

PAPEL DE LA ENFERMERÍA EN LA INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER

Nursing care in cancer immunotherapy



Facultad de Enfermería

TRABAJO FIN DE GRADO
JUNIO 2018

AUTORA: LACRAMIOARA VARLAN
DIRECTORA: ESTHER TAMAYO

AVISO RESPONSABILIDAD UC

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición.

Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros,

La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
ABREVIATURAS	1-2
RESUMEN-ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	
Contextualización y justificación del tema.....	4
Objetivos.....	4
Metodología empleada.....	4-5
Descripción de los capítulos.....	5
CAPÍTULO 1. SISTEMA INMUNITARIO Y CÁNCER	6-11
1.1. Qué es el cáncer.....	6-8
1.1.1. Epidemiología.....	6
1.1.2. Causas.....	7-8
1.2. La respuesta inmune antitumoral.....	8-11
CAPÍTULO 2. INMUNOTERAPIAS PARA EL CÁNCER	11-19
2.1. Qué es la inmunoterapia.....	12
2.2. Tipos de inmunoterapias.....	12-17
2.2.1. Terapia con citocinas.....	12-13
2.2.2. Vacunas celulares.....	13
2.2.3. Terapia celular adoptiva (ACT).....	14
2.2.4. Anticuerpos monoclonales (mAbs).....	14-17
2.2.5. Otras inmunoterapias.....	17
2.3. Terapias combinadas.....	17
2.4. Efectos adversos.....	17-19
2.4.1. Terapia con citocinas.....	18
2.4.2. Terapia celular adoptiva (ACT).....	18
2.4.3. Anticuerpos monoclonales(mAbs).....	18
2.4.4. Bacilo de Calmette Guérin (BCG).....	19
CAPÍTULO 3. IMPORTANCIA DE LA ENFERMERÍA ONCOLÓGICA PARA PACIENTES TRATADOS CON INMUNOTERAPIA	19-30
3.1. Papel de la enfermería oncológica.....	19-21
3.1.1. Evaluación del paciente.....	19-20
3.1.2. Educación del paciente.....	20
3.1.3. Coordinación del cuidado.....	20
3.1.4. Atención directa al paciente.....	20
3.1.5. Gestión de síntomas.....	21
3.1.6. Cuidados de apoyo.....	21
3.2. PAE para pacientes de cáncer en tratamiento con inmunoterapia.....	21-30
3.2.1. Antes de la inmunoterapia.....	21-24

3.2.2. Durante la inmunoterapia.....	25-30
3.2.3. Después de la inmunoterapia.....	30
ANEXOS.....	31-34
BIBLIOGRAFÍA.....	35-38

ABREVIATURAS

Abreviatura	Descripción
ADN	Ácido Desoxirribonucleico.
Ag(s)	Antígeno(s).
Acs	Anticuerpos.
ACT	Terapia Celular Adoptiva.
ADCC	Citotoxicidad Celular Dependiente de Anticuerpos (del inglés, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity).
BCG	Bacilo de Calmette Guérin.
CCAA	Comunidades Autónomas.
CPA	Célula Presentadora de Antígeno.
CAR-T	Terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (del inglés, chimeric antigen receptor T-cell therapy).
CDR	Región determinante de la complementariedad Ag-Ac (del inglés, complementarity determining region).
CTLA-4	Antígeno 4 del linfocito T citotóxico (del inglés Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4).
CLL	Leucemia Linfocítica Crónica.
CRS	Síndrome de liberación de citoquinas (del inglés, Cytokine Release Syndrome).
DCs	Células Detriticas (del inglés, Dendritic Cells).
EGF	Factor de crecimiento epidérmico (del inglés, Epidermal Growth Factor).
EMA	Agencia Europea de Medicamentos (del inglés, European Medicines Agency).
FcRs	Receptores para la porción Fc de los anticuerpos.
Fab	Fragmento de unión al antígeno.
Fc	Fragmento cristalizante.
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos (del inglés, Food and Drug Administration).
FEVI	Fracción de Eyección Ventricular Izquierda.
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (del inglés, Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor).
HTLV-I	Virus Linfotrópico de células T Humano tipo I (del inglés, Human T-Lymphotropic Virus type I).
HLA	Antígeno Leucocitario Humano (del inglés, Human Leukocyte Antigen).
HER2	Receptor 2 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (del inglés, Human Epidermal growth factor Receptor 2).
ILC	Células Linfoides Innatas (del inglés, Innate Lymphoid Cells).

IgG	Inmunoglobulina G.
IFN-γ	Interferón gamma.
IL-2	Interleucina-2.
IL-12	Interleucina-12.
IRM	Imagen por Resonancia Magnética.
Linfocitos NK	Linfocitos Natural Killer.
Linfocitos Tc	Linfocitos T citotóxicos.
Linfocitos Th	Linfocitos T colaboradores (del inglés, Helper T Lymphocyte).
MHC-I	Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo I (del inglés, Major Histocompatibility class I).
MHC-II	Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo II (del inglés, Major Histocompatibility class II).
MICA	Proteína A relacionada con la cadena de MHC clase I.
mAbs	Anticuerpos monoclonales (de inglés, monoclonal antibodies).
OLS	Órganos Linfoides Secundarios.
PD-1	Ligando 1 de muerte programada (del inglés, Programmed Death-ligand 1).
RII	Respuesta Inmune Innata.
RIA	Respuesta Inmune Adaptativa.
ROS	Especies Reactivas del Oxígeno (del inglés Reactive Oxygen Species).
SI	Sistema Inmunitario.
SLL	Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas.
TRAIL	Ligando Inductor de Apoptosis Relacionado con TNF (del inglés TNF-related apoptosis-inducing ligand).
TNF	Factor de Necrosis Tumoral (del inglés Tumor Necrosis Factor).
Treg	Células T reguladoras.
TC	Tomografía Computarizada.
UE	Unión Europea.
ULB	Proteína de unión a la glicoproteína UL-16 del citomegalovirus humano
VEB	Virus de Epstein-Barr.
VPH	Virus del Papiloma Humano.
VEGF	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (del inglés, Vascular Endothelial Growth Factor).

RESUMEN

Actualmente el cáncer es una de las principales causas de morbilidad y la segunda causa de muerte a escala mundial. Los tratamientos convencionales de radioterapia y quimioterapia no son selectivos en la eliminación de células tumorales, de modo que los tejidos sanos suelen resultar dañados.

Recientemente, el mayor conocimiento acerca de los mecanismos inmunológicos que intervienen en la respuesta antitumoral, está permitiendo el desarrollo de nuevas terapias más selectivas, que emplean el propio sistema inmunitario. Es la denominada “inmunoterapia” o “terapia biológica”, que incluye: terapia con citocinas, vacunas celulares, terapia celular adoptiva, terapia con anticuerpos monoclonales, etc.

La enfermería debe estar al tanto de estos avances, actualizándose en los conocimientos de cómo cuidar a los pacientes que padecen cáncer y reciben inmunoterapia. Es necesario conocer cuáles son los efectos adversos generales de la inmunoterapia, así como los específicos de cada tipo, a fin de saber reconocerlos y gestionarlos. Además, pueden llevar a malestar psicológico (depresión, ansiedad) que también hay que tratar, para poder ofrecer un cuidado integral de la salud de estos pacientes.

Así pues, es necesario realizar un plan de cuidados de enfermería adaptado para este tipo de pacientes, para poder ofrecerles una atención como profesionales expertos de salud.

Palabras clave: Cáncer, Respuesta antitumoral, Inmunoterapia, Cuidados de enfermería.

ABSTRACT

Nowadays cancer is one of the main causes of morbidity and the second cause of death worldwide. The conventional treatments of radiotherapy and chemotherapy are not selective in killing only tumor cells.

Recently, the deeper knowledge on immune mechanisms mediating antitumoral response, is allowing to develop novel more selective therapies, which use the own immune system. It is so-called “immunotherapy” or “biological therapy”, which includes cytokine therapy, cell vaccines, adoptive cell immunotherapy, monoclonal antibodies, etc.

Nursing should be aware of these advances, be updated in the knowledge of how to take care of patients who suffer from cancer and receive immunotherapy. For this it is both necessary to know what the general adverse effects of immunotherapy and the specific effects of each type are, in order to know how to detect and to manage them. Moreover, it is also necessary deal with psychological problems (depression, anxiety), that may arise.

Therefore, it is necessary to carry out a nursing care plan adapted for this type of patients, in order to provide them with a whole healthcare, as expert professionals.

Key words: Cancer, Antitumoral response, Immunotherapy, Nursing care.

Contextualización y justificación del tema.

El cáncer es una de las enfermedades más prevalentes en todo el mundo, y además la incidencia de nuevos casos va aumentando año tras año.

Para la mayoría de las personas que sufren de esta patología, enfrentarse a ello supone el mayor desafío de su vida, ya que puede cambiar sus rutinas, roles y relaciones. Y son afectados no solamente físicamente sino también psicológicamente, llegando a tener un gran porcentaje de ellos depresión o ansiedad.

Los tratamientos estándar utilizados hasta ahora y actualmente, como la quimioterapia y la radioterapia, destruyen las células tumorales, pero también dañan los tejidos sanos, causando muchos efectos adversos y toxicidad al organismo. Por lo tanto, desde hace algunas décadas, se ha empezado a investigar y desarrollar nuevas terapias para tratar el cáncer que sean más específicas y dirigidas hacia la eliminación selectiva de las células tumorales. Una de ellas consiste en estimular mecanismos del propio sistema inmunitario para potenciar la respuesta antitumoral, es la denominada “terapia biológica” o “inmunoterapia”.

Debido a que la inmunoterapia es aún poco conocida tanto en los profesionales de salud como en los pacientes, y a los avances continuos que se producen en el desarrollo de nuevos tratamientos, es de gran importancia que la enfermería oncológica esté al corriente de la esta evolución, y que se actualice en los nuevos conocimientos para poder brindar los mejores cuidados a los pacientes, y poder informarles sobre qué es la inmunoterapia, de sus opciones y sus efectos secundarios. Un buen conocimiento del tratamiento por parte del paciente contribuirá a reducir su preocupación, mejorar su ansiedad y capacidad de comunicación con el personal sanitario. En definitiva, se trata de ofrecer a estos pacientes un cuidado integral de la salud física y mental, para que tengan un mejor manejo de la enfermedad y una mayor calidad de vida.

Objetivo general:

Proporcionar la información necesaria sobre la inmunoterapia y el paciente oncológico para realizar un plan de cuidados de enfermería, con el fin de brindar los mejores cuidados enfermeros a estos pacientes.

Objetivos específicos:

- Explicar cómo responde el sistema inmunitario ante el cáncer.
- Describir los tipos de inmunoterapias existentes y sus efectos adversos.

Explicar el papel fundamental de la enfermería oncológica en el cuidado integral de la salud de pacientes oncológicos candidatos a o en tratamiento con inmunoterapia.

Metodología empleada.

La metodología que se ha empleado para realizar este trabajo fue una revisión bibliográfica de los documentos científicos disponibles sobre la inmunoterapia, los tipos de inmunoterapia, sus efectos secundarios y sobre los cuidados de enfermería para los pacientes oncológicos y que están en tratamiento con inmunoterapia, así como algún libro sobre el cáncer y el sistema inmunitario. Se ha recopilado toda la información necesaria para proporcionar lo más relevante y actualizado sobre el tema elegido.

Para realizar la revisión bibliográfica se han utilizado los siguientes recursos:

Bases de datos	- Web of Science. - Google Académico. - Pubmed. - Dialnet. - NNNConsult.
Páginas Webs	- Cancer.net. - Instituto Nacional del Cáncer. - Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). - American Cancer Society. - National Center for Biotechnology Information.
Libros sobre el cáncer y el sistema inmune, existen en la biblioteca de medicina de la Universidad de Cantabria.	

A la hora de buscar artículos, revistas, trabajos, libros, etc. se utilizaron los descriptores MeSH y DeCS; los más frecuentes fueron:

- Neoplasias / Neoplasms.
- Epidemiología / Epidemiology.
- Sistema Inmunológico / Immune System.
- Inmunoterapia / Immunotherapy.
- Anticuerpos Monoclonales / Antibodies, Monoclonal.
- Cuidados de Enfermería / Nursing Care
- Seguridad del paciente / Patient Safety

A fin de refinar la búsqueda, se combinaron los descriptores utilizando los operadores booleanos AND, OR, NOT.

Descripción de los capítulos:

- En el primer capítulo se define qué es el cáncer y se comenta su epidemiología en el mundo, en la Unión Europea, en España y en Cantabria. Además, se explica cómo el sistema inmunitario actúa frente a él, y cuáles son las posibles causas que lo originan.
- En el segundo capítulo, se describen los distintos tipos de inmunoterapias existentes y sus posibles efectos adversos, tanto generales como específicos.
- El tercer capítulo trata el papel de la enfermería en los cuidados de los pacientes con cáncer y en tratamiento con inmunoterapia. Finalmente, se expone un plan de atención enfermera (PAE) específico para estos pacientes.

1. SISTEMA INMUNITARIO Y CÁNCER.

1.1. Qué es el cáncer.

El **cáncer** no es una enfermedad única, este término se aplica a diferentes entidades patológicas cuya característica común es la proliferación anormal e invasiva de células. Esto se debe al fracaso de los controles que, en condiciones normales, rigen la proliferación, la diferenciación y la supervivencia de las células. Como resultado de ello, aparece en el tejido donde ocurre este nuevo crecimiento descontrolado (“neoplasia”), una masa celular llamada “tumor” (1, 2).

Los tumores pueden ser benignos, cuando están encapsulados, su tamaño es limitado y no se diseminan a otros tejidos, provocando lesiones y disfunciones únicamente en su punto de origen; cuando son invasivos y se diseminan a otros tejidos adyacentes o distales del cuerpo, provocando alteraciones en zonas más alejadas del organismo se dice que son malignos. Ello puede ocurrir por la extravasación de las células tumorales desde su tejido de origen (“tumor primario”) a través de la circulación sanguínea y/o linfática a otros tejidos donde también se dividen descontroladamente y forman “tumores secundarios”. A este proceso de diseminación de las células transformadas malignas se le denomina “metástasis” (1, 2).

Finalmente, la neoplasia puede acabar causando daños sistémicos funcionales irreversibles (2).

Sin embargo, las nuevas técnicas de diagnóstico temprano y el desarrollo de nuevas terapias más eficaces y menos agresivas han llevado a un incremento notable en la supervivencia.

1.1.1) Epidemiología.

En la actualidad el cáncer es una de las principales causas de morbilidad y la segunda causa de muerte a escala mundial, por detrás de las enfermedades cardiovasculares.

