



# REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

## REVISIÓN / REVIEW

### Complicaciones neurológicas relacionadas con la inmunoterapia en pacientes oncológicos

*Neurological Complications Related To Immunotherapy In Oncologic Patients*

Gabriela Montecinos, MD<sup>a</sup>✉, Florencia del Río, MD<sup>a</sup>.

<sup>a</sup> Departamento de Neurología, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del Artículo:

Recibido: 05/02/2025

Aceptado: 13/06/2025

##### Keywords:

Immunotherapy; Immune Checkpoint Inhibitors; Adverse Effects; Central Nervous System; Peripheral Nervous System.

##### Palabras clave:

Inmunoterapia; Inhibidores de Punto de Control Inmunitario; Efectos Adversos; Sistema Nervioso Central; Sistema Nervioso Periférico.

#### RESUMEN

Los inhibidores de punto de control inmunológico, mejor conocidas como inmunoterapias, han revolucionado el tratamiento oncológico permitiendo respuestas tumorales duraderas e incluso curativas en diversas neoplasias. Sin embargo, su uso está asociado con efectos adversos inmunológicos, entre los cuales los efectos adversos neurológicos representan una entidad poco frecuente pero clínicamente relevante.

Este artículo aborda la epidemiología, clasificación, claves diagnósticas y manejo de las complicaciones neurológicas más relevantes de las inmunoterapias, proporcionando a los profesionales de la salud, y en especial en el área de neurología, herramientas clave para su reconocimiento y tratamiento oportuno.

#### ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors, better known as immunotherapies, have revolutionized oncological treatment, allowing long-lasting and even curative tumor responses in various neoplasms. Their use, however, is associated with immunological adverse effects, among which neurological adverse effects represent a rare but clinically relevant entity.

This article addresses the epidemiology, classification, diagnostic keys and management of the most frequent neurological complications of immunotherapies, providing health professionals, and especially neurologists, with key tools for their recognition and timely treatment.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: [fdelrio@alemana.cl](mailto:fdelrio@alemana.cl)

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.06.001>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



## INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de punto de control inmunológico (ICIs) actúan bloqueando reguladores negativos del sistema inmunológico, como CTLA-4, PD-1 y PD-L1, potenciando de tal manera las respuestas inmunes antitumorales. Aunque efectivos, estos agentes pueden desencadenar respuestas autoinmunes desreguladas, conocidas como irAEs (*immune related adverse effects*, por sus siglas en inglés) y sus variantes neurológicas (n-irAEs)<sup>1</sup>. Estas complicaciones pueden involucrar tanto el sistema nervioso central (SNC) como el periférico (SNP), con una presentación clínica y pronóstico variables. No obstante, el riesgo de presentar complicaciones neurológicas sigue siendo menor al asociado con el uso de quimioterapia<sup>2</sup>.

La severidad de los irAEs se estratifica usando los Criterios Comunes de Terminología para Efectos Adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés) del National Cancer Institute de Estados Unidos<sup>3</sup>; estos se han adoptado de forma universal (tabla 1).

<b>Grado 1</b>	Toxicidad leve
<b>Grado 2</b>	Toxicidad moderada
<b>Grado 3</b>	Toxicidad severa e indeseable
<b>Grado 4</b>	Toxicidad que amenaza la vida o incapacita de forma importante
<b>Grado 5</b>	Muerte tóxica

**Tabla 1.** Criterios Comunes de Terminología para Efectos Adversos (CTCAE)<sup>3</sup>

El rol del especialista en neurología es diagnosticar la complicación neurológica, definir su gravedad y asistir en su tratamiento. Lo anterior le permite al especialista en hemato-oncología definir si retrasar el tratamiento y/o suspenderlo de acuerdo a la severidad y respuesta al mismo.

El diagnóstico correcto por parte de Neurología es de gran relevancia, pues, así como puede ofrecer las alternativas terapéuti-

cas apropiadas, en ocasiones debe proponer suspender definitivamente<sup>4</sup> una terapia potencialmente curativa en un paciente con una enfermedad oncológica grave.

## EPIDEMIOLOGÍA

Los n-irAEs ocurren con una incidencia reportada entre el 2-12%, siendo entre el 1-3% de presentación grave (Grado 3-4)<sup>3,5</sup>. Se describe una frecuencia de n-irAEs de un 3,8% en los pacientes tratados con anti-CTLA-4; de un 6% en los pacientes tratados con anti-PD-L1 y de hasta 12% en los que reciben terapias combinadas<sup>6</sup>. Se ha descrito una frecuencia algo más alta de este tipo de complicaciones en pacientes con melanoma y cáncer de pulmón de células no pequeñas<sup>7</sup>. Los factores de riesgo para presentar una n-irAEs incluyen el uso combinado de ICIs, tratamientos prolongados o con altas dosis acumulativas, y la presencia de enfermedades autoinmunes preexistentes<sup>8</sup>.

El tipo de n-irAEs también varía según el tipo de inhibidor: los anti-CTLA-4 se asocian más frecuentemente con meningitis<sup>9</sup>, mientras que los anti-PD-1/PD-L1 se vinculan más con encefalitis, miastenia gravis y neuropatías periféricas<sup>9,10</sup>.

Es importante saber que, si bien estas complicaciones pueden aparecer de forma precoz (como por ejemplo es el caso de la meningitis aséptica), en la mayoría de los casos se manifiestan luego de la 3.ª o 4.ª dosis de inmunoterapia, por lo que se debe mantener un alto índice de sospecha durante todo el curso del tratamiento<sup>5</sup>.

