

ANEXO 1: GRADUACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS INMUNOMEDIADOS EN ESTUDIO AUTENTIC

La graduación de estos irAEs se ha realizado conforme a los Criterios de Terminología de Eventos Adversos [*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*] del *National Cancer Institute* en su versión 5.0. Es probable que en la literatura vayan surgiendo con el tiempo nuevos tipos de irAEs. se irán incorporando a este documento conforme se describan y sean detectados por nuestros investigadores.

Los diferentes irAEs están agrupados por sistemas y/o aparatos. Los sistemas o aparatos aparecen ordenados por orden alfabético.

CARDIOLÓGICOS

Miocarditis: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: alteración de biomarcadores cardíacos (BNP, TnI) o del ECG, con síntomas leves o ausentes.

Grado 2: síntomas (moderados) con actividad física moderada o con el esfuerzo.

Grado 3: síntomas graves en reposo o con actividad física de baja-mínima intensidad o necesidad de intervención.

Grado 4: riesgo vital, intervención urgente requerida incluyendo fármacos intravenosos o soporte hemodinámico.

Pericarditis: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: alteraciones en ECG o exploración física (roce) compatibles, sin síntomas.

Grado 2: sintomático (p.e. dolor torácico).

Grado 3: con repercusión fisiológica (p.e. constricción pericárdica).

Grado 4: riesgo vital, intervención urgente requerida.

Miopericarditis: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: alteraciones en ECG o exploración física (roce) compatibles junto con elevación de TnI, sin síntomas.

Grado 2: sintomático (p.e. dolor torácico).

Grado 3: con repercusión fisiológica (p.e. constricción pericárdica).

Grado 4: riesgo vital, intervención urgente requerida.

Síndrome de Takotsubo: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: estable hemodinámicamente, FEVI normal.

Grado 2: estable hemodinámicamente, disfunción de FEVI.

Grado 3: insuficiencia cardíaca aguda.

Grado 4: shock cardiogénico, refractariedad a tratamiento inotrópico.

DERMATOLÓGICOS

Dermatitis/rash (exantema máculo-papuloso): se aceptará cualquier grado.

Grado 1: rash máculo-papular con afectación < 10% de superficie corporal, con o sin síntomas (prurito, sensación urente, tirantez cutánea...).

Grado 2: rash máculo-papular con afectación entre 10-30% de superficie corporal o limitación para actividades instrumentales de la vida diaria, con o sin síntomas.

Grado 3: rash máculo-papular con afectación de > 30% de superficie corporal o entre 10-30% de superficie corporal + síntomas significativos (afectación generalizada, púrpura, despegamiento epidérmico, exfoliación, vesiculación o ampollas/úlceras) o limitación para actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: rash máculo-papular con afectación de > 30% de superficie corporal + síntomas significativos (afectación generalizada, púrpura, despegamiento epidérmico, exfoliación, vesiculación o ampollas/úlceras), riesgo vital, intervención urgente requerida.

Eritema multiforme: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: lesiones-diana con afectación < 10% de superficie corporal, sin hipersensibilidad cutánea.

Grado 2: lesiones-diana con afectación entre 10-30% de superficie corporal, afectación de actividades instrumentales de la vida diaria o con hipersensibilidad cutánea.

Grado 3: lesiones-diana con afectación de > 30% de superficie corporal o erosiones orales o genitales.

Grado 4: lesiones-diana con afectación de > 30% de superficie corporal, erosiones orales o genitales, alteraciones electrolíticas o de fluidos o requerimiento de ingreso en UCI o Unidad de Quemados.

Síndrome de Stenven-Johnson (SSJ) / Necrólisis epidérmica tóxica (NET): de acuerdo con CTCAE, sólo se contemplan grados 3 y 4.

Grado 1: no disponible.

Grado 2: no disponible.

Grado 3: despegamiento en <10% de superficie corporal con signos asociados (eritema, púrpura, despegamiento epidérmico y de mucosas).