En el año 2015 ocasionó 8,8 millones de defunciones, lo que supone que casi una de cada seis defunciones en el mundo se debió a esta enfermedad (alrededor del 70% de las muertes por cáncer se registran en los países de ingresos bajos y medianos). Por lo tanto, el cáncer constituye, junto con las enfermedades cardiovasculares, el problema más importante de salud pública de nuestros tiempos. Los cinco tipos de cánceres que han causado los fallecimientos del año 2015 son por orden de prevalencia, el pulmonar (1.690.000 defunciones, 19,20%), hepático (788.000 defunciones 8,95%), colon-recto (774.000 defunciones 8,79%), gástrico (754.000 defunciones 8,56 %) y mamario (571.000 defunciones 6,48%) (3, 4).

En el año 2012 la incidencia mundial estimada del cáncer expresada como el número de casos nuevos diagnosticados, se elevó a 14,1 millones. De los cuales, los tumores más frecuentes fueron de pulmón (12,9%), mama (11,8%), colon-recto (9,64%), próstata (7,76%), estómago (6,74%) e hígado (5,54%) (5).

En el año 2012 en la Unión Europea (UE) de los 28 países el porcentaje de nuevos casos diagnosticados fue de 18,7% sobre el total mundial, del cual se le estima a España el 1,5% del total mundial y el 8,2% respecto a la UE. En el ranking mundial de los 184 países valorados en GLOBOCAN, la tasa ajustada de España se situó en el número 34 entre los países con mayor incidencia, siendo el primero Dinamarca y el último Nigeria (4).

Los cinco tumores con mayor número de nuevos diagnósticos aglutinaban en España el 58,4% de la incidencia, siendo los de mayor frecuencia el colon-recto (15%), de próstata (12,9%), de pulmón (12,4%), de mama (11,7%) y de vejiga (6,4%). En la UE se dieron resultados similares, salvo que el más frecuente fue el de mama (13,7% de los nuevos casos) (4).

Evaluando la mortalidad, en el año 2012 a nivel de la Unión Europea se estimaron 1.276.289 muertes por cáncer, lo que supone el 15,6% sobre el total mundial, mientras que la mortalidad en España supuso el 1,3% del total mundial y el 8,1% respecto a la UE. Son los cánceres de pulmón (20,6%), colon-recto (14,3%), mama (5,9%), páncreas (5,6%), y próstata (5,3%) los que acumulan mayor mortalidad en España en ambos sexos (51,7%); siendo estos datos similares para los países que conforman la UE (5).

En España el cáncer es una de las principales causas de morbilidad. En el año 2012 se estimaron 215.535 nuevos casos, para el año 2017 hubo 228.482 nuevos casos estimados, excluyendo el de piel no melanoma y hay una previsión de 315.413 nuevos casos para el año 2035 (5).

En el pasado año 2017, los tumores más frecuentemente diagnosticados en ambos sexos fueron el de colon-recto 15% del total (20.621 hombres, 13.711 mujeres), seguido de próstata 13% (30.076 hombres), de pulmón 12% (23.398 hombres, 5.247 mujeres), mama 11% (26.370 mujeres) y vejiga 6% (12.364 hombres, 2.313 mujeres). Esta incidencia difiere según el sexo, siendo más frecuente en los hombres (60% de los casos nuevos) que en las mujeres (40% de los casos nuevos).

Si se fragmenta la incidencia de los distintos tumores por sexo, se estima que los tumores más frecuentemente diagnosticados en mujeres fueron por orden de frecuencia el de mama (29% del total), el de colon-recto (15%), pulmón (6%), cuerpo de útero (6%) y ovario (4%). En hombres, el cáncer más frecuente fue el de próstata (22%), seguido de pulmón (17%), colon-recto (15%), vejiga urinaria (9%) y estómago (4%) (Anexo1, Anexo2) (6).

En Cantabria el año pasado, año 2017, se diagnosticaron 3.122 casos nuevos de cáncer, el 40,02% de ellos en mujeres y el 59,98% en hombres. Entre las 19 CCAA de España con más incidencia de cáncer, Cantabria se sitúa en lugar 16, siendo la de mayor incidencia Andalucía; y entre las 52 provincias de España con más incidencia de cáncer, Cantabria se sitúa en el lugar 26, siendo la de mayor incidencia Madrid. De los casos nuevos de cáncer al año en Cantabria, los cinco cánceres más prevalentes en fueron colon-rectal 15,1% (282 hombres, 191 mujeres), próstata 13,2% (415 hombres), pulmón 12,5% (321 hombres, 72 mujeres), mama 11,3% (354 hombres), vejiga 6,4% (169 hombres, 33 mujeres) (Anexo3, Anexo4) (6).

1.1.2) Causas.

La transformación de célula normal en célula tumoral es un proceso largo, que implica la acumulación de varias mutaciones independientes en los múltiples genes relacionados con el ciclo celular. Se estima que a lo largo de la vida ocurren aproximadamente 10^{16} divisiones celulares. Para que la división celular ocurra correctamente, hay mecanismos de seguridad y control en el interior de cada célula, son los "*mecanismos antitumorales intrínsecos*", que actúan a nivel de los siguientes procesos:

- control de replicación/síntesis del ADN.
- reparación de daños/errores de copia en el ADN.
- prevención de la supervivencia y división de células con ADN dañado (1).

Estos mecanismos dependen de numerosos genes, de manera que es necesaria una acumulación de múltiples mutaciones en los mismos para perder el control sobre la supervivencia y la división celular. Estas mutaciones en los genes de control tienen su origen en la interacción entre los factores genéticos del paciente (A) y tres categorías de agentes externos mutágenos (B).

A) Los factores genéticos del individuo pueden consistir en:

- Errores en la copia durante la síntesis del ADN por sustitución, inserción o depleción de nucleótidos. Ocurre sobre todo en tejidos con división celular activa como es el caso de epitelios.
- Reordenamiento entre genes de una misma familia que altera la posición de los genes en el cromosoma, perdiéndose entonces el control sobre su promotor para la transcripción y, en consecuencia, no se sintetiza la proteína codificada o se sintetiza en exceso.
- Reordenamientos cromosómicos (translocaciones) que alteran la posición de los genes en el genoma, perdiéndose entonces el control sobre su transcripción.

B) Factores mutágenos (“carcinógenos” o factores de riesgo): aumentan la tasa de mutación. Según su naturaleza pueden clasificarse en:

- Físicos: radiaciones ultravioletas y ionizantes pueden causar la rotura del ADN o mutaciones cromosómicas.
- Químicos: asbestos, componentes del humo de tabaco, aflatoxinas (contaminantes micóticos de los alimentos), arsénico (contaminante del agua de bebida), etc. pueden provocar mutaciones puntuales en los genes.
- Biológicos (aproximadamente el 15% de los casos):
 - Infecciones crónicas causadas por determinados virus (virus oncogénicos: papiloma virus, hepatitis B y C, Epstein-Barr, etc.), bacterias (*Helicobacter pylori*) o parásitos. Hay mayor predisposición en situación de inmunosupresión o inmunodeficiencia.
 - Obesidad (se da una inflamación crónica del tejido adiposo).
 - Alcohol.
 - Edad.
 - Hormonas (algunas actúan como factores de crecimiento celular, p.ej. para la tiroides) (1).

Según el tejido de origen los tumores reciben una nomenclatura, p.ej.: “carcinomas” de células epiteliales; “sarcomas” de otros tipos celulares; del sistema inmune: “leucemias” (de células circulantes), “mielomas” (en la médula ósea) o “linfomas” (sólidos) (1).

1.2. La respuesta inmune antitumoral.

El **sistema inmunitario** (S.I) es un conjunto de células y factores solubles (citocinas, anticuerpos, proteínas del complemento, quimiocinas, etc.) que cooperan para proteger nuestro organismo de los microorganismos infecciosos o de agentes dañinos externos o internos. También, incluso una sustancia ajena inocua puede desencadenar una respuesta inmunitaria cuando fallan los mecanismos reguladores de la activación de la respuesta (es el caso de las alergias o de las enfermedades autoinmunes) (7).

Aunque es un sistema muy elaborado, este puede ser reducido en dos funciones básicas:

1. El reconocimiento de sustancias y organismos potencialmente dañinos que han ingresado en el cuerpo o que proceden de tejidos dañados o en renovación (p.ej. restos de células muertas).
2. La eliminación de estos agentes por un repertorio diverso de células y moléculas que actúan en forma conjunta para eliminar la amenaza potencial.

Para ello el sistema inmune debe poder determinar lo que es extraño (lo que los inmunólogos suelen llamar “no propio”) de lo que está normalmente presente en el cuerpo (es decir, “lo propio”).

Para llevar a cabo estas funciones el sistema inmunitario dispone de dos estrategias de defensa que actúan conjuntamente de forma coordinada: la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa.

La **inmunidad innata** es la primera línea de defensa y se caracteriza principalmente por sus reacciones rápidas, actuando en las primeras horas desde la infección. Este tipo de inmunidad lo forma en primer lugar la piel y los epitelios de los aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario. Cuando se traspasan estas barreras, intervienen células especializadas del sistema inmunitario como son los neutrófilos, los macrófagos, las células dendríticas, y los linfocitos NK, ILC. Además, se liberan proteínas con acción microbiciida y anafilotóxica que constituyen el llamado “sistema del complemento”. Esta estrategia de defensa actúa de la misma manera frente a los diferentes microorganismos y en las diferentes ocasiones en las que interviene a lo largo de nuestra vida.

La **inmunidad adaptativa**, se activa de forma más tardía y tiene la capacidad de distinguir entre las diferentes sustancias a las que debe enfrentarse, lo que se llama “especificidad”, y además es capaz de responder de forma más vigorosa a exposiciones repetidas al mismo microbio, lo que se conoce como “memoria inmunológica”. Este tipo de inmunidad está compuesta por los linfocitos o células B y T. Las sustancias ajenas que activan respuestas inmunitarias específicas al ser reconocidas por los linfocitos se llaman antígenos (Ags).

A su vez, la inmunidad adaptativa puede llevar a cabo dos tipos de respuesta:

1. Inmunidad humoral (mediada por anticuerpos)
2. Inmunidad celular (mediada por células Tc citotóxicas y células Th1) (7, 8).

El sistema inmunitario puede identificar, controlar y eliminar estas células transformadas con similares armas que emplea frente a células infectadas por virus. Es lo que se denomina “*inmunovigilancia del cáncer*”.

La detección de esas células tumorales se debe a la presencia en ellas de moléculas que no son expresadas por las células sanas. Son los llamados “*antígenos tumorales*” y son útiles para la detección de las células tumorales en histología (marcadores de diagnóstico), comprobar la eficacia del tratamiento, así como en el desarrollo de inmunoterapias (dianas terapéuticas).

Los Ags tumorales han sido objeto de varias clasificaciones:

1. Clasificación antigua:
 - Específicos de tumor: son codificados por genes mutados, de modo que sólo los expresan las células tumorales.
 - Asociados a tumor: los expresan las células sanas y las tumorales, pero de diferente manera, p.ej. genes embrionarios que las células sanas dejaron de expresar con el desarrollo del feto, pero en algún momento de la vida, se reactiva anormalmente su expresión en algunas de ellas.
2. Clasificación moderna: basada en la estructura molecular y el origen.
 - Proteínas que son productos de genes mutados (Ags *específicos* de tumor):
 - Presentadas sobre la célula tumoral.
 - Presentadas sobre una célula presentadora de Ag (CPA) que ha fagocitado a la célula tumoral.
 - Expresión anormal de proteínas con función conocida o desconocida (Ags *asociados* a tumor).
 - Péptidos derivados de oncovirus (VEB, VPH, HTLV-I).
 - Péptidos oncofetales no silenciados o subexpresados a lo largo del desarrollo embrionario.
 - Glucolípidos y glucoproteínas de membrana más abundantes o alterados.
 - Proteínas de diferenciación específicas de tejido (sólo se expresan en un linaje o estadio de diferenciación de un tipo celular) (8).

Hoy se sabe que tanto la respuesta inmune innata (R.I.I) como la adaptativa (R.I.A) actúan conjuntamente para tratar de eliminar a las células tumorales (Figura 1).

Por parte de la R.I.I. intervienen:

- Células NK (asesinas naturales), actúan mediante:
 - Receptores activadores (NKG2D) que se unen a ligandos sobre los tumores (MICA, MICB, ULB).
 - Receptores de IgG (FcγR) que se unen a las células tumorales recubiertas por anticuerpos IgG.
 - Citocinas inhibidoras de la proliferación y la angiogénesis (IFN-γ, IL-2, IL-12). Algunas de ellas además favorecen la maduración de las células dendríticas (DCs).
 - Liberación de moléculas citotóxicas (perforina) y ligandos de receptores de muerte (TRAIL), etc. que causan la muerte de la célula tumoral que reconocen.
- Macrófagos, parece que participan:
 - Reconociendo Ags tumorales (directamente o Ags unidos a anticuerpos sobre la célula tumoral) y fagocitando a la célula que los expresa.
 - Liberando de enzimas lisosómicos y especies reactivas de oxígeno (ROS) que causan daño a la célula tumoral (oxidación).
 - Secretando TNF (Factor de Necrosis Tumoral), que causa la trombosis de los vasos sanguíneos que alimentan al tumor.
- DCs: fagocitan células tumorales apoptóticas y sus Ags se los presentan en moléculas MHC-I (a linfocitos T-CD8) y MHC-II (a linfocitos T-CD4) en los órganos linfoides secundarios (OLS), activando así la RIA.

Por parte de la R.I.A. intervienen:

- T-CD8 (T citotóxicos o Tc) llevan a cabo citotoxicidad sobre células tumorales al reconocer Ags tumorales unidos a moléculas MHC-I.
- T-CD4 (de tipo efector Th1, Th2, Th9, ...) contribuyen a eliminar células tumorales liberando TNF e IFN-γ que:
 - Favorecen la probabilidad de reconocimiento de las células tumorales por los Tc.
 - Activan a los macrófagos para fagocitar y digerir a las células tumorales.
 - Activan a linfocitos B específicos de los Ags tumorales.
- Linfocitos B: cuando reconocen Ag tumoral se activan, se diferencian a células plasmáticas y producen anticuerpos específicos que se unen a los Ags sobre las células tumorales (respuesta humoral específica) y así las marcan para que otros elementos del sistema inmune las puedan reconocer como algo peligroso que hay que eliminar (mediante la acción del complemento y los receptores para anticuerpos FcRs de los fagocitos y la activación de las células NK).

El inconveniente es que las células tumorales proliferan mucho más rápido que el tiempo que se tarda en crear una respuesta inmune frente a ellas, por lo que ésta suele llegar demasiado tarde y no puede evitar la progresión del tumor (no se puede matar a todas las células tumorales). Pero, además, en ocasiones las células tumorales evitan ser reconocidas por el S.I gracias a que disponen de "*mecanismos de evasión*" de la R.I antitumoral, como son:

- Modulación de antígenos: la célula tumoral deja de expresar el Ag tumoral.
- Reducción de la expresión de moléculas MHC-I para evitar ser reconocidas por los linfocitos Tc.
- Secreción de factores inhibidores de los linfocitos para evitar que estos se activen, proliferen y cumplan su misión de defensa.
- Generación de células T reguladoras (Treg), que suprimen la activación de los linfocitos T efectores para la defensa.

