

Colitis grave inmunomediada por Nivolumab-Ipilimumab: a propósito de un caso

Severe immune-mediated colitis due to Nivolumab-Ipilimumab: a case report

María Victoria Foglino¹  Ayelén Vacirca¹, Florencia Cabrera¹, Ignacio Gutiérrez Magaldi¹ Santiago Rafael Bella²

1. Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias de la Salud, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Servicio de Medicina Interna

2. Universidad Católica de Córdoba. Facultad de Ciencias de la Salud, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Servicio de Oncología

Correspondencia: María Victoria Foglino Email: mvictoriafoglino@gmail.com

Resumen

Los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI) son utilizados como tratamiento de elección para diferentes tipos de cáncer. La combinación de nivolumab e ipilimumab ocasiona una activación inmunológica, aumentando la respuesta antitumoral con excelentes resultados en el tratamiento del melanoma metastásico. Sin embargo, se describen múltiples reacciones adversas asociadas a su uso, siendo el tubo digestivo uno de los principales sistemas afectados.

La toxicidad inmunomediada leve (grados 1-2) es relativamente frecuente, ocurriendo en un 16% a 25% de los pacientes. En contraste, las formas más graves (grados 3-5) son mucho más raras, con una frecuencia menor al 5%. La frecuencia de eventos adversos graves, sin embargo, aumenta cuando se combinan estos dos fármacos.

Presentamos a continuación el caso de un paciente con antecedente de melanoma en estadio IV en tratamiento con terapia combinada de nivolumab más ipilimumab que presentó un cuadro de colitis grave de naturaleza inmunomediada. es de importancia ya que el retraso diagnóstico y la no instalación de una terapéutica temprana se asocian a un mayor índice de hospitalización y complicaciones potencialmente mortales.

Palabras claves: Colitis inmunomediada; Nivolumab; Ipilimumab.

Abstract

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are used as a treatment of choice for various types of cancer. The combination of nivolumab and ipilimumab induces immune activation, enhancing the antitumor response with excellent results in the treatment of metastatic melanoma. However, multiple adverse reactions associated with their use have been reported, with the digestive system being one of the main systems affected.

Mild immune-mediated toxicity (grades 1-2) is relatively common, occurring in 16% to 25% of patients. In contrast, more severe forms (grades 3-5) are much rarer, with a frequency of less than 5%. The frequency of severe adverse events, however, increases when these two drugs are combined.

We present the case of a patient with a history of stage IV melanoma undergoing combination therapy with nivolumab plus ipilimumab who developed a severe immune-mediated colitis. Timely recognition of this complication in patients exposed to ICIs is crucial, as delayed diagnosis and failure to initiate early treatment are associated with higher hospitalization rates and potentially life-threatening complications.

Keywords: Immune-mediated colitis; Nivolumab; Ipilimumab.

Introducción

Los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI) son utilizados como tratamiento de elección de diferentes tipos de cáncer. Particularmente, la combinación de nivolumab e ipilimumab ocasiona una activación inmunológica, aumentando la respuesta antitumoral, con excelentes resultados en el tratamiento del melanoma metastásico³. Sin embargo, estas terapias se asocian a múltiples reacciones adversas que surgen del bloqueo de estas vías inmunitarias, afectando a cualquier órgano del cuerpo. El tubo digestivo es uno de los principales sistemas afectados, siendo la colitis inmunomediada la forma de presentación clínica más frecuente, ocasionando desde una diarrea leve hasta cuadros de colitis con afectación sistémica, megacolon tóxico, perforación intestinal e incluso muerte^{3,4}.

La prevalencia de colitis inducida por ipilimumab es mayor que la de nivolumab (5,7%-9,1% frente a 0,7%-1,6%). La terapia combinada aumenta la incidencia de colitis en estos pacientes, con una prevalencia del 13,6%¹⁻⁴ que pueden esperarse entre 1.6 a 2.4 meses luego de haber iniciado la terapia combinada^{6,7}.