Grado 4: para SSJ, despegamiento entre 10-30% de superficie corporal con signos asociados (eritema, púrpura, despegamiento epidérmico y de mucosas); para NET, despegamiento >30% de superficie corporal con signos asociados (eritema, púrpura, despegamiento epidérmico y de mucosas).

Eritrodermia: de acuerdo con CTCAE, sólo se contemplan grados 2, 3 y 4.

Grado 1: no disponible.

Grado 2: eritema con afectación > 90% de superficie corporal sin otros síntomas asociados o limitación para actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: eritema con afectación > 90% de superficie corporal con otros síntomas asociados (prurito, hipersensibilidad) o limitación para actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: eritema con afectación > 90% de superficie corporal, alteraciones hidroelectrolíticas o de fluidos o requerimiento de ingreso en UCI o Unidad de Quemados.

Dermatitis bullosa/penfigoide: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: asintomático, ampollas con afectación < 10% de superficie corporal.

Grado 2: ampollas dolorosas, afectación entre 10-30% de superficie corporal o limitación para las actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: ampollas con afectación > 30% de superficie corporal o afectación de actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: ampollas con afectación > 30% de superficie corporal, alteraciones electrolíticas o de fluidos o requerimiento de ingreso en UCI o Unidad de Quemados.

Vitiligo: de acuerdo con CTCAE, sólo se contemplan grados 1 y 2.

Grado 1: hipopigmentación < 10% de superficie corporal, sin impacto psico-social.

Grado 2: hipopigmentación ≥ 10% de superficie corporal o con impacto psico-social.

Grado 3: no disponible.

Grado 4: no disponible.

Psoriasis / eczema: se toma como referencia el término "Eczema" en el CTCAE, se aceptarán sólo grado 2 y 3; grado 4 no contemplado en el CTCAE.

Grado 1: asintomático o síntomas leves, sin necesidad de intervención sobre el tratamiento previo.

Grado 2: síntomas moderados, necesidad de tratamiento tópico u oral o adición sobre el tratamiento previo.

Grado 3: síntomas graves o significativos, pero no peligroso para la vida o necesidad tratamiento intravenoso.

Grado 4: no disponible.

Púrpura: de acuerdo con CTCAE, sólo se contemplan grados 1, 2 y 3.

Grado 1: lesiones con afectación < 10% de superficie corporal.

Grado 2: lesiones con afectación entre 10-30% de superficie corporal o diátesis hemorrágica con traumatismos.

Grado 3: lesiones con afectación > 30% de superficie corporal o diátesis hemorrágica espontánea.

Grado 4: no disponible.

Paniculitis: no se contempla en el CTCAE (se adapta de "Otras alteraciones del tejido cutáneo o subcutáneo").

Grado 1: asintomático o síntomas leves, necesidad sólo de observación clínica o diagnóstica, sin necesidad de intervención o tratamiento.

Grado 2: síntomas moderados, necesidad de tratamiento mínimo, tópico y no invasivo o limitación para actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: síntomas graves o médicamente significativos pero no peligrosos para la vida, necesidad de hospitalización o limitación para actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: riesgo vital o necesidad de intervención urgente.

DIGESTIVOS-HEPATOBILIARES

Colitis: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: diarrea con < 4 deposiciones/día (o incremento sobre tránsito intestinal basal), asintomática o síntomas leves, sin indicación de tratamiento. Se exige al menos diagnóstico por histología o imagen.

Grado 2: dolor abdominal, presencia de moco o sangre en las heces, diarrea con 4-6 deposiciones/día (o incremento sobre tránsito intestinal basal) o necesidad de tratamiento.

Grado 3: dolor abdominal grave, signos de peritonismo, fiebre o íleo intestinal, diarrea con ≥ 7 deposiciones/día (o incremento sobre tránsito intestinal basal), limitación de actividades básicas o indicación de hospitalización.

