



Semana Médica Hospital Maciel 2022

Unidad Académica Médica “1” Y Médica “3”



SUMARIO

Abordaje interdisciplinario de la enfermedad inflamatoria intestinal Unidad Académica Médica “1” Prof. Director Dr. Jorge Facal.

1 - Diagnóstico y abordaje inicial del paciente con Enfermedad Inflamatoria Intestinal	4
2 - Manejo del empuje moderado a grave de colitis ulcerosa en el paciente internado	10
3 - Fármacos de segunda línea terapéutica en la enfermedad inflamatoria intestinal	15
4 - Manifestaciones extra-intestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal	21

Inmunoterapia, ¿a qué se enfrenta el internista? Unidad Académica Médica “3” Prof. Directora Dra. Verónica Torres.

1- Inmunoterapia: una nueva era para el médico clínico	30
2 - Generalidades del tratamiento de inmunoterapia en cáncer	34
3 - Complicaciones y efectos adversos de los inhibidores de puntos de control inmunitario	36
4 - Efectos adversos cutáneos de la inmunoterapia	41
5 - Efectos adversos respiratorios de la inmunoterapia	48
6 - Neurotoxicidad por inhibidores de los puntos de control inmunitarios	52
7 - Efectos reumatológicos secundarios al uso de inhibidores de check point	58

Abordaje interdisciplinario de la enfermedad inflamatoria intestinal

Unidad Académica Médica "1". Prof. Director Dr. Jorge Facal.
Hospital Maciel, Facultad de Medicina, Universidad de la República.
Montevideo – Uruguay.

Coordinadores:
Dra. Ximena Rodríguez – Prof. Adjunto Dr. Gonzalo Silveira

Temario:

1. Diagnóstico y abordaje inicial del paciente con enfermedad inflamatoria intestinal
2. Manejo del empuje moderado a grave de colitis ulcerosa en el paciente internado
3. Fármacos de segunda línea terapéutica en la enfermedad inflamatoria intestinal
4. Manifestaciones extra-intestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal



1 - Diagnóstico y abordaje inicial del paciente con Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Dra. Denise Carrere
Residente Medicina Interna

Dra. Natalia Llambí
Residente Medicina Interna

Dra. Valeria Medina
Residente Medicina Interna

Dra. Joseline Altez
Asistente Clínica Médica

Dra. Virginia Rodríguez
Especialista Medicina Interna
Prof. Adjunta Clínica Médica

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una afección crónica potencialmente discapacitante, con impacto en la salud pública dado que demanda un alto costo al sistema de salud y afecta la calidad de vida en pacientes jóvenes, con un pico de incidencia entre los 15 y 30 años ^(1,2).

En 2017 hubo 6.8 millones de casos nuevos de EII en el mundo, con la tasa de prevalencia por edad más elevada en América del Norte ⁽³⁾.

Clínicamente existen diferentes formas de presentación: colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn (EC) y colitis indeterminada, ésta última clasificación se establece en los casos en que la evaluación endoscópica e histológica no logra diferenciar si se trata de CU o EC ⁽¹⁾.

En este artículo nos proponemos realizar una revisión acerca del diagnóstico y abordaje inicial de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, y en particular de la Colitis Ulcerosa.

Epidemiología y patogenia

La mayor incidencia de CU se observa en el norte de Europa, Reino Unido y América del Norte. Los registros de prevalencia más elevados fueron en 2013 en Europa, con 505 casos cada 100.000 habitantes en Noruega, mientras que en Canadá se reportaron 248 casos por 100.000 habitantes ^(4,5).

En Uruguay se describe una incidencia de 5.2 cada 100.000 habitantes, 150 casos nuevos por año según último estudio realizado con datos entre el 2007-2011 ⁽⁴⁾.

Con respecto a la edad de presentación, existe una mayor incidencia entre la segunda y cuarta década de vida. Se distribuye en forma similar en ambos sexos ⁽¹⁾.

Si bien la etiología no ha sido del todo establecida, existen factores ambientales y genéticos que contribuyen a su desarrollo. Los cambios producidos en la flora intestinal generan un proceso inflamatorio como consecuencia de la activación de las células dendríticas que presentan antígenos a los ganglios linfáticos mesentéricos, y así promueven la diferenciación de linfocitos T "naive" a células TH1, TH2 y TH17 o LT reguladores. Como consecuencia, se producen citoquinas que generan una cascada inflamatoria a nivel del tubo digestivo ⁽⁶⁾.



Los factores de riesgo que se reconocen para la EII son: los anticonceptivos orales, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), gastroenteritis infecciosas a repetición, dieta pobre en fibra y rica en azúcares refinados, ya que producen cambios en la microbiota intestinal ^(1,5).

Si bien no se recomienda el hábito tabáquico, el tabaquismo tiene un efecto protector en los pacientes con EII, debido a la producción de estrés oxidativo por parte de las células mononucleares, en respuesta a la exposición al humo de tabaco ⁽⁶⁾.

Manifestaciones clínicas y endoscópicas

Existen características clínicas y endoscópicas que pueden orientar a algún tipo de EII, sin embargo, no existen síntomas o signos patognomónicos de cada una de ellas.

La CU se presenta con extensión variable, en forma continua y simétrica, involucrando al recto desde el margen anal. Presenta un curso crónico recidivante y puede manifestarse por diarrea crónica inflamatoria a predominio nocturno, con urgencia y sangrado rectal. El dolor abdominal está ausente o es leve, y puede manifestarse con compromiso extra-intestinal como la afectación cutánea, si bien es más característica de la EC ⁽⁶⁾.

Puede acompañarse de síntomas sistémicos, como fiebre elevada, anorexia y malestar general. De estar presentes nos indican una presentación más severa de la enfermedad. Con respecto a las lesiones endoscópicas éstas predominan en el recto y colon, tienen característicamente un compromiso uniforme y ascendente, con mucosa friable y menor vascularización. Son frecuentes los pseudopólipos ⁽⁷⁾.

La EC puede afectar cualquier sector del tracto gastrointestinal, desde la boca al ano, siendo el compromiso ileocecal el más frecuente. La distribución es discontinua, comprometiendo varias partes del tubo digestivo. Se trata de una enfermedad transmural que puede manifestarse con fenotipos inflamatorio, estenosante o fistulizante.

El síntoma más frecuente de la EC es la diarrea. Otros síntomas pueden ser dolor abdominal, pérdida de peso, fiebre, como también rectorragia o gleras. Las manifestaciones extra-intestinales se presentan hasta en el 35-40% de los casos, siendo las más frecuentes articulares, cutáneas u oculares. Algunas de estas manifestaciones se relacionan con la actividad de la enfermedad ⁽¹⁾.

Las características microscópicas que se visualizan en la EC son la inflamación crónica focal, la distorsión críptica focal, la presencia de granulomas y una arquitectura irregular de las vellosidades ⁽⁸⁾.

Existen diferencias clínicas y endoscópicas características de ambas (UC y EC) como se describen en la tabla 1.

	Colitis Ulcerosa (CU)	Enfermedad de Crohn (EC)
Sangrado rectal	Muy frecuente	Menos frecuente
Dolor abdominal	Inconstante y leve	Muy frecuente
Fiebre	Severidad	Frecuente
Masa abdominal	Complicación infrecuente	Complicación frecuente
Enfermedad perianal	Raro	Frecuente
Fístulas	Raro	Frecuente
Distribución de la enfermedad	Colon y recto	Cualquier parte del tracto intestinal (boca al recto)
Lesiones cutáneas	Raro	Frecuente
Vascularización de la mucosa	Friable con menos vascularización	Vascularización normal con mucosa adyacente inflamada
Ulceración	Principalmente en la mucosa transmural – sólo en CU severa	Úlceras pequeñas de la mucosa. Úlceras transmurales
Estenosis	Raro	Frecuente
Pseudopólipos	Frecuentes	Infrecuentes

Tabla 1. Diferencias clínicas y endoscópicas de Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn.



Rol de la endoscopia digestiva en la CU

El objetivo del estudio endoscópico es realizar el diagnóstico mediante visualización macroscópica de la mucosa y toma de muestras para anatomía patológica. Asimismo, permite descartar diagnósticos diferenciales, determina la extensión lesional, la gravedad de la enfermedad y la presencia de complicaciones ^(8,9,10).

Está contraindicada su realización en los pacientes que se presenten con inestabilidad hemodinámica, sospecha o confirmación de víscera perforada, diverticulitis aguda o megacolon tóxico. En casos de colitis severa, dado el riesgo de perforación intestinal, se recomienda realizar una rectosigmoidoscopia flexible, sin preparación intestinal ^(8,11,12,13).

Existen criterios clínicos y endoscópicos para definir la extensión y actividad de la enfermedad. Los criterios de extensión se realizan mediante una valoración endoscópica y orientan sobre el pronóstico de la enfermedad. La Clasificación de Montreal es la más utilizada y se divide en tres grupos: Proctitis ulcerosa cuando sólo afecta al recto; CU izquierda o distal cuando se afecta del colon distal al ángulo esplénico y CU extensa o pancolitis cuando el compromiso es proximal al ángulo esplénico, que tiene mayor índice de complicaciones y colectomía ⁽¹⁴⁾.

Los criterios de actividad pueden ser clínicos, donde se utiliza con mayor frecuencia el índice de Truelove y Witts simplificado ⁽¹⁵⁾ (Tabla 2) y endoscópicos, en el cual se utiliza el Índice de Mayo ⁽⁶⁾ (Tabla 3).

MODIFICACIÓN DE LOS CRITERIOS DE TRUELOVE Y WITTS			
Criterio clínico o de laboratorio	LEVE	MODERADA "entre leve y severa"	SEVERA
Número de deposiciones sanguinolentas / día	< 4	4 o más si	> 6
Pulso (pm)	< 90	≤ 90	> 90
Temperatura (°C)	< 37,5	≤ 37,8	> 37,8
Hemoglobina (g/dl)	> 11,5	≥ 10,5	< 10,5
Velocidad de sedimentación globular (mm / 1ra hr)	< 20	≤ 30	> 30
Proteína C Reactiva (PCR)	Normal	≤ 30	≤ 30

Tabla 2. Criterios de actividad clínica. Tomado de: Sambuelli AM et al. Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión y algoritmos de tratamiento ⁽⁶⁾.



ÍNDICE DE LA CLÍNICA MAYO	
Mayo score total (0-12 puntos). Se denomina índice de Mayo Parcial (PMS) a la suma de los subcores sin endoscopia (0-9 puntos) o a la suma de scores de frecuencia de las deposiciones y sangrado (0-6 puntos).	
Frecuencia de las evacuaciones	0: normal para este paciente 1: 1 a 2 evacuaciones por día más que lo normal para ese paciente 2: 3 a 4 evacuaciones por día más que lo normal para ese paciente 3: ≥ 5 deposiciones más que lo normal para ese paciente
Sangrado rectal	0: negativo 1: estrías de sangre en menos de la mitad de la deposiciones 2: sangre franca en más de la mitad de las deposiciones 3: principalmente sangre
Score endoscópico	0: mucosa normal 1: eritema, red vascular disminuida, friabilidad leve, leve granularidad 2: eritema marcado, friabilidad, pérdida del patrón vascular, erosiones, pus 3: ulceración, hemorragia espontánea, pus
Valoración global del médico	0: Normal 1: Leve 2: Moderado 3: Severo

*Reconoce los otros tres criterios, *disconfort* abdominal del paciente, sensación de bienestar general, y otras observaciones, como hallazgos físicos y performance status. El score de Mayo total en general define como actividad un puntaje igual o mayor de 3, categorizándose, según el puntaje, en leve (3 a 5), moderada (6 a 9) y severa (10 a 12).

Remisión: con el score total se define en general como ≤ 2 con ningún *subscore* >1 (controverso entre 0 y ≤ 2).

Con el score de Mayo parcial el criterio es variable: lo más frecuente es considerar remisión a un score ≤ 1 o ≤ 2 con ningún *subscore* >1 , enfermedad leve 2-4, enfermedad moderada 5-6, enfermedad severa 7-9, aunque suele haber variaciones en los puntos de corte.

Tabla 3. Criterios de actividad endoscópica. Tomado de: Sambuelli AM et al. Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión y algoritmos de tratamiento ⁽⁵⁾.

Criterios diagnósticos para la CU

Los criterios diagnósticos de Lennard-Jones para CU incluyen aspectos clínicos, endoscópicos, radiológicos y anatomopatológicos ^(1,9).

- Criterios clínicos: diarrea crónica con deposiciones a predominio nocturno y urgencia defecatoria y/o acompañado de elementos patológicos (más frecuente: rectorragia)
- Radiológico (tomografía computada o resonancia magnética de abdomen): engrosamiento de la pared del recto y colon sigmoide, puede haber líquido libre abdominal.
- Criterios endoscópicos: afectación concéntrica y continua del colon, según la severidad y extensión, presencia de pseudopólipos.
- Criterios anatomopatológicos: Distorsión y atrofia criptica, evidencian cronicidad. Erosiones superficiales e infiltración del epitelio superficial (criptitis) con neutrófilos, plasmocitosis basal difusa.

Tratamiento inicial

Es importante al momento de plantear una estrategia terapéutica considerar la actividad, extensión lesional, complicaciones, severidad y descartar diagnósticos diferenciales.

El "treat to target" se establece con el objetivo de lograr una remisión clínica y endoscópica con cicatrización de la mucosa, prevenir complicaciones y mejorar de esta forma la calidad de vida de los pacientes ^(1,5,16).

Frente a un paciente con EII resulta menester realizar un abordaje integral e interdisciplinario, que permita un seguimiento por equipo especializado integrado por gastroenterología, cirugía general y medicina interna, con el fin de lograr terapias efectivas en etapas tempranas, colectomía en forma oportuna (de ser necesario) y evitar complicaciones ^(5,17,18).



Se debe tener en cuenta la importancia de un soporte nutricional a través de especialistas formados en éste área, y un acompañamiento por psicología médica dado que son pacientes, en su mayoría jóvenes, con una patología que determina gran impacto en la calidad de vida ^(5,18).

El tratamiento se plantea en dos fases: inducción y mantenimiento. La inducción (varía según severidad, actividad y extensión) tiene como fin lograr la remisión clínica y endoscópica, continuando luego con un tratamiento que mantenga la remisión de la enfermedad ⁽¹⁸⁾.

Opciones terapéuticas recomendadas:

- Aminosalicilatos (mesalazina): Se pueden utilizar vía oral o local (enemas o supositorios). Ambas vías de administración son efectivas en la CU leve y para el mantenimiento de la remisión. En los pacientes con CU leve se puede iniciar mesalazina vía oral (dosis 2-3 gr/día) en monoterapia. En aquellos que presentan formas leves distales (proctitis) se ha demostrado un beneficio superior con el tratamiento vía rectal, por encima de la vía oral ^(1,17).
- En las CU moderadas se plantea el uso de mesalazina asociada a corticoides por vía oral.
- Es importante controlar la función renal ya que la mesalazina puede inducir insuficiencia renal como efecto adverso ^(16,17).
- Glucocorticoides (vía intravenosa o vía oral): La vía de administración y el fármaco elegido dependerá de la severidad. En los pacientes con CU severa que requieren hospitalización, están indicados los corticoides por vía intravenosa (hidrocortisona iv) y continuar con prednisona vía oral (60 mg día), con descenso gradual y asociación de inmunosupresor en forma temprana ^(5,9,15). En los casos de CU moderada se inicia con prednisona vía oral (40 mg al día) ⁽¹⁸⁾. El uso de corticoides no debe superar en total las 8-12 semanas y es fundamental prevenir los efectos adversos asociadas a su uso, mediante la administración de calcio y vitamina D suplementarios, con profilaxis antibiótica de infecciones oportunistas ⁽¹⁸⁾.
- Ahorrador de corticoides: se recomienda el uso de Azatioprina. Es importante instalar un inmunosupresor como ahorrador de corticoides de forma precoz en pacientes que no pueden mantener la remisión. Existen fármacos ahorradores de glucocorticoides convencionales sintéticos, así como biológicos y pequeñas moléculas de terapia dirigida, en particular, dentro de los convencionales sintéticos, se recomienda en primera instancia el uso de azatioprina. Se ha demostrado en diversos estudios mayor efectividad frente al placebo para la terapia de mantenimiento en la remisión de la colitis ulcerosa ^(5,10,19). Una revisión Cochrane reciente que incluyó a 232 pacientes donde se mantenía tratamiento de mantenimiento con azatioprina versus placebo y mostró un beneficio de la azatioprina sobre placebo del 44 % versus 65 % de fracaso respectivamente ^(1,11,19).