Todos estos factores hacen que, en la mayoría de los casos, la respuesta inmunitaria sea ineficaz en la erradicación del tumor. Sin embargo, gracias a que cada vez se conocen mejor los mecanismos de evasión de la respuesta inmune por los tumores, en la actualidad se están desarrollando y evaluando inmunoterapias, es decir, la utilización de diferentes elementos de

la respuesta inmunitaria con el fin de potenciar la respuesta antitumoral y poder tratar el cáncer (7, 8).

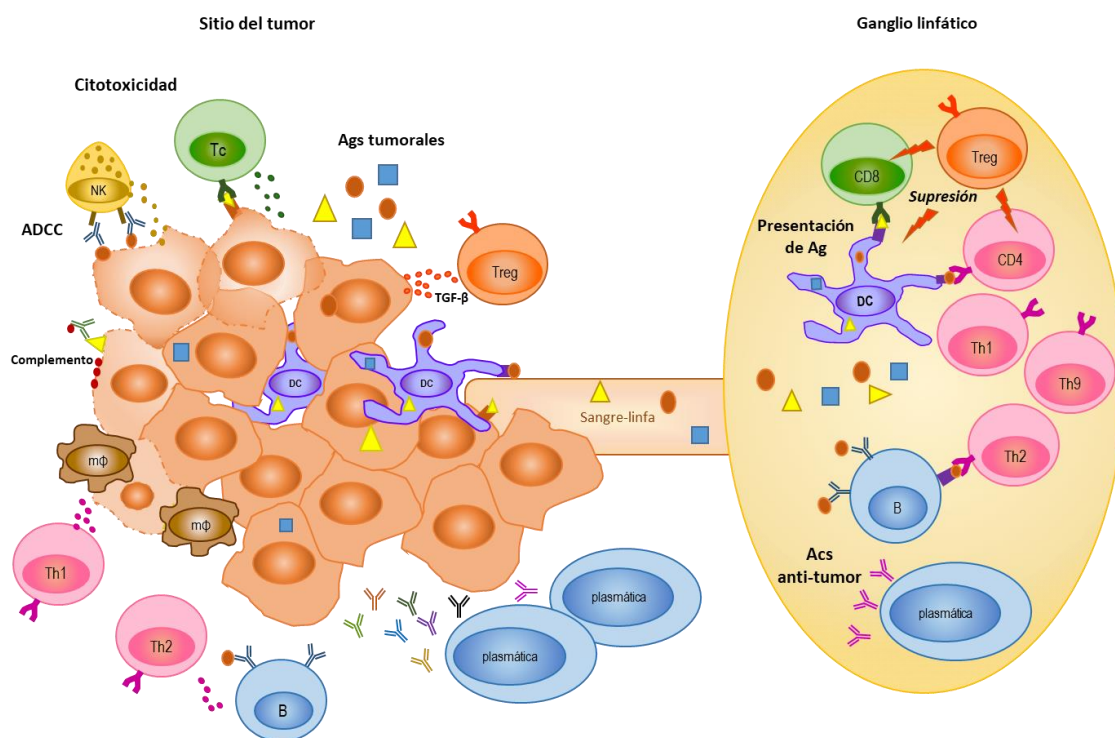


Figura 1. Respuesta inmune anti-tumoral. En el sitio del tumor se liberan antígenos (Ags) tumorales que son reconocidos por las células dendríticas (DCs), las cuales se dirigen a los ganglios linfáticos para llevar a cabo su presentación a los linfocitos T-CD4 y T-CD8, que entonces se activan y adquieren función cooperadora con otras células inmunitarias (de tipo Th1, Th2, Th9 ...) o bien capacidad citotóxica para aniquilar a las células tumorales (Tc). Allí también se activan los linfocitos B, que entonces se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos (Acs) específicos del tumor. Los linfocitos efectores salen a través del circuito sangre-linfa hacia el sitio del tumor para infiltrarse en él y llevar a cabo sus funciones defensivas. Así, contribuirán con la inmunidad innata (células NK, macrófagos mΦ, factores del complemento, etc.) a aniquilar a las células tumorales. A su vez, éstas liberan citocinas (como TGF-β) que promueven la generación de linfocitos T-CD4 reguladores (Treg), los cuales inhiben la activación de otras células inmunes (como DCs, T-CD4, T-CD8, B ...). ADCC: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

2. INMUNOTERAPIAS PARA EL CÁNCER.

La principal prioridad a la hora de tratar el cáncer ha sido el asegurar la destrucción masiva de las células tumorales. Por ello tradicionalmente se han utilizado, de forma conjunta simultánea o bien secuencialmente, estrategias eficaces en la eliminación de estas células. Estas consisten en cirugía para extirpar tumores sólidos y el tejido dañado circundante, radioterapia (radiación ionizante como rayos X, protones, etc.) para dañar el ADN y así evitar la replicación celular, quimioterapia (fármacos antineoplásicos para inhibir el crecimiento y la proliferación celular o fármacos citotóxicos para provocar la muerte de las células).

Sin embargo, estas terapias no son selectivas de las células tumorales y, en consecuencia, dañan además a las células sanas, pudiendo causar importantes efectos adversos por daño en tejidos y órganos, incluido el sistema inmunitario.

Por ello, en las últimas décadas se está haciendo un gran esfuerzo en el desarrollo de terapias alternativas más selectivas y eficaces, que no generen daño o éste sea el menor posible en las células sanas. Entre ellas, destaca la inmunoterapia por sus prometedores resultados en modelos tumorales animales y en algunos ensayos clínicos. No obstante, este nuevo abordaje terapéutico no está exento de riesgos y requiere de formación del personal sanitario, con especial importancia del personal de enfermería en la administración de este nuevo tratamiento, el seguimiento y la atención al paciente durante la inmunoterapia. Ello será tratado en el último capítulo (7).

2.1. Qué es la inmunoterapia.

Hace más de 100 años, Paul Ehrlich fue de los primeros en postular que el sistema inmune interviene en el reconocimiento y la erradicación de las células tumorales (9).

La inmunoterapia, también denominada “terapia biológica” consiste en utilizar elementos del propio sistema inmune del organismo (tanto de la inmunidad innata como de la inmunidad adaptativa) con el fin de combatir el cáncer. Se emplean sustancias producidas por el cuerpo o fabricadas en un laboratorio, que se administran al paciente con cáncer con el objetivo de mejorar o restaurar la normalidad de la función del sistema inmunológico. Este tratamiento se basa en el concepto de que las células inmunitarias o sus productos, tales como los anticuerpos, pueden reconocer y destruir las células del cáncer.

La inmunoterapia puede funcionar de las siguientes maneras:

- Deteniendo o retrasando el crecimiento de las células cancerosas.
- Impidiendo que el cáncer se disemine a otras partes del cuerpo.
- Ayudando al sistema inmunitario para su mejor funcionamiento a la hora de destruir las células cancerosas (10, 11).

Un aspecto a tener en cuenta en algunos tumores es el microambiente tumoral. Este puede ofrecer oportunidades para seleccionar la inmunoterapia más adecuada para el paciente. Los tumores con microambiente inflamado por las células T, pueden ser más propensos a responder a la inmunoterapia. Otra consideración es la tasa de mutación, que afecta a la heterogeneidad del tumor. El melanoma, cáncer de pulmón y cáncer de vejiga tienen una tasa de mutación muy alta, mientras que las tasas de mutación son bajas en el cáncer de tiroides y leucemia mieloide aguda. La tasa de mutación podría influir en la respuesta al tratamiento, ya que las células tumorales con mayor tasa de mutación podrían mutar ciertos genes y desarrollar resistencia al tratamiento (9).

2.2. Tipos de inmunoterapias.

Según el origen de los elementos inmunes que intervienen en la respuesta antitumoral provocada, se puede distinguir entre *inmunoterapia activa* (la respuesta es llevada a cabo por el propio sistema inmunitario del paciente) e *inmunoterapia pasiva* (la respuesta antitumoral es ejecutada por elementos solubles o celulares suministrados en el tratamiento).

La *inmunoterapia activa* consiste en la administración de sustancias destinadas a provocar una respuesta antitumoral por las propias células inmunes del huésped con cáncer. Dentro de ésta se encuentran (12):

2.2.1) Terapia con citocinas.

Consiste en la administración sistémica directa de citocinas o bien en el suministro de una vacuna consistente en células tumorales del paciente genéticamente modificadas para que expresen la citocina deseada. Se trata de una inmunoterapia no específica, es decir, su actividad antitumoral se basa en una activación global del sistema inmune, no dirigida a un único antígeno asociado al tumor.

Las citocinas son un grupo de proteínas solubles producidas por células del sistema inmunitario y que actúan regulando la intensidad y duración de la respuesta inmune, estimulando la activación, proliferación y diferenciación de las células de la inmunidad innata y adaptativa, así como la secreción de anticuerpos y de otras citocinas. Se incluyen entre ellas los interferones, las interleucinas y los factores de crecimiento. A continuación, se exponen algunos ejemplos de citocinas empleadas en la actualidad o en fase de ensayo clínico para el tratamiento de tumores humanos.

- Los interferones (IFN) ejercen:
 - Acción indirecta al inducir la expresión de antígenos de superficie tumorales que pueden ser expuestos para su ataque por el sistema de vigilancia inmune. También estimula a las células citotóxicas, regulando a las células NK y a los macrófagos. Además, inhiben la angiogénesis tumoral.
 - Acción antitumoral mediante una acción inhibitoria directa sobre la proliferación y crecimiento celular (12, 13).

El interferón alfa es el usado con mayor frecuencia en el tratamiento del cáncer. En dosis altas, funciona como un medicamento quimioterapéutico al bloquear la proliferación de las células tumorales. Es posible usar el interferón alfa para tratar a algunas personas con melanoma, leucemia de células pilosas (tricoleucemia), leucemia mieloide crónica, linfoma no Hodgkin o linfoma cutáneo de células T (10).

- Interleucina-2 (IL-2): es producida por linfocitos T activados ante un tumor. Estimula la proliferación de las células del sistema inmune e induce la liberación secundaria de otras citocinas, desempeñando un importante papel en la maduración y desarrollo de linfocitos y monocitos. Se ha utilizado principalmente en el tratamiento del melanoma y cáncer renal metastásicos. Tiene el inconveniente de que la IL-2 es necesaria para el mantenimiento de las células Treg que podrían contribuir a suprimir la respuesta antitumoral (12).
- Otras interleucinas como la IL-12 (estimuladora de células NK, linfocitos Tc, linfocitos B, inductora de la generación de linfocitos Th1 e inhibidora de angiogénesis), IL-15 (promueve la proliferación y diferenciación de células T activadas; estimula la síntesis de anticuerpos por las células B activadas, etc.) e IL-21 (participa en el desarrollo de la respuesta humoral, potencia la acción de los linfocitos Tc y la generación de linfocitos Th de perfil inflamatorio) están siendo evaluadas actualmente en ensayos clínicos (14).

Además, factores de crecimiento hematopoyético como el GM-CSF suelen usarse tras la quimioterapia a fin de favorecer la recuperación de la médula ósea.

2.2.2) Vacunas celulares.

Se trata de una inmunoterapia específica, ya que controla la actividad antitumoral que depende de un único antígeno asociado al tumor. Las vacunas tumorales constituyen el modo de mostrar un antígeno al sistema inmune, de forma que éste lo reconozca como extraño y provoque una respuesta inmunitaria hacia todas aquellas células que lo expresen (12).

El enfoque más reciente de la vacunación terapéutica en melanoma es el desarrollo de vacunas de células dendríticas “personalizadas” para pacientes de estadio III de melanoma resecado. Se seleccionan los neoantígenos potenciales de las células tumorales del paciente, los más probables de desencadenar una respuesta inmune tumoral y se juntan, en presencia de citoquinas, con las células dendríticas. Estas captan los antígenos y los exponen en su superficie unidas a moléculas MHC. Cuando se administra la vacuna al paciente, las células dendríticas actúan como células presentadoras de los Ags tumorales a los linfocitos T activándolos para que estos desencadenen una respuesta inmune frente a las células tumorales (Figura 2A) (12).

En cuanto a la *inmunoterapia pasiva*, se denomina así a la inmunidad creada por transferencia de agentes exógenos a un huésped tumoral (9). Dentro de ella se incluyen:

2.2.3) Terapia celular adoptiva (ACT).

Consiste en la transferencia a un individuo portador de un tumor de células inmunitarias con actividad antitumoral estimuladas y expandidas en cultivo (Figura 2B). Las células transferidas suelen ser células dendríticas, células NK o células T. En estos dos últimos casos se puede además modificar los receptores de reconocimiento de Ags tumorales para aumentar el reconocimiento y ataque selectivo de las células cancerosas (p.ej. mediante la expresión de receptores de antígeno quiméricos o CAR-T) (15, 16).

En el caso de leucemia administrar linfocitos T alorreactivos (es decir, con diferente HLA al del paciente) junto con el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas puede contribuir a la eliminación de las células tumorales. Sin embargo, se corre el riesgo de desencadenar la enfermedad del injerto frente al huésped.

En la actualidad se trabaja en el desarrollo de estrategias de transferencia celular adoptiva más sofisticadas y potencialmente más eficaces, por ejemplo, la inclusión de las células junto con factores estimuladores en una matriz de material biocompatible y biodegradable que promovería la supervivencia, la activación y la expansión de las células en el sitio del tumor (17).

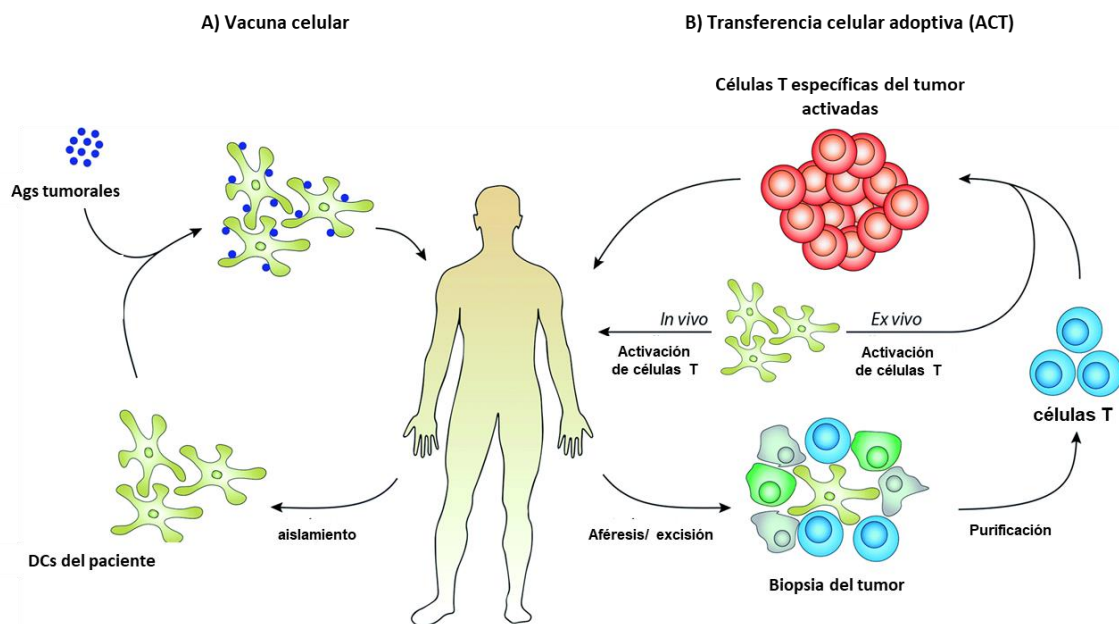


Figura 2. Inmunoterapia basada en células. Con el fin de estimular la respuesta antitumoral en el paciente, a éste se le administra: A) Vacuna de células dendríticas cargadas con antígenos tumorales; B) Células T específicas junto con células dendríticas extraídas del tumor y estimuladas.