Grado 4: riesgo vital, dolor abdominal grave, signos de peritonismo, fiebre o íleo intestinal, diarrea con ≥ 7 deposiciones/día (o incremento sobre tránsito intestinal basal) o intervención urgente requerida.

Enteritis: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: diarrea con < 4 deposiciones/día (o incremento sobre tránsito intestinal basal), asintomática o síntomas leves, sin necesidad de tratamiento.

Grado 2: dolor abdominal, presencia de moco o sangre en las heces, diarrea con 4-6 deposiciones/día (o incremento sobre tránsito intestinal basal) o necesidad de tratamiento.

Grado 3: dolor abdominal grave, signos de peritonismo, fiebre o íleo intestinal, diarrea con ≥ 7 deposiciones/día (o incremento sobre tránsito intestinal basal) o necesidad de hospitalización.

Grado 4: riesgo vital, dolor abdominal grave, signos de peritonismo, fiebre o íleo intestinal, diarrea con ≥ 7 deposiciones/día (o incremento sobre tránsito intestinal basal) o necesidad de intervención urgente.

Hepatitis: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: elevación de transaminasas (ALT, AST) < 3 veces el límite superior de normalidad (LSN) o sobre el valor basal (en caso de basal alterado) y/o elevación de bilirrubina (Bb) < 1.5 veces el LSN o sobre el valor basal (en caso de basal alterado).

Grado 2: ALT, AST entre 3-5 veces el LSN o sobre el valor basal y/o Bb entre 1.5-3 veces el LSN o sobre el valor basal.

Grado 3: ALT, AST entre 5-20 veces el LSN o sobre el valor basal y/o Bb entre 3-10 veces el LSN o sobre el valor basal.

Grado 4: ALT, AST > 20 veces el LSN o sobre valor basal y/o Bb > 10 veces el LSN o sobre el valor basal.

Pancreatitis: de acuerdo con CTCAE, sólo se contemplan grados 2, 3 y 4.

Grado 1: no disponible.

Grado 2: elevación enzimática, sólo hallazgos radiológicos.

Grado 3: dolor grave, vómitos o indicación de intervención médica (analgesia, soporte nutricional).

Grado 4: riesgo vital, intervención urgente requerida.

Colangitis: no está contemplado en CTCAE (se extrapolan los valores de la hepatitis).

Grado 1: elevación de fosfatasa alcalina (FA) de origen hepático y gamma-glutamil-transpeptidasa (GGT) < 3 veces el LSN o sobre el valor basal, elevación de Bb < 1.5 veces el LSN o sobre el valor basal, asintomático o síntomas leves, necesidad sólo de observación clínica o diagnóstica, sin necesidad de tratamiento.

Grado 2: elevación de FA de origen hepático y GGT entre 3-5 veces el LSN o sobre el valor basal, elevación de Bb entre 1.5-3 veces el LSN o sobre el valor basal, síntomas moderados, necesidad de tratamiento no invasivo o limitación para actividades instrumentales.

Grado 3: elevación de FA y GGT entre 5-20 veces el LSN o sobre el valor basal, elevación de Bb 3-10 veces el LSN o sobre el valor basal, síntomas graves o significativos, necesidad de hospitalización o limitación para actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: elevación de FA y GGT > 20 veces el LSN o sobre el valor basal, elevación de Bb > 10 veces el LSN o sobre el valor basal, riesgo vital o necesidad de intervención urgente.

ENDOCRINOLÓGICOS

Tiroiditis: se aceptará cualquier grado. El grado CTCAE se adaptará según se trate de fase hipertiroidea o hipotiroidea, con los siguientes criterios generales:

Grado 1: asintomático, necesidad sólo de observación clínica o analítica, sin indicación de tratamiento.

Grado 2: sintomático, indicación de terapia sustitutiva o supresora, o limitación para actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: síntomas graves, limitación para actividades básicas de la vida diaria o necesidad de ingreso.