Los pacientes se pueden presentar clínicamente con dolor abdominal (17% a 21%); diarrea (29% a 37%; grado severo en menos del 5%) y fiebre en un 16%⁵⁻⁷. La diarrea/colitis se puede clasificar según la gravedad clínica: Grado 1/Leve: asintomática (diagnóstico solo por histología o imágenes); Grado 2/Moderado (dolor abdominal, presencia de moco o sangre en las heces); Grado 3/Severo o médicamente significativo pero que no pone en peligro la vida inmediatamente (dolor abdominal, fiebre, cambios en el ritmo evacuatorio con íleo, signos de irritación peritoneal); Grado 4/Riesgo de mortalidad (perforación, isquemia, hemorragia, megacolon tóxico, necrosis); Grado 5/Muerte relacionada con el efecto adverso^{1,2,8}.

El objetivo de la evaluación diagnóstica es descartar otras etiologías (principalmente las patologías infecciosas) durante los primeros días del inicio de los síntomas, ya que la colitis puede progresar rápidamente si no se instala un tratamiento oportuno²⁻⁴. El abordaje diagnóstico incluye análisis de laboratorio, estudios de heces y, en casos graves, tomografía computarizada y endoscopia (previa al inicio de corticoterapia). La colitis secundaria a ICI puede mostrar

hallazgos inespecíficos endoscópicamente, y el diagnóstico definitivo a menudo se confirma con biopsias⁴⁻⁶.

La inclusión de estas nuevas terapias en el tratamiento de diferentes tumores nos obliga a conocer estas entidades y afrontar su manejo como un nuevo reto para los médicos clínicos.

Resulta indispensable una exhaustiva disquisición diagnóstica, teniendo en cuenta la respuesta generalmente favorable que se obtiene con las terapias inmunosupresoras de primera línea⁸⁻¹⁰, mientras que por otro lado los retrasos diagnósticos y en la instalación de un tratamiento oportuno se asocian a un mayor índice de hospitalización y complicaciones potencialmente mortales^{9,10}.

Presentamos a continuación un caso clínico de paciente con antecedente de melanoma en estadio IV en tratamiento con terapia combinada de nivolumab más ipilimumab que presentó un cuadro de colitis grave de naturaleza inmunomediada como diagnóstico definitivo.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 48 años de edad con antecedente de melanoma estadio IV con metástasis en pulmón, cumpliendo tratamiento combinado con *nivolumab más ipilimumab*. Una semana luego de haber recibido el tercer ciclo de inmunoterapia, consulta por diarrea de 14 días de evolución, la cual describe con características acuosas, con ocho deposiciones por día. Relata que en primera instancia su oncólogo de cabecera le indicó tratamiento con hioscina vía oral reglada, sin respuesta sintomática. Posteriormente, asocia fiebre de 48 horas de evolución y dolor abdominal de tipo cólico de intensidad moderada, lo cual motiva su consulta por guardia. Niega intolerancia oral o síntomas de sangrado digestivo. Al examen físico, se objetiva fiebre de 38°C, tez pálida y mucosas secas, taquicardia, presión arterial sistólica de 85 mmHg, así como también abdomen blando, distendido, doloroso a la palpación en mesogastrio, con defensa peritoneal y ruidos hidroaéreos francamente aumentados. El laboratorio de ingreso reveló: hemoglobina=15,6 g/dl, leucocitos=8,7x10⁹/l (neutrófilos 40%, monocitos 24%), creatinina= 1,13 mg/dl, urea 16 mg/dl, proteína C reactiva (PCR) 53 mg/l. Un estudio fisicoquímico de materia fecal demostró una escala de Bristol 7 con solo 3-5 polimorfonucleares por campo. Una tomografía

computada de abdomen con contraste endovenoso con la cual informó un aspecto tumefacto de las paredes del recto, que se muestra espasmódico; tumefacción de la grasa peri-rectal, que muestra aisladas formaciones ganglionares, y formaciones ganglionares ovoides localizadas en grasa mesentérica de flanco derecho, pericecales. Se realizaron medidas de hidratación endovenosa profusa y manejo del dolor con buena respuesta clínica y se procedió con la internación en sala común para iniciar terapia empírica con antibióticos endovenosos (ciprofloxacina y metronidazol). Posteriormente, los hemocultivos resultaron negativos. Las serologías virales para Dengue, VIH, Hepatitis C y Hepatitis B, Citomegalovirus (CMV) y Virus de Epstein Barr, resultaron negativas. El despistaje de toxina para *Clostridium Difficile* en materia fecal y un panel gastrointestinal FilmArray resultaron negativos. El coprocultivo fue negativo. Los anticuerpos IgA total, IgA antitransglutaminasa e IgG anti-gliadina-deaminada evidenciaron valores normales.

