones de creatinina, siendo más frecuentes con la terapia combinada (1,7 % con LRA de grado III o IV). Estudios detallados de pacientes con LRA relacionada con la inmunoterapia indican que la nefritis túbulo-intersticial aguda es la lesión más común, con casos también de granulomatosis y microangiopatía trombótica (43).

En un estudio reciente con 496 pacientes tratados por melanoma, se observaron trastornos del páncreas en 9 (0,02 %) pacientes, incluyendo siete casos

de pancreatitis de grado III/IV dentro de las 6 - 20 semanas después del inicio del tratamiento. Estudios previos habían notificado aumentos en los niveles de lipasa en menos del 1 % de los pacientes. Sin embargo, los niveles elevados de lipasa no siempre están asociados con enfermedad pancreática y no deben ser motivo para interrumpir el tratamiento (4).

La toxicidad hematológica relacionada con la inmunoterapia es poco común, pero puede ser mortal. La mayoría de los informes provienen de tumores sólidos metastásicos y puede presentarse de diversas formas, como anemia (incluyendo anemias aplásicas y autoinmunitarias), leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico urémico, síndrome linfohistiocitario hemofagocítico (HLH) y trastornos de coagulación, incluyendo hemofilia adquirida (44). El tratamiento es de soporte como soporte transfusional y tratamiento específico con glucocorticoides (23).

## Biomarcadores para la predicción y seguimiento de irAEs

Las limitaciones actuales de los biomarcadores de toxicidad en la inmunoterapia del cáncer incluyen la falta de biomarcadores fiables y validados que puedan predecir y monitorizar con precisión las toxicidades relacionadas con el tratamiento (45). En la actualidad no existen biomarcadores aprobados específicamente para predecir o monitorizar la toxicidad en la inmunoterapia del cáncer. Esto supone un reto a la hora de identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar irAEs y de aplicar estrategias de tratamiento adecuadas.

Una de las principales limitaciones es la complejidad y heterogeneidad del sistema inmunitario y su respuesta a la inmunoterapia. Los mecanismos que subyacen a los irAEs no se conocen del todo y no hay consenso sobre los biomarcadores específicos que pueden predecir la toxicidad de forma fiable. Además, el momento y la gravedad de las toxicidades pueden variar de un paciente a otro, lo que difi-

culta la identificación de señales de alerta temprana o el establecimiento de un enfoque estandarizado para el seguimiento y la gestión de las toxicidades.

A pesar de estas limitaciones, el desarrollo futuro de biomarcadores de toxicidad en la inmunoterapia contra el cáncer es prometedor. Los esfuerzos de investigación se centran en identificar biomarcadores potenciales que puedan guiar estrategias de tratamiento personalizadas. Por ejemplo, los estudios han sugerido que una elevada carga mutacional tumoral (TMB) puede estar asociada a un mayor riesgo de irAEs durante el tratamiento ICI (46). Otros biomarcadores potenciales que se están investigando son los polimorfismos genéticos, los perfiles de expresión génica relacionados con el sistema inmunitario y los niveles de citocinas con particular interés en los niveles de interleuquina 17.

## Interleuquina 17

Un estudio de casos y controles de cuantificación de citocinas evidenció niveles consistentemente elevados de IL17 en los pacientes con toxicidades neuroendocrinas de alto grado -pero no en sus controles- que consistieron en voluntarios sanos y pacientes que recibieron inmunoterapia y que no presentaron dichas toxicidades (47). En una serie con participantes en ensayo clínico con ipilimumab para melanoma en la que se midieron regularmente los niveles del IL17 y se clasificaron los participantes en 3 grupos: aquellos con colitis, otras irAEs y sin irAEs se observó que tanto el desarrollo como la resolución de los síntomas de colitis se correlacionó directamente con los incrementos y descensos en los niveles de IL17 (48).

## Carga Mutacional Tumoral (TMB)

La TMB se refiere al número de mutaciones en el genoma tumoral, se ha asociado con el riesgo de desarrollar irAEs. Los estudios han demostrado que una mayor TMB se correlaciona con un mayor riesgo de irAEs en pacientes que reciben ICI (14,46).

## Polimorfismos genéticos

Ciertos polimorfismos genéticos se han identificado como biomarcadores potenciales de irAEs. Por ejemplo, en un estudio se observó que polimorfismos específicos en genes implicados en la regulación inmunitaria, como CTLA-4 y PTPN22, se asociaban con un mayor riesgo de irAEs en pacientes tratados con ICI (46).