Grado 4: riesgo vital, intervención urgente requerida.

Hipotiroidismo: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: asintomático, necesidad sólo de observación clínica o analítica, sin indicación de tratamiento.

Grado 2: sintomático, indicación de terapia sustitutiva o limitación para actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: síntomas graves, indicación de tratamiento sustitutivo intravenoso (generalmente levotiroxina + hidrocortisona), limitación para actividades básicas de la vida diaria o indicación de hospitalización.

Grado 4: riesgo vital, intervención urgente requerida.

Hipertiroidismo: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: asintomático, necesidad sólo de observación clínica o analítica, sin indicación de tratamiento.

Grado 2: sintomático, indicación de tratamiento supresor anti-tiroideo o limitación para actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: síntomas graves, limitación de actividades instrumentales de la vida diaria o necesidad de ingreso.

Grado 4: riesgo vital, intervención urgente requerida.

Hipofisitis/hipopituitarismo: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: asintomática o leve, necesidad sólo de observación clínica o diagnóstica, sin indicación de tratamiento.

Grado 2: síntomas moderados, indicación de tratamiento sustitutivo no invasivo (p.e. hidrocortisona o levotiroxina) o limitación para actividades instrumentales.

Grado 3: síntomas graves o clínicamente significativos, necesidad de hospitalización, intervención médica con glucocorticoides (además del tratamiento sustitutivo) o limitación para actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: riesgo vital, intervención urgente requerida.

Diabetes mellitus (tipo 1): se aceptará cualquier grado.

Grado 1: glucosa en ayunas entre 126-160 mg/dL, glucosa elevada respecto a basal, sin necesidad de intervención médica.

Grado 2: glucosa en ayunas entre 160-249 mg/dL, cambio en el manejo terapéutico (si previamente diabético) o inicio de antidiabéticos orales.

Grado 3: glucosa en ayunas 250-500 mg/dL, inicio de insulino terapia o necesidad de ingreso hospitalario.

Grado 4: glucosa en ayunas > 500 mg/dL, riesgo vital, intervención urgente requerida.

Insuficiencia suprarrenal / adrenalitis: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: asintomático, necesidad sólo de observación clínica o diagnóstica, sin necesidad de intervención.

Grado 2: síntomas moderados o necesidad de tratamiento médico.

Grado 3: síntomas graves o necesidad de hospitalización.

Grado 4: riesgo vital, necesidad de tratamiento urgente.

HEMATOLÓGICOS

Anemia: se aceptarán grados 2, 3 y 4.

Grado 1: niveles de hemoglobina (Hb) entre 10-12 g/dL.

Grado 2: niveles de Hb entre 8-10 g/dL.

Grado 3: niveles de Hb < 8 g/dL.

Grado 4: riesgo vital, intervención urgente requerida.

Hemolisis (autoinmune): se aceptará cualquier grado.

Grado 1: evidencia analítica de hemolisis (elevación de Bb, LDH, test de Coombs positivo, esferocitos, descenso de haptoglobina), sin síntomas, niveles de Hb entre 10-12 g/dL.

Grado 2: evidencia analítica de hemolisis + descenso de hemoglobina > 2g/dL , niveles de Hb entre 8-10 g/dL, indicación de tratamiento médico (p.e. glucocorticoides).

Grado 3: indicación de transfusión (asociado a tratamiento médico con glucocorticoides u otros) o niveles de Hb < 8 g/dL.

Grado 4: riesgo vital, intervención urgente requerida.

Trombocitopenia: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: conteo de plaquetas entre 75000-10000/mm³.

Grado 2: conteo de plaquetas entre 50000-75000/mm³.

Grado 3: conteo de plaquetas entre 25000-50000/mm³.

Grado 4: conteo de plaquetas < 25000/mm³.

Neutropenia: se aceptarán grados 2, 3 y 4.

Grado 1: conteo absoluto de neutrófilos > 1500/mm³.