Todas las complicaciones neurológicas pueden presentarse de forma aguda, subaguda o crónica y con gravedades variables. Los diversos patrones de presentación clínica se definen como crónica activa, crónica inactiva, fulminante y monofásica. En la tabla 2 se especifican las entidades más frecuentes según los diferentes cursos de evolución.

Patrón	Definición	SNP/n-irAEs	SNC/n-irAEs
Monofásico	Un episodio agudo con recuperación completa	Miositis	Meningitis aséptica, encefalitis
Crónica activa	Síntomas persistentes o progresivos por más de 3 meses, inmunomodulación	Polineuropatías	Desmielinizante, encefalitis
Crónica inactiva	Secuelas (persisten luego de 3 meses) sin evidencia de actividad clínica	Polineuropatías	Secuelas cognitivas post encefalitis, desmielinizantes
Fulminante	Inicio rápido y deterioro severo	Síndrome de Guillain-Barré, miositis, síndrome MMM	Encefalitis

**Tabla 2.** Patrones evolutivos y n-irAEs de mayor frecuencia

Abreviaciones: SNP: sistema nervioso periférico; n-irAEs: *neurologic-immune related adverse effects*; SNC: sistema nervioso central; MMM: miocarditis-miositis-miastenia gravis.

Dado que los n-irAEs abarcan un amplio espectro de síndromes neurológicos, decidimos dividirlos para fines prácticos en aquellos que afectan el SNP y SNC, abarcando primero las entidades que se presentan con mayor frecuencia según la literatura.

## I. EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Las complicaciones periféricas son 2 a 3 veces más frecuentes que las del SNC<sup>10,11</sup> e incluyen principalmente la miositis, miastenia gravis y neuropatías periféricas, cuyas presentaciones resumimos a continuación.

La miositis es la manifestación neurológica más frecuente asociada a ICIs (32% de las n-irAEs)<sup>1,10</sup>. Está asociada más comúnmente con los agentes anti-PD-L1<sup>1</sup>.

Se caracteriza por debilidad muscular proximal progresiva, habitualmente sin mialgias (si bien pueden existir, especialmente en casos severos). Puede aparecer *de novo* o como una reactivación de un síndrome paraneoplásico previo<sup>1,8</sup>.

A diferencia de las miositis no relacionadas a inmunoterapia, en los casos secundarios a n-irAEs el compromiso oculo-bulbar es muy frecuente (40-50% de los casos)<sup>1</sup>, y se caracteriza por ptosis, diplopía, disfagia, disartria e, incluso, dificultad respiratoria<sup>10</sup>. La enfermedad puede tener un curso fulminante, en especial si existe compromiso del miocardio, por lo que una alta sospecha e inicio de tratamiento precoz es necesario<sup>6</sup>.

Los exámenes diagnósticos pueden mostrar una elevación de la creatina quinasa (CK), sin embargo esta suele ser normal<sup>12</sup>. La electromiografía (EMG) muestra un patrón miopático<sup>10</sup> y en la resonancia magnética (RM) se evidencia edema muscular<sup>10,12</sup>. En ocasiones la única forma de hacer el diagnóstico certero en un paciente en el que se sospecha esta complicación es la biopsia de músculo<sup>10</sup>.

En casos leves (Grado 1), la inmunoterapia puede continuar con monitoreo estrecho. En casos moderados a severos (Grado 2-4), se recomienda la suspensión temporal o definitiva según la respuesta al tratamiento con inmunosupresores<sup>6</sup> (Ver Anexo 1).

La miastenia gravis constituye el 14% de las n-irAEs<sup>1,10</sup>. Sus manifestaciones incluyen ptosis, diplopía y debilidad fluctuante, que en casos severos puede progresar a insuficiencia respiratoria. Se diagnostica clínica y electromiográficamente. Si bien la identificación de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina o anti-MuSK (tirosina quinasa muscular) es confirmatoria, en caso de que se encuentren negativos no se excluye el diagnóstico (20% de los casos)<sup>9,10</sup>. En casos leves o Grado 1 puede considerarse continuar

la inmunoterapia bajo supervisión clínica estricta. En Grado 2 o superior, es necesaria la suspensión inmediata del tratamiento y el inicio de terapia inmunosupresora agresiva, dado el riesgo de evolucionar a un síndrome miasténico grave o, incluso, a un síndrome de sobreposición (el que se debe buscar y descartar activamente)<sup>6,13</sup>. (Ver Anexo 2).

## Síndrome de sobreposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis relacionado con el uso de ICIs o síndrome "MMM"

La asociación miocarditis-miositis-miastenia gravis, tríada conocida como triple M, conlleva entre un 38-50% de mortalidad<sup>9,13</sup>.

El cuadro clínico se caracteriza por la coexistencia de debilidad muscular proximal progresiva típica de la miositis, manifestaciones oculobulbares fluctuantes propias de la miastenia gravis, y síntomas cardiovasculares como dolor torácico, disnea o insuficiencia cardíaca, indicativos de miocarditis. La presencia de compromiso respiratorio severo es común y puede ser el primer signo de alerta en estos pacientes<sup>10</sup>.

Según un reciente metanálisis<sup>14</sup>, los síntomas de presentación más frecuentes en estos casos son: ptosis (58%), disnea (48%), diplopía (42%), mialgias (36%), debilidad muscular (28%) y disfagia (26%).