El paciente evoluciona con registros subfebriles, progresión de la intensidad del dolor abdominal y aumento de deposiciones diarreicas, por lo que se decide realizar una videoendoscopia digestiva alta y colonoscopia. En la primera se objetivan hallazgos compatibles con esofagitis erosiva grado B de la escala de Los Angeles, gastropatía congestiva y erosiva y bulbo adenitis inespecífica. En la segunda, se observó sobre fondo cecal mucosa lesiones aftoides, ausencia de vasos y algunos parches erosivos; sobre colon ascendente y transversal, se constataron lesiones de petequiados y parches erosivos, así como también lesiones aftosas con restos de fibrina y sufusiones hemorrágicas desde los 50 cm hasta margen anal, concluyendo con el diagnóstico de pancolitis inespecífica. El estudio microbiológico y de micología profunda del material de biopsia resultó negativo. El estudio de amplificación y detección de ADN de CMV por biología molecular resultó negativo. Posteriormente, el estudio histológico de la muestra fue compatible con colitis crónica activa, erosiva, severa, con formación de microabscesos aislados, **relacionados en primera instancia, dado los antecedentes del paciente, sus manifestaciones clínicas y analíticas, con un trastorno inflamatorio de etiología medicamentosa.** Habiéndose descartado las etiologías infecciosas, se suspende la antibioticoterapia empírica para posteriormente iniciar corticoterapia endovenosa con dexametasona a dosis de 8 mg (miligramos) cada 12 horas por la alta sospecha diagnóstica de

colitis inmunomediada. El paciente evoluciona de manera favorable, afebril, con una marcada disminución del número de deposiciones (4-5 deposiciones diarias) y del dolor abdominal. La suspensión temporal del tratamiento biológico y la continuación de la corticoterapia a altas dosis llevaron a una recuperación clínica completa, destacando que la elección de la terapia corticoidea de tercera línea resultó eficaz. El quinto día de internación, el paciente fue dado de alta con tratamiento sintomático y corticoterapia oral con prednisona a dosis de 100 mg día, con un descenso gradual de la dosis, asociado a budesonida de acción local intestinal. El paciente continuó con el tratamiento bajo un esquema de descenso gradual de corticoides, reanudando exclusivamente el uso de nivolumab en combinación con prednisona a una dosis de 10 mg diarios. Durante este periodo, no presentó recurrencia de la colitis inmunomediada. Sin embargo, desarrolló un cuadro clínico consistente con artritis oligoarticular, lo que indica una posible manifestación de toxicidad inmunomediada en otro sistema.

Discusión

Las reacciones adversas asociadas con la terapia combinada de nivolumab (anti-PD-1) e ipilimumab (anti-CTLA-4) se deben a la activación del sistema inmunitario y pueden afectar múltiples órganos, siendo el tubo digestivo el más frecuentemente afectado 1,3,5. La toxicidad inmunomediada leve (grados 1-2) es relativamente frecuente, ocurriendo en un 16% a 25% de los pacientes. En contraste, las formas más graves (grados 3-5) son mucho más raras, con una prevalencia menor al 5% 8-10. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos graves aumenta cuando se combinan los inhibidores de PD-1/PD-L1 con CTLA-4^{10,11}.