Grado 2: conteo absoluto de neutrófilos entre 1000-1500/mm³.

Grado 3: conteo absoluto de neutrófilos entre 500-1000/mm³.

Grado 4: conteo absoluto de neutrófilos < 500/mm³.

Microangiopatía trombótica: de acuerdo con CTCAE, se contemplan sólo grados 3 y 4.

Grado 1: no disponible.

Grado 2: no disponible.

Grado 3: alteraciones analíticas compatibles + consecuencias clínicas (p.e. petequias, insuficiencia renal).

Grado 4: consecuencias peligrosas para la vida del paciente (p.e. hemorragia de sistema nervioso central, trombosis/embolismo, fracaso renal).

Hipoplasia medular/aplasia medular: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: hipocelularidad leve, reducción < 25% de la celularidad normal para la edad del paciente.

Grado 2: hipocelularidad moderada, reducción entre 25-50% de la celularidad normal para la edad del paciente.

Grado 3: hipocelularidad grave, reducción entre 50-75% de la celularidad normal para la edad del paciente.

Grado 4: aplasia persistente durante > 2 semanas.

Aplasia pura de serie roja: no se contempla en CTCAE (se extrapola de "Anemia"). Se aceptarán grados 2, 3 y 4.

Grado 1: niveles de hemoglobina (Hb) entre 10-12 g/dL.

Grado 2: niveles de Hb entre 8-10 g/dL.

Grado 3: niveles de Hb < 8 g/dL.

Grado 4: peligroso para la vida del paciente, necesidad de intervención urgente.

Hemofilia adquirida: no se contempla en CTCAE ni existen irAEs similares, por lo que no se gradúa.

NEFROLÓGICOS

Nefritis (intersticial aguda): se aceptarán grados 2, 3 y 4.

Grado 1: aumento de creatinina < 1.5 veces sobre el límite superior de la normalidad (LSN) o sobre el valor basal.

Grado 2: aumento de creatinina entre 1.5-3 veces el LSN o sobre el valor basal.

Grado 3: aumento de creatinina entre 3-6 veces el LSN o sobre el valor basal o necesidad de hospitalización.

Grado 4: aumento de creatinina > 6 veces el LSN o sobre el valor basal, riesgo vital o necesidad de diálisis.

Insuficiencia renal aguda: se aceptarán grados 2, 3 y 4.

Grado 1: aumento de creatinina < 1.5 veces sobre el límite superior de la normalidad (LSN) o sobre el valor basal.

Grado 2: aumento de creatinina entre 1.5-3 veces el LSN o sobre el valor basal.

Grado 3: aumento de creatinina entre 3-6 veces el LSN o sobre el valor basal o necesidad de hospitalización.

Grado 4: aumento de creatinina > 6 veces el LSN o sobre el valor basal, riesgo vital o necesidad de diálisis.

Proteinuria: de acuerdo con CTCAE, sólo se contemplan grados 1, 2 y 3.

Grado 1: proteínas en orina entre 300 mg-1 g/día.

Grado 2: proteínas en orina entre 1-3.5 g/día.

Grado 3: proteínas en orina \geq 3.5 g/día.

Grado 4: no disponible.

Glomerulonefritis: no se contempla en CTCAE ni existen irAEs similares, por lo que no se gradúa.

NEUROLÓGICOS

Encefalopatía/encefalitis: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: síntomas leves.

Grado 2: síntomas moderados o limitación de actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: síntomas graves o limitación de actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: riesgo vital, intervención urgente requerida.

Leucoencefalopatía/leucoencefalitis: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: asintomático, hiperintensidades focales de pequeño tamaño en secuencia T2/FLAIR con afectación periventricular de sustancia blanca < 1/3 de áreas cerebrales susceptibles del cerebro, ligero incremento de espacio subaracnoideo, ventriculomegalia leve.

