

HOSPITAL DE CLÍNICAS
Dr. Manuel Quintela



Inmunoterapia y sus efectos adversos: nuevos desafíos

**Hospital de Clínicas
Unidad Académica Clínica Médica B
Prof. Dra. Laura Llambí**

Sala 1 Dres. Rubiños, Pazos, Noboa, Lafarge, Perez, Cagno, Gorria. Br. García, Debernardi.

Hoja de ruta

- Historia clínica
- Revisión de literatura
- Mensajes finales

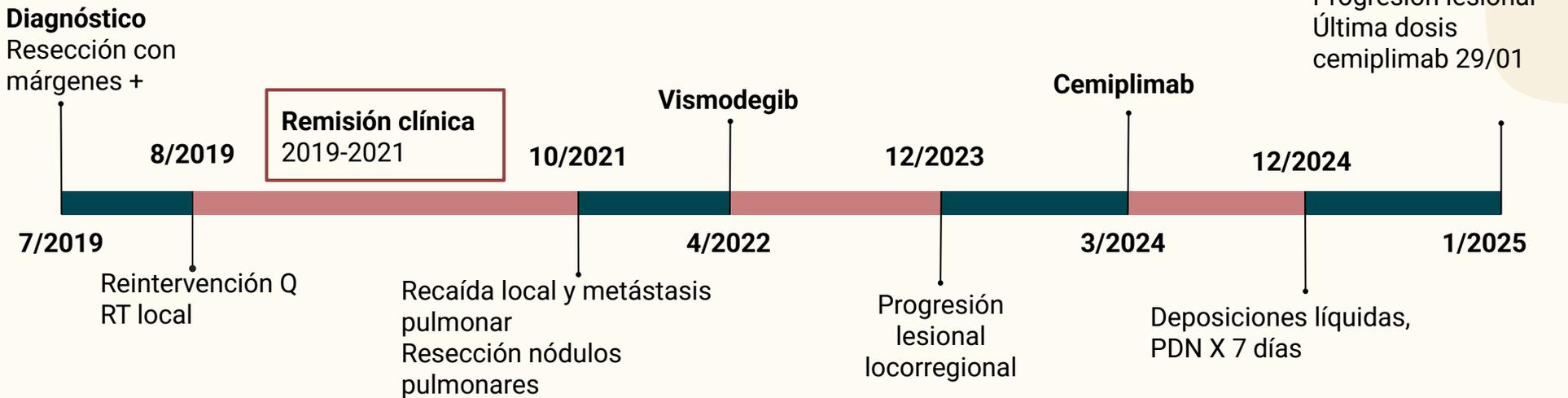
Historia clínica

Ficha patronímica: SM, 57 años. Procedente de Montevideo, pensionista, vive con su pareja

Antecedentes personales:

- Tabaquista IPA 37, sin dg EPOC, BC
- Alcoholismo activo a dosis cirrogénicas (68 g/día) hace 40 años
- HTA sin tratamiento
- DMNIR última Hb1Ac 8% sin tratamiento ni seguimiento. No ROB.
- Monorreno congénito

- Carcinoma basoescamoso infiltrante retroauricular derecho



Enfermedad Actual FI 12/02

Deposiciones líquidas: 6-7 dep. por día 8 semanas previo a la consulta, escaso volumen, materia amarronada, al inicio sin elementos anormales. Episodios nocturnos.

Elementos anormales: una semana previo agrega deposiciones mucosas con enterorragia. No lintería

Dolor abdominal: cólico difuso intermitente, previo a deposiciones que alivian con la misma

Sd. recto-sigmoideo: pujos y tenesmo rectal

Repercusión general: adelgazamiento de 10 kg en el último mes
No alteración del tránsito digestivo alto.

No antecedentes de viajes. No recibió antibióticos en el último tiempo.

Examen Físico:

Regular estado general, apirético, normotenso.

PYM: Normocoloreadas, bien hidratado y perfundido.

CV: RR, 86 cpm, sin soplos, No edemas de MMII.

PP: Eupneico, MAV globalmente disminuido, sin estertores

ABD: Blando, depresible, dolor a la palpación profunda de hemiabdomen inferior, no irritación peritoneal

TR: tono esfinteriano conservado. No se palpan tumoraciones ni irregularidades en la pared rectal

Planteo clínico:

- Diarrea crónica baja en paciente inmunodeprimido con elementos de organicidad

Planteo etiológico:

- Metabólica?
- Infecciosa?
- Autoinmune?
- Neoplásica?
- Asociada a fármacos?