El diagnóstico debe ser integral y rápido, combinando estudios tales como niveles de CK, aldolasa, EMG, RM muscular y detección de anticuerpos específicos, junto con la evaluación cardíaca mediante troponinas, ecocardiografía y RM cardíaca<sup>13,14</sup>. En algunos casos, puede ser necesaria una biopsia muscular o miocárdica para confirmar el diagnóstico, lo cual es el *gold standard*, ya que los estudios, en especial los cardíacos, pueden encontrarse normales o sólo levemente peor que el basal del paciente<sup>13</sup>.

El tratamiento requiere la suspensión inmediata y definitiva de la inmunoterapia, junto con el inicio de altas dosis de corticosteroides intravenosos y terapias inmunomoduladoras como inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis. Micofenolato y rituximab son los agentes inmunosupresores de mayor uso frente a falla de la terapia con corticoides<sup>6,14</sup>.

Las neuropatías periféricas (22% n-irAEs)<sup>1,10</sup> son principalmente de tipo sensitivo-motor si bien pueden existir patrones sensitivos puros largo dependiente, motores puros e incluso autonómicos<sup>10</sup>. Es importante hacer un adecuado diagnóstico clínico para excluir otras patologías oncológicas como las plexopatías por infiltración y las neuropatías o radiculopatías por enfermedad meníngea. También deben excluirse las polineuropatías asociadas

a las enfermedades reumatológicas gatilladas o empeoradas por la inmunoterapia<sup>6</sup>.

La EMG, los estudios de conducción nerviosa y los estudios autonómicos son importantes para el diagnóstico y seguimiento. A los patrones desmielinizantes se les debe rápidamente ofrecer tratamiento específico<sup>6,15</sup>. Se debe considerar la necesidad de realizar estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) en casos seleccionados<sup>11</sup>.

En neuropatías leves (Grado 1) se puede continuar con la inmunoterapia con monitoreo frecuente. En casos moderados o graves (Grado 2-4), se recomienda suspender los ICIs y tratar con inmunoglobulina intravenosa (IVIG) o plasmaféresis<sup>6</sup>.

El síndrome de Guillain-Barré asociado con ICIs, es indistinguible de la presentación esporádica<sup>1</sup> y se caracteriza por debilidad ascendente, arreflexia y, en casos severos, disfunción autonómica. El LCR típicamente muestra una elevación de proteínas con pleocitosis mínima. Es clave solicitar estudio citológico del LCR de estos pacientes para descartar la presencia de células neoplásicas<sup>6</sup>.

Este síndrome se presenta generalmente dentro de los primeros 3 ciclos de tratamiento e incluso se describe dentro de los primeros 6 meses tras el inicio de la inmunoterapia y requiere de manejo intensivo con IVIG o plasmaféresis<sup>1,6,12</sup>. La inmunoterapia debe suspenderse de manera inmediata en todos los casos Grado 2 o superior<sup>6,15</sup>. (Ver Anexo 3).

## II. EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las complicaciones neurológicas asociadas al SNC incluyen principalmente encefalitis, meningitis aséptica y enfermedades desmielinizantes, entre otras<sup>10</sup>. Se debe siempre considerar que la etiología inmunomediada por ICIs es mucho menos frecuente que las metástasis del neuroeje y las infecciones del SNC, lo cual debe ser primariamente descartado.

La meningitis aséptica es una complicación muy rara (3%)<sup>10</sup> y habitualmente suele manifestarse posterior a los primeros dos ciclos de inmunoterapia<sup>16</sup>. Se presenta con cefalea intensa, rigidez de nuca, fotofobia y, en ocasiones, fiebre. El diagnóstico se basa en el LCR, que muestra pleocitosis con una media descrita de 143 células/ $\mu$ l<sup>10</sup>, niveles elevados de proteínas (media de 150 mg/dl)<sup>10</sup> y glucosa normal o levemente disminuida. La RM puede revelar realce meníngeo difuso, pero no es necesario para confirmar el diagnóstico, siendo normal en más del 50% de los casos<sup>1</sup>. En los cuadros leves (Grado 1), la inmunoterapia puede continuar con precaución, mientras que en Grado 2 o superior se recomienda su suspensión temporal o definitiva dependiendo de la respuesta al manejo con corticoides<sup>6</sup>. En general, se considera una com-

plicación de favorable evolución y respuesta a corticoides, que incluso puede revertir sólo al suspender la inmunoterapia<sup>1</sup>. (Ver Anexo 4).

La encefalitis por inmunoterapia corresponde al 13% de todas las n-irAEs<sup>1,10</sup>. Se caracteriza por alteraciones del estado mental que pueden incluir confusión o compromiso cuantitativo de conciencia, acompañadas de convulsiones y déficits neurológicos focales como hemiparesia o afasia. Aparte de la clínica, las claves diagnósticas incluyen la RM cerebral, que suele mostrar realce cortical o subcortical en secuencias T2/FLAIR e incluso de ganglios basales, similar a lo descrito para otras encefalitis autoinmunes. Sin embargo, también puede ser normal<sup>17,18</sup>. El análisis de LCR típicamente presenta pleocitosis con una media de 17 células/ $\mu$ l<sup>17</sup>. En algunos casos, se identifican anticuerpos específicos como anti-NMDA o anti-GABA (ácido gamma-aminobutírico), lo que sugiere una etiología autoinmune secundaria a los ICIs<sup>6</sup>. La temporalidad de aparición más frecuente es de 2-3 meses tras el inicio de la inmunoterapia<sup>10</sup>. Es indispensable descartar las causas infecciosas, autoinmunes y complicaciones del cáncer, como anemias y trombocitopenias muy severas, que pudiesen simular encefalitis. En cuanto a la inmunoterapia, en casos leves a moderados (Grado 1-2), se puede continuar con estrecha monitorización clínica, mientras que en casos severos (Grado 3-4) es obligatoria la suspensión inmediata del tratamiento y la introducción de inmunosupresión con altas dosis de corticoides<sup>6,15</sup>. (Ver Anexo 5).