Grado 2: síntomas moderados, hiperintensidades focales en secuencia T2/FLAIR con afectación de sustancia blanca periventricular comprendida entre 1/3 y 2/3 de áreas cerebrales susceptibles o bien extensión a centros semiovais, moderado incremento de espacio subaracnoideo, ventriculomegalia moderada.

Grado 3: síntomas graves, hipertensidades extensas en secuencia T2/FLAIR con afectación de sustancia blanca periventricular con una extensión > 2/3 de áreas cerebrales susceptibles, incremento moderado-grave de espacio subaracnoideo, ventriculomegalia moderada-grave.

Grado 4: riesgo vital, hipertensidades extensas en T2/FLAIR, con afectación de sustancia blanca periventricular en la mayoría de las áreas susceptibles del cerebro, incremento moderado-grave de espacio subaracnoideo, ventriculomegalia moderada-grave.

Encefalopatía posterior reversible (PRES): se aceptará cualquier grado.

Grado 1: presencia de lesiones características en la RM cerebral, síntomas ausentes o leves.

Grado 2: síntomas moderados o limitación de actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: síntomas graves, limitación de actividades básicas de la vida diaria o necesidad de hospitalización.

Grado 4: riesgo vital.

Esclerosis múltiple / lesiones desmielinizantes: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: presencia de lesiones características en la RM cerebral, síntomas ausentes o leves.

Grado 2: síntomas moderados o limitación de actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: síntomas graves, limitación de actividades básicas de la vida diaria o necesidad de hospitalización.

Grado 4: riesgo vital.

Cerebelitis: no se contempla en el CTCAE (se extrapola de "Otras alteraciones del sistema nervioso"). Se aceptará cualquier grado.

Grado 1: síntomas leves.

Grado 2: síntomas moderados o limitación para actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: síntomas graves o limitación para actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: peligroso para la vida del paciente, necesidad de tratamiento urgente.

Meningismo/meningitis aséptica: se aceptarán grados 2, 3 y 4.

Grado 1: asintomática, observación clínica o analítica.

Grado 2: síntomas moderados o limitación para actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: síntomas graves o limitación para actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: consecuencias peligrosas para la vida del paciente, intervención urgente requerida.

Polineuropatía periférica (sensitiva o motora): se aceptarán grados 2, 3 y 4.

Grado 1: síntomas leves.

Grado 2: síntomas moderados o limitación de actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: síntomas graves o limitación de actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: riesgo vital, intervención urgente requerida.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP): se aceptará cualquier grado.

Grado 1: síntomas leves, con alteraciones electromiográficas compatibles.

Grado 2: síntomas moderados o limitación de actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: síntomas graves o limitación de actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: riesgo vital, intervención urgente requerida.

Polineuropatía desmielinizante aguda (síndrome de Guillain-Barré): se aceptará cualquier grado.

Grado 1: síntomas leves.

Grado 2: síntomas moderados o limitación de actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: síntomas graves o limitación de actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: riesgo vital, intervención urgente requerida.

Mononeuropatía: se aceptarán grados 2, 3 y 4.

Grado 1: síntomas leves.

Grado 2: síntomas moderados o limitación de actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: síntomas graves o limitación de actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: riesgo vital, necesidad de intervención urgente.

Mononeuropatía múltiple: se aceptarán grados 2, 3 y 4.

Grado 1: síntomas leves.

Grado 2: síntomas moderados o limitación de actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: síntomas graves o limitación de actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: riesgo vital, necesidad de intervención urgente.

Radiculitis: se aceptarán grados 2, 3 y 4.

Grado 1: síntomas leves.

Grado 2: síntomas moderados, necesidad de tratamiento/intervención médicos o limitación para actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: síntomas graves o limitación para actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: riesgo vital, necesidad de tratamiento urgente.

Miastenia gravis: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: asintomático o síntomas leves, observación clínica o diagnóstica, sin necesidad de tratamiento-intervención.

Grado 2: síntomas moderados, limitación de actividades instrumentales de la vida diaria o necesidad de intervención mínima, local o no invasiva.