Finalmente, se recomienda en los pacientes con CU que se encuentran en terapia de mantenimiento con mesalazina a dosis altas y que requirieron dos o más ciclos de corticosteroides en el último año, o que se vuelven corticodependientes o refractarios, considerar un aumento gradual del tratamiento con tiopurinas como azatioprina o metotrexato, terapia anti-TNF, vedolizumab o tofacitinib. La elección del fármaco será determinada por factores clínicos, características clínicas del paciente, costo, posible adherencia y efectos adversos ^(1,5,19).

Bibliografía

- 1- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68:1–106.
- 2- Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: A population-based study. *American Journal of Gastroenterology* 2006;101(7):1559–68.
- 3- Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(1):17–30.
- 4- Iade B, Buenavida GB, Casañas A. Incidence of inflammatory bowel disease in two medical centers in Uruguay, during the period 2007-2011. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2018;48(4):263-270
- 5- Sambuelli AM, Negreira S, Gil A, Goncalves S, Chavero P, Tirado P, et al. Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión y algoritmos de tratamiento. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2019;49(S2) Disponible en: <https://actagastro.org/manejo-de-la-enfermedad-inflamatoria-intestinal-revision-y-algoritmos-de-tratamientos/>
- 6- Sands BE. From symptom to diagnosis: Clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004;126(6):1518–32.



- 7- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;389:1756–70.
- 8- Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World Journal of Gastroenterology* 2018; 24:4014–20.
- 9- Lennard-Jones JE. Classification of Inflammatory Bowel Disease. *Scand J Gastroenterol.* 1989;(170):2-6.
- 10- Lee JM, Lee KM. Endoscopic diagnosis and differentiation of inflammatory bowel disease. *Clinical Endoscopy. Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy*; 2016;49:370–5.
- 11- Domenech E, Mañosa M, Bernal I, García-Planella E, Cabré E, Piñol M, Lorenzo-Zúñiga V, Boix J, Gassull MA. Impact of azathioprine therapy on the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence: results of a prospective, observational, long- term follow-up study. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14: 508-13.
- 12- Gompertz M, Sedano R. Clinical and endoscopic manifestations in inflammatory bowel disease. *Revista Medica Clinica Las Condes.* 2019;30(4):273–82.
- 13- Bharadwaj S, Narula N, Tandon P, Yaghoobi M. Role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Report.* 2018;6:75–82.
- 14- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749–53.
- 15- Truelove S, Watkinson G, Draper G. Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *Br Med J.* 1962;2(5321):1708-11.
- 16- Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant R V., et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *American Journal of Gastroenterology.* 2015;110(9):1324–38.
- 17- Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 :11:CD004118.
- 18- H Baron BJ, M Connell MA, Kanaghinis TG, E Lennard-jones CJ, Avery Jones F, St Mark F. Out-Patient Treatment of Ulcerative Colitis Comparison Between Three Doses of Oral Prednisone. *Br Med J* 1962;2(5302):441-3.
- 19- Timmer A, Patton PH, Chande N, Mcdonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(5):CD000478.



2 - Manejo del empuje moderado a grave de colitis ulcerosa en el paciente internado

Dra. Florencia Vicentino
Residente Medicina Interna

Dra. Meghan Puppo
Residente Medicina Interna

Dr. Leandro Blanco
Asistente Clínica Médica

Dra. Zelika Criscuolo
Especialista Medicina Interna
Prof. Adjunta Clínica Médica

Importancia del tema

Se estima que hasta el 25% de los pacientes con colitis ulcerosa (CU) tienen riesgo de presentar un empuje severo; de estos el 20-30% se comportan como cortico-refractarios y de éstos últimos hasta el 80% requieren colectomía ⁽¹⁾. También, hasta el 20% de los pacientes puede presentar como primera manifestación de la enfermedad un empuje severo.

La enfermedad afecta a pacientes jóvenes, entre 30 y 40 años. La presencia de síntomas impacta negativamente en la calidad de vida, y se asocia a mayor incidencia de depresión y ansiedad. Además, conlleva un elevado uso de recursos sanitarios derivados de consultas en urgencia, hospitalización, cirugía y uso de fármacos biológicos.

El empuje severo de la CU es una emergencia médica y el tratamiento oportuno, intensivo y multidisciplinario es fundamental para evitar complicaciones y la necesidad de una colectomía; lo que se ve reflejado en el descenso de la mortalidad en centros especializados a menos del 1% ⁽²⁾.

¿Cómo identificar a un paciente con un empuje moderado a grave de CU?

El diagnóstico del empuje severo de CU es principalmente clínico y se define, según el índice de severidad de Truelove and Witts (tabla 1) ⁽³⁾, por la evacuación de seis o más deposiciones de materia fecal con sangre por día, asociada a evidencia de toxicidad sistémica cuyos parámetros se describen en la tabla. Otros índices de severidad que combinan parámetros clínicos, paraclínicos y endoscópicos están disponibles, aunque son menos utilizados ^(4,5).

Puntuación	1	2	3
Número de deposiciones/día	< 4	4-6	> 6
Sangre en heces	No	Escasa	Abundante
Temperatura axilar (°C)	< 37	37 - 37,5	>37,5
Frecuencia cardíaca (lpm)	< 80	80 - 90	>90
Hemoglobina (g/dl) - Varones	>14	10 - 14	<10
Hemoglobina (g/dl) - Mujeres	>12	9 - 12	<9
Velocidad de eritrosedimentación (mm/h)	<20	20 - 30	>30

Tabla 1. Índice de actividad de la colitis ulcerosa de Truelove y Witts. Tomado de: Truelove SC et al. Cortisona en colitis ulcerosa. Informe preliminar de un ensayo terapéutico. ⁽³⁾



Enfermedad inactiva: 6 puntos.
Enfermedad leve: 7-10 puntos.
Enfermedad moderada: 11-14 puntos.
Enfermedad grave >14 puntos.

Valoración del paciente con empuje moderado a severo

La valoración inicial de los pacientes con empuje moderado a severo de CU debe incluir además de la monitorización de parámetros clínicos y signos vitales los siguientes estudios:

Hemograma, velocidad de eritrosedimentación (VES), proteína C reactiva (PCR), creatinina, albúmina, funcional hepático. Ajustado al paciente y su presentación clínica.

Se deben descartar infecciones con coprocultivos seriados y búsqueda de *Clostridioides difficile*, especialmente en pacientes con historia de internación previa ⁽⁶⁾, en al menos 3 muestras de materia fecal ^(8,9), ya que la coexistencia con el empuje severo ha sido asociada a aumento de la morbi-mortalidad y requiere tratamiento específico ⁽⁷⁾.

La radiografía de abdomen simple es una herramienta muy útil para valorar signos de íleo paralítico, megacolon (> 5.5 cm) y perforación ^(10,11).

La rectosigmoidoscopia flexible sin preparación, con mínima insuflación y biopsia de la mucosa afectada es fundamental para evaluar la gravedad, extensión y excluir infecciones como el citomegalovirus (CMV) ⁽⁸⁾, dado que la reactivación local de CMV puede manifestarse como empuje grave refractario al tratamiento ⁽¹²⁾. El estudio debe realizarse dentro de las primeras 72 horas y se asocia con mejores resultados, por el aporte de información que además de ser de valor pronóstico, ayuda a tomar decisiones terapéuticas oportunas ⁽¹³⁾.

¿Qué se debe evitar? Los 4 NO del empuje grave en el paciente internado

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), anticolinérgicos, opiáceos y antidiarreicos están contraindicados ⁽¹⁷⁾ por su asociación a mayor riesgo de complicaciones, especialmente el megacolon tóxico ⁽¹⁴⁾ y perforación intestinal. La CU es una enfermedad inflamatoria y los síntomas deben controlarse con el tratamiento indicado ^(15,16): corticoides asociado o no a inmunosupresores.

- 1- Antidiarreicos. ej.: Loperamida.
- 2- Anticolinérgicos. ej.: Butilioscina.
- 3- Opiáceos, ej.: Tramadol, Morfina.
- 4- AINES: Ketoprofeno, Ibuprofeno, etc.

El tratamiento con antibióticos está indicado cuando se sospecha de infección o como profilaxis en el paciente candidato a colectomía ⁽¹⁸⁾. No se recomienda el su uso rutinario, ya que su mal uso aumenta el riesgo de infecciones como el *Clostridioides difficile* y expone al paciente a mayor riesgo de complicaciones, y no han demostrado beneficio adicional al tratamiento recomendado.

Tratamiento

a) Medidas generales

En el manejo del paciente con empuje moderado-severo deben intervenir desde el ingreso un equipo multidisciplinario que incluya gastroenterología y cirugía. Esta estrategia ha demostrado mejorar los resultados.

Las medidas generales o de soporte incluyen la fluidoterapia y la corrección de alteraciones electrolíticas, dado que la presencia de hipopotasemia e hipomagnesemia se asocia con mayor incidencia de megacolon tóxico ⁽¹⁴⁾.

Los pacientes con empuje de CU severo tienen más riesgo de enfermedad tromboembólica venosa ⁽¹⁹⁾. El sangrado digestivo no es una contraindicación para la tromboprofilaxis, la cual está indicada en todos los pacientes que ingresan con empuje moderado-severo de CU.

El soporte nutricional es fundamental en el abordaje del empuje grave de CU; en este grupo de pacientes la prevalencia de compromiso nutricional alcanza el 75% ⁽⁵⁾. Salvo contraindicaciones, se prefiere la vía



enteral ⁽²⁰⁾. Al ingreso se indica reposo digestivo por 24 hs, progresando según la evolución desde régimen líquido hasta dieta sin residuos. Se deben administrar suplementos orales y asegurar un aporte de 600 Kcal/días adicionales. Si el paciente presenta intolerancia digestiva está indicada nutrición enteral continua con fórmula polimérica. Si está contraindicada la vía enteral, se debe comenzar con nutrición parenteral, retomando la misma cuando sea posible.

Los pacientes candidatos a cirugía deben recibir soporte nutricional en el preoperatorio, especialmente con niveles de albúmina sérica <3 g/l o índice de masa corporal (IMC) <18, con el fin de disminuir complicaciones postoperatorias. Se deben buscar y reponer los déficits de micronutrientes específicos: vitamina D, ácido fólico, vitamina B12, hierro, calcio y zinc.

Se recomienda transfundir a los pacientes con hemoglobina menor a 10 g/dl. ⁽²¹⁾

b) Tratamiento farmacológico

Los corticoides son el tratamiento de primera línea en el empuje severo de CU, han demostrado reducir la morbilidad y mortalidad. Se deben iniciar lo más precozmente posible y son de elección la metilprednisolona 60 mg/día o hidrocortisona 100 mg cada 6 horas por vía intravenosa por 7 a 10 días; más allá de lo cual no han demostrado beneficios ⁽²²⁾.

La CU es una enfermedad con elevada cortico-sensibilidad, ⅔ de los pacientes responden, y los tres primeros días tras el inicio del tratamiento son claves para valorar la respuesta. Existen diferentes índices que utilizan variables clínicas y paraclínicas para identificar de forma temprana a los pacientes que requerirán tratamiento de segunda línea y eventualmente cirugía. Además, esta estrategia de valoración de respuesta temprana intenta evitar la administración de corticoides prolongada a pacientes que no responden y son potencialmente quirúrgicos, por el riesgo de complicaciones o resultados adversos ⁽²³⁾.

Se considera, según la clasificación de Oxford, que el paciente responde cuando desciende sus deposiciones a menos de 3 por día (el sangrado puede persistir). Respuesta intermedia cuando tiene 3 a 8 deposiciones por día, pero con PCR menor a 45 mg/L y no responde cuando tiene más de 8 deposiciones asociado a una PCR mayor a 45 mg/L.

En pacientes con respuesta parcial se pueden prolongar los corticoides a 5-7 días, siempre monitorizando al paciente y considerando las opciones de segunda línea. Las opciones de terapia de segunda línea son ciclosporina, con un perfil de efectos adversos que puede limitar su uso, y dentro de los anti-TNF el Infliximab que es el más utilizado en nuestro medio ⁽²⁴⁾. Esto fue estudiado en un ensayo clínico que comparó Infliximab vs placebo, la tasa de colectomía en pacientes que recibieron Infliximab fue significativamente más baja (29% vs 67%, p = 0.017) y el beneficio es mayor en aquellos con enfermedad moderadamente severa que en los muy severos. Previo a su uso deben excluirse infecciones y evaluar la historia de inmunizaciones; tuberculosis, VIH, hepatitis B principalmente por el riesgo de reactivación, infección y complicaciones. En brotes graves no se recomienda el "switch" entre fármacos de segunda línea, si el tratamiento falla la indicación es la colectomía.

Los corticoides tópicos y la mesalazina pueden administrarse si el paciente la tolera y la retiene, y aunque no hay evidencia para su recomendación en todos los pacientes, se reservan para los que tienen síntomas y afectación rectal ⁽²⁵⁾.

c) Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico es la última opción terapéutica de los pacientes con empuje grave de CU. El motivo más frecuente de cirugía de urgencia en el empuje grave de CU es la falta de respuesta al tratamiento médico intensivo. Otras causas menos frecuentes son las complicaciones graves como el megacolon tóxico, la perforación colónica y la hemorragia masiva.

Ante la falta de respuesta al tratamiento intensivo alrededor del 5to día, debe plantearse la colectomía ⁽²⁶⁾. Una vez planteada, debe realizarse de inmediato, porque el retraso del acto quirúrgico aumenta la mortalidad y las complicaciones.

El paciente y su familia deben ser informados del pronóstico y de las alternativas terapéuticas y participar de la toma de decisión.

El procedimiento de elección es la colectomía total con ileostomía terminal ^(27,28).



Complicaciones

Como complicación de la CU aguda grave, un 5% de los pacientes pueden desarrollar un megacolon tóxico, el cual se caracteriza por la aparición de una dilatación total o segmentaria del colon, no obstructiva, superior a 6 cm de diámetro y con toxicidad sistémica asociada. Clínicamente los pacientes presentan un estado general grave, con dolor abdominal, fiebre, taquicardia, leucocitosis y diarrea con sangre ⁽¹⁴⁾.

No es extraño que la diarrea inicial haya desaparecido y dé paso a un cuadro de estreñimiento («falsa mejoría») con progresiva distensión abdominal.

Si el megacolon tóxico no se trata adecuadamente, existe riesgo de perforación intestinal, complicación grave que requiere intervención quirúrgica de emergencia.

Pronóstico

La mortalidad en el empuje grave de CU ha disminuido drásticamente en los últimos años gracias a los avances en el diagnóstico y tratamiento, llegando al 1% cuando la asistencia se realiza en centros especializados. Las tasas de colectomía siguen siendo altas (aproximadamente 30%) a pesar de los avances en el tratamiento farmacológico. Es fundamental identificar precozmente a los pacientes que requieren colectomía ya que retrasos en las decisiones aumentan la morbilidad y mortalidad quirúrgica ^(24,26).

La presencia de perforación colónica confiere un peor pronóstico y aumenta la mortalidad 3 a 5 veces.

Conclusiones

El manejo del empuje severo de CU es un desafío y requiere de la intervención de un equipo interdisciplinario que incluya a gastroenterología y cirugía con experiencia en coloproctología.

El diagnóstico e inicio de tratamiento de forma precoz son esenciales, al igual que la evaluación temprana de la respuesta al tratamiento.

La mayoría de los pacientes responden a los corticoides sistémicos, sin embargo, la respuesta a las terapias de rescate o segunda línea son un desafío y desde el ingreso del paciente se debe considerar la indicación de colectomía; ya que como se mencionó previamente la cirugía retrasada en un paciente con un empuje grave está asociada a peores resultados quirúrgicos y aumento de la morbimortalidad.