La hipofisitis o hipopituitarismo es una complicación endocrinológica de la inmunoterapia, pero es necesario estar atenta a ella ya que inicialmente puede manifestarse solo con síntomas cognitivos y/o cefalea, que son motivo de consulta neurológica.

Se presenta entre el 2-10%<sup>19</sup> de los pacientes tratados con inmunoterapia, pero puede superar el 10% en aquellos tratados con anti-CTLA-4 (principalmente ipilimumab)<sup>19</sup> a diferencia de aquellos en monoterapia con anti-PD-1/PD-L1 que reportan su presencia en el 0,5-1% de los pacientes.

Puede ser de inicio precoz en el primer ciclo de tratamiento, describiéndose una media de 9-12 semanas con uso de ipilimumab (en monoterapia o combinado) y de 26 semanas con anti PD-1/PD-L1<sup>19</sup>. En este tipo de hipofisitis la deficiencia de ACTH es más frecuente que la deficiencia de TSH, pero ésta última no es poco común. Lo más prevalente son los síntomas asociados a la insuficiencia adrenal como fatiga y náuseas, pudiendo, además, presentar manifestaciones secundarias a la inflamación pituitaria como cefalea, emesis, diplopía<sup>19</sup>. Entendiendo entonces que la presentación clínica de estos pacientes puede ser con síntomas inespecíficos se puede solicitar

en un primer enfrentamiento cortisol matinal, perfil tiroideo y electrolitos plasmáticos. El hallazgo de un cortisol matinal levemente bajo, aun sin alteraciones electrolíticas, debe generar un alto nivel de sospecha<sup>6,15</sup>, sobre todo si se asocia a alteración tiroidea. El estudio imagenológico se debe realizar idealmente con RM de cerebro con énfasis en silla turca, pudiendo evidenciarse un aumento de volumen hipofisiario captante de contraste que puede confundirse con imagen de "adenoma". No obstante, una imagen normal no descarta una hipofisitis<sup>20</sup>. La frecuencia de los hallazgos imagenológicos depende de la terapia en uso: con anti-CTLA-4 hasta 98% de los pacientes pueden presentar aumento de tamaño hipofisiario, por el contrario, con anti-PD-1/PD-L1 sobre el 70% puede no tener alteraciones en la RM<sup>20</sup>. Por lo mismo, se sugiere interconsultar precozmente con endocrinología e iniciar hidrocortisona en dosis bajas. Esta sola intervención es muchas veces suficiente para que el paciente recupere su basal cognitivo. Si se requiere reemplazo de hormona tiroidea, verificar niveles de cortisol antes de iniciar suplementación, ya que la suplementación tiroidea en hipocortisolismo no tratado puede generar una crisis adrenérgica<sup>6,15</sup>. Con respecto a la decisión de continuidad de la inmunoterapia, ésta depende de la severidad de los síntomas, siendo más probable la suspensión transitoria. En general, no es necesaria la discontinuación si hay buen control de síntomas con la suplementación y monitorización apropiada.

Los trastornos desmielinizantes (2% de las n-irAEs)<sup>17</sup> pueden presentarse como mielitis transversa, neuritis óptica o un cuadro similar a la esclerosis múltiple. Los pacientes pueden experimentar déficits motores, sensoriales y autonómicos. La RM cerebro y médula espinal es fundamental, mostrando lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR con posible realce en secuencias T1 tras la administración de contraste<sup>6</sup>. En algunos casos, se identifican autoanticuerpos como anti-MOG o anti-AQP4<sup>10</sup>. Este tipo de complicaciones tiende a aparecer de forma tardía, generalmente después de 12-16 semanas de iniciado el tratamiento. En desmielinización de Grado 1-2, puede considerarse continuar con la inmunoterapia, siempre con un monitoreo estrecho y tratamiento inmunomodulador<sup>6</sup>. En Grado 3-4, es imperativa la suspensión de ICIs y la administración de terapia intensiva con corticoides o inmunoglobulina intravenosa (IVIG). (Ver Anexo 6).

### PRONÓSTICO

Como mencionamos previamente, todas las n-irAEs tienen diversas formas de presentación o patrones. Pueden ser monofásicas, crónica activa, crónica inactiva y las fulminantes<sup>14</sup>.

El pronóstico vital y funcional varía según el tipo, severidad, forma de presentación y respuesta al tratamiento inmunomodulador de

la n-irAE. Los cursos fulminantes son siempre de mal pronóstico con supervivencia de menos de 12 semanas desde inicio de los síntomas<sup>17</sup>. Las manifestaciones monofásicas suelen resolverse por completo con tratamiento inmunosupresor, mientras que las crónicas pueden dejar secuelas neurológicas persistentes<sup>17</sup>. Estas secuelas pueden ser leves o altamente incapacitantes por lo que el tratamiento debe apuntar no sólo a preservar la vida, sino que también a preservar función.