2.2.4) Anticuerpos monoclonales (mAbs).

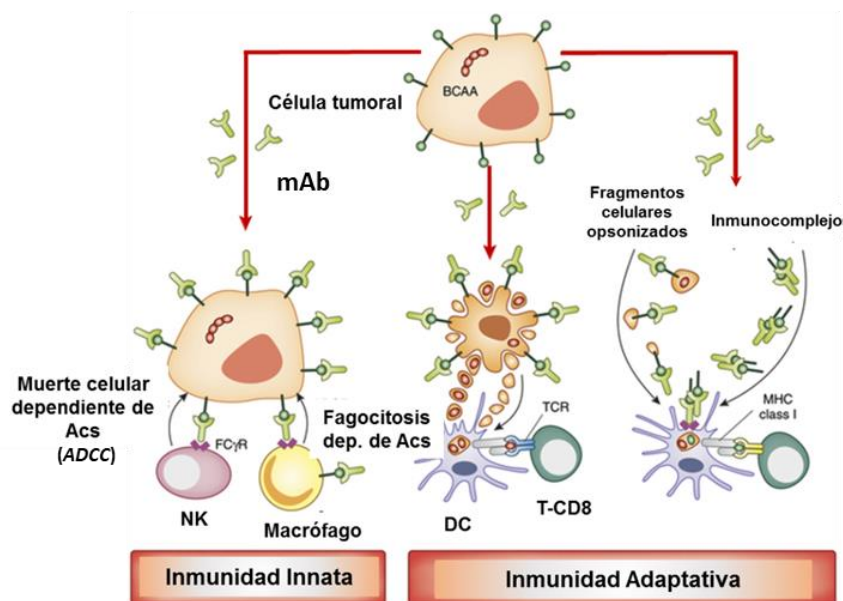
Los anticuerpos o inmunoglobulinas son producidos por los linfocitos B en el organismo como respuesta a la entrada de un patógeno o sustancia extraña a él. Un anticuerpo es una proteína formada por 4 cadenas (2 ligeras idénticas entre sí y 2 pesadas idénticas entre sí) unidas por puentes disulfuro, que forman una estructura similar a una "Y". Los anticuerpos tienen dos funciones fundamentales: el reconocimiento y la unión a antígenos para su neutralización y dianización, mediante el fragmento de unión al antígeno (Fab); y la función efectora mediada por el fragmento cristalizante (Fc), que se encarga de desencadenar la eliminación del antígeno

por diferentes mecanismos inmunológicos (fagocitosis, lisis mediada por complemento, citotoxicidad dependiente de anticuerpos...) (Figura 3A).

Los anticuerpos monoclonales se descubrieron en la primera mitad de los años setenta por Milstein y Köhler en el laboratorio de biología molecular de Cambridge (Reino Unido). Su primer uso como terapia humana fue en 1982 para el tratamiento de un linfoma (18)(19). Estos son producidos en el laboratorio, imitando a los anticuerpos naturales producidos por el cuerpo. Un anticuerpo monoclonal es aquel que reconoce específicamente una parte del antígeno, es decir un epítipo concreto, y que es producido por un clon de linfocitos B. Aunque los primeros mAbs se generaron a partir de linfocitos B de ratones inmunizados con el Ag diana, con el tiempo se lograron desarrollar mAbs más similares a los anticuerpos humanos, reduciéndose entonces su potencial inmunogenicidad al ser administrados a pacientes. Así pues, según su origen se distinguen (Figura 3B):

1. Anticuerpos murinos: el 100% del anticuerpo procede del ratón.
2. Anticuerpos quiméricos: en este tipo de anticuerpos las regiones variables proceden de ratón y las regiones constantes son humanas.
3. Anticuerpos humanizados: en estos anticuerpos solamente las CDRs (regiones determinantes de la complementariedad en la unión al Ag) de las partes variables de los anticuerpos proceden de ratón, siendo el resto del anticuerpo de origen humano.
4. Anticuerpos humanos: estos anticuerpos son en su totalidad de origen humano, reduciendo así al máximo el riesgo de producir una respuesta inmune (20).

A) Mecanismos de eliminación de células tumorales mediados por mAbs



B)

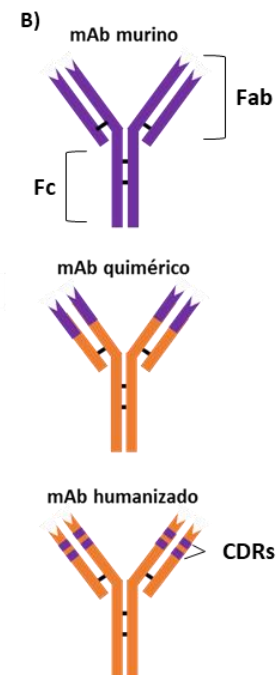


Figura 3. Empleo de anticuerpos monoclonales (mAbs) en la destrucción de tumores. A) Mecanismos inmunológicos selectivos disparados por el reconocimiento de la célula tumoral por mAbs; B) Tipos de mAbs desarrollados, según su origen animal: murinos, quiméricos, humanizados.

El uso de mAbs en el tratamiento del cáncer también se llama “terapia dirigida” porque se dirige a un solo objetivo (Ag) en la célula tumoral. Se usan para: dirigirse a las células del cáncer marcándolas como dianas a atacar por las células inmunitarias; bloquear la actividad de moléculas clave inhibitorias de la respuesta inmune o “*immune checkpoints*” (como CTLA-4, ligandos de PD-1, etc.) (Figura 4); bloquear hormonas o factores de crecimiento para las células tumorales (p.ej. EGF); inhibir la angiogénesis; o conjugadas a fármacos para distribuir

toxinas específicas que actúen directamente sobre las células del cáncer, causando menos daño a las células sanas (10).

Dentro del S.I existen varios tipos de células potencialmente citotóxicas que poseen receptores para el Fc de los anticuerpos, y que pueden por lo tanto participar en la destrucción de células diana del tumor recubiertas de anticuerpos. Por ejemplo, células tales como las NK, cuando reconocen mediante FcRs a la célula cancerosa al unirse a los anticuerpos que la recubren, liberan el contenido citotóxico (granzimas y perforinas) de sus gránulos, causando la lisis de la célula tumoral diana. Este proceso es conocido como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) (19, 21).

En los últimos años la FDA y la EMA han aprobado varios mAbs para inmunoterapia del cáncer (Tabla 1) (22), siendo los dirigidos a “immune checkpoints” los que más atención están atrayendo en la investigación básica y clínica. En la actualidad, se está discutiendo el potencial riesgo de su uso en pacientes con predisposición a o que sufren de enfermedad autoinmune, ya que promueven activación de células T indiscriminadamente lo que puede llevar a la estimulación indeseada de linfocitos autorreactivos (23).

Algunos ejemplos de mAbs empleados en la inmunoterapia del cáncer:

- Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe directamente la vía de señalización de HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano). Se utiliza como terapia de primera línea con quimioterapia y se han demostrado resultados notables en pacientes con cáncer de mamá, siendo efectiva en el 25-30% de los casos.
- Rituximab (anticuerpo monoclonal que reconoce al antígeno CD20 expresado por los linfocitos B), se utiliza solo o en combinación con quimioterapia para algunos tipos de linfoma no Hodgkin.
- Alemtuzumab (anticuerpo dirigido al antígeno CD52 expresado en linfocitos cuya función es impedir su activación), resulta útil en algunos casos de SLL (linfoma linfocítico de células pequeñas) (leucemia linfocítica crónica) /CLL y en algunos tipos de linfomas periféricos de células T (24, 25, 26).

Ejemplos de mAbs inhibidores de “immune checkpoints”:

- Ipilimumab y tremelimumab (anticuerpos monoclonales anti-CTLA-4) combinadas, han demostrado que ambos pueden dar como resultado un control duradero del cáncer avanzado.
- Ipilimumab y Nivolumab (anticuerpo monoclonal anti-PD1) combinadas tienen gran eficacia terapéutica y tasas de respuesta en pacientes con melanoma avanzado, desde el 19% usando solo ipilimumab hasta 58% con la combinación.

Por otro lado, la angiogénesis (formación de vasos sanguíneos nuevos) desempeña un papel importante en el crecimiento y la diseminación del cáncer. Requiere la unión de factores, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), a receptores en la superficie de células endoteliales normales, lo cual promueve el crecimiento y la supervivencia de vasos sanguíneos nuevos. Para interferir este proceso, se han desarrollado anticuerpos monoclonales que secuestran el factor de crecimiento evitando que se una a su receptor celular. Así, por ejemplo, el bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que reconoce y se une específicamente al VEGF. Este fue el primer inhibidor de angiogénesis que ha demostrado atrasar el crecimiento de tumores y alargar la vida de pacientes con algunos tipos de cáncer. Se ha utilizado en algunos cánceres de pulmón, cáncer de células renales y junto a otros fármacos para el cáncer colon-rectal (27).

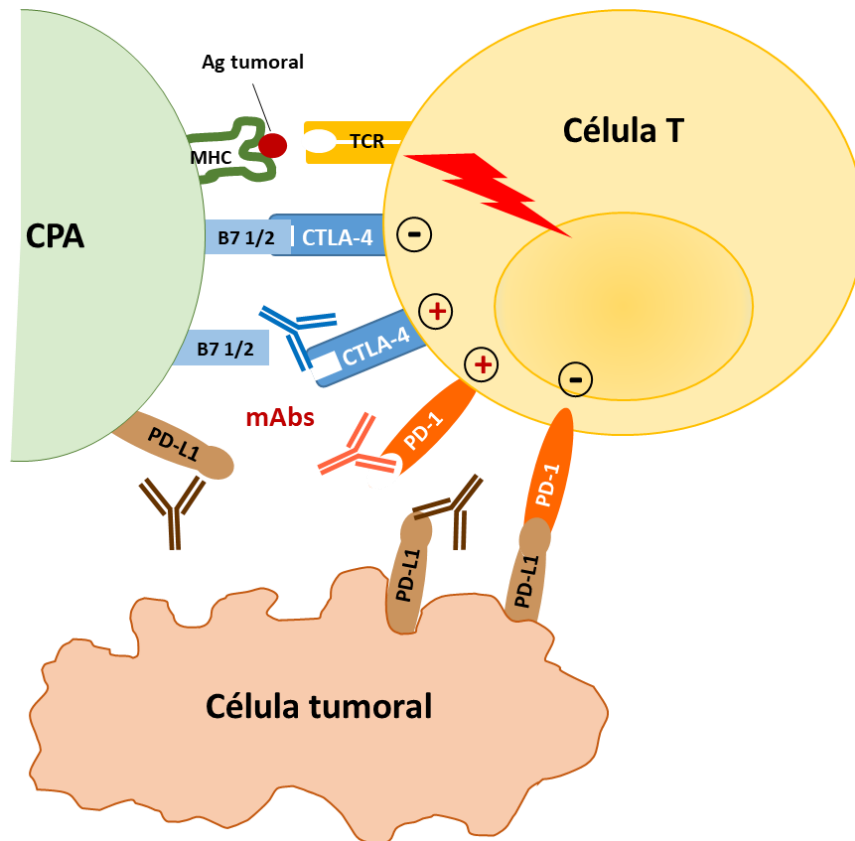


Figura 4. Empleo de anticuerpos monoclonales (mAbs) para bloquear a co-inhibidores (*immune-checkpoints*) de la respuesta inmune. MAbs dirigidos a los inhibidores CTLA-4 y PD-1/PD-L1 logran que se dé una activación y función efectora eficaz en las células T que reconocen antígenos tumorales a través del TCR.

2.2.5) Otras inmunoterapias.

El bacilo de Calmette Guérin (BCG), que se emplea en los cánceres superficiales de vejiga tras la resección quirúrgica. Se administra de forma intravesical y su mecanismo de acción no es bien conocido, si bien induce una reacción inmunológica global que ayuda a prevenir la recaída del carcinoma de vejiga con un elevado porcentaje de éxito (28).

2.3. Terapias combinadas.

- Radio-inmunoterapia con anticuerpos monoclonales, es un tipo de terapia en la cual se usa un anticuerpo monoclonal unido a un isótopo radiactivo para administrar radioterapia directamente a las células del cáncer (10).
- Quimioterapia (Pemetrexed) combinada con inmunoterapia (Pembrolizumab) mejora la supervivencia general y supervivencia libre de progresión de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas o microcítico (29).

2.4. Efectos adversos.

Como cualquier otro tratamiento o medicación, la inmunoterapia también tiene efectos secundarios que afectan a las personas de diferentes maneras, dependiendo del grado de salud que tenga el paciente antes de recibir el tratamiento, el tipo de cáncer y de lo avanzado que esté.

Los primeros efectos adversos que suelen aparecer son las reacciones de la piel en la zona de la punción con la aguja, que puede dar lugar a dolor, hinchazón, irritación, enrojecimiento,

comezón y sarpullido. Los efectos secundarios generales más frecuentes son los parecidos a la gripe, es decir, fiebre, escalofríos, debilidad, mareos, náuseas y/o vómitos, dolor de músculos o articulaciones, fatiga, dolor de cabeza, dificultad para respirar y presión arterial baja o alta. Otros efectos pueden ser hinchazón y aumento de peso por retención de líquidos, palpitaciones del corazón, congestión de senos nasales, diarrea y riesgo de infección (30).

Además, los distintos tipos de inmunoterapias tienen sus propios efectos adversos.

2.4.1) Terapia con citocinas.

El interferón (IFN) puede desarrollar efectos secundarios como fiebre, escalofríos, mialgias, anorexia y cefalea, en general asociados al inicio del tratamiento, conocido como síndrome pseudogripal o *influenza – like*, desarrollándose posteriormente tolerancia y desaparición de los síntomas. Además, se han observado alteraciones hematológicas, anemia y trombocitopenia, y hepáticas, con elevación de transaminasas, que al igual que los efectos clínicos suelen desaparecer a lo largo del tratamiento (13).