Bibliografía

- 1- Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4:760-765.
- 2- Kedia S, Ahuja V, Tandon R. Management of acute severe ulcerative colitis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(4):579-88.
- 3- Truelove SC, Witts LJ. Cortisona en colitis ulcerosa; Informe preliminar de un ensayo terapéutico. *Hno. Med J* 1954; 2: 375-78.
- 4- D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Una revisión de los índices de actividad y los criterios de valoración de eficacia para los ensayos clínicos de terapia médica en adultos con colitis ulcerosa. *Gastroenterología*. 2007; 132: 763-786.
- 5- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Hacia una clasificación clínica, molecular y serológica integrada de la enfermedad inflamatoria intestinal: informe de un grupo de trabajo del Congreso Mundial de Gastroenterología de Montreal de 2005. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19 Suplemento A: 5A-36A.
- 6- Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG. Clostridium difficile y enfermedad inflamatoria intestinal. *Enfermedad inflamatoria intestinal* 2008; 14: 1432-42.
- 7- Jen MH, Saxena S, Botella A, et al. Mayor carga de salud asociada con la diarrea por Clostridium difficile en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1322-37.
- 8- Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, Vasiliauskas EA. Resultado de las infecciones por citomegalovirus en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2137-42.



- 9- García Rodríguez LA, González-Pérez A, Johansson S, Wal-lander MA. Factores de riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal en la población general. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 309-15.
- 10- Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, Jewell DP. Predecir el resultado en la colitis ulcerosa grave. *Gut* 1996; 38: 905-10
- 11- Chew CN, Nolan DJ, Jewell DP. Gas del intestino delgado en la colitis ulcerosa grave. *Gut* 1991; 32: 1535-37
- 12- Criscuoli V, Casà A, Orlando A, Pecoraro G, Oliva L, Traina M, Rizzo A, Cottone M. Colitis aguda grave asociada con CMV: un estudio de prevalencia. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 818-20
- 13- Carbonnel F, Lavergne A, Lémann M, Bitoun A, Valleur P, Hautefeuille P, Galian A, Modigliani R, Rambaud JC. Colonoscopia de colitis aguda. Una herramienta segura y confiable para la evaluación de la gravedad. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1550-57.
- 14- Gan SI, Beck PL. Una nueva mirada al megacolon tóxico: una actualización y revisión de la incidencia, etiología, patogénesis y manejo. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2363-71
- 15- Mantzaris GJ, Hatzis A, Kontogiannis P, Triadaphyllou G. Tobramicina y metronidazol intravenosos como complemento de los corticosteroides en la colitis ulcerosa aguda y grave. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 43-46.
- 16- Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, Amberiadis P, Kour-tessas D, Christidou A, Triantafyllou G. Un ensayo controlado aleatorio prospectivo de ciprofloxacina intravenosa como complemento de los corticosteroides en la colitis ulcerosa aguda y grave. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 971-74.
- 17- D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine, EJ, Lemann M, Marteau P, Rutgeerts P, Schölm erich J, Sutherland LR. Una revisión de los índices de actividad y los criterios de valoración de eficacia de los ensayos clínicos de tratamiento médico en adultos con colitis ulcerosa. *Gastroenterología* 2007; 132: 763-86.
- 18- Jakobovits SL, Travis SP. Manejo de la colitis aguda grave. *Hno. Med Bull* 2005; 7576: 131-44
- 19- Grainge MJ, West J, Tarjeta TR. Tromboembolismo venoso durante la enfermedad activa y la remisión de la enfermedad inflamatoria intestinal: un estudio de cohorte. *Lanceta* 2010; 375: 657-63.
- 20- González Huix F, Fernández Bañares F, Esteve Comas M, Abad Lacruz A, Cabré E, Acero D, Higo M, Guillera M, Humbert P, de León R. colitis. *Am J Gastroenterol*, 1993; 88: 227-32.
- 21- Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, Gomollon F, Hjortswang H, Koutroubakis I, Kulnigg S, Oldenburg B, Rampton D, Schroeder O, Stein J, Travis S, Van Assche G. Directrices sobre el diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de hierro y la anemia en las enfermedades inflamatorias del intestino. *Enfermedad inflamatoria intestinal* 2007; 13: 1545-53.
- 22- Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Respuesta a los corticosteroides en la colitis ulcerosa grave: una revisión sistemática de la literatura y una metarregresión. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 103-10.
- 23- Randall J, Singh B, Warren BF, Travis SP, Mortensen NJ, George BD. El retraso en la cirugía para la colitis aguda grave se asocia con un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias. *Hno. J Surg* 2010; 97: 404-09.
- 24- Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, Satsangi J. Predicción del resultado de la colitis ulcerosa grave: desarrollo de una nueva puntuación de riesgo para ayudar a la selección temprana de pacientes para terapia médica o cirugía de segunda línea. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1079-87.
- 25- Hardy TL, Bulmer E. Colitis ulcerosa: un estudio de noventa y cinco casos. *Hno. Med J* 1933; 2: 812-15.
- 26- Pal S, Sahni P, Pande GK, Acharya SK, Chattopadhyay TK. Resultado después de una cirugía de emergencia para colitis ulcerosa grave refractaria en un centro de atención terciaria en la India. *BMC Gastroenterol* 2005; 5: 39.
- 27- Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Maylin V, Lavergne Slove A, Valleur P. Colectomía subtotal para colitis aguda grave: una experiencia de 20 años de un centro de atención terciaria con una política quirúrgica agresiva y temprana. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 379-85.
- 28- Hyman NH, Cataldo P, Osler T. Colectomía subtotal urgente para la enfermedad inflamatoria intestinal grave. *Dis Colon Recto* 2005; 48: 70-73.



3 - Fármacos de segunda línea terapéutica en la enfermedad inflamatoria intestinal

Dr. Maximiliano Alcarraz
Residente Medicina Interna

Dr. Lain Lin
Residente Medicina Interna

Dra. Nadia Reyes
Especialista Medicina Interna
Ex. Prof. Adjunta Clínica Médica

Dr. Gonzalo Silveira
Especialista Medicina Interna
Prof. Adjunto Clínica Médica

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal es un grupo de enfermedades asociadas a una respuesta inflamatoria desmesurada, de curso crónico, que no tienen tendencia a la curación, que afectan principalmente al tracto gastrointestinal. ⁽¹⁾

Según la severidad y el sector del tracto gastrointestinal afectado, el tratamiento médico farmacológico convencional incluye el uso de aminosalicilatos, corticoides, antibióticos e inmunosupresores ⁽²⁾. Un 30% de los pacientes no responden a estos fármacos o desarrollan efectos adversos. Es en estos pacientes donde se plantea el uso de fármacos de segunda línea, dentro de los que se encuentran los agentes biológicos y las pequeñas moléculas de terapia dirigida. Dentro de estos últimos se encuentran los fármacos anti - factor de necrosis tumoral (anti TNF), Anti-integrinas y los Anti-interleuquina (Anti IL 12-23). ⁽²⁾

Los fármacos anti TNF son moléculas de gran tamaño formadas por proteínas producidas por organismos vivos que ejercen su acción mediante el bloqueo del factor de necrosis tumoral ⁽³⁾.

Importancia

El beneficio terapéutico de estos fármacos no incluye únicamente la respuesta clínica, sino también la cicatrización endoscópica, la reducción de hospitalizaciones y la disminución de los requerimientos de cirugía. No solo han demostrado su eficacia en ensayos clínicos, sino también en numerosos estudios de práctica clínica. Han demostrado ser costo - efectivos y seguros ⁽¹⁾.

En Uruguay, algunos medicamentos de alto costo, como los anti TNF, están cubiertos por el Fondo Nacional de Recursos (FNR).

Para la Enfermedad de Crohn (EC) contamos con el Infliximab y Adalimumab y para la Colitis Ulcerosa (CU) los dos anteriormente nombrados y el Golimumab. ^(2,3,4)

Evaluación previa al inicio del tratamiento: El FNR exige evaluación previo al inicio del tratamiento, con distintos periodos de vigencia ^(2,3,4). Tabla 1.

Vigencia 1 mes	Hemograma, VES, PCR Coprocultivo, coproparasitario, Clostridioides difficile toxinas A/B
----------------	---



Vigencia 6 meses	Creatininemia, hepatograma, B12 y ácido fólico, tiempo de protrombina, screening de enfermedad celíaca
Vigencia 1 año	VGC (solo si existen síntomas digestivos altos), VCC con enteroscopia y anatomía patológica Entero resonancia magnética, entero-TC o tránsito de delgado TC o RM de abdomen y pelvis Screening de ITBL: RxTx, PPD con booster. Si < 5mm realizar quantiferon HIV, VDRL VHB, VHC, VHA, HSV, CMV, EB, varicela, Chagas ANA y anti-DNA PAP, mamografía o PSA Valoración psicológica
Vacunas	Antigripal Antineumocócica 13 y 23 valente Anti-hepatitis B, A (si serología negativa)

Tabla 1. Resumen de valoración paraclínica del FNR. Adaptado de Normativa del FNR, actualización 2018.

Infliximab

El Infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico recombinante, ha demostrado ser una opción terapéutica eficaz para el tratamiento de las EI. Aprobado en los Estados Unidos en 1998 y en Europa en 1999, este agente biológico se dirige específicamente contra el TNF- α

Está indicado para el tratamiento de la Enfermedad de Crohn (EC) luminal moderada-severa, especialmente en casos con respuesta inadecuada o mala tolerancia al tratamiento con corticoides e inmunomoduladores. Además, su aplicación se extiende a situaciones donde existen manifestaciones extra-intestinales no controladas con medidas convencionales ⁽⁵⁾

Este agente biológico también se ha demostrado eficaz en el tratamiento de la EC fistulizante en pacientes adultos y pediátricos, así como en la CU ⁽⁶⁾

En un estudio que comparó Infliximab vs terapia convencional, en pacientes con CU moderada-severa, el grupo tratado con Infliximab demostró una mayor tasa de remisión clínica y cicatrización a las 8 semanas en comparación con el tratamiento convencional con 5-ASA ⁽⁷⁾

Se administra de forma intravenosa. Su dosis de inducción es 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 de tratamiento y luego se administra de mantenimiento a misma dosis cada 8 semanas.

Adalimumab

Es una inmunoglobulina recombinante humana de la clase IgG1, representa un hito en la terapia biológica al ser el primer anticuerpo monoclonal anti-TNF α completamente humano ⁽¹⁾

En 2007, Adalimumab recibió la aprobación para su uso en la EC luminal y fistulizante. Posteriormente, en 2012, la aprobación se extendió en Europa para el tratamiento de pacientes con CU de moderada a grave, especialmente en aquellos con respuestas inadecuadas a tratamientos convencionales. ^(8,9)

Los estudios que demostraron superioridad comparados con el tratamiento convencional fueron los CLASSIC I y II para la EC luminal moderada-grave ^(8,9,10) y los estudios ULTRA I y II demostraron su eficacia en los pacientes con CU moderada-severa.

Una ventaja que presenta el Adalimumab es que se puede administrar de forma subcutánea.

La dosis utilizada en la terapia de inducción es 160 mg s/c a la semana 0 y 80 mg s/c a la semana 2 y la dosis de mantenimiento es 40 mg s/c cada 2 semanas.

Golimumab

Golimumab, un anticuerpo monoclonal completamente humano que actúa sobre un epítipo de la molécula de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), ha demostrado ser un avance significativo en el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU). Aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2013, se ha convertido en una opción terapéutica valiosa



para pacientes adultos con CU activa de moderada a grave que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional o que presentan intolerancia o contraindicaciones a estas terapias ⁽¹⁾.

La eficacia de Golimumab ha sido respaldada por el estudio PURSUIT-SC, tanto en la fase de inducción (PURSUIT-SC Induction) como en la fase de mantenimiento (PURSUIT-SC Maintenance). Estos estudios demostraron la capacidad del fármaco para inducir la remisión y mantener la respuesta terapéutica hasta la semana 54 en pacientes con CU moderada a severa. Estos resultados robustos confirman la eficacia sostenida de Golimumab en el tratamiento a largo plazo de la CU ^(11,12)

La inducción con Golimumab se lleva a cabo con una dosis subcutánea de 200 mg en la semana 0, seguida de 100 mg en la semana 2. La dosis de mantenimiento se ajusta según el peso del paciente: si es menor de 80 kg, se administra 50 mg subcutáneos cada 4 semanas; si es igual o mayor a 80 kg, la dosis aumenta a 100 mg subcutáneos cada 4 semanas.

Seguridad de los fármacos anti-TNF

Los ensayos clínicos y estudios observacionales que han evaluado la eficacia de los fármacos anti-TNF han confirmado, en general, su buen perfil de seguridad, aunque incrementan la incidencia de algunos efectos adversos, como las infecciones ⁽¹⁾

En el registro SABER, se observó que el riesgo de infecciones oportunistas fue significativamente superior en los pacientes en tratamiento anti-TNF.

De las complicaciones más frecuentes encontramos fundamentalmente a la tuberculosis (TB), menos frecuentemente a la infección por pneumocystis y la nocardiasis. Más de la mitad de las infecciones oportunistas ocurrieron durante los seis primeros meses de tratamiento ⁽¹³⁾

Es bien conocido el riesgo de reactivación de tuberculosis latente en pacientes en tratamiento anti-TNF, siendo el Infliximab el agente que se asocia con mayor riesgo de TB.

Por este motivo, se recomienda el cribado de infección tuberculosa latente (ITBL) en todos los pacientes con EII, al diagnóstico de su enfermedad, mediante la combinación de una historia clínica evaluando posibles contactos, radiografía de tórax, prueba de la tuberculina (PPD) con booster e IGRA negativos. En caso de detectar ITBL se debe iniciar quimioprofilaxis con isoniazida 300 mg día durante 9 meses y esperar al menos 1 mes desde el inicio de esta para iniciar fármacos biológicos ⁽¹⁴⁾

Se recomienda evaluar el estado inmunológico del virus de la hepatitis B en todos los pacientes en el momento del diagnóstico. Los pacientes con HBsAg positivo que precisen fármacos anti-TNF deben recibir tratamiento antiviral antes y al menos durante 12 meses después de la interrupción del tratamiento ⁽¹⁾

El tratamiento con anti TNF contraindica en general, la administración de vacunas de virus vivos. El riesgo de cáncer, sobre todo de piel, es controvertido ⁽¹⁾

Nuevos tratamientos

Desde hace dos décadas, los fármacos anti-TNF han sido un pilar fundamental en el tratamiento de la EII, marcando un hito significativo en el manejo de esta afección. A pesar de sus logros, una proporción sustancial de pacientes enfrenta desafíos terapéuticos, con un 30-40% que no responden inicialmente (fracaso primario) y otros que experimentan pérdida de eficacia, intolerancia o eventos adversos (fracaso secundario), impulsando así la búsqueda de alternativas con mecanismos de acción distintos al bloqueo del TNF ⁽¹⁾.

La vía inflamatoria subyacente, responsable de perpetuar el proceso inflamatorio en la EII, podría actuar de manera divergente a la inhibición del TNF, fundamentando la necesidad de nuevos fármacos. En la actualidad, tres fármacos han sido aprobados para el tratamiento de la EII, cada uno con un mecanismo de acción único, vía de administración específica y dosis recomendadas. Tabla 2.

Fármaco	Mecanismo de Acción	Vía de Administración	Dosis Recomendadas
Vedolizumab	Bloqueo de la integrina $\alpha 4\beta 7$	Perfusión Intravenosa	Semanas 0, 2, 6, y cada 8 semanas
Ustekinumab	Inhibición de IL12 e IL23	Intravenosa y Subcutánea	Según peso y pauta de mantenimiento



Tofacitinib	Inhibición de JAK 1 y JAK 3	Oral	10 mg dos veces al día para CU, 5 mg dos veces al día para EC
-------------	-----------------------------	------	---

Tabla 2. Resumen de mecanismo de acción, vía y posología de los tratamientos con biológicos y pequeñas moléculas.

Estos fármacos representan una nueva era en el abordaje de la EII, ofreciendo opciones terapéuticas más allá de los anti-TNF. Su diversidad en mecanismos de acción brinda a los profesionales de la salud herramientas personalizadas para enfrentar los desafíos clínicos, ofreciendo nuevas opciones a aquellos pacientes que no responden a las terapias convencionales. El continuo desarrollo y la investigación en este campo prometen abrir nuevos caminos hacia tratamientos más eficaces y adaptados a las necesidades individuales de los pacientes con EII.

Vedolizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado del tipo IgG1, se destaca por su capacidad para bloquear la integrina $\alpha 4\beta 7$ en la superficie de los linfocitos humanos. Esta integrina juega un papel crucial en la inflamación asociada tanto con CU como con la EC. Producido mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO), Vedolizumab ha demostrado su eficacia en estudios clínicos pivotaes como GEMINI I y GEMINI II (15).

Actualmente está indicado para el tratamiento de la CU y la EC activas, de moderada a grave, en pacientes adultos que han mostrado una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a tratamientos convencionales o fármacos anti-TNF. Se administra por perfusión intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y luego cada 8 semanas. Después de las primeras dosis, que requieren una administración más lenta y una vigilancia más cuidadosa, se puede reducir el tiempo de administración a unos 30 minutos. Las dosis son independientes del peso y son iguales tanto para la EC como para la CU ⁽¹⁾.

No requiere una monitorización específica después del inicio. Sin embargo, se sugiere suspender el tratamiento en pacientes con CU si no se observan beneficios terapéuticos en la semana 10. En pacientes con EC que no han respondido, una dosis adicional de 300 mg en la semana 10 podría ser beneficiosa, y se aconseja suspender el tratamiento en EC si no hay evidencia de beneficio en la semana 14 ⁽¹⁾.

Para aquellos que respondan, se debe continuar con tratamientos cada 8 semanas a partir de la semana 14. Los pacientes con disminución de la respuesta pueden aumentar la frecuencia a 300 mg cada 4 semanas ⁽¹⁾.

Vedolizumab ha demostrado un buen perfil de seguridad, destacándose por la ausencia, hasta ahora, de complicaciones neurológicas como la leucoencefalopatía multifocal progresiva, observada previamente con fármacos con mecanismos de acción similares. Los eventos adversos más comunes incluyen nasofaringitis, cefalea, náuseas, artralgias, pirexia, fatiga, infecciones de las vías respiratorias superiores, tos y dolor abdominal. La selectividad de Vedolizumab sobre el tracto digestivo puede explicar la ausencia de complicaciones neurológicas observadas con otros medicamentos similares ⁽¹⁾.

Ustekinumab

Es un anticuerpo monoclonal humano completo del tipo IgG1k, se ha posicionado como una herramienta terapéutica valiosa para la EC. Actuando contra la subunidad P40 de las interleucinas IL12 y IL23, este fármaco inhibe la unión de estas interleucinas a los receptores expresados en los linfocitos T CD4+, células naturales killer (NK) y células presentadoras de antígenos (APC), modulando así la respuesta inmune mediada por IL-12 y IL-23 ⁽¹⁾.

Los estudios pivotaes UNITI han confirmado la eficacia de Ustekinumab en comparación con el placebo. Actualmente, se indica para el tratamiento de pacientes adultos con EC activa, de moderada a grave, que han mostrado una respuesta insuficiente, pérdida de respuesta, intolerancia a la terapia convencional o a anti-TNF, o presentan contraindicaciones a estas terapias ⁽¹⁶⁾.

Ustekinumab se presenta en forma de solución inyectable en viales de 130 mg y jeringas precargadas de 45 y 90 mg. El tratamiento se inicia con una dosis intravenosa única basada en el peso del paciente, aproximadamente 6 mg/kg. La primera dosis subcutánea se administra en la semana 8 después de la dosis intravenosa. Se sugiere evaluar al paciente a las 8 semanas de la primera dosis subcutánea para establecer una pauta de mantenimiento con dosis cada 8 o cada 12 semanas ⁽¹⁾.



Durante todo el tratamiento, se puede modificar la pauta de mantenimiento en pacientes que no respondan adecuadamente o pierdan eficacia a la pauta de 90 mg cada 12 semanas, aumentando la frecuencia de administración a cada 8 semanas ⁽¹⁾.

Está contraindicado en casos de tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas. La administración de vacunas de microorganismos vivos también se encuentra contraindicada durante este tratamiento ⁽¹⁾.

Los efectos adversos más comúnmente reportados incluyen nasofaringitis (20%), infecciones respiratorias altas y cefalea. Excepcionalmente, se han descrito reacciones paradójicas similares a las observadas con tratamientos anti-TNF, como sarcoidosis, dermatitis atópica, artritis psoriásica, psoriasis pustular y enfermedad desmielinizante ⁽¹⁾.

Tofacitinib

Es un inhibidor selectivo de las quinasas Janus (JAK), aún no se encuentra disponible en Uruguay para esta indicación, pero su potencial terapéutico ha captado la atención en el tratamiento de las EI. Este fármaco inhibe predominantemente las vías JAK 1 y JAK 3, y en menor medida, la tirosinquinasa 2, lo que afecta las vías de señalización activadas por interleuquinas clave como IL 2, 4, 6, 7, 9, 15 y 21 (1).

Una de las notables ventajas del Tofacitinib radica en su administración oral, ofreciendo una opción cómoda para los pacientes. Su rápido inicio de acción, con un pico de concentración a los 30 minutos, y una vida media de 3 horas, contribuyen a su eficacia y versatilidad. Además, la eliminación renal del 30% y la eliminación hepática del 70% se añaden a su perfil farmacocinético ⁽¹⁾.

El estudio OCTAVE, un referente clave en la evaluación de Tofacitinib, demostró su eficacia superior en comparación con el placebo en el tratamiento de la CU, con mayor tasa de remisión clínica y endoscópica a la semana 52. La aprobación en 2019 para el uso en CU refuerza su posición como una opción valiosa en el manejo de esta enfermedad ⁽¹⁶⁾.

Es crucial tener en cuenta los posibles efectos adversos asociados con Tofacitinib. Aumenta el riesgo tromboembólico y la incidencia de herpes zoster. Además, puede ocasionar leucopenia y elevación de CPK. La elevación del colesterol, especialmente a expensas de LDL y HDL, destaca la importancia de un uso cauteloso en pacientes con factores de riesgo cardiovascular y antecedente de neoplasia ⁽¹⁾.

En síntesis, según las distintas series, hasta un 30% de pacientes no responderá al tratamiento inmunosupresor convencional sintético, es en este grupo donde adquiere especial interés el conocimiento de diferentes líneas terapéuticas mediante fármacos biológicos o pequeñas moléculas de terapia dirigida, algunas de ellas financiadas por el FNR. Conocer su mecanismo de acción y perfil de seguridad permite realizar un abordaje sistematizado que permita disminuir el riesgo de eventos adversos, particularmente infecciosos.

Bibliografía

- 1- Hinojosa del Val, JE, & Nos Mateu, P. Manual práctico. Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria intestinal (7 a edición). 2021. Ed. Ergón.
- 2- Fondo Nacional De Recursos. Tratamiento de la enfermedad de Crohn con adalimumab e infliximab. www.fnr.gub.uy
- 3- Beltrán, B., Sáez-González, E., Mateos, B., & Moret, I. (2020). Enfermedad inflamatoria del tracto intestinal. Colitis ulcerosa. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(11), 591–602. doi: 10.1016/j.med.2020.06.010
- 4- Fondo Nacional De Recursos. Tratamiento de la colitis ulcerosa con adalimumab, golimumab e infliximab. Normativa de Cobertura. (n.d.). www.fnr.gub.uy
- 5- Hanauer SB, BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
- 6- Sands, B. E., Anderson, F. H., Bernstein, C. N., Chey, W. Y., Feagan, B. G, Fedorak, R. N, van Deventer, S. J. Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2004;350(9), 876–85.
- 7- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-76.



- 8- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33
- 9- Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomized controlled trial *Gut* 2011;60:780-787.
- 10- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232-9.
- 11- Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Marano, C., Zhang, H., Strauss, R., Johans, J, Rutgeerts, P. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2014;146(1):85-95.
- 12- Gibson, P. R., Feagan, B. G., Sandborn, W. J., Marano, C., Strauss, R., Johans, J. Reinisch, W. Maintenance of Efficacy and Continuing Safety of Golimumab for Active Ulcerative Colitis: PURSUIT-SC Maintenance Study Extension Through 1 Year. *Clinical and Translational Gastroenterology* 2016;7(4):e168-e168.
- 13- Baddley, J. W., Winthrop, K. L., Chen, L., Liu, L., Grijalva, C. G., Delzell, E., Curtis, J. R. Non-viral opportunistic infections in new users of tumour necrosis factor inhibitor therapy: results of the SAfety Assessment of Biologic ThERapy (SABER) Study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013;73(11):1942-48.
- 14- Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis en situaciones especiales. 2017. Montevideo, Uruguay.
- 15- Gisbert, J. P., & Domènech, E. (2015). Vedolizumab in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterología y Hepatología* 2015;38(5):338-48.
- 16- Panés, J., & Gisbert, J. P. Efficacy of tofacitinib treatment in ulcerative colitis. In *Gastroenterología y Hepatología* 2019;42(6):403-12.



4 - Manifestaciones extra-intestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal

Dra. Lucía Chirico
Residente Medicina Interna

Dra. Carolina Ibañez
Residente Medicina Interna

Dra. Mariana Patrone
Residente Medicina Interna

Dra. Virginia Píriz
Residente Medicina Interna

Dra. Adriana Carlomagno
Especialista Medicina Interna
Prof. Adjunta Clínica Médica

Dr. Gonzalo Silveira
Especialista Medicina Interna
Prof. Adjunto Clínica Médica

Introducción

Las manifestaciones extra-intestinales (MEI) de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) son frecuentes, pudiendo presentar diferentes grados de severidad, condicionando un aumento en la morbimortalidad. Pueden presentarse a su vez de forma independiente de las manifestaciones intestinales tanto en su relación temporal como con el nivel de actividad. En ocasiones condiciona un tratamiento dirigido con independencia de la situación intestinal ^(1,2).

Las MEI varían en severidad y pueden ser más debilitantes que la EII subyacente, incluso pueden preceder al comienzo de esta ^(3,4). Afectan significativamente la calidad de vida de los pacientes con EII, en ocasiones más que la propia enfermedad ⁽¹⁾.

Mientras que algunas MEI son paralelas a la actividad de la enfermedad (p. ej., eritema nodoso, epiescleritis y síndrome de Sweet), el curso de otras (p. ej., pioderma gangrenoso, uveítis) es independiente de la inflamación intestinal ^(3,4).

Los datos sugieren que del 6 - 40 % de los pacientes tienen una o más MEI ^(3,4).

Las MEI deben diferenciarse de las complicaciones extra-intestinales de la EII ⁽⁵⁾. Las complicaciones extra-intestinales son secuelas directas o indirectas de la inflamación intestinal.

Las MEI pueden definirse como "una patología inflamatoria en un paciente con EII que se localiza fuera del intestino y cuya patogenia depende de la extensión/translocación de las respuestas inmunitarias del intestino, o es un evento inflamatorio independiente perpetuado por la EII o que comparte una predisposición ambiental o genética común con la EII" ⁽⁶⁾.

Las MEI afectan con mayor frecuencia al sistema musculoesquelético (p. ej., artritis axial y periférica, entesitis), piel (p. ej., pioderma gangrenoso, eritema nodoso, síndrome de Sweet y estomatitis aftosa), tracto hepatobiliar (colangitis esclerosante primaria) y ojos (epiescleritis, uveítis anterior e iritis). Figura 1.

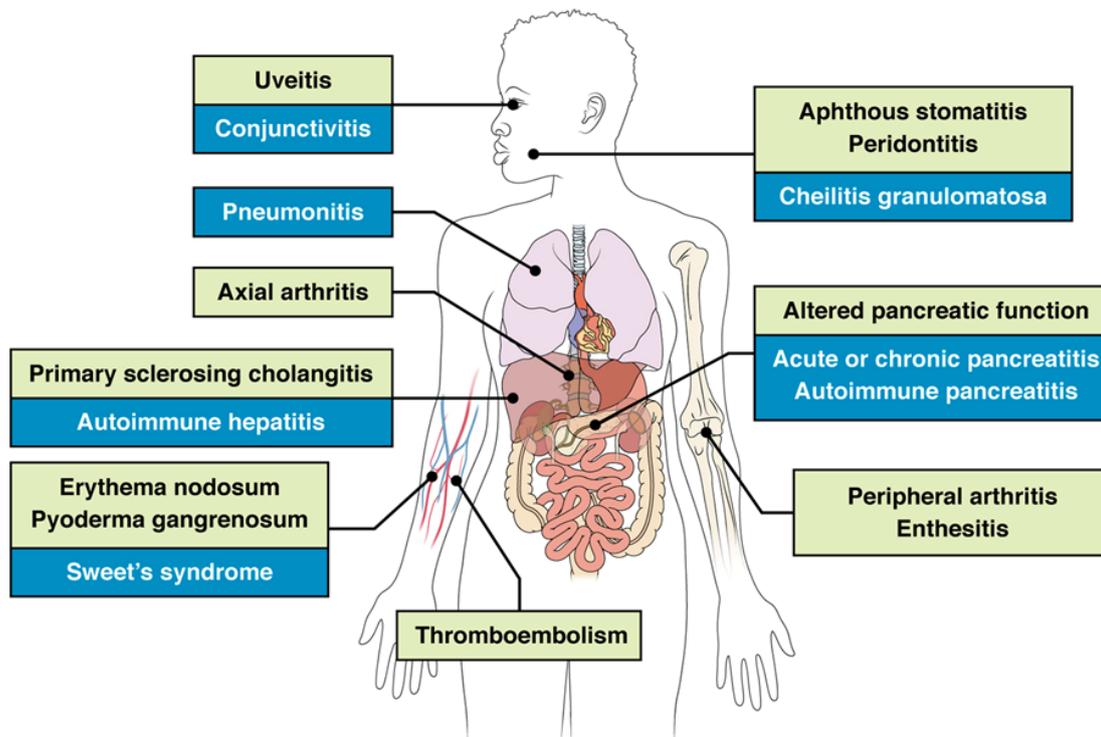


Figura 1. Manifestaciones extra-intestinales en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Tomado de: Rogler G et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management⁽¹⁾.

Manifestaciones musculoesqueléticas

Los MEI musculoesqueléticos representan los MEI más comunes en la EII y afectan hasta al 46% de los pacientes. La prevalencia de artritis puede disminuir con la edad; la prevalencia de MEI musculoesqueléticos en el grupo de edad de 20 - 30 años es de casi 25%, mientras que en el grupo de edad > 50 años es del 2%⁽⁷⁾.

Las MEI musculoesqueléticas de la EII se clasifican dentro de la familia de afecciones de la espondiloartritis (SpA): además de la artritis relacionada con la EII, incluye la artritis psoriásica (PsA), AS (espondiloartritis axial o axSpA), artritis relacionada con entesitis (ERA; un tipo de artritis idiopática juvenil), artritis reactiva (síndrome de Reiter)⁽¹⁾.

La artritis por EII puede afectar tanto al esqueleto periférico como al axial. Además del dolor relacionado con la inflamación de la sinovial y la entesis, el dolor entre los pacientes con SpA también puede derivar de otras afecciones, como la fibromialgia y la osteoporosis con fracturas relacionadas⁽¹⁾.

En cuanto al tratamiento, dependerá del tipo de expresión clínica de cada paciente. El manejo de la inflamación intestinal es un objetivo terapéutico importante ya que puede inducir la remisión o reducción de la actividad de las manifestaciones musculoesqueléticas. Sin embargo, en algunos pacientes la enfermedad articular persiste a pesar de la mejoría de la inflamación intestinal.

El tratamiento considerará la reducción del dolor y mejoría de la función, teniendo en cuenta efectos adversos de los fármacos. Los fármacos más utilizados en estos pacientes son: antiinflamatorios no esteroideos (AINE), siempre a corto plazo porque pueden desarrollar ulceraciones y brotes de EII; corticosteroides pueden ser útiles para la artritis periférica, pero a menudo son ineficaces para controlar el dolor axial y la entesitis; sulfasalacina ha demostrado eficacia para mejorar la artritis periférica en pacientes con SpA, pero no la artritis axial/dolor lumbar; metotrexato se ha utilizado como un tratamiento eficaz en la EC con artritis periférica; si no responden se puede utilizar anti - TNF⁽¹⁾.

Manifestaciones Oculares

Las manifestaciones oculares de la EII son poco frecuentes, y ocurren entre el 1.9 y 11.8% de los casos (8,9,10). Asocian alta morbilidad e incluso pueden ocasionar ceguera⁽¹¹⁾.