En otro escenario, un estudio retrospectivo del 2020<sup>21</sup>, observó que de los pacientes que suspenden inmunoterapia y se reexponen al mismo ICI, recurren en un 28,8% con el mismo irAEs, y en un 4,4% con uno diferente al inicial, lo cual es sustancial conocer frente al escenario de retomar tratamiento en el contexto oncológico.

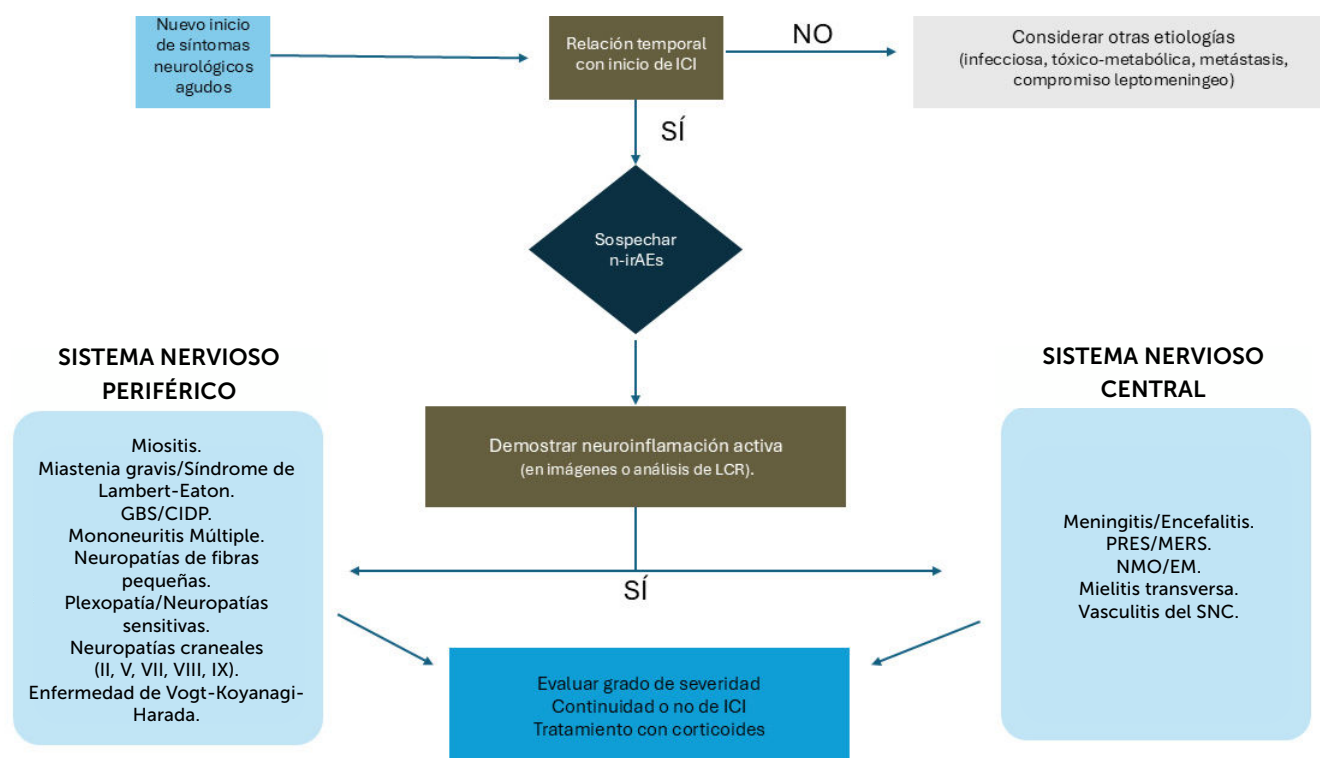
### DISCUSIÓN

El aumento en el uso de ICIs subraya la importancia del reconocimiento temprano y manejo multidisciplinario de los n-irAEs. La falta de protocolos estandarizados, tanto en el diagnóstico como en los tratamientos, además de la variabilidad en la presentación clínica plantea un reto significativo para las especialidades que diagnostican y tratan estas complicaciones. En este artículo abordamos las complicaciones neurológicas más frecuentes de las inmunoterapias, sin embargo, no debemos olvidar que, al ser terapias relativamente nuevas, se continúan reportando nuevas entidades clínicas no mencionadas en esta revisión. Es indispensable que los neurólogos participen en el proceso diagnóstico y conozcan la evolución de estos cuadros, ya que por sí solos constituyen un factor pronóstico desfavorable, independiente de la enfermedad oncológica de base.

Dado los cambios demográficos a nivel global, es fundamental que quienes se dedican a la neurología se formen en Neurooncología, una subespecialidad cada vez más relevante en el manejo de personas con enfermedades oncológicas (figura 1).

### CONCLUSIONES

Los n-irAEs son complicaciones raras pero graves del tratamiento con ICIs. Su manejo requiere un enfoque multidisciplinario que combine la suspensión o modificación del tratamiento oncológico con intervenciones inmunosupresoras dirigidas. La investigación futura debe centrarse en identificar factores predictivos y nuevas estrategias terapéuticas.



**Figura 1.** Flujograma diagnóstico de n-irAEs

Adaptado de Stavropoulou De Lorenzo S et al. <sup>1</sup>.

Abreviaciones: ICI: inhibidor de punto de control inmunológico; n-irAEs: efectos adversos neurológicos de relación inmune; LCR: líquido cefalorraquídeo; GBS: síndrome de Guillain-Barré; CIDP: polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; PRES: síndrome de encefalopatía posterior reversible; MERS: encefalopatía leve con lesión esplénica reversible; NMO: neuromielitis óptica; EM: esclerosis múltiple; SNC: sistema nervioso central.