Grado 3: síntomas graves o médicamente significativos pero no peligrosos para la vida del paciente, necesidad de hospitalización o limitación de actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: riesgo vital, intervención urgente requerida.

Mielitis: no se contempla en CTCAE (se extrapola de "Esclerosis múltiple" y "Leucoencefalopatía posterior reversible (PRES)"). Se aceptará cualquier grado.

Grado 1: presencia de lesiones características en la RM cerebral, asintomática o síntomas leves.

Grado 2: síntomas moderados de debilidad o de pérdida de sensibilidad o limitación de actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: síntomas graves de debilidad o de pérdida de sensibilidad o limitación de actividades básicas de la vida diaria o necesidad de hospitalización.

Grado 4: riesgo vital, intervención urgente requerida.

Neuromielitis óptica: no se contempla en CTCAE, se extrapola de “Esclerosis múltiple”, de “Encefalopatía posterior reversible (PRES)” y de “Neuritis óptica”. Se aceptará cualquier grado.

Grado 1: en la parte medular, presencia de lesiones características en la RM cerebral, asintomática o síntomas leves; en la parte ocular, sin cambios en la visión respecto a situación basal, asintomática, observación clínica o diagnóstica.

Grado 2: en la parte medular, síntomas moderados de debilidad o de pérdida de sensibilidad o limitación de actividades instrumentales de la vida diaria; en la parte ocular, sintomática, descenso moderado en agudeza visual (agudeza visual corregida $\geq 20/40$), o limitación de actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: en la parte medular, síntomas graves de debilidad o de pérdida de sensibilidad o limitación de actividades básicas de la vida diaria o necesidad de hospitalización; en la parte ocular, sintomática, descenso marcado en agudeza visual (agudeza visual corregida $< 20/40$) o limitación de actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: en la parte medular, riesgo vital, intervención urgente requerida; en la parte ocular, agudeza visual corregida $\leq 20/200$ en ojo afecto.

OFTALMOLÓGICOS

Uveítis: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: uveítis anterior con rastros (trazas) de células en cámara anterior, asintomática, observación clínica o diagnóstica.

Grado 2: uveítis anterior con presencia de 1+ ó 2+ células en cámara anterior, necesidad de intervención médica.

Grado 3: uveítis anterior con presencia de 3+ ó más células en cámara anterior, uveítis intermedia, uveítis posterior o panuveítis.

Grado 4: agudeza visual corregida $\leq 20/200$ en ojo afecto.

Episcleritis: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: sin cambios en la visión respecto a situación basal, asintomática, observación clínica o diagnóstica.

Grado 2: sintomática, descenso moderado en agudeza visual (agudeza visual corregida $\geq 20/40$) o limitación de actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: sintomática, descenso marcado en agudeza visual (agudeza visual corregida $< 20/40$) o limitación de actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: agudeza visual corregida $\leq 20/200$ en ojo afecto.

Escleritis: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: sin cambios en la visión respecto a situación basal, asintomática, observación clínica o diagnóstica.

Grado 2: sintomática, descenso moderado en agudeza visual (agudeza visual corregida $\geq 20/40$) o limitación de actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: sintomática, descenso marcado en agudeza visual (agudeza visual corregida $< 20/40$) o limitación de actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: agudeza visual corregida $\leq 20/200$ en ojo afecto.

Neuritis óptica: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: sin cambios en la visión respecto a situación basal, asintomática, observación clínica o diagnóstica.

Grado 2: sintomática, descenso moderado en agudeza visual (agudeza visual corregida $\geq 20/40$), o limitación de actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: sintomática, descenso marcado en agudeza visual (agudeza visual corregida $< 20/40$) o limitación de actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: agudeza visual corregida $\leq 20/200$ en ojo afecto.

Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada: no se contempla en CTCAE, por lo que no se gradúa.