Las más frecuentes son la epiescleritis, escleritis y la uveítis, entre otras. Pueden coexistir con otras manifestaciones extra-intestinales, especialmente eritema nodoso y artritis. Pueden preceder al diagnóstico de EII.

La epiescleritis tiende a correlacionarse con la actividad en el intestino y otros sitios extra-intestinales, la uveítis puede ser independiente de los síntomas intestinales y extra-intestinales, pudiendo incluso, preceder la aparición de síntomas digestivos ⁽¹²⁾.

La exploración oftalmológica debe realizarse en todos los pacientes para detectar oportunamente estas manifestaciones. Figura 2.

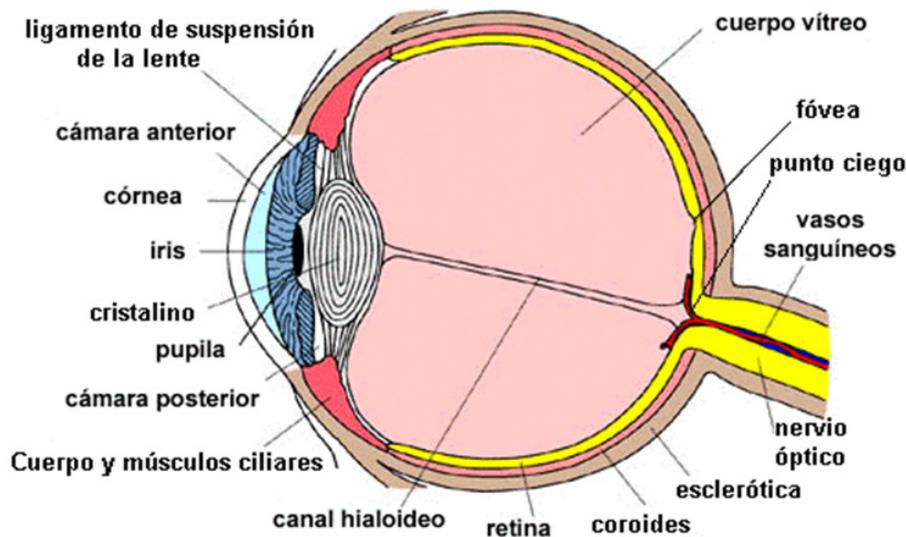


Figura 2. Anatomía del Ojo

a) Epiescleritis

Es la inflamación de la epiesclerótica, la capa directamente debajo de la conjuntiva.

Es la manifestación ocular más frecuente de la EII, ocurre en el 2 - 5 % de los pacientes. Característicamente tiene un curso paralelo a la actividad intestinal y generalmente se resuelve con el tratamiento de este episodio. Se asocia más a la Enfermedad de Crohn ⁽¹³⁾.

Se debe sospechar en pacientes con EII que presentan enrojecimiento agudo de uno o ambos ojos e irritación, prurito o ardor. Pueden presentar dolor o sensibilidad a la palpación. No presentan pérdida de la visión ni fotofobia ⁽¹³⁾.

El tratamiento va a depender de la gravedad de los síntomas. La aplicación de compresas frías y colirios de corticoides puede ser suficiente (además del tratamiento de la EII de base). En algunos casos pueden ser necesarios los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), aunque deben utilizarse con cautela, ya que pueden agravar la enfermedad intestinal ⁽¹³⁾.

b) Escleritis

A diferencia de la epiescleritis, los vasos comprometidos son más profundos. Es un trastorno ocular grave que puede afectar la agudeza visual. Se presenta en un 2 - 9% de los pacientes con EII. Se presenta en general años después del inicio de la EII, coincidiendo con períodos de empuje de esta ⁽¹³⁾. Por lo general, no es paralela a la actividad de la enfermedad de la EII y puede preceder o seguir al diagnóstico de la EII ⁽¹⁴⁾.

Suele ser recurrente y puede involucrar al polo anterior o posterior. Suele asociarse a un dolor intenso, constante, que empeora por la noche o en las primeras horas de la mañana, se irradia a la cara y la región periorbitaria.

Los músculos extraoculares se insertan en la esclerótica, lo que explica por qué los movimientos oculares exacerbaban el dolor asociado con la inflamación de la esclerótica. El dolor generalmente limita



la actividad y, a menudo, impide dormir. Puede presentar, además, cefalea, lagrimeo, enrojecimiento ocular y fotofobia ⁽¹⁴⁾.

Debe tratarse de forma rápida y agresiva con corticoides sistémicos, AINES, o inmunosupresores, con la finalidad de evitar pérdida de visión. No siempre se resuelve con el tratamiento de la enfermedad gastrointestinal ⁽¹³⁾.

c) Uveítis

Es menos común, pero tiene consecuencias potencialmente más graves. Ocurre en 0.5 - 3 % de los pacientes con EII. Es cuatro veces más común en mujeres que en hombres ⁽¹⁵⁾.

Puede aparecer en cualquier etapa de la evolución de la EII, e incluso aparecer antes del diagnóstico de esta. La complicación más importante a largo plazo es la formación de adherencias intraoculares, que pueden ocasionar el desarrollo de glaucoma secundario o cataratas ⁽¹³⁾.

La uveítis se caracteriza por la inflamación de la parte vascular y pigmentada del ojo, en su porción anterior (cámara anterior), intermedia (vítreo), posterior (retina o coroides) o en forma de panuveítis, involucrando cámara anterior, vítreo y retina o coroides ⁽¹³⁾.

En la mayoría de los casos, la uveítis asociada a EII se acompaña de manifestaciones cutáneas y articulares. Los pacientes con uveítis anterior presentan dolor ocular, visión borrosa y fotofobia, el inicio de los síntomas es insidioso, bilateral, recurrente y crónico ⁽¹⁵⁾.

El diagnóstico definitivo se establece mediante examen con lámpara de hendidura y mediante la observación de signos tales como la presencia de precipitados queráticos, células inflamatorias y la dispersión de pigmento o fibrina ⁽¹³⁾.

Tratamiento: Se requiere un diagnóstico rápido y terapia con glucocorticoides tópicos o sistémicos. Un episodio agudo puede ir seguido de atrofia del iris, depósitos en el cristalino y sinequias. Puede ocurrir glaucoma secundario y, en raras ocasiones, ceguera si se retrasa el tratamiento ⁽¹⁵⁾.

Uveítis anterior aguda (UAA): Buen pronóstico, suele tener respuesta rápida al tratamiento. El control del dolor se basa en colirios con ciclopéjicos y midriáticos (atropina o fenilefrina) de 3 a 6 veces al día. Se mantendrán hasta el control del proceso inflamatorio.

Para el control de la inflamación se usan corticoides tópicos en colirios (betametasona, dexametasona o prednisolona) que en general alcanzan adecuadamente al sitio donde se encuentra el proceso inflamatorio. Una vez que se controla el proceso inflamatorio (en una o dos semanas), el corticoide se retira gradualmente a lo largo de 4- 6 semanas.

Glucocorticoides sistémicos: La dosis utilizada va a depender de la gravedad de la enfermedad y el fármaco más usado es la prednisona. La dependencia de más de 7,5-10 mg/día de prednisona, la pobre respuesta al tratamiento y la recidiva de la inflamación o la gravedad del caso implican el inicio de tratamiento inmunosupresor.

Inmunosupresores: Esenciales como ahorradores de corticoides en la fase crónica de la uveítis. La más usados son: Metotrexato, ciclosporina y azatioprina.

Metotrexato: Es de elección en el tratamiento refractario que no se controla con corticoides orales. Se comienza con 7,5 mg a la semana subiendo la dosis en función de la respuesta terapéutica, hasta llegar a las 25mg semanales ⁽¹⁸⁾.

Ciclosporina (CyA): Es el fármaco inmunosupresor sobre el que existe más información en cuanto al tratamiento de la uveítis. Tiene una acción rápida, disminuye las exacerbaciones. Tiene una eficacia comparable a los corticoides sistémicos, ahorra corticoides y su efecto es dosis dependiente. La dosis inicial es de 5 mg/kg/día fraccionado en 2 dosis, una vez que se alcanza respuesta terapéutica se puede descender su dosis gradualmente. Siempre se debe evaluar de forma individual la mínima dosis que mantenga el control de la enfermedad.

Azatioprina (AZA): También se ha usado como primera elección. Se indica cuando hay dependencia o refractariedad al tratamiento con corticoides.

Se recomienda en pacientes que no han podido reducir con éxito los esteroides por debajo del equivalente a 10mg de prednisona por día durante 3 meses (12 semanas) del inicio de tratamiento. Pacientes que presentaron recaída en menos de 3 meses luego de suspender el glucocorticoide y pacientes que no han respondido al tratamiento con GCC orales ⁽¹⁸⁾.



Fármacos anti-Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF): Se emplean cuando fracasa el tratamiento ya mencionado.

Infliximab: Es un anticuerpo quimérico que administra de forma intravenosa 5-10 mg/kg cada 6 - 8 semanas. Tiene gran rapidez de acción. Entre los efectos adversos descritos están reactivación de tuberculosis, reacción de hipersensibilidad aguda a la infusión, infecciones tracto respiratorio, infecciones urinarias, celulitis y sepsis. De todos modos, estudios recientes coinciden en la mejoría sostenida de los signos inflamatorios, la mejoría de la agudeza visual, poca frecuencia de eventos adversos y la disminución del uso de corticoides ⁽¹⁹⁾.

Adalimumab: Es un anticuerpo monoclonal anti-TNF humanizado que se administra de forma subcutánea cada 15 días. Su efectividad en el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares refractarios a tratamiento convencional ha sido ampliamente demostrada. Se considera también una opción válida cuando se ha iniciado tratamiento biológico con Infliximab para tratar de forma rápida en caso de uveítis grave ^(18,19).

Además de las complicaciones propias de la enfermedad, pueden presentar afectación de la visión por el uso de corticoides sistémicos e inmunosupresores como cataratas, hipertensión ocular, glaucoma e infecciones oculares severas ^(16,17).

Durante el seguimiento interdisciplinario de pacientes con EII, es importante tener presentes los síntomas y signos de alarma que determinen la necesidad de evaluación urgente por parte de oftalmología, tales como: reducción de la agudeza visual, sensación de cuerpo extraño grave que impide al paciente mantener el ojo abierto, pupila fija, opacidad de la córnea, rubor ciliar (un patrón de inyección en el que el enrojecimiento es más pronunciado en un anillo en el limbo).

Manifestaciones cutáneas

La afectación cutánea en EII es frecuente (10% aproximadamente). Se han descrito numerosos hallazgos dermatológicos asociados, entre los que destacan, por su frecuencia, el eritema nodoso y el pioderma gangrenoso. ⁽²⁰⁾

Existen procesos cutáneos específicos de la EII que es importante reconocer, ya que pueden preceder a la aparición de esta e incluso ser la única manifestación clínica. Por lo tanto, en todos los pacientes diagnosticados de EII se debe realizar un correcto examen de piel y mucosas. En su mayoría no tienen correlación con la actividad de la enfermedad.

Se describen a continuación las manifestaciones cutáneas más frecuentes:

a) Pioderma gangrenoso

Se trata de una dermatosis neutrofílica que se presenta como un trastorno inflamatorio crónico y ulcerativo de la piel. Predomina entre 25-55 años, más frecuente en mujeres.

Se asocia a múltiples enfermedades sistémicas aparte de la EII, como la AR, la gammapatía IgA o enfermedades malignas. Su presencia debe elevar la sospecha diagnóstica, dado que se pueden presentar hasta en un 70% de estas. Se asocia más frecuentemente al diagnóstico de CU. ⁽²¹⁾

Existen dos patrones de evolución clínica con distinto impacto pronóstico: aguda y agresiva o crónica e indolente. ⁽²¹⁾

Las manifestaciones clínicas del PG son variables y se pueden dividir en cuatro subtipos principales: PG ulceroso (clásico) (la variante más común), PG ampolloso (atípico), PG pustular y PG vegetativo. ⁽²²⁾

PG ulceroso (variante clásica): representa la gran mayoría de los casos de PG. Comienza como una pápula, pústula o vesícula dolorosa e inflamatoria que se desarrolla en una piel de apariencia normal o en un sitio de trauma. Las extremidades inferiores y el tronco son los sitios más comunes de afectación.

PG ampolloso (atípico): es una variante superficial menos común de PG que se observa con mayor frecuencia en enfermedades hematológicas. Los miembros superiores y la cara son los sitios más comúnmente afectados.

PG pustuloso: generalmente ocurre en pacientes con EII y tiende a surgir durante períodos de exacerbaciones agudas de la enfermedad intestinal. Presentan un rápido desarrollo de pústulas dolorosas rodeadas de eritema. La fiebre y las artralgias concomitantes son comunes. La pioestomatitis



vegetante, que se presenta con múltiples pústulas pequeñas y erosiones en la mucosa oral, puede ser una variante del PG pustular.

PG vegetativo: es una forma de PG superficial, solitaria y típicamente localizada que se presenta como un nódulo, placa o úlcera indolente. No presenta bordes socavados ni base purulenta. Compromete con mayor frecuencia el cuero cabelludo, el cuello y el tronco. ⁽²⁰⁾

En cuanto al diagnóstico, es clínico y anatomopatológico. El estudio histopatológico es inespecífico. Se observa edema y un denso infiltrado neutrofílico en muestras de bordes activos y necrosis con células mononucleadas acompañantes en las biopsias de zonas centrales. Es imprescindible excluir otras entidades causantes de úlceras y llevar a cabo una correcta correlación clínico-histológica debido a la carencia de hallazgos específicos. ⁽²³⁾

El tratamiento será guiado en base a la severidad de las lesiones y una vez excluida la presencia de infección. ⁽²¹⁾

En los casos asociados a otras enfermedades sistémicas, el tratamiento de estas puede mejorar las lesiones del PG. ⁽²¹⁾

Para manifestaciones leves y poco extensas se opta por terapia local con curaciones y prevención de traumatismos. Se utilizan corticoides tópicos y tacrolimus en ungüento.

Para casos más severos se utilizan glucocorticoides sistémicos e inmunosupresores.

b) Eritema nodoso

El eritema nodoso (EN) es la variante clínico-patológica más frecuente de la paniculitis aguda. Es una respuesta de hipersensibilidad celular retardada desencadenada por una amplia variedad de estímulos antigénicos, como infecciones, fármacos, enfermedades sistémicas, embarazo y otras (Tabla 1). Si bien en muchos casos es idiopático, puede tratarse de la primera manifestación de una enfermedad sistémica, y por lo tanto un diagnóstico correcto permite un tratamiento etiológico específico. Se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino entre la segunda y cuarta década de la vida. ^(24,26)

Infecciones	Enfermedades inflamatorias
Estreptococos beta hemolíticos	Sarcoidosis
Tuberculosis	Enfermedad inflamatoria intestinal
Enterobacterias: Yersinia, Salmonella, Campylobacter.	Enfermedad de Behcet
Otros: toxoplasmosis, sífilis, CMV, VEB, VHB, VIH	Enfermedades autoinmunes sistémicas
Neoplasias	Fármacos
Hematológicas: linfomas	Anticonceptivos orales
Sólidas: carcinomas	Penicilinas
	Analgésicos

Tabla 1. Causas de eritema nodoso. Abreviaturas- CMV: citomegalovirus; VEB: virus de Epstein-Barr; VHB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. Adaptado de Ríos Blanco JJ, et al. ⁽²⁹⁾

En cuanto al diagnóstico del eritema nodoso, presenta un aspecto muy característico. Se trata de nódulos eritematosos de tamaño variable entre 1 y 5 cm, que aparecen de forma súbita, dolorosos y calientes, con una distribución simétrica y bilateral en piel de miembros y tronco; al inicio de color rojo y sobre-elevados, en la evolución se tornan purpúricos y se aplanan, y en las fases más avanzadas adquieren una coloración amarillenta-violácea similar a un hematoma que es muy característica de esta entidad y facilita su diagnóstico. No evolucionan a la ulceración y curan sin dejar cicatriz. ⁽²⁷⁾

Previo a la aparición de las lesiones el paciente puede presentar algunos síntomas inespecíficos como fiebre, malestar general, astenia, pérdida de peso, tos y artralgias.