Paraclínica

	14/02	17/03
Hb (g/dL)	14.5	11.3
Leucocitos (U/L)	13.900	9700
Creatinina (mg/dL)	0.69	0.53
Urea (mg/dl)	30.30	26.00
Na (mEq/L)	137	144
K (mEq/L)	3.9	3.0
Cl (mEq /L)	96	96
PCR (mg/l)	24	5
TSH (mUI/L)	0.865	

Hepatograma y crisis sin alteraciones

Serologías:

- CMV y Toxoplasma: IgG +, IgM -
- CV de CMV pendiente
- VIH, VHB, VHC, VDRL Negativo

Microbiología

- *C. difficile* negativo
- Coprocultivo negativo
- Coproparasitario negativo
- Baciloscopias en materia negativas

TC abdomen y pelvis:

Hígado forma tamaño habitual. Lesión hipodensa conocida en segmento 6. Nódulos suprarrenales bilaterales (adenomas).

Monorreno derecho, múltiples quistes simples.

Vejiga semi distendida sin alteraciones.

Prostatomegalia de contornos lobulados y densidad heterogénea.

No hay adenomegalias abdominales ni pelvianas.

No se observa líquido libre intraabdominal.

Valoración nutricional micronutrientes:

- Vit B12: 230 pg/ml
- Vit D: 13 ng/ml
- Ac. fólico: 20 ng/ml
- Metabolismo del hierro:
 - Sideremia 62 ug/dL
 - Transferrina 209 mg/dl
 - IST 23 %
 - Ferritina 338 ng/ml

03/2025
03:12



12.8
12.9
52A046

HOSPITAL DE CLINICAS

Informe VCC: se explora hasta 50 cm del margen anal no continuando hacia proximal dado mala preparación y riesgo de iatrogenia.

Desde el margen anal hasta los 50 cm: afectación continua y circunferencial de mucosa con edema, eritema, pérdida de patrón vascular, erosiones y úlceras profundas.

Se toman biopsias para estudio histológico e IHQ (CMV). Aún pendientes.

Conclusión Diagnóstica: COLITIS INFLAMATORIA? MEDICAMENTOSA?

Con planteo de efecto adverso inmunomediado, colitis severa por cemiplimab se decide iniciar:

- Hidrocortisona i.v 300 mg día
- Mesalazina v.o 3 comp cada 8 hs
- Vit D

Evolución

- Mejoría deposiciones luego de 5 días con GCC IV
- Se rota a GCC VO con recaída clínica
- Se retoma GCC IV con pobre respuesta terapéutica

En suma final

SM, 57 años, HTA, DMNIR, Tabaquista, OH

Carcinoma basoescamoso infiltrante retroauricular EIV, con múltiples recaídas, bajo tto con Cemiplimab.

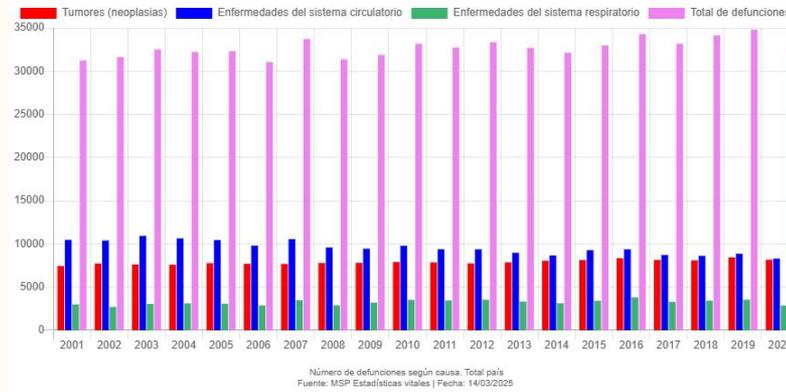
- Ingresa por colitis severa probablemente secundaria a inmunoterapia refractaria a tratamiento con GCC

Revisión

- Inhibidores de punto de control inmunitario
- Efectos adversos
- Severidad
- Manejo
- Rol de la calprotectina