#### Conflictos de interés:

Los autores de este artículo declaran no tener conflictos de interés.

#### Financiamiento:

Las autoras declaran no haber recibido financiamiento para la redacción de este manuscrito.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stavropoulou De Lorenzo S, Andravizou A, Alexopoulos H, Michailidou I, Bokas A, Kesidou E, et al. Neurological Immune-Related Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *Biomedicine*. 2024;12(6):1319. doi: 10.3390/biomedicine12061319.
2. Farooq MZ, Aqeel SB, Lingamaneni P, Pichardo RC, Jawed A, Khalid S, et al. Association of Immune Checkpoint Inhibitors With Neurologic Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(4):e227722. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.7722.
3. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017. Available at: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf)
4. Guidon AC, Burton LB, Chwalisz BK, Hillis J, Schaller TH, Amato AA, et al. Consensus disease definitions for neurologic immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2021;9(7):e002890. doi: 10.1136/jitc-2021-002890. Erratum in: *J Immunother Cancer*. 2021;9(12):1. doi: 10.1136/jitc-2021-002890corr1.
5. Pepys J, Stoff R, Ramon-Gonen R, Ben-Betzalel G, Grynberg S, Frommer RS, et al. Incidence and Outcome of Neurologic Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Melanoma. *Neurology*. 2023;101(24):e2472-e2482. doi: 10.1212/WNL.000000000000207632.
6. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073-4126. doi: 10.1200/JCO.21.01440. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022;40(3):315. doi: 10.1200/JCO.21.02786.
7. Farina A, Birzu C, Elsensohn MH, Picca A, Muñiz-Castrillo S, Vogrig A, et al. Neurological outcomes in immune checkpoint inhibitor-related neurotoxicity. *Brain Commun*. 2023;5(3):fcad169. doi: 10.1093/braincomms/fcad169.
8. Farina A, Villagrán-García M, Vogrig A, Zekeridou A, Muñiz-Castrillo S, Velasco R, et al. Neurological adverse events of immune checkpoint inhibitors and the development of paraneoplastic neurological syndromes. *Lancet Neurol*. 2024;23(1):81-94. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00369-1.



9. Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, Quach HT, Balko JM, Lebrun-Vignes B, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):134. doi: 10.1186/s40425-019-0617-x.

10. Marini A, Bernardini A, Gigli GL, Valente M, Muñiz-Castrillo S, Honnorat J, et al. Neurologic Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Neurology*. 2021;96(16):754-766. doi: 10.1212/WNL.0000000000011795.

11. Rossi S, Gelsomino F, Rinaldi R, Muccioli L, Comito F, Di Federico A, et al. Peripheral nervous system adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *J Neurol*. 2023;270(6):2975-2986. doi: 10.1007/s00415-023-11625-1.

12. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002435. doi: 10.1136/jitc-2021-002435.

13. Pathak R, Katel A, Massarelli E, Villaflor VM, Sun V, Salgia R. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis with Myositis/Myasthenia Gravis Overlap Syndrome: A Systematic Review of Cases. *Oncologist*. 2021;26(12):1052-1061. doi: 10.1002/onco.13931.

14. Lipe DN, Qdaisat A, Krishnamani PP, Nguyen TD, Chaftari P, El Messiri N, et al. Myocarditis, Myositis, and Myasthenia Gravis Overlap Syndrome Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(16):1794. doi: 10.3390/diagnostics14161794.

15. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al.; National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-1768. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385.

16. 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):533-550. doi: 10.1007/s11060-022-03997-7.

17. Rossi S, Farina A, Malvaso A, Dinoto A, Fionda L, Cornacchini S, et al. Clinical Course of Neurologic Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: Focus on Chronic Toxicities. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2024;11(6):e200314. doi: 10.1212/NXI.000000000000200314.

18. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.

19. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(7):389-399. doi: 10.1038/s41574-021-00484-3.

20. Qi QYD, Vettivel J, Solanki K, Davis A, Russell AW, Bach LA. The Utility of Magnetic Resonance Imaging for Hypophysitis Secondary to Immune Checkpoint Inhibitor Use. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2025;102(6):699-705. doi: 10.1111/cen.15240.

21. Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, Cautela J, Thuny F, Cohen AA, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6(6):865-871. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0726.

**ANEXOS**  
Recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (*American Society of Clinical Oncology*, ASCO por sus siglas en inglés) sobre el manejo de las n-irAE según patología y grado de severidad.

**Anexo 1. Miositis**

Grado 1	Grado 2	Grado 3 y 4
Debilidad leve con/sin dolor	Debilidad moderada que limita actividades instrumentales de la vida diaria.	Debilidad severa que limita actividades de autocuidado.
<b>Continuar con el tratamiento con ICIs</b>  - Si las CK/aldolasa están elevadas, iniciar corticosteroides orales (prednisona 0,5 mg/kg/día)  - Considerar analgésicos (paracetamol o AINEs, si no hay contraindicaciones)  -Suspender estatinas si están en uso	<b>Suspender temporalmente el tratamiento con ICIs hasta que los síntomas se controlen.</b>  - Derivación temprana a reumatología o neurología.  - Iniciar prednisona o equivalente (0,5-1 mg/kg/día) si la CK está elevada (>3 veces el límite superior normal).	<b>Suspender el tratamiento con ICIs.</b>  - Considerar hospitalización si hay debilidad severa, compromiso respiratorio, disfagia o rabdomiólisis.  - Iniciar metilprednisolona intravenosa (1-2 mg/kg/día o bolos de dosis alta).  - Evaluar el uso de plasmaféresis en casos severos/agudos.  - Considerar inmunoterapia adicional como IVIG o inmunosupresores (p. ej., rituximab, antagonistas de TNFα o IL-6).