A pesar de la clínica característica y el diagnóstico sencillo, algunos expertos recomiendan realizar siempre biopsia de la lesión, ya que ésta permite confirmar el diagnóstico mediante la exclusión de otros diferenciales como son la vasculitis nodular, la panarteritis nodosa cutánea, el eritema indurado de Bazin o el linfoma subcutáneo. Por otra parte, en regiones donde la tuberculosis es endémica, la biopsia puede permitir la detección del microorganismo mediante el cultivo de la muestra. Para otros autores, la biopsia sólo debería realizarse en los casos de clínica dudosa (ulceración, localización atípica o curso prolongado). Si se decide realizar, se debe intentar obtener una muestra lo suficientemente



profunda, y es preferible hacerla en la fase aguda, donde las características histopatológicas son más evidentes y, por tanto, el diagnóstico resulta más sencillo. ⁽²⁸⁾

Conclusiones

A modo de conclusión, destacamos que los pacientes con EI pueden presentar compromiso extra-intestinal. Se debe tener un alto índice de sospecha, dado que muchas veces las manifestaciones extraintestinales no tienen relación con la actividad intestinal, para hacer un diagnóstico y tratamiento oportuno, disminuyendo complicaciones y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

La presencia de estas manifestaciones jerarquiza la importancia del manejo interdisciplinario de pacientes portadores de esta patología. Particularmente en el control de la inmunosupresión como parte del tratamiento, con el objetivo de minimizar el riesgo de eventos adversos derivados de su uso, particularmente de los GCC.

Bibliografía

- 1- Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118-32.
- 2- Garber A, Regueiro M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(7):31.
- 3- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1116-22.
- 4- Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. Autoimmune Disorders and Extraintestinal Manifestations in First-degree Familial and Sporadic Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(3):207-14.
- 5- Orchard T. Extraintestinal complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003;5(6):512-7.
- 6- Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig L, et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohns Colitis*. 2019;13(5):541-54.
- 7- Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, Weel AEAM. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(5):631-42.
- 8- Calvo P, Pablo L. Managing IBD outside the gut: ocular manifestations. *Dig Dis*. 2013;31(2):229-32.
- 9- Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med*. 2010;42(2):97-114.
- 10- Shorter RG. Idiopathic Inflammatory Bowel Disease (IBD): A Review of Immunological Mechanisms [Internet]. *Inflammatory Bowel Diseases*. 1982;68-79. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-94-009-7514-9_6
- 11- Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(2):135-9.
- 12- Benítez del Castillo JM, Díaz-Valle D, Pato E, López Abad C, Alejandro N. Enfermedades articulares y uveítis. *An Sist Sanit Navar*. 2008; 31:83-95.
- 13- Rendón-Tarin BI, Calzada-Pérez MA, Rodríguez-Wong U. Manifestaciones oculares de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista del Hospital Juárez de México*. 2014;81(4):235-8.
- 14- Petrelli EA, McKinley M, Troncale FJ. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Ann Ophthalmol*. 1982;14(4):356-60.
- 15- Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(1):61-4.
- 16- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982-92.
- 17- Blomquist PH. Ocular complications of systemic medications. *Am J Med Sci*. 2011;342(1):62-9.



- 18- Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A, et al. Azathiopine or methotrexate in the treatment of patients with steroid-dependent or steroid resistant ulcerative colitis: Results of an open-label study on efficacy and tolerability in inducing and maintaining. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1751-9.
- 19- Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, Nussenblatt RB, Stiehm ER, Tessler H, Van Gelder RN, Whitcup SM, Yocum D: Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130:492-513
- 20- Yuksel, O. Basar, H. Ataseven, I. Ertugrul, M. Arhan, M. Ibis, et al. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:546-50
- 21- E. Ruocco, S. Sangiuliano, A.G. Gravina, A. Miranda, G. Nicoletti. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1008-17
- 22- L.B. Trost, J.K. McDonnell. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J.* 2005;81:580-85
- 23- S. Larsen, K. Bendtzen, O.H. Nielsen. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med* 2010;42:97-114
- 24- Requena L, Sánchez E. Erythema Nodosum. *Sem Cutan Med Surg* 2007; 26: 114-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sder.2007.02.009>
- 25- Requena L, Sánchez E. Erythema Nodosum. *Dermatol Clin* 2008; 26: 425-38.
- 26- Mana J, Marcoval J. Erythema nodosum. *Clin Dermatol* 2007; 25: 288-94.
- 27- M.A. González-Gay, C. García-Porrúa, R.M. Pujol, C. Salvarani. Erythema nodosum: a clinical approach. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:365-68
- 28- L. Requena, E.S. Yus. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol.*2001;45:163-83
- 29- Ríos Blanco JJ, Sendagorta Cudós E, González-Beato Merino MJ. Eritema nudoso. *Med Clin (Barc).* 2009;132(2):75-9.

Inmunoterapia, ¿a qué se enfrenta el internista?

Unidad Académica Médica "3". Prof. Directora Dra. Verónica Torres.
Hospital Maciel, Facultad de Medicina, Universidad de la República.
Montevideo – Uruguay.

Coordinadora:
Prof. Adjunta Dra. Carolina Díaz

Temario:

- 1- Inmunoterapia: una nueva era para el médico clínico
- 2- Generalidades del tratamiento de inmunoterapia en cáncer
- 3- Complicaciones y efectos adversos de los inhibidores de puntos de control inmunitario
- 4- Efectos adversos cutáneos de la inmunoterapia
- 5- Efectos adversos respiratorios de la inmunoterapia
- 6- Neurotoxicidad por inhibidores de los puntos de control inmunitario
- 7- Efectos reumatológicos secundarios al uso de inhibidores de check-point



1- Inmunoterapia: una nueva era para el médico clínico

Dra. Carolina Diaz Cuña
Especialista Medicina Interna
Prof. Adjunta Clínica Médica

Dra. Verónica Torres
Especialista Medicina Interna
Especialista Neumología
Prof. Directora Clínica Médica

El cáncer representa un importante problema de salud pública dado su alta mortalidad tanto a nivel mundial como nacional. Según datos de la OMS en estos últimos años se está evidenciando que en los países desarrollados ocupa la primera causa de mortalidad, sustituyendo a las causas cardiovasculares. En el Uruguay se observa la misma tendencia que a nivel mundial según los registros del MSP.⁽¹⁾

En estos últimos años ha aumentado de forma exponencial el conocimiento sobre la biología molecular de la patología neoplásica, así como, los mecanismos de evasión inmunitaria que llevan al crecimiento, la invasión y la metástasis por parte del tumor. El sistema inmune juega un rol clave en la defensa antitumoral. Es por esto, que se han generado terapias que actúan modulando la respuesta inmune (inmunoterapia). El objetivo de la inmunoterapia es potenciar una respuesta inmune eficaz frente a células malignas, la cual normalmente se encuentra inhibida por el propio tumor. Dichas terapéuticas han revolucionado la supervivencia de pacientes con carcinoma broncopulmonar metastásico, melanoma, carcinoma colorectal, neoplasma renal, entre otros.

¿Qué tipos de inmunoterapia conocemos?

Existen distintos tipos de inmunoterapia, a saber: Inhibidores de check-points (ICI) o de puntos de control inmunitarios (IPI); Terapia de transferencia de células T: LIT/CAR-T, Terapia con virus oncolíticos, anticuerpos monoclonales, terapia con citocinas y vacunas.

En esta publicación nos centraremos en los IPI.

¿Qué son los IPI?

Son anticuerpos monoclonales que se dirigen a los puntos de control inmunitarios y llevan a potenciar la inmunidad antitumoral, revirtiendo los mecanismos de evasión inmune por parte del tumor y promoviendo la muerte de las células tumorales. Dichos anticuerpos incluyen los que se dirigen al antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4)-CD28 y molécula de muerte celular programada 1 (PD-1)-y su ligando (PD-L1).

¿Cómo actúan estos fármacos?

Para que un linfocito se active en condiciones fisiológicas son necesarias básicamente dos condiciones: 1) Presentación de antígeno por parte de MHC II (complejo mayor de histocompatibilidad tipo II al TCR (receptor del Linfocito T). 2) Moléculas coestimuladoras (B7-CD28).⁽²⁾

Existen dos receptores inhibitorios de la subfamilia del CD28:

- a) CTLA-4: se expresan en la superficie de las células presentadoras de antígenos (APC) durante la fase temprana de la respuesta inmunitaria, lo que perjudica la activación de las células T.
- b) PD1/ PDL1: que reconoce y se une a los ligandos endógenos PD-L1 y PD-L2. Este receptor se expresa en las células T y las células B, pero también en las células involucradas en la inmunidad innata, como las células asesinas naturales y células mieloides.



En condiciones fisiológicas, la activación de cualquiera de estos dos receptores tiene un efecto inhibitorio sobre la respuesta de las células T (el linfocito se vuelve anérgico o hay una supresión del mismo), por lo que (en ausencia de una neoplasia maligna), induce tolerancia inmunitaria (si se está presentando un autoantígeno). Los tumores pueden potenciar este mecanismo dado que sería un mecanismo de evasión tumoral, a su vez ambos puntos de control inmunológico también pueden ser secuestrados por células cancerosas para desarrollar un microambiente que sea tolerante al crecimiento tumoral.⁽²⁾

El conocimiento de la biología molecular de la patología neoplásica permitió desarrollar fármacos que lo que hacen, es bloquear estos receptores inhibitorios para potenciar las respuestas antitumorales por parte de las células T.

¿Cambio la sobrevida de los pacientes en esta nueva era de la inmunoterapia?

La introducción de Ipilimumab (anti-CTLA-4) en la práctica clínica transformó el pronóstico de los pacientes con melanoma en estadio avanzado, al permitir que un subgrupo de pacientes con esta enfermedad, previamente terminal, logre remisiones a largo plazo.⁽³⁾

Posteriormente surge evidencia en pacientes con melanoma a favor de la efectividad de los anti-PD1, que muestra que el nivolumab solo o combinado con ipilimumab resultó en una supervivencia libre de progresión significativamente más larga que ipilimumab solo. Mostrando también la efectividad de estos fármacos en combinación.⁽⁴⁾

Es así como se introducen estos fármacos en la práctica clínica, dado que han demostrado

un aumento de la sobrevida de los pacientes con enfermedad avanzada, teniendo esto un cambio de paradigma en cáncer. (Tabla 1)⁽⁵⁾

Tipo de IPI	Aprobación EMA
Anti-CTLA4 Ipilimumab Tremelimumab	Julio 2011 Julio 2019
Anti-PD1 Nivolumab Pembrolizumab Cemiplimab	Junio 2015 Julio 2015 Junio 2019
Anti-PDL1 Atezolizumab Avalumab Durvalumab	Setiembre 2017 Setiembre 2017 Setiembre 2018

Tabla 1. Tipos de IPI y aprobación por EMA⁽⁵⁾

¿Qué neoplasias tienen financiación por el Fondo Nacional de Recursos en Uruguay?

En pacientes con melanoma metastásico está aprobado el pembrolizumab y para el carcinoma broncopulmonar a células no pequeñas con enfermedad avanzada, se financia el pembrolizumab o atezolizumab.^(6,7)

¿Cuáles son los efectos adversos?

Estos fármacos pueden generar la pérdida de la autotolerancia, es por esto que podrían originar efectos adversos inmunomediados (irAEs), que comprometen distintos parénquimas.

La afección parenquimatosa va a diferir según el IPI utilizado. Teniendo los mismos distinta incidencia y gravedad, siendo algunos frecuentes pero leves (prurito, rash cutáneo, artralgias) y otros, infrecuentes pero letales (miocarditis, encefalitis, neumonitis). En aproximadamente el 50% de los casos pueden llevar a la suspensión del fármaco.⁽⁸⁾

La evolución temporal a lo largo del curso del tratamiento con IPI varía en los distintos individuos. Se podrá observar:



a) toxicidades agudas: siendo las más frecuentes, graves y más estudiadas (se pueden presentar meses después de la interrupción de la terapia con IPI).

b) toxicidades crónicas: son aquellas que pueden pasar desapercibidas y tienden a disminuir con el tiempo.

c) otros procesos inmunes: probablemente en futuros años, como consecuencia del aumento de la supervivencia de estos pacientes, nos enfrentemos a otros problemas secundarios e indirectos tales como la aterosclerosis.⁽⁹⁾

Por lo tanto, es esencial realizar un manejo efectivo de estos fármacos que consta en conocer los efectos adversos potenciales, diagnosticarlos y tratarlos precozmente.

¿Existe alguna estrategia preventiva para evitar los irAEs?

En el paciente que va a recibir IPI se deberá realizar una valoración de riesgo de irAEs individualizada, por lo que se propone una estrategia de vigilancia personalizada. En la actualidad no existen biomarcadores validados que permitan valorar el riesgo de irAEs.

Los irAE presentan variaciones en la gravedad y en la temporalidad, esto podría sugerir la presencia de factores preexistentes que puedan influir en su aparición. Existen factores de alto riesgo y riesgo intermedio descritos (tabla 2). Cuando están presentes los factores de alto riesgo (enfermedades autoinmunes o vasculitis activas, combinación de IPI, CBP o melanoma que son neoplasias más inmunogénicas), indican que es preferible evitar los IPI o si no es posible, se deberá realizar la administración bajo una estrategia de vigilancia personalizada. En los casos de riesgo intermedio se deberá realizar monitorización estrecha.⁽¹⁰⁾

Factores de alto riesgo	Factores de riesgo intermedio
EAS, Vasculitis activas	DM tipo 1
Hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria	Tiroiditis autoinmune, anemia perniciosa
Enfermedades inflamatorias intestinales activas	Psoriasis, Vitiligo
IPI combinados	Otras enfermedades autoinmunes organoespecíficas y sistémicas inactivas
Tipo de neoplasia (CBP, melanoma)	
Factores genéticos	
VIGILANCIA PERSONALIZADA	MONITORIZACION ESTRECHA

Tabla 2. Factores de riesgo de irAEs. Abreviaturas- EAS: Enfermedad autoinmune sistémica. IPI: Inhibidores check-point. CBP: Carcinoma broncopulmonar

¿Qué debo evaluar antes de iniciar un tratamiento con un IPI?

Al comenzar el tratamiento con estos fármacos se sugiere valorar distintos aspectos: estado funcional (peso, altura e IMC); función cardiovascular (frecuencia cardíaca, presión arterial, electrocardiografía, troponinas cardíacas séricas y niveles de creatina quinasa, prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), electrolitos en sangre y radiografía de tórax); función gastrointestinal (monitorización de síntomas digestivos de colitis); función renal (tasa de filtración glomerular, proteinuria, creatinuria, calciuria, natriuria); función hepática (hepatograma); serologías y/o estado de infección: incluida la proteína C reactiva (PCR) sérica, velocidad de sedimentación globular y hemograma completo, detección de VIH, virus de la hepatitis B y C.

Por otro lado, existen puntos discutidos en lo que respecta a la solicitud de exámenes endocrinológicos e inmunológicos.⁽¹⁰⁾ (Figura 1)

Es importante destacar que las recomendaciones antes descritas son en base a opinión de expertos y no existen ensayos clínicos que aclaren dichas recomendaciones.



Check list pre-tratamiento:

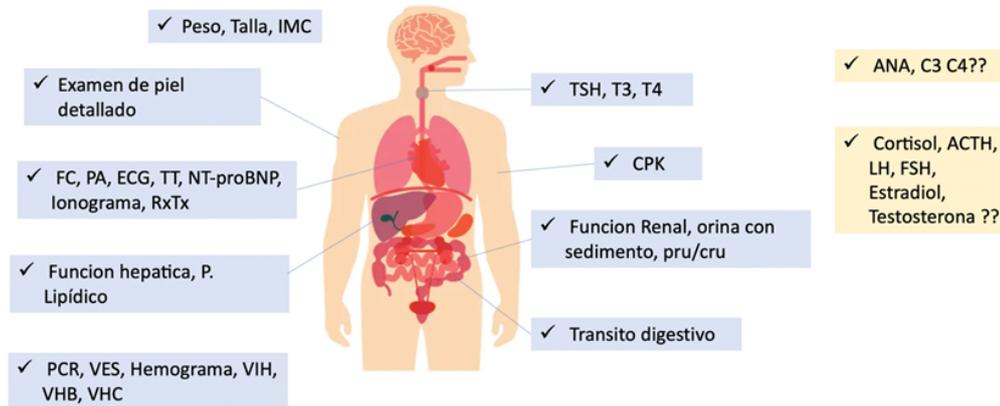


Figura 1. Check list pretratamiento con ICI. En azul se señala lo recomendado, en amarillo los puntos discutidos.