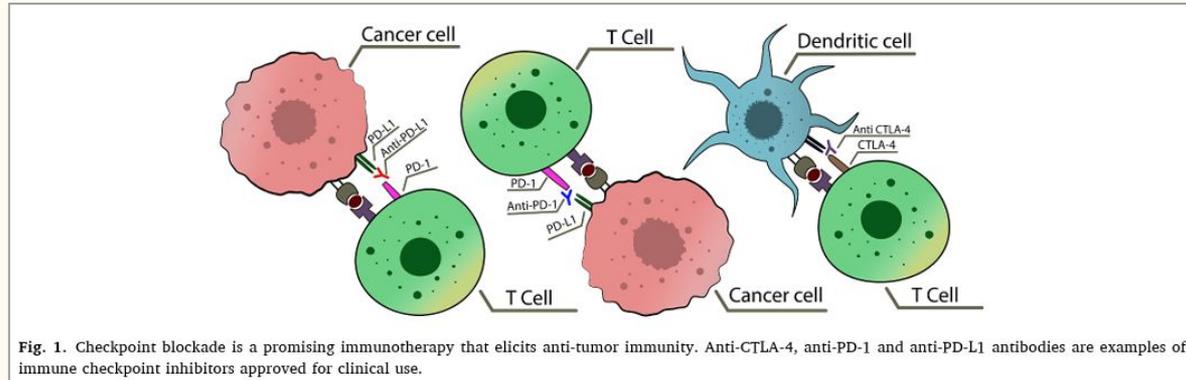
Introducción

- Neoplasias y enfermedades CV como primeras causas de muerte en Uruguay y el mundo
- Inmunoterapia como opción terapéutica en cáncer
- Mayor accesibilidad a tratamientos financiados por FNR
- Nuevos desafíos para médicos: efectos adversos



Inhibidores punto de control inmunitario

- Mecanismo de acción: inhibición de vías reguladoras activadas por las células tumorales para suprimir el sistema inmunitario, resultando en una mayor activación de la función de las células T, mayor liberación de citocinas y una menor actividad de las células T reguladoras.
- Resultado: aumentó respuesta inmunitaria con mayor actividad citotóxica contra las células tumorales.