En el caso de la IL-2 su administración a altas dosis se asocia a una toxicidad considerable, incluyendo síntomas pseudogripales, diarrea, náuseas, anemia, trombopenia, disfunción hepática y desorientación. También provoca un síndrome de permeabilidad capilar que origina retención de líquidos, hipotensión, distress respiratorio, disfunción renal y, ocasionalmente infarto de miocardio (13).

2.4.2) Terapia celular adoptiva.

La terapia ACT y CAR-T tienen riesgos asociados con cardiotoxicidad. La terapia CAR-T, específicamente, tiene vínculos con el síndrome de liberación de citoquinas (CRS), una respuesta inflamatoria que se correlaciona con la activación de las células CAR-T. Las manifestaciones de CRS incluyen arritmias, FEVI (fracción de eyección ventricular izquierda) disminuida y prolongación del periodo QT del latido cardíaco (24).

2.4.3) Terapia con anticuerpos monoclonales (mAbs).

Efectos secundarios tales como fiebre y escalofríos, cansancio, dolor de cabeza y náuseas son las reacciones a rituximab (anti-CD20) y alentuzumab (anti-CD52) que se informan con más frecuencia. Otros efectos secundarios que son menos comunes, pero más graves, incluyen falta de aliento, disminución de la presión arterial, ritmo cardíaco irregular, dolor en el pecho y conteos bajos de células sanguíneas (10).

Las inmunoglobulinas dirigidas a “immune checkpoints”, como CTLA-4 y PD-1, pueden dar lugar a efectos adversos muy específicos, los derivados de la estimulación aumentada del sistema inmune (efectos adversos relacionados con el sistema inmune IRAE), que pueden llegar a considerar a los tejidos, órganos y sistemas propios como ajenos y desarrollar una inflamación en estos, la llamada reacción de autoinmunidad.

Los tratamientos con el anticuerpo monoclonal ipilimumab tienen una frecuencia de IRAE de 64-80%, entre las cuales se incluyen enterocolitis, dermatitis, hepatitis y endocrinopatías. Así como, por ejemplo, otros inhibidores como pembrolizumab y nivolumab, conllevan IRAE como colitis, endocrinopatías, hepatitis y neumonitis (31).

Por otro lado, el anticuerpo monoclonal trastuzumab lleva a complicaciones tales como insuficiencia cardíaca sistémica. Curiosamente, los efectos cardiotóxicos se muestran temprano, por lo general, unas semanas después de la dosificación, los cuales son reversibles, y a menudo no graves en términos de muerte celular o daño (24, 32).

2.4.4) El bacilo de Calmette Guérin (BCG).

Los posibles efectos secundarios suelen aparecer en la mayoría de los casos y duran entre 24 y 48 horas. Dentro de estos, están los efectos comunes a todas las inmunoterapias, como los síntomas de tipo gripal y los específicos de este tratamiento como son micción dolorosa y frecuente, urgencia al orinar y sangre en la orina (28).

3. IMPORTANCIA DE LA ENFERMERÍA ONCOLÓGICA PARA PACIENTES TRATADOS CON INMUNOTERAPIA.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la salud, como “no solamente la ausencia de enfermedad, sino la presencia de bienestar físico, mental y social”. Y define la calidad de vida, como “la percepción por parte de una persona de su posición en la vida en el contexto de la cultura y los sistemas de valores”, enfatizando la multidimensionalidad. Se reconocen seis dominios principales que reflejan el concepto, el bienestar físico, psicológico, material y social, el entorno y el nivel de independencia (33).

No se puede hablar de Enfermería sin mencionar a la pionera de la enfermería moderna, Florence Nightingale. En el año 1854, esta enfermera introdujo medidas básicas de higiene y cuidados basados en sus observaciones, contribuyendo a la disminución de la morbilidad, alzándose como la promotora del correcto diseño sanitario de los hospitales de la época al enfrentar, en la guerra de Crimea, junto a un equipo de 38 enfermeras voluntarias, las duras y devastadoras condiciones sanitarias del hospital Scutari. Es así como entonces hablar de Enfermería y en especial de Enfermería Oncológica, supone tal como ocurrió con F. Nightingale, de un enfrentamiento en el día a día con la vida y con la muerte, con el cuidado de individuos que han sufrido la amenaza a uno de los bienes más preciados del ser humano, como es la salud, el enfrentarse a la pérdida de la seguridad y libertad que trae consigo una enfermedad oncológica(34). Además, los continuos cambios y avances en los tipos de tratamiento para el cáncer, especialmente en el campo de la inmunoterapia, requieren que el personal de enfermería oncológica tenga una formación especializada y actualizada (35).

Las siguientes entidades ofrecen formación en enfermería oncológica:

- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Página web: <https://www.seom.org/es/inicio>.
- AulaDAE. Empresa líder en formación enfermera. Cursos de Oncología. Página web: <https://www.auladae.com/cursos-de-enfermeria-cfc/oncologia/>.
- Sociedad Española de Enfermería Oncológica (SEEO). Página web: <https://www.seeo.org>.
- European Oncology Nursing Society. Página web: <http://www.cancernurse.eu/education/cancernursingeducationframework.html>.
- Oncology Nursing Society (ONS). Página web: <https://www.ons.org>.

3.1. Papel de la enfermería oncológica.

La enfermería oncológica se centra en los siguientes aspectos de la salud:

3.1.1) Evaluación del paciente.

Se espera que el personal enfermero de oncología sea experto en la evaluación del estado físico y emocional del paciente. Es esencial, que se realice una historia de enfermería detallada con un examen físico exhaustivo. Además, es importante tener en cuenta la comprensión del paciente sobre la enfermedad y sobre el tratamiento propuesto, para así aliviar su ansiedad, evitar malentendidos y expectativas confusas. La preparación minuciosa del paciente mejora

de forma notable el cumplimiento de los programas de atención y, en consecuencia, también puede afectar a los resultados del tratamiento (35, 36).

Un plan de cuidados de enfermería se desarrolla en respuesta a las necesidades particulares de cada paciente identificado en la evaluación. Como mínimo, este plan tendrá como objetivo la comprensión por parte del paciente de los objetivos de la terapia, los programas de tratamiento y los posibles efectos adversos, la preparación física y psicológica para la terapia, la comodidad física y psicológica, y el cumplimiento de la terapia (35, 37).

3.1.2) Educación del paciente.

El personal de enfermería a menudo tiene más posibilidades que otro profesional de la salud para desarrollar una relación de confianza y la necesaria para un proceso educativo eficaz con los pacientes y sus familiares. Este proceso educativo empieza antes de la terapia, y continua durante y después de la terapia. El refuerzo continuo ayuda a asegurar el éxito. El paciente y /o los familiares deben poder describir el estado de la enfermedad y la terapia en un nivel relacionado con el estado emocional y educativo del paciente, participar en el proceso de toma de decisiones relacionadas con el plan de cuidado y las actividades de la vida diaria, describir las acciones apropiadas a realizar en casos de aparición de los principales efectos secundarios de la enfermedad y /o terapia y en situaciones de emergencia (35, 37). Este papel de la enfermería es clave en el desarrollo de autoconfianza, seguridad en el paciente y confianza en la atención sanitaria, lo que le permitirá una mejor gestión de su enfermedad (control del dolor, reducción de la angustia, mayor adherencia al tratamiento, ...) y una mayor calidad de vida (38).

El tipo de información y la forma de transmitirla al paciente estará condicionada por los resultados de la evaluación. Por ejemplo, hay estudios que indican que los pacientes de más edad están más dispuestos a recibir toda la información, tanto si les es favorable como desfavorable, prefieren dejar la toma de decisiones importantes en manos del médico y no muestran demasiado interés por los efectos de la enfermedad y su tratamiento en su calidad de vida sexual (39, 40).

3.1.3) Coordinación del cuidado.

La enfermería oncológica juega un papel vital en la coordinación de las tecnologías múltiples y complejas que ahora se emplean comúnmente en el diagnóstico y tratamiento del cáncer. Esta coordinación abarca el cuidado directo del paciente, la documentación en la historia clínica, la participación en la terapia, el manejo de los síntomas, la educación tanto para el paciente como la familia y asesoramiento durante el diagnóstico, terapia y el seguimiento. En definitiva, la enfermería debe servir como la primera línea de comunicación del paciente (37, 41).

3.1.4) Atención directa al paciente.

Una importante responsabilidad de la enfermería es garantizar la seguridad del paciente, mediante la administración correcta del tratamiento, tanto en dosis como en método de preparación y administración. Por lo tanto, la administración segura es una prioridad para el personal de enfermería y la Sociedad de Enfermería Oncológica (ONS, *Oncology Nursing Society*). El rápido crecimiento del campo de la inmunoterapia a menudo significa que estos profesionales están administrando agentes por primera vez en su práctica. Por lo tanto, se deben crear y seguir procedimientos y políticas (37).

3.1.5) Gestión de síntomas.

El personal enfermero clasifica los problemas del paciente y ayuda en la evaluación de los síntomas y el inicio de las intervenciones. Estas intervenciones han sido excelentes para

mejorar la calidad de vida de los pacientes de quimioterapia al ser expertos en náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, neutropenia, fatiga y otros eventos adversos. Estos profesionales deben llevar las mismas prácticas basadas en la evidencia, en el manejo de pacientes con inmunoterapia y convertirse en expertos en la especialidad (37).

3.1.6) Cuidados de apoyo.

Es de suma importancia que la enfermería de oncología brinde cuidados de apoyo, como por ejemplo en el caso del dolor, para proporcionar un buen control de éste. Debido a la nueva época de la utilización de la inmunoterapia, los profesionales de enfermería deben también evolucionar y obtener las competencias necesarias para brindar una atención segura y basada en la evidencia, y saber cómo identificar y gestionar los efectos adversos de las terapias biológicas (descritos en el capítulo 2.4). Por lo tanto, para ser competentes ante estos nuevos desafíos deben tener conocimiento de acción, principios de administración, toxicidad y reacciones adversas, es decir, convertirse en expertos en la especialidad (37). Pero, además cada vez es más evidente la necesidad de ofrecer un cuidado integral, no sólo físico sino también psicosocial, a los pacientes de cáncer, y en este sentido, el personal enfermero tiene un papel clave en la detección, la valoración y el cuidado de aspectos emocionales, mentales y sociales. Así pues, en la actualidad se está desarrollando la subespecialidad de la psico-oncología para atender este tipo de necesidades (42). Los pacientes acuden a los profesionales de salud en busca de orientación, educación y para mantenerlos a salvo durante el tratamiento. Confían en ellos mientras los guían a lo largo de su trayectoria en esta nueva experiencia (37).

A continuación, se describe un Plan de Atención de Enfermería (PAE) para pacientes de oncología que recibirán un tratamiento basado en inmunoterapia. Se sigue un criterio de temporalidad en relación con la terapia (“antes”, “durante” y “después de”), aunque hay que puntualizar que algunos diagnósticos enfermeros (como la ansiedad, la depresión o conocimientos deficientes) podrían establecerse en cualquier momento en el transcurso del tratamiento de la enfermedad.

3.2. PAE para pacientes de cáncer en tratamiento con inmunoterapia.

3.2.1) Antes de la inmunoterapia.

Es común que la palabra cáncer genere sentimientos de miedo, ansiedad y tristeza en los pacientes y familiares y aún en los profesionales de salud. Estos sentimientos pueden surgir cuando parece imposible que el paciente continúe desempeñando su papel familiar y social, cuando ocurre una pérdida de control de la propia vida, cambios en la imagen corporal o frente al miedo a la muerte, al dolor y a lo desconocido. Los aspectos religiosos, filosóficos e ideológicos de cada uno, tienden a contribuir en el modo de reaccionar frente a esta enfermedad. Queda evidente, que es de suma importancia la interacción efectiva, la formación de vínculo y la relación interpersonal de cuño terapéutico, y esto implica la necesidad de autoconocimiento por parte del profesional de salud, elemento significativo en la vivencia de la experiencia y, consecuentemente, en la calidad de la asistencia prestada a los pacientes. La cuestión principal es cuidar de un ser humano con cáncer y no del cáncer de un ser humano (43).

La ansiedad es una reacción normal debido a los efectos físicos de la enfermedad y sus implicaciones potenciales en el futuro. No obstante, muchos pacientes sufren una reacción grave y prolongada.

La evaluación de enfermería es de extrema importancia, ya que la ansiedad puede no ser evidente. Es probable que los pacientes no expresen sus preocupaciones abiertamente, hasta que desarrollen una relación de confianza con el profesional.

Es importante que los profesionales mantengan una actitud positiva, amigable y profesional, independiente de sus problemas y preocupaciones personales. Conviene tener presente que los pacientes pierden totalmente la confianza y se tornan ansiosos, cuando el profesional revela falta de compromiso o incompetencia (43).

Otra reacción por parte del paciente puede ser la aparición de la depresión, que no debe ser confundida con la tristeza. La tristeza es una reacción normal que ocurre frente al conocimiento del diagnóstico. La depresión, en cambio, es una enfermedad específica y su prevalencia es alta. Cerca del 25% de los pacientes con enfermedad avanzada sufren de depresión, que es reversible y no debe ser aceptada como una consecuencia inevitable del cáncer. En algunos casos, el riesgo de padecer depresión está relacionado con el tipo de cáncer. Por ejemplo, en el cáncer de páncreas, el riesgo es elevado, pues existen estudios que sugieren que este órgano puede liberar neurotransmisores, que precipitan estados de depresión, ansiedad y psicosis (43).

Diagnóstico de enfermería: [00146] **Ansiedad** m/p angustia, incertidumbre, nerviosismo, sufrimiento, temor, preocupación, inquietud, preocupación a causa de cambios en acontecimientos vitales r/c crisis situacional y grandes cambios en el estado de salud.

NOC:

[1211] Nivel de ansiedad:

[121101] Desasosiego.	Escala u
[121105] Inquietud.	Escala u
[121108] Irritabilidad.	Escala u
[121117] Ansiedad verbalizada.	Escala u
[121118] Preocupación exagerada por eventos vitales.	Escala u

[1402] Autocontrol de la ansiedad:

[140207] Utiliza técnicas de relajación para reducir la ansiedad.	Escala m
[140217] Controla la respuesta de ansiedad.	Escala m

[1210] Nivel de miedo:

[121016] Aumento de la presión sanguínea.	Escala n
[121017] Aumento de la frecuencia del pulso radial.	Escala n
[121018] Aumento de la frecuencia respiratoria.	Escala n
[121029] Abandono.	Escala n
[121031] Temor verbalizado.	Escala n
[121032] Lloros.	Escala n

NIC:

Apoyo emocional.

- Comentar la experiencia emocional con el paciente.
- Realizar afirmaciones empáticas o de apoyo.
- Animar al paciente a que exprese los sentimientos de culpa o vergüenza.
- Favorecer la conversación o el llanto como medio de disminuir la respuesta emocional.
- Permanecer con el paciente y proporcionar sentimientos de seguridad durante los periodos de más ansiedad.
- Remitir a servicios de asesoramiento, si se precisa.