En suma, el objetivo de esta publicación es poder comprender los mecanismos de acción de los IPI, pesquisar, diagnosticar y aprender los distintos escenarios de gravedad clínica de los irAEs. Por último, destacar que el manejo multidisciplinario en estos pacientes es esencial, dado que pueden afectar distintos parénquimas y se deberá valorar muchas veces si continuar o discontinuar el tratamiento oncológico.

Bibliografía

- 1- Cifras preliminares de mortalidad según causa de muerte [Internet]. Ministerio de Salud Pública. 2021 [citado en Agosto 2021]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-saludpublica/tematica/estadisticas-vitales>
- 2- Diaz C, Bianchi S. Patogenia de las enfermedades autoinmunes. Temas de patología médica: mecanismos de los procesos patológicos y bases para su diagnóstico y tratamiento. Departamento básico de medicina. Montevideo, Oficina del libro de la Facultad de Medicina, Edición octubre, 2017, capítulo 3: 51-67
- 3- Schadendorf D, Stephen Hodi F, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. J Clin Oncol 2015;33(17):1889-94. doi:10.1200/JCO.2014.56.2736
- 4- Larking J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Jacues Grob J, Lance Cowey C, Lao Christopher, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015 Jul 2;373(1):23-34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.
- 5- Carpena G.J. Palazón-Cabanes JC, Blanes-Martinez M. Revision sistemática de los efectos adversos cutáneos causados por fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario: características, manejo y pronóstico. ACTAS Dermo-Sifiliográficas 2022;113: 376-387
- 6- Tratamiento Sistémico del Melanoma Cutáneo con Vemurafenib y Cobimetinib, y con Pembrolizumab. Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Febrero 2020. Disponible en: http://www.fnr.gub.uy/norm_melanoma_c
- 7- Tratamiento Sistémico del Cáncer de Pulmón Metastásico. Montevideo, Uruguay- Fondo Nacional de Recursos. 2021. "Normativa de cobertura". Disponible en: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_canpulmon.pdf
- 8- Michael Dougan, et al. Understanding and Treating the Inflammatory Adverse Events of Cancer Immunotherapy .Cell.2021 March 18;184(6):1575-1588
- 9- Johnson DB et al.Immune-checkpoint inhibitors:long-term implications of toxicity. Nat Rev Clin Oncol. 2022 Apr;19(4):254-267.
- 10- Martins F. Adverse effects of immune checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. NatRevClinOncol.2019;16(9):563-580



2 - Generalidades del tratamiento de inmunoterapia en cáncer

Dra. Dahiana Amarillo
Especialista en Oncología
Asistente de Oncología

La inmunoterapia en el tratamiento del paciente oncológico es un tema complejo que involucra múltiples aspectos médicos, incluidos los desafíos que enfrenta el internista.

Es un tipo de tratamiento que se basa en la modulación del sistema inmunológico para potenciar su capacidad de reconocer y eliminar células tumorales como estrategia de tratamiento.

Si bien en un principio se utilizaban técnicas de inmunoterapia “activa” (como citoquinas, infiltrados de linfocitos extraídos de tumor, o hasta antígenos tumorales a modo de vacunas) para buscar una mayor respuesta antitumoral, las mismas fracasaban. Esto se debe a los mecanismos activos de inmunosupresión que genera el cáncer. ⁽¹⁾

Más recientemente se han desarrollado anticuerpos que inhiben los puntos de control inmunológicos (Ej. CTLA-4, o el eje PD-1/PD-L1). PD-1 es un receptor de superficie celular expresado principalmente en células T y algunas células B y mieloides. Su ligando, PD-L1, se encuentra en varias células, incluidas las células tumorales y las células del microambiente tumoral. La interacción entre PD-1 y PD-L1 lleva a la inhibición de la actividad de las células T, lo que permite que las células tumorales evadan la respuesta inmunitaria. ⁽²⁾

Los anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 se unen al receptor PD-1 en las células T, bloqueando su interacción. Al bloquear esta vía inhibitoria, las células T se “reactivan”, recuperando su capacidad para proliferar, secretar citoquinas y ejercer funciones citotóxicas antitumorales. El bloqueo de PD-1 a menudo se combina con otros tratamientos, como inhibidores de CTLA-4 o terapias dirigidas, para potenciar la respuesta antitumoral ⁽³⁾.

Los fármacos pembrolizumab, nivolumab y atezolizumab son ejemplos de este tipo de tratamiento que bloquea PD-1/PD-L1, siendo ipilimumab un inhibidor de CTLA-4. Han mostrado respuestas duraderas y mejoras en la supervivencia global en múltiples ensayos clínicos. En algunos casos, como en melanoma o en cáncer de pulmón metastásico con alta expresión de PD-L1 se han convertido en el estándar de la práctica diaria. ⁽⁴⁾

En resumen, son fármacos que han cambiado el panorama del tratamiento oncológico en varios tipos de cáncer, ofreciendo opciones más efectivas y menos tóxicas en comparación con los tratamientos tradicionales. Sin embargo, la selección de pacientes, el manejo de efectos secundarios y el costo, son aspectos que requieren atención continua. Estos fármacos pueden causar toxicidades inmunomediadas, que requieren un manejo cuidadoso, siendo esto de gran relevancia a la hora del manejo inter y multi disciplinario de estos pacientes ⁽⁵⁾.

Bibliografía

- 1- Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. Nat Rev Immunol [Internet]. 2020;1–18. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41577-020-0306-5>
- 2- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer [Internet]. 2012;12(4):252–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3239>
- 3- Pennock GK, Chow LQM. The Evolving Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Treatment. Oncologist. 2015;20(7):812–22.
- 4- Bai R. Predictive Biomarkers for Cancer Immunotherapy Immune Checkpoint Inhibitors. Biomark Res. 2020;8(March):1–17.



- 5- Sullivan RJ, Weber JS. Immune-related toxicities of checkpoint inhibitors: mechanisms and mitigation strategies. *Nature Reviews Drug Discovery* 2021 21:7 [Internet]. 2021 Jul 27 [cited 2023 Sep 14];21(7):495–508. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41573-021-00259-5>



3 - Complicaciones y efectos adversos de los inhibidores de puntos de control inmunitario

Dr. Federico García
Especialista Medicina Interna
Prof. Adjunto Clínica Médica

El conocimiento actual de los diferentes rasgos del cáncer (Hallmarks of Cáncer) entendiéndose por tales, a las capacidades que va adquiriendo la célula tumoral para el crecimiento y desarrollo del cáncer ⁽¹⁾, han permitido ampliar el arsenal terapéutico contra el cáncer. Dentro de estas nuevas estrategias, contamos con el desarrollo de fármacos denominados inhibidores de punto de control inmune (ICIs) que desarrollan su actividad antitumoral interactuando en el microambiente tumoral. ⁽²⁾

La interacción entre la célula tumoral y el sistema inmune, representado por células presentadoras de antígenos y linfocitos T citotóxicos se genera a través de la interacción de receptores de HLA y otros receptores de superficie celular, que determinan el envío de señales estimuladoras e inhibitorias sobre los linfocitos. En el cáncer existe un desequilibrio a favor de señales inhibitorias que llevan a una disminución en la función linfocitaria. Las células presentadoras de antígeno interactúan con la célula tumoral mediante la unión de un receptor de superficie CTLA-4 y un ligando de la célula tumoral, lo cual determina una inactivación de la célula dendrítica. A su vez otra interacción conocida se produce entre el receptor de muerte celular programada (PD1) presente en la membrana linfocitaria y su ligando (PD-L1) presente en la superficie de la célula tumoral. De esta manera aquellos tumores que expresan PD-L1 tienen la capacidad de inhibir el microambiente tumoral y "escapar" así de la inmunovigilancia y de la muerte tumoral. Los inhibidores de checkpoint inmunes impiden la interacción entre PD1 y PDL1, permitiendo que los linfocitos vuelvan a ser reactivos y puedan de esa manera destruir al tumor.

Esta "desinhibición" del sistema inmune mediada por ICIs conlleva la posibilidad de aparición de efectos adversos, llamados efectos adversos inmuno relacionados (irAEs). Estos difieren de los clásicos efectos adversos determinados por los tratamientos clásicos de quimioterápicos basados en agentes citotóxicos así como de terapias dirigidas contra receptores y/o vías de señalización celular. ⁽³⁾

El correcto reconocimiento de los efectos adversos inmuno relacionados, su graduación según la severidad, el manejo y tratamiento precoz, tienen dos grandes consecuencias: por un lado un correcto manejo sintomático, una disminución en la morbimortalidad y en un segundo término, definir si es posible continuar con el tratamiento con ICIs. Es así que se podrá continuar con los beneficios demostrados de la misma, en relación a sobrevida global, sobrevida libre de síntomas y de progresión. ^(4,5)

Generalidades

Desde un punto de vista farmacológico, los ICIs son anticuerpos monoclonales con antigenicidad baja, determinando muy escasas reacciones de hipersensibilidad. Los efectos adversos de estos fármacos se denominan inmuno relacionados o irAEs, determinados por la "desinhibición linfocitaria".

Son efectos en general precoces, que aparecen en los primeros dos a tres ciclos de inicio de los ICIs aunque es muy variable, predominando los efectos adversos leves grado I-II propuestos por la CTCAE, en general permitiendo la continuidad del uso de los inhibidores de punto de control inmune. ⁽⁶⁾

Los efectos adversos graves son poco frecuentes, menores a 5-10%, y con una tasa de fatalidad menor al 1%. Estas cifras son similares a los clásicos efectos adversos de la quimioterapia convencional con fármacos citotóxicos. La aparición de los irAEs se ha relacionado con una mejor respuesta a la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control, con mejores tasas de respuesta. La aparición de los irAEs podría considerarse un marcador o predictor de respuesta, sobre todo, la aparición de vitíligo en el contexto del tratamiento del Melanoma ya sea en adyuvancia en estadio III así como en contexto metastásico estadio IV. Teóricamente la aparición de irAEs determinaría una mayor efectividad de la inmunoterapia, por lo cual también desencadenaría la aparición de irAEs más frecuentes, aunque sigue siendo un tema debatido.



La aparición de efectos adversos inmuno relacionados debidos al uso de inhibidores de punto de control inmune se relacionan con tres grandes factores:

1- Tipo de ICI utilizado

Los agentes con mayor prevalencia de irAEs son los anti-CTLA4 (Ipilimumab y Tremelimumab) llegando los mismos hasta aproximadamente 40% de los casos. En segundo lugar, los anti-PD-1 como Pembrolizumab y Nivolumab que oscilan entre 10-15%; los PD-L1 como Atezolizumab oscilan entre un 5-10%. Las terapias combinadas aumentan el riesgo de irAEs, llegando hasta un 70% la aparición de efectos adversos.

Los efectos adversos inmuno relacionados suelen ser hasta en un 90% de grado leve a moderado (grado I-II) y un 10-15% de grado severo (grado III-IV). Estos últimos en general requieren un tratamiento intenso además de la suspensión transitoria o definitiva de los ICIs, y por tanto se pierden los beneficios en la respuesta tumoral. Los efectos fatales, que determinan la muerte de los pacientes no supera 1%, con terapias duales puede llegar al 1,5-2% ^(4,6) (Tabla 1)

2- Inmunidad del paciente

La inmunidad previa, las patologías autoinmunes o inmunomediadas previas pueden incidir atento en la respuesta a ICIs como en la aparición de irAEs.

3- Tipo tumoral (Inmunogenicidad tumoral)

Una característica bastante particular de los ICIs es que, a igual fármaco e iguales dosis e intervalos, pueden determinar irAEs diferentes vinculados al tipo tumoral. Típicamente la asociación de Ipilimumab como agente anti CTLA4 y Nivolumab como anti PD-1 en el contexto de Melanoma determinan la aparición frecuente de irAEs cutáneos. El Pembrolizumab monodroga, en el contexto del CBP adenocarcinoma puede determinar la aparición de Neumonitis, lo cual no suele suceder en otros contextos tumorales.

irAEs más frecuente con anti-CTLA4	irAEs más frecuente con anti-PD-1
Hipofisitis	Neumonitis
Colitis	Mialgias
Rash	Hipotiroidismo
Prurito	Artralgias
	Vitiligo

Tabla 1. irAEs más frecuentes según fármaco

Sistemas u órganos comprometidos

a- Endocrinos

Son los efectos adversos más frecuentes de los ICIs y en todos los tipos tumorales.

La afección más prevalente es la tiroidea, determinando un hipotiroidismo primario, con un patrón similar a una tiroiditis de Hashimoto. Pueden presentar autoanticuerpos contra la glándula en un porcentaje variable, pero debemos destacar que los irAEs no son vinculables a alteraciones de la inmunidad humoral, al menos de forma predominante.

Es un efecto adverso que no requiere la suspensión del ICI, se maneja de igual manera que un hipotiroidismo primario de otra causa. Se deberá realizar la administración de hormona tiroidea a dosis habituales y con las consideraciones habituales de edad, patología cardiovascular previa, etc. Dado la frecuencia del mismo, se debe realizar de forma rutinaria cada tres meses un perfil tiroideo durante el tratamiento con ICIs. Suele ser un efecto adverso precoz, pero puede aparecer hasta 6-8 meses posterior al inicio del fármaco. ⁽⁵⁾ Es importante descartar en todos los casos un hipotiroidismo secundario, se deberá realizar dosificación de ACTH y otras hormonas hipofisarias pues otro efecto inmuno relacionado es la aparición de hipofisitis, con inflamación de la glándula pineal, pudiendo asociar trastornos campimétricos y elementos de hipertensión endocraneana (HTEc). El hipertiroidismo es menos frecuente, en general, transitorio y precede al hipotiroidismo.

La Diabetes Mellitus es otro efecto inmuno relacionado vinculado al uso de ICIs. En general debutan como una cetoacidosis diabética, con insulino requirencia desde el inicio, destacándose



la aparición de autoanticuerpos contra islotes de Langerhans, anti-insulinas, entre otros, similar al patrón inmunomediado de la diabetes mellitus tipo I. La solicitud de autoanticuerpos se realiza por lo general con fines académicos, sin necesidad de monitorización y seguimiento con los mismos. Este efecto adverso no es reversible, su tratamiento se basa en la inulina y se debe continuar el uso de los inhibidores de punto de control.^(7,8)

b- Cutáneos

Son los segundos irAEs más frecuentes, particularmente cuando los ICIs se usan en el contexto del melanoma. Los más frecuentes son el exantema o rash, el prurito y el vitiligo, pudiendo también aparecer alopecia.

Se debe destacar que esto se desprende de los estudios pivotaes Keynote y CheckMate pero que los efectos adversos inumorelacionados en vida real son diferentes, más frecuentes que los descritos inicialmente y que se agrupan en cuatro categorías⁽⁹⁾

- Trastorno de los melanocitos
- Trastornos de la queratinización
- Dermatitis inflamatorias
- Dermatitis inmuno ampular

Por lo general son efectos adversos precoces, que aparecen en los primeros tres o cuatro meses (5to-6to ciclo), y por lo general de grado leve a moderado (grado I-II).⁽⁶⁾ Habitualmente se tratan con fármacos de administración tópica, sobre todo corticoides y no determinan la suspensión de la Inmunoterapia con ICIs. Se han reconocido sin embargo cuadros graves, con toxicidad de grado III-IV con la aparición de Síndrome de Stevens Jonhson, Necro Epidermólisis Tóxica (NET), que obligan a la internación, y a un tratamiento intensivo del irAE en base a corticoides sistémicos y/o inmunosupresores. La aparición de estados cuadros graves determina la suspensión definitiva de la inmunoterapia.⁽¹⁰⁾ Tabla 2.

Dermatitis Inflamatorias	Dermatitis ampulares	Trastorno de la queratinización	Trastorno de la pigmentación
Exantema maculopapular Frecuente > 25% Precoz	Pénfigo ampular PD 1. 8% Tardío > 6 meses	Enfermedad de Groover	Vitiligo Con todos agentes Sobretodo en Melanoma
Prurito Frecuente > 35%	Dermatitis herpetiforme	Queratosis Actinica	
Erupciones liquenoides Frecuente PD-1 Tardío			
Dermatosis Neutrofílicas Sd Sweet . Ipilimumab Tardío			
Psoriasis			

Tabla 2. Efectos cutáneos por irAEs

c- Digestivos

Son menos frecuentes, algunos pueden ser infusionales durante la administración de la inmunoterapia, tales como las náuseas y vómitos, estos en general son leves.