PULMONARES

Neumonitis: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: asintomático, sólo alteraciones radiológicas, necesidad de observación clínica o analítica (sin necesidad de tratamiento), patrón intersticial no específico.

Grado 2: síntomas leves-moderados (tos, disnea, dolor torácico), indicación de tratamiento médico o limitación para actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: síntomas graves (hipoxia de nueva aparición o deterioro de hipoxia previa), indicación de oxígeno o limitación para actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: riesgo vital, necesidad de tratamiento urgente incluyendo ventilación mecánica o traqueotomía.

Pleuritis: se aceptarán grados 2, 3 y 4.

Grado 1: derrame pleural asintomático, observación clínica o diagnóstica, sin necesidad de tratamiento incluyendo toracocentesis.

Grado 2: derrame pleural con síntomas moderados, necesidad de tratamiento o de toracocentesis.

Grado 3: derrame pleural con síntomas graves o significativos (hipoxia, distrés), necesidad de tubo endotorácico o pleurodesis.

Grado 4: riesgo vital o con compromiso hemodinámico, necesidad de tratamiento urgente incluyendo intubación orotraqueal.

Enfermedad pulmonar intersticial: no se contempla en CTCAE ni existen irAEs similares, por lo que no se gradúa.

REUMATOLÓGICOS

Artritis: de acuerdo con CTCAE, sólo se contemplan grados 1, 2 y 3.

Grado 1: inflamación, eritema o edema articular con dolor leve.

Grado 2: inflamación, eritema o edema articular con dolor moderado o limitación de actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: inflamación, eritema o edema articular con dolor grave, daño articular irreversible, deformidad o limitación de actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: no disponible.

Espondiloartritis: se adapta de "Back pain" del CTCAE. De acuerdo con CTCAE, sólo se contemplan grados 1, 2 y 3.

Grado 1: constatación de artritis axial y/o sacroileítis con dolor leve.

Grado 2: constatación de artritis axial y/o sacroileítis con dolor moderado o limitación para actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: constatación de artritis axial y/o sacroileítis con dolor grave o limitación para actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: no disponible.

SISTÉMICOS: excepto para las miositis, en el CTCAE, las "Alteraciones autoinmunes" se recogen a título general de la siguiente manera:

Grado 1: asintomático, evidencia inmunológica de reacción autoinmune, con función orgánica dentro de la normalidad, sin necesidad de tratamiento.

Grado 2: evidencia de reacción autoinmune sin afectación de órgano-vital (p.e. hipotiroidismo).

Grado 3: reacción autoinmune con afectación de órgano-vital (p.e. nefritis, miocarditis, neumonitis, anemia, colitis).

Grado 4: riesgo vital, necesidad de intervención urgente.

Lupus cutáneo

Lupus eritematoso sistémico

Síndrome de Sjögren

Vasculitis

Sarcoidosis

Esclerodermia

Síndrome antifosfolípido

Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE)

Polimialgia reumática: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: asintomático o síntomas leves.

Grado 2: síntomas moderados o limitación para actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: síntomas graves o limitación de actividades básicas de la vida diaria.

Grado 4: riesgo vital, intervención urgente requerida.

Polimiositis: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: debilidad muscular leve, con/sin dolor.

Grado 2: debilidad muscular moderada con/sin dolor o limitación para actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: dolor y/o debilidad muscular graves o limitación para actividades básicas de la vida diaria, sin afectación de musculatura respiratoria ni orofaríngea.

Grado 4: riesgo vital, intervención urgente requerida.

Dermatomiositis: se aceptará cualquier grado.

Grado 1: debilidad muscular leve, con/sin dolor.

Grado 2: debilidad muscular moderada con/sin dolor o limitación para actividades instrumentales de la vida diaria.

Grado 3: dolor y/o debilidad muscular graves o limitación para actividades básicas de la vida diaria, sin afectación de musculatura respiratoria ni orofaríngea.

Grado 4: riesgo vital, intervención urgente requerida.