## Niveles de citocinas

Los niveles circulantes de citocinas como IL-6 e IL-8 se han investigado como biomarcadores potenciales de irAEs. Los niveles elevados de estas citocinas se asocian con el desarrollo de irAEs en pacientes que reciben ICIs (49).

## Composición del microbioma

La composición del microbioma intestinal ha sido implicada en el desarrollo de irAEs. Los estudios han demostrado que especies microbianas específicas o patrones de diversidad microbiana pueden estar asociados con un mayor riesgo de irAEs (46,49).

## Perfiles de expresión génica relacionados con la inmunidad

Los perfiles de expresión génica de los genes relacionados con el sistema inmunitario se han estudiado como posibles biomarcadores de los irAEs. Los estudios han identificado firmas de expresión génica asociadas con el desarrollo de irAEs en pacientes tratados con ICI (49).

## Respuesta Clínica

El objetivo del manejo hospitalario de las irAEs es la reducción o resolución de los síntomas, la mejora en la función orgánica afectada y la prevención

de complicaciones graves. Se espera que las toxicidades disminuyan de grado durante el manejo clínico hasta llegar a grado 1, en el que pueden seguir siendo abordadas de manera ambulatoria hasta su resolución. Las toxicidades resueltas se confirman mediante imágenes o paraclínicos de acuerdo con los sistemas afectados, y el estatus de la toxicidad debe ser actualizado en los sistemas de farmacovigilancia. Debido a la posibilidad de recidiva de algunas irAEs, los pacientes con toxicidades resueltas deben ser educados en los posibles síntomas que generen alertas tempranas y las estrategias de prevención que apliquen en cada caso.

## Reportes de los eventos adversos asociados a Inmunoterapia

La mayor cantidad de datos sobre la frecuencia de los irAEs provienen de los ensayos clínicos pre-comercialización. Los reportes espontáneos suelen verse impactados por temas organizacionales de las instituciones de salud. La farmacovigilancia de las terapias avanzadas para el cáncer es de suma importancia por varias razones fundamentales:

- ◆ *Evaluación de la seguridad:* Como se ha revisado en este artículo, las terapias avanzadas como la inmunoterapia y la terapia génica, pueden tener efectos secundarios impredecibles y potencialmente graves. La farmacovigilancia es esencial para identificar y comprender los efectos adversos, lo que permite tomar medidas adecuadas para minimizar los riesgos y garantizar la seguridad de los pacientes.
- ◆ *Optimización de la eficacia:* La farmacovigilancia no solo trata de identificar problemas de seguridad, sino también de evaluar la eficacia de estas terapias. El seguimiento a largo plazo puede revelar la duración de la respuesta al tratamiento, la necesidad de ajustar las dosis o el desarrollo de resistencia, lo que es crucial para optimizar los resultados en los pacientes.

- ◆ *Identificación de nuevas indicaciones:* A medida que se recopila más información sobre las inmunoterapias, es posible descubrir que funcionan en otras indicaciones o grupos de pacientes. La farmacovigilancia permite explorar nuevas aplicaciones terapéuticas y expandir el acceso a tratamientos efectivos.
- ◆ *Comparación con tratamientos convencionales:* La comparación de las inmunoterapias con tratamientos convencionales y las nuevas alternativas que surjan es esencial para determinar su valor terapéutico, teniendo en cuenta los costos que pueden implicar. Información para la toma de decisiones clínicas: Los profesionales de la salud necesitan información actualizada y precisa sobre las terapias avanzadas para tomar decisiones clínicas informadas. La farmacovigilancia proporciona datos que guían a los médicos en la selección de tratamientos y en la gestión de posibles efectos secundarios.
- ◆ *Regulación y política de salud:* Los organismos reguladores y las políticas de salud se basan en datos de farmacovigilancia para tomar decisiones sobre la aprobación, el acceso y la financiación de terapias avanzadas. Estos datos influyen en la forma en que se desarrollan las regulaciones y las políticas de salud.
- ◆ *Confianza del público:* La confianza del público en las terapias contra el cáncer es esencial para su adopción generalizada. La farmacovigilancia contribuye a la transparencia y la comunicación de riesgos.