Principales fármacos

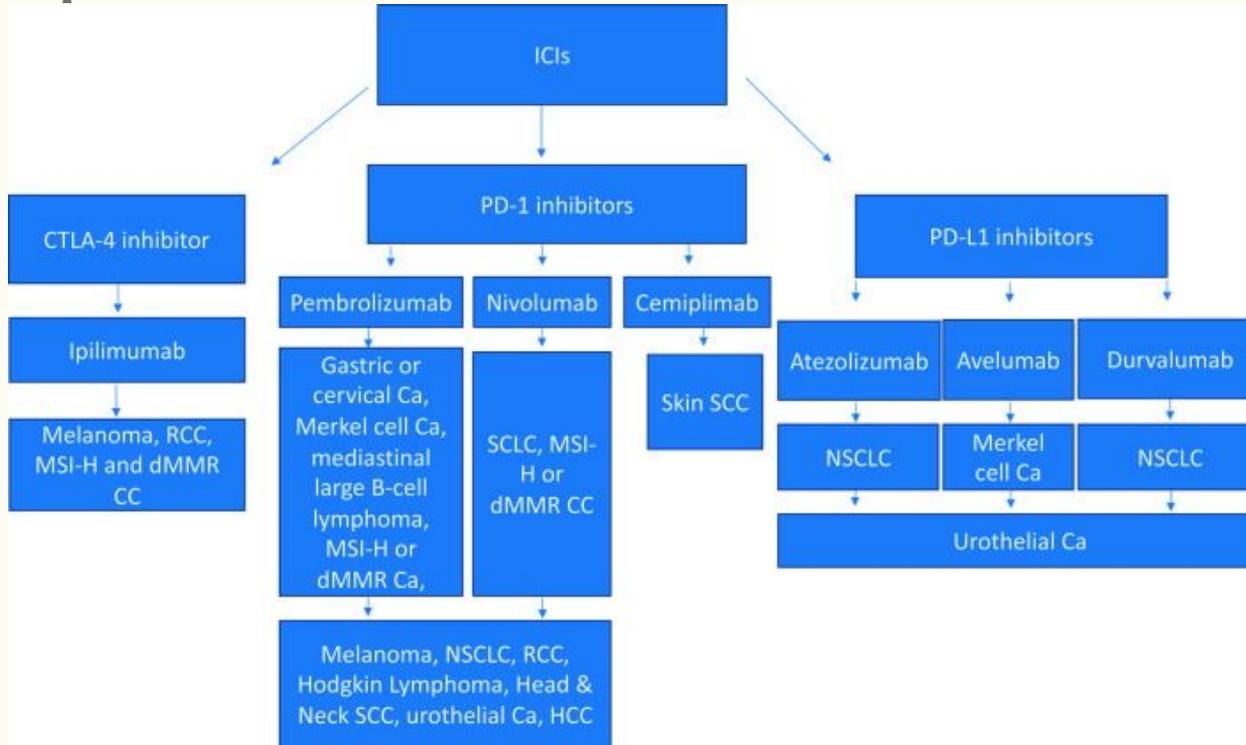


Fig. 1. Immune checkpoint inhibitors and their indications. dMMR CC, deficient mismatch repair deficiency colon cancer; HCC, hepatocellular carcinoma; MSI-H, microsatellite instability-high; NSCLC, non-small-cell lung cancer; RCC, renal cell carcinoma; SCC, squamous cell carcinoma.

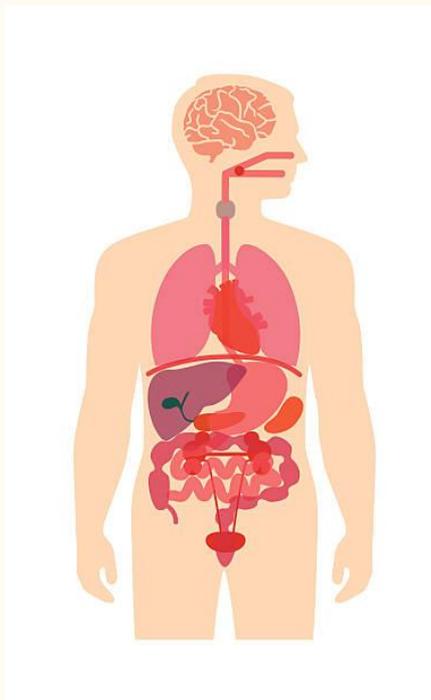
non-small cell lung cancer (NSCLC), renal cell cancer (RCC), and hepatocellular carcinoma (HCC)

Cemiplimab

- Anticuerpo monoclonal que se une al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. Este mecanismo potencia la respuesta antitumoral de las células T.
- Aprobado por la FDA en 2018 para tratamiento del Carcinoma de células escamosas cutáneo localmente avanzado o metastásico refractario o no pasible de tratamiento con vismodegib.

Efectos adversos

Management of toxicities from immunotherapy:
ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,
treatment and follow-up[†]



- Cutáneas: Dermatitis inflamatorias o ampollosas, rash.
- Gastrointestinal: colitis, hepatitis, gastritis y enterocolitis.
- Hepatotoxicidad
- Endocrinopatías: hipo e hipertiroidismo, DMT1, insuficiencia suprarrenal

Menos frecuentes:

- Pulmonares: Neumonitis
- Cardiovasculares: pericarditis y miocarditis
- Hematológicas: anemia hemolítica y trombocitopenia inmune
- SNC, renal, ocular, osteoarticular.

Colitis por inhibidores de checkpoint

- Frecuencia 8-27%
- Más frecuente en anti CTLA4 que anti PD1 /PDL1
- Efecto adverso gastrointestinal más frecuente
- Incidencia: 5 - 10 semanas luego de inicio fármaco, puede aparecer meses luego de finalizado
- Mayor afección a nivel de recto y sigmoides
- Perforación 1%
- Clínica: Diarrea con elementos anormales, dolor abdominal cólico, síndrome ano-recto-sigmoideo