En el caso clínico presentado, el paciente desarrolló colitis inmunomediada clínicamente grave (grado 3) tras tres ciclos de inmunoterapia con ipilimumab y nivolumab. Una historia clínica detallada y un despistaje completo y oportuno para descartar otras causas de diarrea (infecciosas, enfermedad celíaca, enfermedades endocrinológicas) son esenciales en el diagnóstico de colitis inmunomediada 8,9. En cuanto a su extensión, la afectación más frecuente suele encontrarse en el colon descendente, aunque puede verse afectado todo el colon, tal como fue el caso de nuestro paciente 10,11. Los hallazgos de la colonoscopia varían en gravedad desde normales (37%) hasta

pancolitis (23%) con ulceraciones mucosas (27%-40%). La frecuencia de estos patrones es ligeramente diferente entre ipilimumab y nivolumab, siendo este último el que se presenta más comúnmente con pancolitis⁸⁻¹⁰.

La colitis inmunomediada puede ser potencialmente mortal si no se administra un tratamiento médico oportuno. Mientras que la colitis leve suele responder a tratamientos antidiarreicos y de soporte, en nuestro paciente estas medidas resultaron ineficaces, con persistencia y agravamiento de los síntomas durante su estancia hospitalaria 6,7. Los glucocorticoides constituyen la primera línea de terapia para la colitis por ICI. Sin embargo, cabe remarcar que en el 12,5% al 25% de los pacientes, la corticoterapia falla. En estos casos, el infliximab (anti factor de necrosis tumoral alfa), vedolizumab (antagonista $\alpha 4\beta 7$) y el trasplante fecal se han indicado para el tratamiento de casos refractarios a esteroides 8-10. La gravedad histológica se ha informado como un indicador de la necesidad de infliximab para el tratamiento^{9,10}.

Conclusión

el diagnóstico temprano y el manejo adecuado de la colitis inmunomediada son cruciales para evitar las complicaciones más graves, como megacolon tóxico, perforación intestinal o shock hipovolémico. Sin embargo, la presentación de síntomas inespecíficos puede retrasar el diagnóstico y el inicio de un tratamiento adecuado, lo que se asocia con un incremento en la morbilidad y una prolongación de la estancia hospitalaria. Por lo tanto, es esencial una intervención oportuna de pacientes que presenten signos de alarma, así como la realización de un diagnóstico diferencial exhaustivo para descartar causas infecciosas y otras etiologías antes de iniciar el tratamiento con corticosteroides u otros inmunosupresores. La suspensión temporal de los inhibidores de puntos de control inmunológico y el inicio de corticosteroides son medidas clave en la gestión de estos casos.

Bibliografía

1. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021 Jun;9(6): e002435.

2. Bellaguarda E, Hanauer S. Checkpoint Inhibitor-Induced Colitis. *Am J Gastroenterol*. 2020 feb;115(2):202-210.

3. Mesonero F; López-Sanromán A; Madariaga A, et al. Colitis secundaria a ipilimumab: un nuevo reto para el gastroenterólogo. *Gastroenterología y Hepatología*. 2016; 39 (3): 233-238.

4. Kooshkaki O, Derakhshani A, Hosseinkhani N, et al. Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Cancers: From Clinical Practice to Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 22;21(12):4427.

5. Kong X, Chen L, Su Z, et al. Toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic study. *Int J Surg*. 2023 jun 1;109(6):1753-1768.

6. Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, et al. Postmarketing surveillance of nivolumab plus ipilimumab combination therapy in Japanese patients with unresectable malignant melanoma. *J Dermatol*. 2023 Sep;50(9):1108-1120.

7. Prost DM, Cinat G. Manejo de toxicidades por inmunoterapias. *Oncología Clínica*. 2017; 22 (2): 46-51.

8. Moein HR, Rutledge B, Beydoun R, et al. Ipilimumab and Nivolumab-Induced Colitis in a Patient with Recurrent Metastatic Melanoma. *Cureus*. 2021 Apr 11;13(4): e14414.

9. Cañete F, Mañosa M, Lobatón T, et al. Nivolumab-induced immune-mediated colitis: an ulcerative colitis look-alike-report of new cases and review of the literature. *Int J Colorectal Dis*. 2019 May;34(5):861-865.

10. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, et al. Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: retrospective review at MD Anderson. *J Immunother Cancer*. 2018 May 11;6(1):37.

11. Yamauchi R, Araki T, Mitsuyama K, et al. The characteristics of nivolumab-induced colitis: an evaluation of three cases and a literature review. *BMC Gastroenterol*. 2018 Aug 31;18(1):135.