Escucha activa.

- Mostrar interés por el paciente.

- Mostrar conciencia y sensibilidad hacia las emociones.
- Estar atento a los mensajes no verbales.
- Utilizar el silencio/ escucha para animar a expresar sentimientos, pensamientos y preocupaciones.

Técnica de respiración.

- Instruir al paciente sobre métodos que disminuyan la ansiedad (p.ej. técnicas de respiración lenta, relajación muscular progresiva, escuchar música lenta), según corresponda.
- Derivar al médico para proporcionar ansiolíticos, si se precisa (44).

Diagnóstico de enfermería: [00126] **Conocimientos deficientes:** cáncer / inmunoterapia.

NOC:

[1833] Conocimiento: Manejo del cáncer.

[180302] Características de la enfermedad.	Escala u
[183302] Signos y síntomas del cáncer.	Escala u
[183304] Causa y factores contribuyentes.	Escala u
[183306] Estadios del cáncer.	Escala u
[183308] Opciones terapéuticas disponibles.	Escala u

[1814] Conocimiento: Procedimiento terapéutico (inmunoterapia):

[181401] Procedimiento terapéutico.	Escala u
[181402] Propósito del procedimiento.	Escala u
[181403] Pasos del procedimiento.	Escala u
[183314] Efectos terapéuticos de la medicación.	Escala u
[183315] Efectos adversos de la medicación.	Escala u

NIC:

[5602] Enseñanza: Proceso de la enfermedad.

- Evaluar el nivel actual de conocimientos del paciente relacionado con el proceso de la enfermedad.
- Describir en qué consiste la enfermedad.
- Describir los signos y síntomas comunes de la enfermedad específica.
- Informar sobre las opciones terapéuticas disponibles.
- Describir los objetivos de las diferentes opciones terapéuticas.
- Evitar las promesas tranquilizadoras vacías.
- Comentar los cambios en el estilo de vida que puedan ser necesarios para evitar futuras complicaciones.
- Describir las posibles complicaciones crónicas.

[5618] Enseñanza: Procedimiento/tratamiento.

- Informar al paciente / familiares acerca de cuándo y dónde tendrá lugar el tratamiento.
- Informar al paciente / familiares acerca de la duración del tratamiento.
- Determinar el nivel de conocimientos relacionados con el tratamiento.
- Explicar en qué consiste el tratamiento.
- Determinar las expectativas del tratamiento por parte del paciente.
- Informar sobre los beneficios del tratamiento.
- Informar sobre los efectos adversos del tratamiento.

- Dar tiempo al paciente para que haga preguntas y exponga sus inquietudes (41).

Proporcionar fuentes de información fiables.

- Cancer.Net Información al paciente aprobada por el médico. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Página web: <https://www.cancer.net/es>
- La Sociedad Americana contra el Cáncer (American Cancer Society). Página web: <https://www.cancer.org/es.html>.
- Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute (NIH)). Página web: <https://www.cancer.gov/espanol>.
- AECC: Asociación Española Contra el Cáncer. Página web: <https://www.aecc.es/es>. Además, tienen su propio canal de YouTube: <https://www.youtube.com/user/aecc/featured>.

Enseñanza: estudios clínicos.

Para los enfermos oncológicos terminales o en estado avanzado, podría ser una buena opción (siempre previa conversación con el médico oncólogo), proporcionarles información sobre los ensayos clínicos. Estos les ofrecería a los pacientes la posibilidad de tener una nueva meta en su vida, que es ayudar a los otros enfermos o futuros enfermos, y, además en algunos casos puede ser de utilidad directa al paciente (45).

- Informar a los pacientes de qué son los estudios clínicos.

Estos estudios son el paso final de un largo proceso que empieza con investigación en un laboratorio. Antes de que cualquier tratamiento nuevo se use en personas, los investigadores trabajan muchos años para entender sus efectos en las células cancerosas en el laboratorio y en animales, y también tratan de determinar los efectos secundarios que puedan causar (46). El último paso es administrar y poner a prueba nuevos medicamentos y tratamientos para averiguar si son seguros, eficaces y tal vez mejores que el tratamiento actual o el más eficaz hasta ahora (45).

- Informar sobre la importancia de los estudios clínicos.

Hoy en día, la gente vive más tiempo por los tratamientos de cáncer que tienen más éxito que son el resultado de estudios clínicos del pasado. Ayudan a mejorar la calidad de vida de la gente durante y después del tratamiento. Al participar en un estudio clínico se contribuye a aumentar los conocimientos que se tiene sobre el cáncer y a mejorar la atención y tratamiento para futuros pacientes. Estos estudios son la clave para progresar contra el cáncer (46).

Problema Potencial: Depresión.

Actividades:

- Comentar la experiencia emocional con el paciente.
- Realizar afirmaciones empáticas o de apoyo.
- Abrazar o tocar al paciente para proporcionarle apoyo si precisa.
- Animar al paciente a que exprese sus sentimientos.
- Escuchar las expresiones del paciente.
- Derivar el paciente al psicólogo si lo precisa.
- Administrar la medicación pautada por el médico.
- Informar e instruir al paciente acerca del propósito, posología, duración del medicamento.

3.2.2) Durante la inmunoterapia.

Como se destacó en el apartado “3.1.4) Atención directa al paciente”, es imprescindible para la seguridad del paciente y el buen funcionamiento del tratamiento, su correcta administración.

Los “5 correctos” de la administración de la medicación.
1. Paciente correcto.
- Verificar la identidad del paciente, nombre completo y fecha de nacimiento, mediante interrogación directa, así como, mediante la pulsera de identificación del paciente. - Nunca identificar al paciente mediante el nº de cama.
2. Medicamento correcto.
- Tener cuidado con medicamentos por envasado parecido. - Comprobar el nombre del medicamento al sacarlo del recipiente, al prepararlo y antes de administrarlo. - Nunca se debe administrar un medicamento cuando la orden médica está incompleta o confusa, o no se entiende de manera concisa el nombre de éste.
3. Dosis correcta.
- Comprobar dos veces la dosis farmacológica, en caso de parecer inapropiada, confirmarla. - En caso de utilizar bombas de infusión, verificar el correcto funcionamiento del equipo, así como los cálculos matemáticos de dosis y velocidad de infusión.
4. Vía de administración correcta.
- Asegurarse que la vía de administración sea la correcta. - En caso de que no aparezca en la prescripción o se tenga duda, consultarlo.
5. Horario / hora correcta.
- Comprobar en la prescripción que sea la hora correcta y que corresponde con el intervalo de administración correcto.
A estos “5 correctos” se debe agregar otros “5 correctos” más, para un total de 10 correctos, para así garantizar la administración de forma aún más segura, minimizando al máximo la posibilidad de un error y que el paciente obtenga el mayor beneficio.
6. Verificar fecha de caducidad del medicamento.
7. Registrar el medicamento aplicado, es decir, anotar cada medicamento que se administra y si no se administra, especificar.
8. Informar al paciente sobre el medicamento.
9. Tener conocimiento de los posibles efectos adversos del medicamento e informárselo al paciente.
10. Preparar, administrar y registrar por la misma enfermera/o. Tener en cuenta los “4 YO”: 1- Yo preparo. 2-Yo administro. 3-Yo registro. 4-Yo respondo.

Diagnóstico de enfermería: Gestión ineficaz de la salud m/p decisiones ineficaces en la vida diaria para alcanzar los objetivos de salud, fracaso al emprender acciones para reducir los factores de riesgo, fracaso al incluir el régimen terapéutico en la vida diaria r/c apoyo social insuficiente, conflicto de decisiones, percepción de barreras.

NOC:

[3100] Autocontrol: Enfermedad aguda

[310001] Controla signos y síntomas de la enfermedad.	Escala f
[310002] Sigue las precauciones recomendadas.	Escala f
[310003] Controla signos y síntomas de las complicaciones.	Escala f
[310011] Controla los efectos secundarios del tratamiento.	Escala f
[310018] Ajusta el nivel de actividad durante la actividad.	Escala f
[310019] Ajusta la dieta durante la enfermedad.	Escala f

[1811] Conocimiento: actividad prescrita

[181101] Actividad prescrita.	Escala u
[181102] Propósito de la actividad prescrita.	Escala u
[181105] Precauciones prescritas de la actividad.	Escala u
[181120] Beneficios de la actividad prescrita.	Escala u

[1802] Conocimiento: dieta prescrita

[180202] Beneficios de la dieta.	Escala u
[180206] Alimentos permitidos en la dieta.	Escala u
[180207] Alimentos que deben evitarse.	Escala u
[180218] Líquidos permitidos en la dieta.	Escala u
[180219] Líquidos que deben evitarse en la dieta.	Escala u

NIC:

[5612] Enseñanza: ejercicio prescrito

- Informar al paciente de la importancia de ahorrar su energía, así como de realizar ejercicio físico adecuado a su estado de salud.
- Enseñar al paciente a decidir cuáles son las tareas más importantes por hacerlas y concentrarse primero en ellas.
- Insistir al paciente en que pida ayuda y, siempre que sea posible y necesario, dejar que los otros hagan cosas por él/ella.
- Informar sobre el ejercicio/actividad recomendada.
- Informar sobre los beneficios del ejercicio recomendado para su estado de salud.
- Informar sobre las precauciones que debe tener el paciente a la hora de realizar alguna actividad física.

[5614] Enseñanza: dieta prescrita

- Explicar el propósito y beneficios del seguimiento de la dieta para su estado de salud.
- Informar al paciente sobre los alimentos permitidos y prohibidos.
- Ayudar al paciente a incluir las preferencias de alimentos en la dieta.
- Informar al paciente sobre los líquidos permitidos y prohibidos.
- Proporcionar los planes de comidas por escrito, si fuera preciso.
- Determinar cualquier limitación económica que pueda afectar a la compra de alimentos.
- Incluir a la familia, según el caso.

Diagnóstico de enfermería: [00053] **Aislamiento social** m/p ausencia de sistema de apoyo, deseo de estar solo, enfermedad r/c alteración de la apariencia física, alteración del bienestar.

NOC:

[1203] Severidad de la soledad:

[120304] Sensación de desesperanza.	Escala n
[120307] Sensación de no ser comprendido.	Escala n
[120309] Sensación de ser excluido.	Escala n

[2601] Clima social de la familia:

[260101] Participa en actividades conjuntas.	Escala m
[260109] Se apoyan unos a otros.	Escala m
[260121] Mantiene relaciones con la familia.	Escala m

[1504] Soporte social:

[150402] Refiere dedicación de tiempo de otras personas.	Escala f
[150404] Refiere información proporcionada por otras personas.	Escala f
[150405] Refiere ayuda emocional proporcionada por otras personas.	Escala f
[150409] Refiere una red social de ayuda.	Escala f

[1205] Autoestima:

[120502] Aceptación de las propias limitaciones.	Escala k
[120505] Descripción del yo.	Escala k
[120511] Nivel de confianza.	Escala k
[120519] Sentimientos sobre su propia persona.	Escala k

NIC:

[7100] Estimulación de la integridad familiar.

- Escuchar a los miembros de la familia.
- Establecer una relación de confianza con los miembros de la familia.
- Determinar la comprensión familiar de la dolencia.
- Ayudar a la familia a resolver los sentimientos irrealistas de culpa o responsabilidad, si está justificado.
- Colaborar con la familia en la solución de problemas y en la toma de decisiones.
- Facilitar una comunicación abierta entre los miembros de la familia.

[7110] Fomentar la implicación familiar.

- Establecer una relación personal con el paciente y los miembros de la familia que estarán implicados en el cuidado.
- Identificar la capacidad de los miembros de la familia para implicarse en el cuidado del paciente.
- Proporcionar información crucial a los miembros de la familia sobre el paciente, de acuerdo con los deseos de éste.
- Facilitar la comprensión de los aspectos médicos del estado del paciente a los miembros de la familia.
- Proporcionar el apoyo necesario para que la familia tome decisiones informadas.

[5440] Aumentar los sistemas de apoyo.

- Observar la red de apoyo actual.
- Proporcionar los servicios con una actitud de aprecio y de apoyo.
- Informar e insistir a los pacientes a participar en asociaciones que se dedican a educar, apoyar y acompañar a las personas enfermas y sus familias, mediante actividades

conjuntas y talleres de apoyo donde cada uno cuenta su experiencia y apoya a los demás. Por ejemplo:

- En Murcia: Amiga Murcia, asociación murciana para la ayuda a mujeres con cáncer de mama (<http://amigamurcia.com>).
- En Tenerife: Amate, asociación de cáncer de mama de Tenerife (<http://amate-tenerife.com>).
- AOEX (Asociación Oncológica Extremeña) con 17 sedes en toda Extremadura (<http://aoex.es>).
- AECC (Asociación Española Contra el Cáncer) con sedes en más de 2.000 localidades de todo país (<https://www.aecc.es>).

[5400] Potenciación de la autoestima.

- Determinar la confianza del paciente en su propio criterio.
- Ayudar al paciente a identificar las respuestas positivas de los demás.
- Mostrar confianza en la capacidad del paciente para controlar una situación.

Diagnóstico de enfermería: Desempeño ineficaz del rol m/p adaptación al cambio ineficaz, alteración de la percepción del rol, ansiedad, depresión, cambio en la autopercepción del rol, estrategias de afrontamiento ineficaces, incertidumbre r/c enfermedad física, dolor, alteración de la imagen, factores estresantes.

NOC:

[1501] Desempeño del rol:

[150103] Desempeño de las conductas del rol familiar.	Escala f
[150104] Desempeño de las conductas de rol social.	Escala f
[150105] Desempeño de las conductas de rol laboral.	Escala f
[150107] Descripción de los cambios de rol con la enfermedad.	Escala f

[1300] Aceptación estado de salud:

[130007] Reconoce la realidad de la situación de salud.	Escala m
[130010] Afrontamiento de la situación de salud.	Escala m
[130011] Toma de decisiones relacionadas con la salud.	Escala m
[130017] Se adapta al cambio en el estado de salud.	Escala m

NIC:

[5370] Potenciación de roles:

- Ayudar al paciente a identificar los cambios de roles específicos necesarios debido a enfermedades.
- Facilitar la conversación sobre la adaptación de los roles de la familia para compensar los cambios de rol del miembro enfermo.
- Facilitar la oportunidad al paciente de que practique el rol con nuevas conductas.

[5250] Apoyo en la toma de decisiones:

- Determinar si hay diferencias entre el punto de vista del paciente y de los profesionales sanitarios sobre la afección del paciente.
- Informar al paciente sobre la existencia de puntos de vista alternativos y las soluciones de forma clara y con todo el apoyo.
- Ayudar al paciente a identificar las ventajas e inconvenientes de cada alternativa.
- Obtener el consentimiento informado, cuando se requiera.
- Facilitar la toma de decisiones en colaboración.
- Servir de enlace entre el paciente y la familia.