Abreviaciones: AINES: antiinflamatorios no esteroideos; CK: creatina quinasa; IVIG: inmunoglobulina endovenosa; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa.

**Anexo 2. Miastenia gravis**

Grado 1	Grado 2	Grado 3 y 4
	Los síntomas interfieren en las actividades diarias: esos síntomas pueden ser oculares puros o debilidad generalizada leve.	Debilidad severa que limita el autocuidado o incluye disnea, disfagia o crisis miasténica.
no hay Grado 1	<b>Suspender temporalmente el tratamiento inmunoterapéutico.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Consulta neurológica.</li> <li>- Considerar ingreso hospitalario, ya que los pacientes pueden deteriorarse rápidamente.</li> <li>- Iniciar piridostigmina (30 mg por vía oral 3 veces al día, aumentando hasta un máximo de 120 mg 4 veces al día según tolerancia y síntomas).</li> <li>- Iniciar corticosteroides: prednisona 0,5 mg/kg/día (reducir según mejora de síntomas).</li> <li>- Puede reanudarse el tratamiento solo si los síntomas se resuelven y se completa el descenso de corticosteroides.</li> </ul>	<b>Suspender permanentemente el tratamiento inmunoterapéutico.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Admisión hospitalaria inmediata, preferentemente en UCI si hay compromiso respiratorio.</li> <li>- Monitoreo frecuente: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación diaria neurológica.</li> <li>• Evaluación continua de la función pulmonar para detectar insuficiencia respiratoria.</li> </ul> </li> <li>- Continuar corticosteroides; iniciar metilprednisolona IV (1-2 mg/kg/día) con posterior reducción progresiva.</li> <li>- IVIG (2 g/kg IV divididos en 5 días) o plasmaféresis.</li> <li>- Considerar rituximab si no hay respuesta a IVIG/plasmaféresis.</li> </ul>

Abreviaciones: UCI: unidad de cuidados intensivos; IVIG: inmunoglobulina endovenosa

La miastenia gravis requiere evaluación y manejo inmediato debido al riesgo de compromiso respiratorio progresivo. La admisión hospitalaria puede ser necesaria incluso en grados bajos.

Consideraciones adicionales:

- Evitar el reinicio del tratamiento inmunoterapéutico en casos graves.
- Monitoreo frecuente de la función respiratoria y neurológica para evitar deterioros rápidos.

**Anexo 3. Síndrome de Guillian Barré**

Grado 1	Grado 2	Grado 3 y 4
	Síntomas interfieren con las actividades diarias.	Síntomas severos que pueden incluir debilidad progresiva, disfagia y disnea.
No hay Grado 1	<b>Suspender permanentemente el tratamiento inmunoterapéutico.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Admisión hospitalaria inmediata, preferentemente en UCI si hay compromiso respiratorio.</li> <li>- Monitoreo frecuente: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación diaria neurológica.</li> <li>• Evaluación continua de la función pulmonar para detectar insuficiencia respiratoria.</li> </ul> </li> <li>- Iniciar tratamiento con IVIG o plasmaféresis.</li> <li>- Considerar corticosteroides de dosis alta: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metilprednisolona (2-4 mg/kg/día) o pulsos de 1 g/día durante 5 días, seguido de un descenso gradual.</li> </ul> </li> <li>- Tratamiento del dolor neuropático: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opciones como pregabalina, gabapentina o duloxetina.</li> </ul> </li> <li>- Manejo de complicaciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de íleo/constipación y monitoreo de disfunción autonómica.</li> </ul> </li> </ul>	

Abreviaciones: UCI: unidad de cuidados intensivos; IVIG: inmunoglobulina endovenosa

Requieren evaluación y manejo inmediato debido al riesgo de compromiso respiratorio progresivo. La admisión hospitalaria debe considerarse para todos los grados.

Consideraciones adicionales:

- Extremar precauciones si se considera reiniciar el tratamiento inmunoterapéutico tras la resolución completa de los síntomas y el descenso de la inmunosupresión.



Anexo 4. Meningitis aséptica

Grado 1	Grado 2	Grado 3 y 4
Síntomas leves sin interferir en las actividades diarias.	Síntomas moderados que interfieren con las actividades diarias.	Síntomas severos que limitan el autocuidado o ponen en riesgo la vida.
<b>Suspender temporalmente el tratamiento inmunoterapéutico.</b>  - Monitoreo cercano sin necesidad de corticosteroides.  - Reevaluación según evolución clínica.	<b>Suspender temporalmente el tratamiento inmunoterapéutico.</b>  - Considerar consulta neurológica.  - Iniciar tratamiento empírico con antivirales (aciclovir IV) y antibióticos hasta que los resultados del LCR descarten infección bacteriana o viral.  - Si los síntomas persisten tras excluir infecciones: <ul style="list-style-type: none"><li>• Considerar prednisona oral (0,5-1 mg/kg/día) o metilprednisolona IV (1 mg/kg/día).</li><li>• Reducir progresivamente los corticosteroides durante 2-4 semanas mientras se monitorea la recurrencia de síntomas.</li></ul>	<b>Suspender permanentemente el tratamiento inmunoterapéutico.</b>  - Ingreso hospitalario inmediato, especialmente en casos con alteración significativa del estado mental o disfunción neurológica progresiva.  - Iniciar: <ul style="list-style-type: none"><li>• Antivirales y antibióticos empíricos hasta descartar infecciones.</li><li>• Metilprednisolona IV (1-2 mg/kg/día) con reducción progresiva durante 4-6 semanas.</li></ul> - Considerar hospitalización en UCI si los síntomas son graves o hay riesgo de complicaciones.