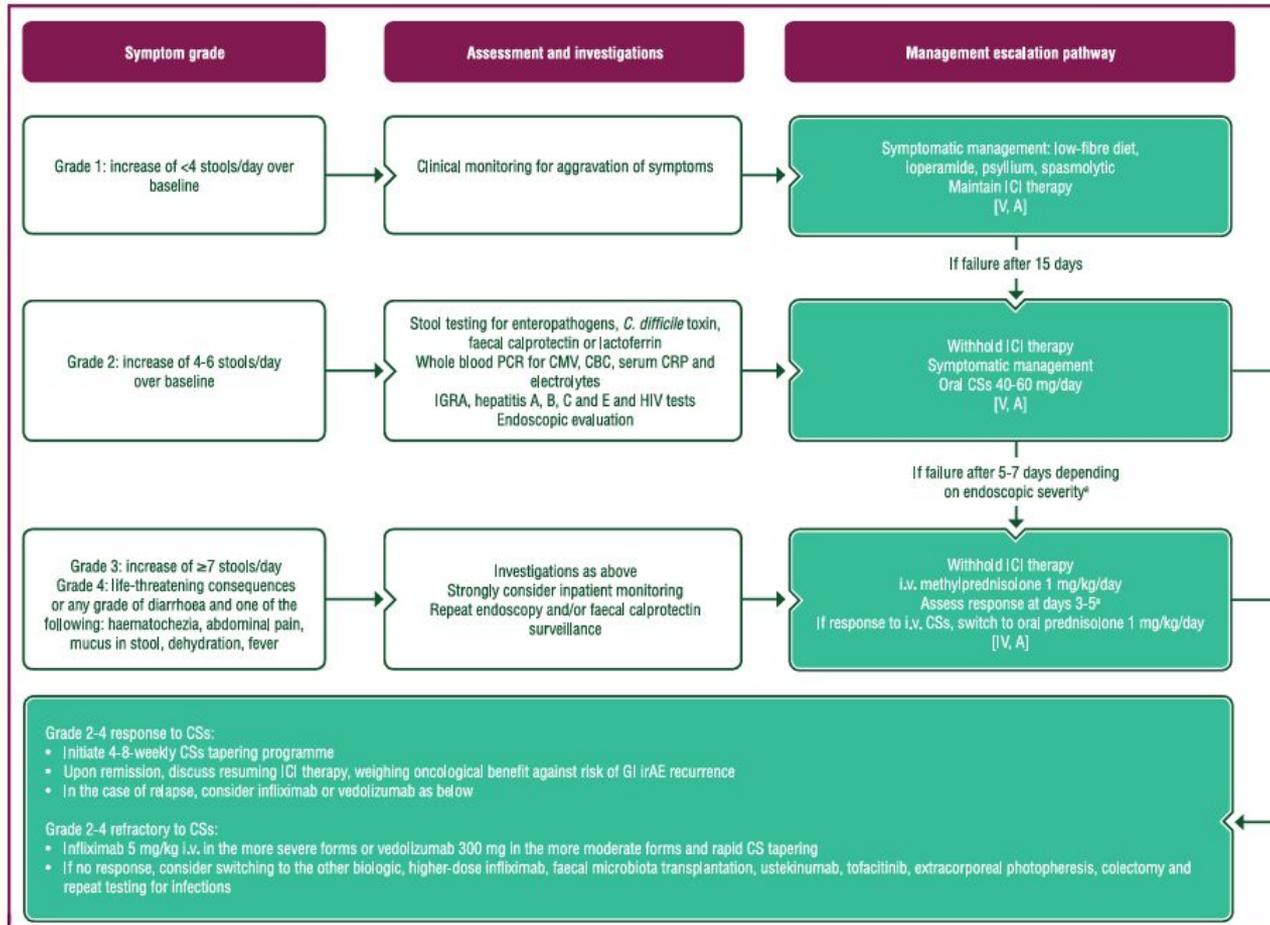


Figure 5. Management of IR-diarrhoea and enterocolitis.

Rol de la calprotectina

- La concentración de calprotectina fecal podría ser un biomarcador no invasivo para predecir la remisión endoscópica e histológica en pacientes con colitis inmunomediada, reduciendo la necesidad de endoscopias frecuentes.
- Si bien hubo una correlación entre la concentración de calprotectina fecal, tanto en la valoración endoscópica e histología, no fue así para el grado de diarrea o colitis.

onset (N=77)			
Characteristics	n (%)	FC concentration ($\mu\text{g/g}$, mean \pm SD)	P value*
Diarrhea CTCAE grade			
1-2	25 (32)	397 \pm 57	0.391
3-4	52 (68)	464 \pm 47	
Colitis CTCAE grade			
1-2	40 (52)	419 \pm 51	0.509
3-4	37 (48)	468 \pm 54	
Endoscopic presentation			
Mucosal inflammation	19 (25)	641 \pm 71	0.008
Non-ulcerative inflammation	38 (49)	438 \pm 54	
Normal	20 (26)	263 \pm 44	
Histologic features			
Acute active colitis	14 (18)	512 \pm 96	0.025
Chronic active colitis	44 (57)	495 \pm 50	
Microscopic colitis	19 (25)	270 \pm 46	

*Based on t-test for two-group comparison and one-way analysis of variance for three-group comparison.
CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; FC, fecal calprotectin; IMDC, immune-mediated diarrhea and colitis.