- Servir de enlace entre el paciente y otros profesionales sanitarios.
- Ayudar al paciente a aclarar los valores y expectativas que pueden ayudar a tomar decisiones vitales fundamentales.

[5240] Asesoramiento:

- Establecer una relación terapéutica basada en la confianza y el respeto.
- Demostrar empatía, calidez y sinceridad.
- Reforzar nuevas habilidades.
- Desaconsejar la toma de decisiones cuando el paciente se encuentre bajo mucho estrés, cuando sea posible.

Problema Potencial: Dolor.

Actividades:

- Preguntar al paciente el nivel de dolor que tiene, utilizando la escala EVA.
- Valorar y registrar el dolor incluyendo localización, características, aparición/ duración, frecuencia, intensidad y factores desencadenantes.
- Determinar el impacto de la experiencia del dolor sobre la calidad de vida (sueño, apetito, actividad...).
- Explorar con el paciente los factores que alivian/empeoran el dolor.
- Administrar los analgésicos prescritos por los médicos.
- Instruir al paciente sobre los analgésicos que debe tomar y su horario.
- Estar pendiente de la evolución del dolor.

Diagnóstico de enfermería: [00061] Cansancio del rol de cuidador m/p Aprensión sobre el bienestar del receptor de los cuidados, si el cuidador es incapaz de proporcionar el cuidado, dificultad para completar las tareas requeridas, dificultad para realizar las tareas requeridas, frustración, tiempo insuficiente para satisfacer las necesidades personales r/c patrón de relación ineficaz, aumento en las necesidades de cuidados, dependencia, afecciones físicas, gravedad de la enfermedad.

NOC:

[2204] Relación entre el cuidador principal y el paciente:

[220401] Comunicación efectiva.	Escala k
[220405] Atención y afirmación.	Escala k
[220409] Aceptación mutua.	Escala k
[220411] Solución de problemas en colaboración.	Escala k
[220412] Sentido de la responsabilidad.	Escala k

[2203] Alteración del estilo de vida del cuidador principal:

[220302] Realización del rol.	Escala a
[220303] Flexibilidad del rol.	Escala a
[220305] Relaciones con otros miembros de la familia.	Escala a
[220308] Actividades de ocio.	Escala a
[220315] Trastorno de la rutina.	Escala n

NIC: [7040] Apoyo al cuidador principal:

[5370] Potenciación de roles:

- Determinar el nivel de conocimientos del cuidador.
- Determinar la aceptación del cuidador de su papel.

- Aceptar las expresiones de emoción negativa.
- Admitir las dificultades del rol del cuidador principal.
- Reconocer la dependencia que tiene el paciente del cuidador, según corresponda.
- Realizar afirmaciones positivas sobre los esfuerzos del cuidador.
- Apoyar las decisiones tomadas por el cuidador principal.
- Monitorizar la presencia de indicios de estrés.
- Enseñar al cuidador técnicas de manejo del estrés.
- Comentar con el paciente los límites del cuidador, si procede.
- Apoyar al cuidador a establecer límites y a cuidar de sí mismo.

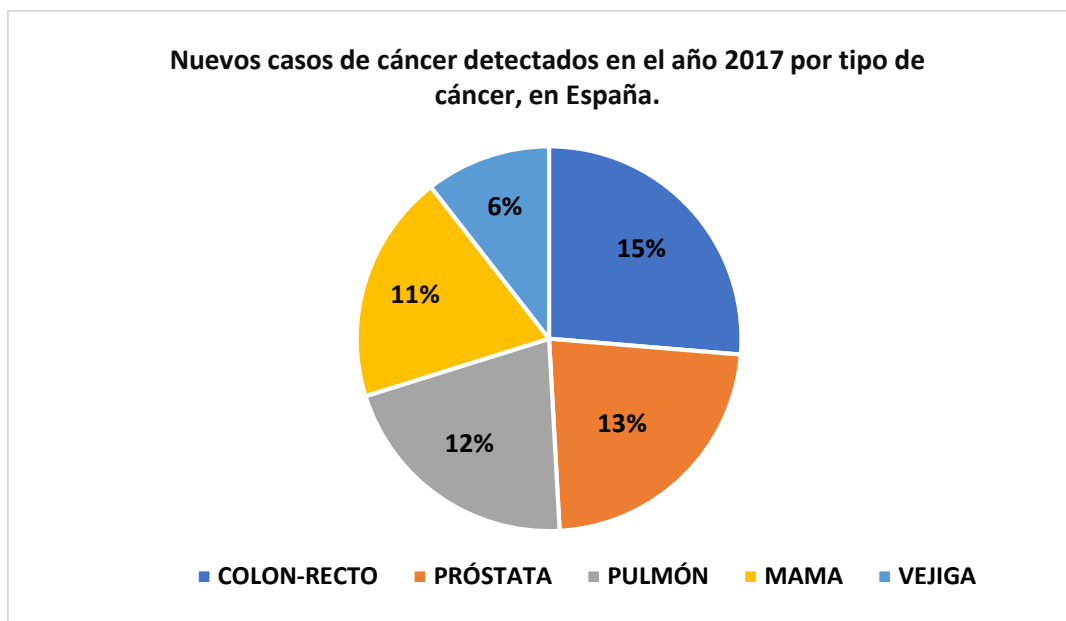
3.2.3) Después de la inmunoterapia.

El final del tratamiento puede causar tanto entusiasmo como estrés, ya que el paciente sentirá alivio por haber completado la inmunoterapia, así como preocupación por el regreso del cáncer.

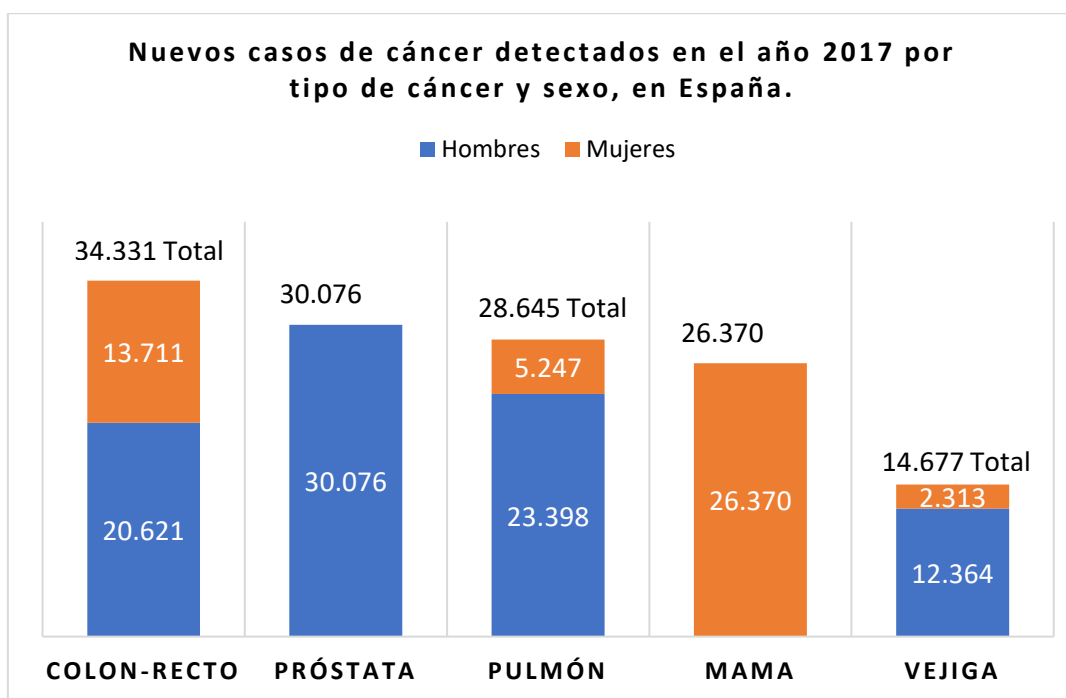
El finalizar el tratamiento no significa no volver a estar en contacto con los profesionales de salud, si no al revés, se van a necesitar controles periódicos con el doctor durante varios años para el seguimiento del estado de salud. Estas citas pueden incluir exámenes físicos y análisis de sangre. También es posible que se necesiten otros estudios, como radiografías del pecho, tomografías computarizadas (TC) o imágenes por resonancia magnética (IRM).

Además, las consultas de enfermería siempre están abiertas al público para proporcionar información de nuevas conductas saludables, ayudar en volver a sus rutinas, trabajo, ocio; y realizar un seguimiento de los progresos (47).

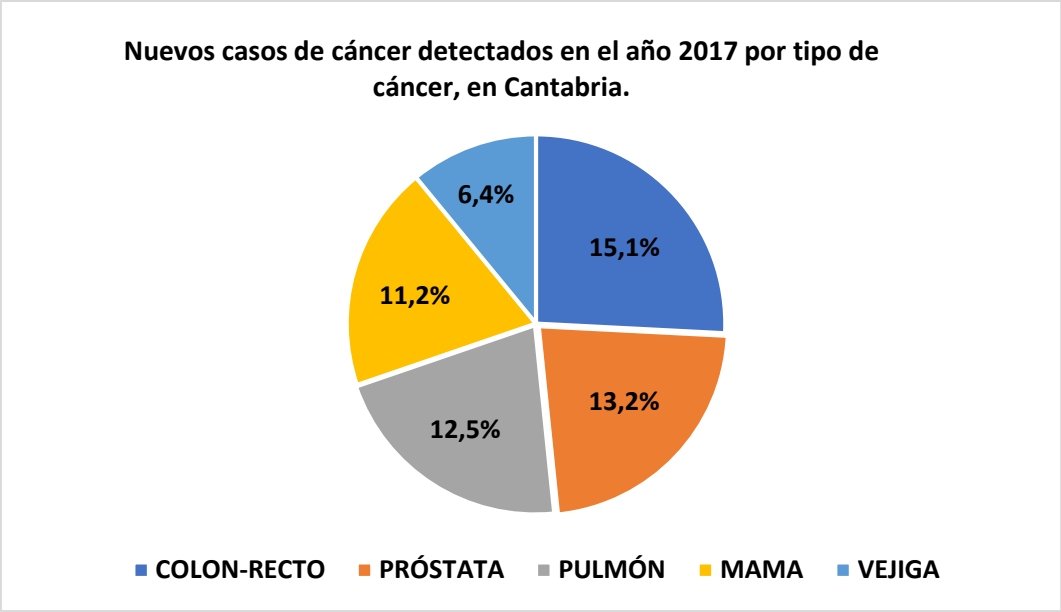
En el caso de que el tratamiento no haya sido efectivo, habrá que manejar las probables afectaciones psicológicas del paciente y su entorno, así como la posible desconfianza ante el personal sanitario y sus servicios. En este caso, habría que hacer un plan de enfermería para cuidados paliativos.



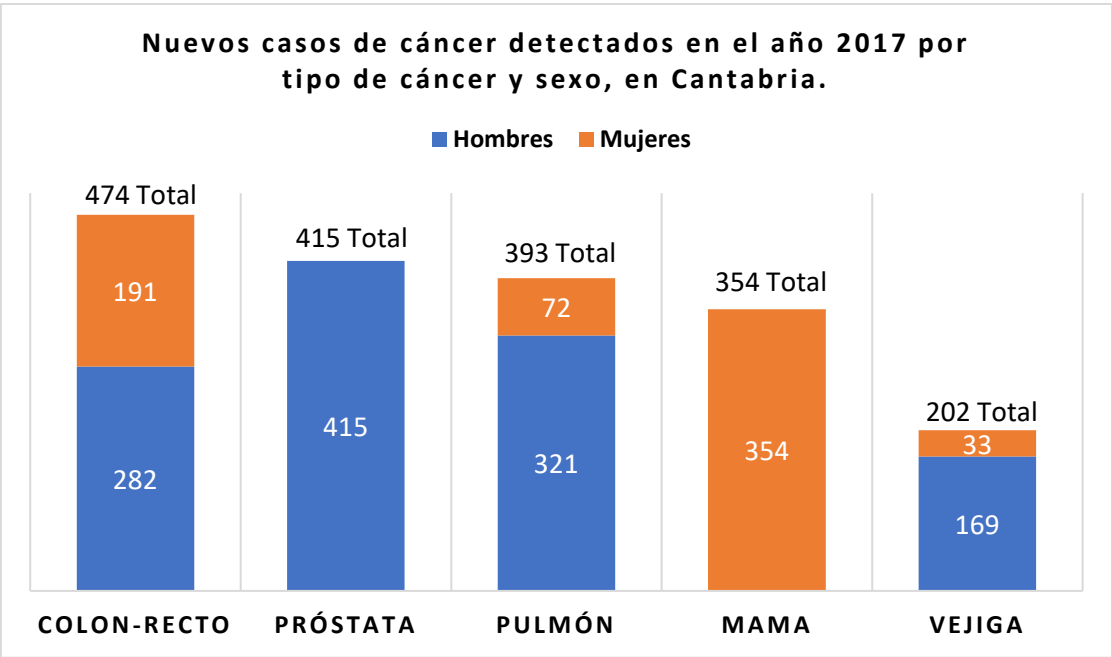
Anexo 1. Nuevos casos de cáncer detectados en el año 2017 por tipo de cáncer, en España. (Adaptada de 6).



Anexo 2. Nuevos casos de cáncer detectados en el año 2017 por tipo de cáncer y sexo, en España. (Adaptada de 6).



Anexo 3. Nuevos casos de cáncer detectados en el año 2017 por tipo de cáncer, en Cantabria.
(Adaptada de 6).



Anexo 4. Nuevos casos de cáncer detectados en el año 2017 por tipo de cáncer y sexo, en Cantabria.
(Adaptada de 6).

Tabla 1. Anticuerpos monoclonales aprobados la *Food and Drug Administration* (FDA), para su uso en cáncer, a fecha de 01-Junio-2018. (Extraído de 22).