## Conclusión

La inmunoterapia ha transformado la atención del cáncer, mejorando la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. No obstante, este avance conlleva el riesgo de toxicidades severas, a veces mortales, que pueden requerir manejo en las unidades de cuidados intensivos. Estas complicaciones pueden afectar múltiples órganos como los pulmones,

el corazón y el sistema endocrino, y se originan en una respuesta autoinmune desencadenada por la activación inmunológica. El diagnóstico es desafiante debido a las variadas presentaciones clínicas y la falta de pruebas específicas. El manejo implica suspender la inmunoterapia y abordar los síntomas y complicaciones asociadas. En la mayoría de las reacciones graves se emplean corticosteroides u otras terapias inmunosupresoras para controlar la respuesta autoinmune. Es fundamental que los profesionales dentro de la UCI estén familiarizados con estas complicaciones y colaboren estrechamente con especialistas en oncología para asegurar una intervención adecuada. La investigación continua es esencial para profundizar en la fisiopatología de estas toxicidades y desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas más eficaces.

## Referencias

1. Zhang Q, Huo G wei, Zhang H zhen, Song Y. Efficacy of pembrolizumab for advanced/metastatic melanoma: a meta-analysis. *Open Medicine*. 2020;15(1):447-56.
2. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM, et al. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol Ther*. 2017;25(1):285-95.
3. Gutierrez C, McEvoy C, Munshi L, Stephens RS, Detsky ME, Nates JL, et al. Critical Care Management of Toxicities Associated With Targeted Agents and Immunotherapies for Cancer. *Critical Care Medicine*. 2020;48(1):10-21.
4. De Velasco G, Je Y, Bossé D, Awad MM, Ott PA, Moreira RB, et al. Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients. *Cancer Immunol Res*. 2017;5(4):312-8.
5. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2377-85.
6. Shimabukuro-Vornhagen A, Böll B, Schellongowski P, Valade S, Metaxa V, Azoulay E, et al. Critical care management of chimeric antigen receptor T cell therapy recipients. *CA A Cancer J Clinicians*. 2022;72(1):78-93.

7. Tay SH, Toh MMX, Thian YL, Vellayappan BA, Fairhurst AM, Chan YH, et al. Cytokine Release Syndrome in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Series of 25 Patients and Review of the Literature. *Front Immunol.* 2022;13:807050.
8. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2019;25(4):625-38.
9. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Achufusi A, Armand P, Berkenstock MK, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2022;20(4):387-405.
10. Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(2):86-104.
11. Gust J, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells. *Cancer Discovery.* 2017;7(12):1404-19.
12. Santomasso BD, Park JH, Salloum D, Riviere I, Flynn J, Mead E, et al. Clinical and Biological Correlates of Neurotoxicity Associated with CAR T-cell Therapy in Patients with B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Discovery.* 2018;8(8):958-71.
13. Chhabra N, Kennedy J. A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity: Immune Checkpoint Inhibitors. *J Med Toxicol.* 2021;17(4):411-24.
14. Vaddepally R, Doddamani R, Sodavarapu S, Madam NR, Katkar R, Kutadi AP, et al. Review of Immune-Related Adverse Events (irAEs) in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)—Their Incidence, Management, Multiorgan irAEs, and Rechallenge. *Biomedicines.* 2022;10(4):790.
15. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immuno Therapy Cancer.* 2017;5(1):95. doi: 10.1186/s40425-017-0300-z
16. Mahalingam P, Newsom-Davis T. Cancer immunotherapy and the management of side effects. *Clin Med.* 2023;23(1):56-60.
17. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(4):254-67.
18. Abu-Sbeih H, Herrera LN, Tang T, Altan M, Chaftari AMP, Okhuysen PC, et al. Impact of antibiotic therapy on the development and response to treatment of immune checkpoint inhibitor-mediated diarrhea and colitis. *J immunotherapy cancer.* 2019;7(1):242.
19. Wang Y, Wiesnoski DH, Helmink BA, Gopalakrishnan V, Choi K, DuPont HL, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis. *Nat Med.* ;24(12):1804-8.
20. Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, Kamphorst AO, Pakkala S, Belani CP, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer.* 2018;124(2):271-7.
21. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):709-17.
22. Lemiale V, Meert AP, Vincent F, Darmon M, Bauer PR, Van de Louw A, et al. Severe toxicity from checkpoint protein inhibitors: What intensive care physicians need to know? *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):25.
23. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbone F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(12):1217-38.
24. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(12):1721-8.
25. 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.
26. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, Criscuolo G, Triassi M, Bonaduce D, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open.* 2017;2(4):e000247.
27. Wang DY, Okoye GD, Neilan TG, Johnson DB, Moslehi JJ. Cardiovascular Toxicities Associated with Cancer Immunotherapies. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(3):21.
28. Nannini S, Koshenkova L, Baloglu S, Chaussemy D, Noël G, Schott R. Immune-related aseptic meningitis and strategies to manage immune checkpoint inhibitor therapy: a systematic review. *J Neurooncol.* 2022;157(3):533-50.
29. Thouvenin L, Olivier T, Banna G, Addeo A, Friedlaender A. Immune checkpoint inhibitor-induced aseptic meningitis and encephalitis: a case-series and