Novedades de tratamiento

- Reporte de casos clínicos
- Trasplante de microbiota fecal en pacientes refractarios a corticoides e infliximab
- Buena evolución con remisión sintomática

Author Manuscript

Author Manuscript



HHS Public Access

Author manuscript

Nat Med. Author manuscript; available in PMC 2019 December 01.

Published in final edited form as:

Nat Med. 2018 December ; 24(12): 1804–1808. doi:10.1038/s41591-018-0238-9.

Fecal Microbiota Transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis

Yinghong Wang, MD, PhD^{1,*,#,‡}, Diana H. Wiesencki^{2,‡}, Beth A. Helmink, MD, PhD^{3,‡}, Vancheswaran Gopalakrishnan, PhD³, Kati Choi, MD⁴, Hebert L. DuPont, MD^{5,6}, Zhi-Dong Jiang, DrPh⁵, Hamzah Abu-Sbeih, MD¹, Christopher A. Sanchez², Chia-Chi Chang, PhD², Edwin R. Parra, MD, PhD⁷, Alejandro Francisco-Cruz, PhD⁷, Gottumukkala S. Raju, MD¹, John R. Strohlein, MD¹, Matthew T. Campbell, MD³, Jianjun Gao, MD, PhD⁸, Sumit K. Subudhi, MD, PhD⁸, Dipen M. Maru, MD⁹, Jorge M. Blando, DVM¹⁰, Alexander Lazar, MD^{7,9}, James P. Allison, PhD¹⁰, Padmanee Sharma, MD, PhD^{8,10}, Michael T. Tetzlaff, MD, PhD^{7,9}, Jennifer A. Wargo, MD, MMSc^{2,3,*}, and Robert R. Jenq, MD^{2,11,*}

¹Department of Gastroenterology, Hepatology & Nutrition, Division of Internal Medicine, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

²Department of Genomic Medicine, Division of Cancer Medicine, University of Texas MD

Mensajes finales

- Inmunoterapia como gran herramienta terapéutica
- Conocimiento de efectos adversos
- Alta sospecha clínica frente a síntomas digestivos
- El manejo no siempre requiere la suspensión del fármaco
- Ante criterios de gravedad: rol de corticoides y eventual Infliximab

Bibliografía

1. Abdelbaky, S. B., Ibrahim, M. T., Samy, H., Mohamed, M., Mohamed, H., Mustafa, M., Abdelaziz, M. M., Forrest, M. L., & Khalil, I. A. (2021). Cancer immunotherapy from biology to nanomedicine. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 336, 410–432. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.06.025>
2. Haanen, J. B. A. G., Carbone, F., Robert, C., Kerr, K. M., Peters, S., Larkin, J., Jordan, K., & ESMO Guidelines Committee. (2018). Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 29(Suppl 4), iv264–iv266. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy162>
3. *Número de defunciones según causa. Total país. (s/f)*. Ministerio de Desarrollo Social. Recuperado el 19 de marzo de 2025, de <https://www.gub.uy/ministerio-desarrollo-social/indicador/numero-defunciones-segun-causa-total-pais>
4. Wang, Y., Wiesnoski, D. H., Helmink, B. A., Gopalakrishnan, V., Choi, K., DuPont, H. L., Jiang, Z.-D., Abu-Sbeih, H., Sanchez, C. A., Chang, C.-C., Parra, E. R., Francisco-Cruz, A., Raju, G. S., Stroehlein, J. R., Campbell, M. T., Gao, J., Subudhi, S. K., Maru, D. M., Blando, J. M., Jenq, R. R. (2018). Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis. *Nature Medicine*, 24(12), 1804–1808. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0238-9>
5. Zou, F., Wang, X., Glitza Oliva, I. C., McQuade, J. L., Wang, J., Zhang, H. C., Thompson, J. A., Thomas, A. S., & Wang, Y. (2021). Fecal calprotectin concentration to assess endoscopic and histologic remission in patients with cancer with immune-mediated diarrhea and colitis. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 9(1), e002058. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002058>

Muchas gracias !



Clínica
Médica
B