Año	Anticuerpo	Indicación
2016	Ofatumumab (Arzerra inyección, Novartis Pharmaceuticals Corporation). IgG1 humana anti-CD20 .	Leucemia Linfocítica Crónica (LLC).
	Obinutuzumab (Gazyva inyección, Genentech, Inc.). IgG1 humanizada glicosilada anti-CD20 .	Linfoma Follicular (LF).
	Nivolumab (Opdivo inyección, Bristol-Myers Squibb. Co). IgG4 humanizada anti-PD-1 .	Linfoma Hodgkin clásico con recaída tras otros tratamientos; Carcinoma de células escamosas de cuello y cabeza metastático o recurrente; Carcinoma renal, Melanoma metastático o no resectable y Cáncer de pulmón de células no pequeñas; Carcinoma urotelial avanzado o metastático.
	Atezolizumab (Tecentriq, Genentech, Inc.). IgG1 humanizada anti-PD-L1 .	Carcinoma urotelial local avanzado o metastático; Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastático.
	Pembrolizumab (KEYTRUDA inyección, Merck Sharp & Dohme Corp.). IgG4 humanizada anti-PD-1 .	Carcinoma de células escamosas de cuello y cabeza metastático o recurrente; Cáncer de pulmón de células no pequeñas (o no microcítico) metastático que expresa PD-L1.
	Olaratumab (LARTRUVO, Eli Lilly and Co). IgG1 humanizada anti-PDGF-Rα .	Sarcoma de tejido blando.
2017	Nivolumab (Opdivo inyección, Bristol-Myers Squibb.).	Carcinoma urotelial avanzado o metastático con quimioterapia previa; Carcinoma hepatocelular tratado previamente con sorafenib; Melanoma con afectación de ganglios o metastático con resección completa; Cáncer colorrectal metastáticos con reparación de errores de apareamiento de nucleótidos deficiente o alta inestabilidad de secuencias microsatélite (en adultos y niños).
	Pembrolizumab (KEYTRUDA inyección, Merck & Co., Inc.).	Linfoma Hodgkin clásico con recaída en pacientes adultos y pediátricos, y para aquellos con recaída tras 3 o más terapias previas; Carcinoma urotelial local avanzado o metastático con quimioterapia previa; Tumores sólidos no operables o metastáticos con reparación de errores de apareamiento de nucleótidos deficiente o alta inestabilidad de secuencias microsatélite (en adultos y niños), para los que no hay tratamiento alternativo o que han progresado tras recibirlo.
	Avelumab (BAVENCIO, EMD Serono, Inc.). IgG1 humana anti-PD-L1 .	Carcinoma de células de Merkel metastático (pacientes a partir de 12 años); Carcinoma urotelial local avanzado o metastático, que han progresado tras quimioterapia.

	Durvalumab (IMFINZI, AstraZeneca UK Limited). IgG1 humana anti-PD-L1 .	Carcinoma urotelial local avanzado o metastático con quimioterapia previa.
	Blinatumomab (BLINCYTO Amgen Inc.). Fragmento scFv biespecífico (BiTE), anti-CD3 anti CD19 .	Leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B recurrente (adultos y niños).
	Inotuzumab ozogamicin (BESPOUSA Wyeth Pharmaceuticals Inc.). IgG4 humanizada anti-CD22 , unida a un agente citotóxico.	Leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B (adultos) refractaria o recurrente.
	Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg Pfizer Inc.). IgG4 humanizada anti-CD33 , unida a un antibiótico citotóxico.	Leucemia mieloide aguda CD33 positiva, de nuevo diagnóstico o tras recaída (adultos y niños de 2 años o más).
	Mvasi (Amgen Inc.). Biosimilar a Bevacizumab , IgG1 humanizada anti-VEGF .	Cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado no resecable, metastático o recidivante con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); Carcinoma metastático de colon o recto; Cáncer de mama metastático; cáncer de células renales avanzado y/o metastático.
	Brentuximab vedotin (ADCETRIS Seattle Genetics, Inc.). IgG4 humanizada antiCD30 , unida a un antibiótico citotóxico.	Linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásico o micosis fungoides CD30 positivas (adultos) que han recibido terapia previa.
	Obinutuzumab (Gazyva inyección, Genentech, Inc.).	Linfoma Follicular (LF) de estadio II, III o IV sin tratamiento previo (adultos).
	Ogivri (Mylan). Biosimilar a Trastuzumab , IgG1 humanizada anti-VEGF .	Cáncer de mama con sobreexpresión de HER-2 o cáncer de estómago metastático.
	Pertuzumab (PERJETA, Genentech, Inc.). IgG1 humanizada anti-HER2 .	Cáncer de mama temprano con sobreexpresión de HER-2 y alto riesgo de recurrencia, en combinación con trastuzumab y quimioterapia.
2018	Durvalumab (IMFINZI, AstraZeneca Inc.).	Cáncer de pulmón no microcítico estadio III no resecable, sin progresión tras quimio y radioterapia.
	Brentuximab vedotin (ADCETRIS Seattle Genetics, Inc.). IgG4 humanizado antiCD0, unido a un antibiótico citotóxico.	Linfoma de Hodgkin clásico en estadio III o IV sin tratamiento previo (adultos), en combinación con quimioterapia.
	Blinatumomab (BLINCYTO Amgen Inc.).	Leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B, en completa remisión primera o segunda (adultos y niños).
	Nivolumab e Ipilimumab (Opdivo y Yervoy, Bristol-Myers Squibb. Co.).	Carcinoma renal avanzado sin tratamiento previo, de riesgo bajo o intermedio.

BIBLIOGRAFIA

1. Delves P, Seamus M, Dennis B, Ivan R. Roitt Inmunología Fundamentos. 12.^a ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2014. 548 p.
2. Pamela LS. Enfermería Médico-Quirúrgica. 6.^a ed. España: Elsevier Health Sciences; 2008.
3. Organización Mundial de la Salud. Cancer [Internet].2018 [citado 1 may 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
4. Sergio AH, Facundo Claudio AV, Ana AH, Melchor Á-MS, Jorge AU, Ángel AC. Manual SEOM de prevención y diagnóstico precoz del cáncer [Internet]. España: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2017 [citado 1 may 2018]. 266 p. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Manual_SEOM_Prevenccion_2017.pdf
5. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2018 [Internet]. 2018. [citado 1 may 2018]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana_2018.pdf
6. ¿Cuántas personas se ven afectadas por cáncer en España? [Internet]. 2017 [citado 1 may 2018]. Disponible en: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojNzcyNmI3MDctNTlkMS00NTg2LWFKMTAtMDIjMzA3MDE1Y2Y1IiwidCI6ImJjYTJlYyNGMtNDNhYS05MTgxLWY2N2YxYzI3OTAyOSIsImMiOiJh9>
7. Abul KA, H.Lichtman A, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 8.^a ed. Barcelona: S.A. Elsevier España; 2015. 544 p.
8. Peter P. The Immune System. 4.^a ed. EE.UU.: Garland Science; 2014. 532 p.
9. Susana I. Una de las mejores terapias contra el cáncer: La Inmunoterapia. REDS. 2016;9:93-106.
10. Leuk lymphoma Soc. Immunotherapy Facts [Internet]. New York:LLS; 2015 [citado 15 may 2018];(9):1-8. Disponible en: http://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/FS9_Immunotherapy_2017.pdf
11. Cancer.net American Society of Clinical Oncology (ASCO). Que es la inmunoterapia. [Internet]. [actualizado abr 2017; citado 20 may 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atención-del-cáncer/cómo-se-trata-el-cáncer/qué-es-la-inmunoterapia>
12. CH JJ, RS CA, del BM E. Nuevas dianas terapéuticas. En: Tratamiento sistémico del cáncer (III): Terapia biológica. 5.^a ed. España: Aulamédica; 2012. p.185-96.
13. L.I. R. Tratamiento del cáncer renal metastásico: vigencia de la inmunoterapia. Actas Urol ES. 2009;35(5):584-92.
14. TA W. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology [Internet]. Cytokines in Cancer Immunotherapy. 2017 [citado 15 may 2018]. Disponible en: <https://vpnuc.unican.es/content/early/2017/11/03/DanaInfo=cshperspectives.cshlp.org+cshperspect.a028472.long>
15. Cheng M, Chen Y, Xiao W, Sun R, Tian Z. NK cell-based immunotherapy for malignant diseases. Cell Mol Immunol [Internet].2013 [citado 15 may 2018];10(3):230-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4076738/>

16. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. Science [Internet]. 2018 [citado 15 may 2018];359(6382):1361-5. Disponible en: <http://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.aar6711>
17. Weiden J, Tel J, Figdor CG. Synthetic immune niches for cancer immunotherapy. Nat Rev Immunol [Internet]. 2017 [citado 25 may 2018];18(3):212-9. Disponible en: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nri.2017.89>
18. García Merino A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. Neurología [Internet]. 2011 [citado 25 may 2018];26(5):301-6. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213485310002914>
19. Reyes H. Anticuerpos Inmunoglobulinas,. Historia Santiago [Internet]. 2008 [citado 25 may 2018]. Disponible en: <http://www.uaz.edu.mx/histo/Biologia/Wiki/Anticuerpo.pdf>
20. Ruiz G, Moreno M, López M, Vega M. Anticuerpos monoclonales terapéuticos. 2007 [citado 25 may 2018];121. Disponible en: https://icono.fecyt.es/sites/default/files/filepublicaciones/2007-anticuerpos_monoclonales_terapeuticos-pub_77_d.pdf
21. Salvador R. Citotoxicidad mediada por células [internet]. Madrid: Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas; 2009 [citado 25 may 2018]. Disponible en: <http://epidemiologiamolecular.com/citotoxicidad-mediada-celulas/>
22. Hematology/Oncology (Cancer) Approvals & Safety Notifications [Internet]. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; 2018 [citado 1 jun2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm279174.htm>
23. Wraith DC. The Future of Immunotherapy: A 20-Year Perspective. Front Immunol [Internet].2017 [citado 1 jun2018];8. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.01668/full>
24. Dong J, Chen H. Cardiotoxicity of Anticancer Therapeutics. Front Cardiovasc Med [Internet].2018 [citado 1 jun 2018];5. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcvm.2018.00009/full>
25. Inmunoterapia para linfoma no Hodgkin [Internet]. American Cancer Society; 2018 [actualizado 7 may 2018; citado 1 jun 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin/tratamiento/inmunoterapia.html>
26. Carmen CS. La inmunología saltando barreras sin frenos contra el cáncer. MOLEQLA [Internet].2015 [citado 1 jun 2018];(18):1-4.Disponible en: https://www.upo.es/moleqla/export/sites/moleqla/documentos/Numero18/Numero_18.pdf
27. Inhibidores de la angiogénesis[Internet]. EE.UU.: Instituto Nacional del Cáncer; [actualizado 7 oct 2011; citado 1 jun 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/hoja-informativa-inhibidores-angiogenesis>
28. Jose Vicente GB. Cuidados de Enfermería, protocolo y guía de administración BCG Intravesical. Enfermería Integr [Internet]. 2015 [citado 1 jun 2018];(107):3-7. Disponible en: <http://www.enfervalencia.org/ei/107/ENF-INTEG-107.pdf>
29. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med [Internet].2018 [citado 1 jun 2018]; 378(22):2078-2092. Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658856>
30. Inmunoterapia [Internet]. EE.UU: Instituto Nacional del Cáncer; [actualizado 29 abr 2015, citado 1 jun 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia#4>
 31. Gordon R, Kasler MK, Stasi K, Shames Y, Errante M, Ciccolini K, et al. Checkpoint Inhibitors: Common Immune-Related Adverse Events and Their Management. Clin J Oncol Nurs [Internet].2017 [citado 1 jun 2018];21(2):45-52. Disponible en: <http://cjon.ons.org/cjon/21/2-0/supplement/checkpoint-inhibitors-common-immune-related-adverse-events-and-their>
 32. La inmunoterapia del cáncer [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; [actualizado 27 mar2017; citado 1 jun 2018]. Disponible en: <https://www.seom.org/es/guia-actualizada-de-tratamientos/la-inmunoterapia-del-cancer?start=3#content>
 33. Castañeda de la Lanza C, O'Shea C. GJ, Narváez Tamayo MA, Lozano Herrera J, Castañeda Peña G, Castañeda de la Lanza JJ. Calidad de vida y control de síntomas en el paciente oncológico. Gac Mex Oncol [Internet].2015 [citado 1 jun 2018];14(3):150-6. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1665920115000449>
 34. Eu Marcela DF, Eu Sylvia GN, Eu Juan Carlos LC, Eu Aracely TM. Enfermería oncológica: estándares de seguridad en el manejo del paciente oncológico. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet].2013 [citado 1 jun 2018];24(4):694-704. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864013702098>
 35. Patricia J. Immunotherapy Is Rapidly Changing Nursing Practice. Oncol Nurs News [Internet]. 2017 [citado 1 jun 2018]; Disponible en: <http://www.oncnursingnews.com/publications/oncology-nurse/2017/September-2017/immunotherapy-is-rapidly-changing-nursing-practice>
 36. Nunstedt H, Rudolfsson G, Alsen P, Pennbrant S. Patients' Variations of Reflection About and Understanding of Long-Term Illness- Impact of Illness Perception on Trust in Oneself or Others. Open Nurs J [Internet].2017 [citado 1 jun 2018];11(1):43-53. Disponible en: <http://benthamopen.com/ABSTRACT/TONURSJ-11-43>
 37. Paula TR, Connie HY. Role of the Oncology Nurse. En: Cancer Medicine [Internet]. 6.^a ed. Hamilton: BC Decker; 2003 [citado 1 jun 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13570/>
 38. Marni A. The necessity of Immunotherapy Education for Cancer Patients [Internet]. Washington: Cancer Support Community; [actualizado 14 nov 2017; citado 1 jun 2018]. Disponible en: <https://www.cancersupportcommunity.org/blog/2017/11/necessity-immunotherapy-education-cancer-patients>
 39. Cox A, Jenkins V, Catt S, Langridge C, Fallowfield L. Information needs and experiences: An audit of UK cancer patients. Eur J Oncol Nurs [Internet].2006 [citado 1 jun 2018];10(4):263-72. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1462388905001407>
 40. van Weert JCM, Bolle S, van Dulmen S, Jansen J. Older cancer patients' information and communication needs: What they want is what they get? Patient Educ Couns [Internet].2013 [citado 1 jun 2018];92(3):388-97. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738399113001201>
 41. Stiefel F, Barth J, Bensing J, Fallowfield L, Jost L, Razavi D, et al. Communication skills training in oncology: a position paper based on a consensus meeting among European

- experts in 2009. Ann Oncol [Internet].2010 [citado 1 jun 2018];21(2):204-7. Disponible en: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdp564>
42. Weis J. Psychosocial Care for Cancer Patients. Breast Care [Internet]. 2015 [citado 1 jun 2018];10(2):84-6. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/381969>
 43. Sílvia RS, María Concepción PS, Marli AR, Ana LM. El cuidado de la persona con cáncer. Index Enfermería [Internet].2005 [citado 1 jun 2018];14(51):34-9. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962005000300007
 44. NANDA Internacional. NNN-Consult [base de datos en internet]. Elsevier. [Actualizado 2014; citado 3 jun 2018]. Disponible en: <https://www.nnnconsult.com/>
 45. ¿Qué son los estudios clínicos? [Internet]. EE.UU.: Instituto Nacional del Cáncer; [actualizado 27 jun 2016; citado 1 jun 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/estudios-clinicos/que-son-estudios>
 46. Planificación de los cuidados del enfermo con cáncer en etapa avanzada [Internet]. Alexandria: American Society of Clinical Oncology Cancer.net; 2011 [citado 1 jun 2018] Disponible en: https://www.cancer.net/sites/cancer.net/files/vignette/Advanced_Cancer_Care_Planning_ESP.pdf
 47. Patricia AG, Beth L, Beth EM. Siga adelante La vida después del tratamiento del cáncer [Internet]. National Cancer Institute; 2018 [citado 2 jun 2018] Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/sobrellevar/supervivencia/sigaadelante.pdf>