Abreviaciones. LCR: líquido cefalorraquídeo; UCI: unidad de cuidado intensivo

Consideraciones adicionales:

- La reanudación del tratamiento inmunoterapéutico debe discutirse caso a caso, considerando los riesgos y beneficios.
- Monitoreo continuo durante el uso de corticosteroides para evitar complicaciones inmunosupresoras.

Anexo 5. Encefalitis

Grado 1 y 2	Grado 3 y 4
No hay interferencia con las funciones diarias o es leve, y los síntomas no preocupan al paciente.	Los síntomas limitan el autocuidado y requieren ayudas para las actividades diarias.
Nota: cualquier problema de nervios craneales debe manejarse como grado moderado (Grado 2).	Los síntomas incluyen debilidad significativa, disfunción neurológica progresiva o problemas graves que comprometen la vida del paciente.
<b>Suspender temporalmente el tratamiento con inmunoterapia y evaluar los riesgos/beneficios de reiniciarlo.</b>  - Consulta neurológica.  - Considerar tratamiento empírico con antivirales (aciclovir IV) hasta que los resultados de PCR sean negativos.  - Iniciar corticosteroides: <ul style="list-style-type: none"><li>• Metilprednisolona 1-2 mg/kg/día.</li></ul> En casos moderados: disminución gradual de esteroides durante al menos 4-6 semanas, monitoreando la recurrencia de síntomas.	<b>Suspender permanentemente el tratamiento con inmunoterapia.</b>  - Admisión hospitalaria con monitoreo intensivo.  - Tratamiento inicial: <ul style="list-style-type: none"><li>• Pulsos de metilprednisolona (1 g/día por 3-5 días), seguido de disminución gradual durante 4-6 semanas.</li></ul> - Considerar terapias adicionales si los síntomas son graves/progresivos: <ul style="list-style-type: none"><li>• IVIG: 2 g/kg dividido en 5 días (0,4 g/kg/día).</li><li>• Plasmaféresis en combinación con corticosteroides.</li></ul> - Si hay evidencia de encefalitis autoinmune/paraneoplásica o la respuesta es limitada: <ul style="list-style-type: none"><li>• Evaluar el uso de rituximab.</li></ul>

Abreviaciones: PCR: proteína C reactiva; IVIG: inmunoglobulina endovenosa.

Consideraciones adicionales:

- Monitorear estrechamente a los pacientes por signos de progresión o recaída durante el tapering de esteroides.
- Reconsiderar la inmunoterapia solo si los síntomas están completamente resueltos y el paciente está fuera de inmunosupresión.
- Incluir equipos multidisciplinarios para el manejo de complicaciones.

**Anexo 6.** Enfermedades desmielinizantes: incluye esclerosis múltiple, mielitis transversa, neuritis óptica, neuromielitis óptica, encefalitis aguda diseminada (ADEM, por sus siglas en inglés).

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Asintomático o síntomas leves sin impacto en las actividades diarias.	Síntomas moderados que afectan mínimamente las actividades instrumentales de la vida diaria.	Síntomas graves pero no inmediatamente mortales; limitan el autocuidado.	Consecuencias que amenazan la vida (p. ej., insuficiencia respiratoria).
Continuar con la inmunoterapia, a menos que los síntomas empeoren.	<p>Suspender temporalmente la inmunoterapia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Consulta neurológica.</li> <li>- Descartar infecciones antes de iniciar corticosteroides.</li> <li>- Iniciar prednisona oral 1 mg/kg/día con reducción gradual durante 1 mes.</li> </ul>	<p>Suspender permanentemente la inmunoterapia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Admisión hospitalaria en UTI.</li> <li>- Iniciar pulsos de metilprednisolona 1 g/día durante 3-5 días.</li> <li>- Considerar IVIG (2 g/kg divididos en 5 días) o plasmaféresis si no hay mejoría después de 3 días.</li> <li>- Continuar con corticosteroides orales y reducir gradualmente durante al menos 4 semanas.</li> </ul>	<p>Suspender permanentemente la inmunoterapia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Admisión hospitalaria; monitorización en UCI si es necesario.</li> <li>- Iniciar pulsos de metilprednisolona 1 g/día durante 3-5 días.</li> <li>- Considerar IVIG (2 g/kg divididos en 5 días) o plasmaféresis si no hay mejoría después de 3 días.</li> <li>- Continuar con corticosteroides orales y reducir gradualmente durante al menos 4 semanas.</li> </ul>

Abreviaturas: UTI: unidad de tratamiento intermedio; IVIG: inmunoglobulina endovenosa

Adaptado de: Schneider B. et al. <sup>6</sup>

Consideraciones adicionales:

- Precaución con reiniciar la inmunoterapia: sólo en casos leves y con síntomas completamente resueltos.
- Control del dolor neuropático: opciones como pregabalina, gabapentina o duloxetina.
- Equipo multidisciplinario: neurología, urología y otras especialidades según las complicaciones.