- narrative review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2021;12:204209862110047.
30. Bier G, Klumpp B, Roder C, Garbe C, Preibsch H, Ernemann U, et al. Meningeal enhancement depicted by magnetic resonance imaging in tumor patients: neoplastic meningitis or therapy-related enhancement? *Neuroradiology*. 2019;61(7):775-82.
  31. Touat M, Talmasov D, Ricard D, Psimaras D. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Current Opinion in Neurology*. 2017;30(6):659-68.
  32. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *JCO*. 2018;36(17):1714-68.
  33. Bertaglia V, Morelli AM, Solinas C, Aiello MM, Manunta S, Denaro N, et al. Infections in lung cancer patients undergoing immunotherapy and targeted therapy: An overview on the current scenario. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2023;184:103954.
  34. Fujita K, Terashima T, Mio T. Anti-PD1 Antibody Treatment and the Development of Acute Pulmonary Tuberculosis. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(12):2238-40.
  35. Fujita K, Kim YH, Kanai O, Yoshida H, Mio T, Hirai T. Emerging concerns of infectious diseases in lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *Respiratory Medicine*. 2019;146:66-70.
  36. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, Robin C, Cordonnier C, Schellongowski P. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(9):2405-13.
  37. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020-31.
  38. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
  39. Schwarz M, Kocher F, Niedersuess-Beke D, Rudzki J, Hochmair M, Widmann G, et al. Immunosuppression for Immune Checkpoint-related Toxicity Can Cause *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonia (PJP) in Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC): A Report of 2 Cases. *Clinical Lung Cancer*. 2019;20(3):e247-50.
  40. Sadek M, Loizidou A, Drowart A, Van Den Wijngaert S, Gomez-Galdon M, Aspeslagh S. *Pneumocystis Infection in Two Patients Treated with Both Immune Checkpoint Inhibitor and Corticoids*. *Journal of Immunotherapy and Precision Oncology*. 2020;3(1):27-30.
  41. Johncilla M, Misdraji 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(8):1075-84.
  42. Lute KD, May KF, Lu P, Zhang H, Kocak E, Mosinger B, et al. Human CTLA4 knock-in mice unravel the quantitative link between tumor immunity and autoimmunity induced by anti-CTLA-4 antibodies. *Blood*. 2005;106(9):3127-33.
  43. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmer JR, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. 2016;90(3):638-47.
  44. Petrelli F, Ardito R, Borgonovo K, Lonati V, Cabiddu M, Ghilardi M, et al. Haematological toxicities with immunotherapy in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2018;103:7-16.
  45. Healey Bird B, Nally K, Ronan K, Clarke G, Amu S, Almeida AS, et al. Cancer Immunotherapy with Immune Checkpoint Inhibitors-Biomarkers of Response and Toxicity; Current Limitations and Future Promise. *Diagnostics*. 2022;12(1):124.
  46. Conroy M, Naidoo J. Immune-related adverse events and the balancing act of immunotherapy. *Nat Commun*. 2022;13(1):392.
  47. Mazzarella L, Giugliano S, D'Amico P, Belli C, Duso BA, Rescigno M, et al. Evidence for interleukin 17 involvement in severe immune-related neuroendocrine toxicity. *European Journal of Cancer*. 2020;141:218-24.
  48. Callahan MK, Yang A, Tandon S, Xu Y, Subudhi SK, Roman RA, et al. Evaluation of serum IL-17 levels during ipilimumab therapy: Correlation with colitis. *JCO*. 2011;29(15\_suppl):2505-2505.
  49. Weidhaas J, Marco N, Scheffler AW, Kalbasi A, Wilenius K, Rietdorf E, et al. Germline biomarkers predict toxicity to anti-PD1/PDL1 checkpoint therapy. *J Immunother Cancer*. 2022;10(2):e003625.