La colitis en general es leve, autolimitada, con buena respuesta al tratamiento sintomático, y no determina en general suspensiones de la Inmunoterapia. La colitis grave es infrecuente, y obliga al tratamiento en base a glucocorticoides, junto con la suspensión de los ICIs.

La hepatotoxicidad, es poco frecuente, en general leve, grado I-II, con elevación de las transaminasas, sin patrón colestásico. En un pequeño porcentaje de pacientes, menor al 0.5%, puede ocurrir la aparición de una insuficiencia hepatoctica aguda.^(3,4)



d- Pulmonares

La neumonitis por ICI está presente en un bajo porcentaje. Se presenta con disnea, tos seca, y puede presentar distintos patrones tomográficos. Suele verse de forma casi exclusiva con el uso de inhibidores de punto de control en el contexto del tratamiento del carcinoma broncopulmonar. ⁽⁴⁾

e- Osteoarticulares

Son poco frecuentes, puede existir cuadros poliarticulares, sobre todo artralgia de pequeñas articulaciones, así como poliartritis de pequeñas y grandes articulaciones, no migratorias, con elementos inflamatorios. Algunos cuadros se asemejan a la artritis reumatoide (AR) pero el patrón evolutivo, y serológico es diferente. Presentan mejores respuestas al tratamiento, resolución espontánea sin deformidades y sin recaídas mayoritariamente. ⁽¹¹⁾

f- Cardiovascular, Renal y Encefálico

Son poco frecuentes, en general severos y determinan la suspensión definitiva de la inmunoterapia. La miocarditis es la causa más frecuente de muerte relacionada a efectos adversos inmuno relacionados.

Tratamiento

Luego del reconocimiento de un irAEs se deberá seguir una serie de pasos en su tratamiento:

- 1- Definir qué se trata de un irAE
- 2- Graduar el mismo según la CTCAE (versión actual 2023)
- 3- Iniciar tratamiento de forma precoz
- 4- Definir suspensión definitiva o transitoria de la Inmunoterapia
- 5- Monitorización permanente

La piedra angular del tratamiento son los corticoides, durante el menor tiempo y con profilaxis de efectos adversos relacionados a los corticoides. Las dosis habituales dependen del grado de severidad, del parénquima comprometido y de la respuesta. Como regla general habitualmente los efectos adversos inmuno relacionados grado III-IV, se tratan con prednisona a dosis de 0,5 mg/Kg/día, sumado a la suspensión del uso de los ICIs. Posteriormente se valorará su reintroducción de forma individualizada. La neumonitis severa, el compromiso cardiovascular y encefálico, por lo general se acompaña de una suspensión definitiva, así como los efectos graves cutáneos. ^(4,12)

La respuesta a los corticoides suele ser alta, con un grado elevado de cortico sensibilidad. En casos refractarios a los mismos, y de forma extrapolada de otras enfermedades inmunomediadas se realiza tratamiento de segunda línea en base a diferentes inmunosupresores.

El uso de glucocorticoides inicialmente fue un tema controvertido, pues se lo relacionó con peores outcomes tumorales y con menores tasas de respuesta. Sin embargo, el uso de corticoides no afecta el pronóstico a largo plazo, ni disminuye la efectividad de la inmunoterapia. ⁽¹³⁾

Bibliografía

- 1- Hanahan. D, Weinberg.R. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. 2011;144(5):646-74.
- 2- Maus. M, Alexander.S, Bishop. M, Brudno.N. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events. J Immunother Cancer 2020;8(2):e001511.
- 3- Gumusay. O, Callan.J, Rug.HS. Immunotherapy toxicity: identification and management Breast Cancer Research and Treatment. Breast Cancer Res Treat. 2022 Feb;192(1):1-17.
- 4- Haanen. J, Obeid. M, Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022;33(12):1217-1238.
- 5- Cheng X, Chen Y, Du.X, Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2018; 363: 4226
- 6- Postow.M, Callahan.M, Wolchok.J. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. Journal Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2015; 33(17): 1974–1982.



- 7- Hattersley. R, Nana. M, Lansdown.A. Endocrine complications of immunotherapies. *Clinical Medicine* 2021; 21(2): 212-22
- 8- Castinetti.F, Albarel.F, Archambeaud.L. French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Bioscientifica. Endocr Relat Cancer.* 2019;26(2):1-18.
- 9- Carpena.J, Palazón,J, Blanes-Martínez.M. Revisión sistemática de los efectos adversos cutáneos causados por fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario: características, manejo y pronóstico. *Actas Dermo-Sifiligráficas* 2022;113:376-387
- 10- Long.G, Swetter.S, Menzies.A. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2023;402(10400):485-502.
- 11- Jamal.S, Hudson.M, Fifi-Mah.A. Immune-related Adverse Events Associated with Cancer Immunotherapy: A Review for the Practicing Rheumatologist. *J Rheumatol* 2020;47(2):166-175.
- 12- Patil. P, Jia.X, Hobbs.B. The Impact of Early Steroids on Clinical Outcomes in Patients with Advanced NSCLC Treated with Immune Checkpoint Inhibitors- A Cancer Cohort. *Journal of Thoracic Oncology* 2019;14 (10): 256
- 13- Jove. M, Vilaríño.N, Nadal.E. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8 (4): 364-368



4 - Efectos adversos cutáneos de la inmunoterapia

Dra. Mariana Machado
Residente Medicina Interna

Dra. Ximena Cuba
Residente Medicina Interna

Dra. Natasha Smiliansky
Especialista Medicina Interna
Asistente Clínica Médica

Dra. María Noel Rivero
Especialista Medicina Interna
Asistente Clínica Médica

Dra. Carolina Díaz
Especialista Medicina Interna
Prof. Adjunta Clínica Médica

¿Qué debemos saber sobre los inhibidores de los puntos de control inmunitarios?

Los fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitarios (IPI), no están exentos de reacciones no deseadas, siendo los efectos adversos inmunomediados (irAEs) cutáneos, los principales en frecuencia.

Su presentación es variada, desde dermatosis múltiples (exantema, prurito, vitiligo y alopecia), hasta toxicidades cutáneas de mayor gravedad pero menor frecuencia (SJS, NET, DRESS).

Es fundamental para el diagnóstico y tratamiento de estas entidades un examen físico exhaustivo y una alta sospecha clínica, realizando un abordaje multidisciplinario que incluya a médicos internistas, dermatólogos y oncólogos.

Se ha visto que los fármacos anti-CTLA-4 inducen irAEs cutáneos con más frecuencia que los anti-PD-1/PD-L1 (50% vs 10-30% aproximadamente), estos son dosis dependientes y, generalmente, ocurren más temprano y en formas más graves. La terapia combinada produce tasas más altas de toxicidad cutánea de cualquier grado. En un mismo paciente pueden ocurrir varios irAEs cutáneos y hasta un 9% desarrolla irAEs multisistémicos. ^(1,2)

¿Cuáles son los efectos adversos cutáneos de los IPI?

Se clasifican en 6 grupos: dermatosis inflamatorias, dermatosis immuno-ampollosas, alteraciones de los queratinocitos, alteraciones de la pigmentación, alteraciones del pelo y las uñas, y otras dermatosis infrecuentes. De estos nos centraremos en las dermatosis inflamatorias y las immuno-ampollosas.

a) Dermatitis inflamatorias

Son las manifestaciones más frecuentes. Tabla 1. ^(1,3)

Exantema maculopapular
Prurito
Erupciones liquenoides
Erupciones eccematosas
Psoriasis

Erupciones granulomatosas similares a sarcoidosis
Dermatitis neutrofilicas
Reacciones adversas cutáneas graves
Erupciones similares a conectivopatías

Tabla 1. Tipos de dermatosis inflamatorias.

Exantema maculopapular

Aparece en un 25% de los pacientes que reciben anti-CTLA-4 y en un 10-15% de los que reciben anti-PD-1/PD-L1. Suele ser de carácter leve, habitualmente se presenta en forma precoz las primeras 2-6 semanas de tratamiento. La clínica es inespecífica, clásicamente se observa una erupción tipo maculopapular confluyente y pruriginosa que afecta tronco y extremidades. El manejo se basa en corticoides tópicos y antihistamínicos. En formas refractarias puede requerir el uso de corticoides sistémicos. ^(1,3,4)

Puede preceder a otros cuadros cutáneos, por lo que requiere seguimiento. Es recomendable realizar una biopsia cutánea en aquellos casos clínicamente atípicos, graves, persistentes o recurrentes. ^(1,3,4)

Prurito

Se presenta hasta en el 32% de los pacientes. Puede acompañar a otras dermatosis, preceder irAEs más graves o presentarse en forma aislada. Cuando es leve o intermitente se recomienda el uso de corticoides tópicos, antihistamínicos y emolientes. En casos donde es constante, de difícil control o afecta la calidad de vida del paciente, se debe optar por otro tratamiento. En raras ocasiones requiere la suspensión del fármaco. ^(1,3)

Psoriasis

Se trata de una enfermedad sistémica inflamatoria crónica, pruriginosa, de origen multifactorial y con base genética. Se caracteriza por aparición de placas eritroescamosas bien definidas que se sitúan principalmente en rodillas, codos, cuero cabelludo y región sacra; pero pueden aparecer en cualquier área de la piel, articulaciones y uñas. Se trata de una enfermedad con una prevalencia del 3% de la población general, la cual afecta a ambos sexos y grupos etarios por igual. ⁽⁵⁾

Se han descrito casos de psoriasis de novo y exacerbaciones de psoriasis previa con el uso de los IPI, principalmente los anti-PD-1. La latencia varía entre 1 y 8 meses, siendo la exacerbación de psoriasis previa más precoz que su aparición de novo. ^(1,3,4)

La forma de presentación más frecuente es la psoriasis en placas, seguida de la palmo-plantar, pero pueden combinarse varios subtipos y/o asociar artropatía psoriásica. (Imagen 1). ⁽¹⁾



Imagen 1. Exacerbación de psoriasis previa en paciente bajo tratamiento con anti-CTLA-4.

El diagnóstico de la enfermedad es clínico, principalmente por las características de las placas y la topografía de las mismas. Se puede apoyar el mismo, en la técnica de raspado metódico, que consiste en el curetaje de una placa de psoriasis. Con esta técnica se ponen de manifiesto tres signos claves: el signo de la vela de estearina (desprendimiento de escamas secas blanquecinas), el signo de la membrana desplegable, (película consistente, blanco pardusca y húmeda) y el signo del rocío sangrante (Signo de Auspitz) que consiste en un puntillado hemorrágico. No requiere estudio histopatológico confirmatorio. ⁽⁶⁾

La biopsia será un recurso solo en caso de duda diagnóstica. La histología suele ser la típica de esta dermatosis. ⁽¹⁾

En el caso de la psoriasis la gravedad está determinada por la extensión, según score PASI (Psoriasis Area and Severity Index) y la afectación en la calidad de vida por la psoriasis (cuestionario DLQI). El score PASI, permite evaluar la severidad según el grado de eritema, infiltración y descamación de las lesiones con relación al porcentaje de área topográfica comprometida. Si bien no hay acuerdo entre los diversos autores respecto a los puntos de corte, los más utilizados son: leve valor 0-5; moderado de 5-10 y grave superior a 10. 7

b) Dermatitis inmuno-ampollosas

Este grupo está representado principalmente por el penfigoide ampolloso (PA), aunque también se han comunicado casos aislados de dermatitis herpetiforme, dermatosis IgA lineal y pénfigo (Imagen 2). ⁽¹⁾

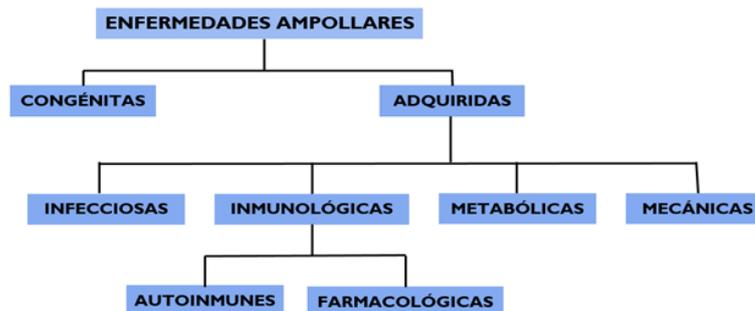


Imagen 2. Clasificación de las enfermedades inmunoampollosas.

Penfigoide ampolloso

Se describe al Penfigoide Ampolloso (PA) como la dermatosis inmuno-ampollosa más frecuente, con una incidencia de entre 1 a 8%.

El desarrollo de PA se encuentra asociado en mayor frecuencia al tratamiento con PD-1/PD-L1 con respecto a los anti-CTLA-4 (1,6,8,9). Se caracteriza por un prurito prodrómico que aparece en promedio a las 18 semanas de inicio del fármaco, seguido de una erupción bullosa que inicia entre las 24 y 39 semanas. Se destaca la latencia de la aparición de los síntomas con respecto al inicio del fármaco. ^(6,8,9)

El diagnóstico del PA es de sospecha clínica y confirmación histológica, mediante la biopsia de piel, cuyas muestras se utilizan para el estudio histológico e inmunológico mediante inmunofluorescencia directa (IFD).

Con respecto al pilar clínico, se caracteriza por la aparición de lesiones inicialmente urticariformes o eccematosas muy pruriginosas sobre las cuales se forman ampollas tensas (Imagen 3). Se localizan principalmente en tronco y extremidades, siendo infrecuente en cabeza y cuello. La afectación mucosa es rara, cuando se produce suele ser leve y limitada a la mucosa oral. El signo de Nikolsky es negativo, a diferencia de las lesiones del grupo de los pénfigos. ^(10,11) En ocasiones cursa exclusivamente con prurito intenso, y las únicas lesiones apreciables son excoriaciones, por lo que debe plantearse como diagnóstico diferencial en pacientes con planteo inicial de otras dermatosis con evolución tórpida. ^(10,11)



Imagen 3. Penfigoide ampolloso secundario a tratamiento con Pembrolizumab.

Ante la sospecha diagnóstica de PA deben realizarse dos biopsias cutáneas. Una de ellas, se utilizará para el estudio histológico estándar, la toma biopsica se hará de una lesión vesiculosa reciente. (Imagen 4). ^(10,11)

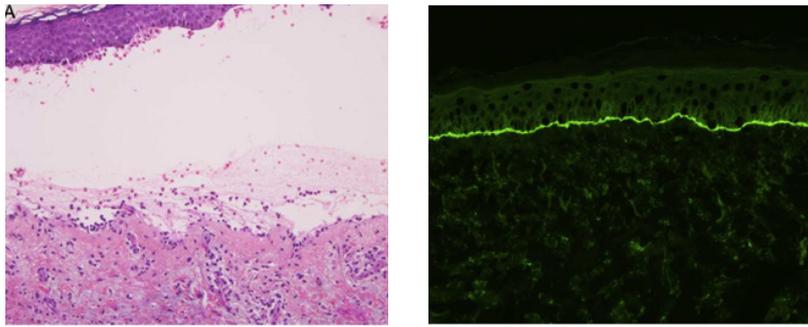


Imagen 4. A) Histología. Ampolla subepidérmica con un infiltrado inflamatorio perivascular superficial mixto con abundantes eosinófilos (H-E \times 210). **B) IFD.** Depósitos lineales de C3 en la membrana basal, observados mediante inmunofluorescencia directa (\times 200) en la piel de un paciente con penfigoide ampollosa

Para el estudio de Inmunofluorescencia directa (IFD) se obtendrá otra muestra de piel sana perilesional o de piel inflamada, pero sin vesículas ni ampollas. Característicamente se observan depósitos lineales de IgG y C3 en la membrana basal (Imagen 4), aunque puede haber también depósitos de otras inmunoglobulinas, pero siempre de menor intensidad. Típicamente los depósitos de C3 son más intensos que los de IgG. En los pacientes tratados con IPI se ha visto que hasta en un 50% la IFD puede ser negativa, a diferencia de otros PA.⁽¹⁰⁾

Ante un paciente con lesiones características, al cual se ha logrado la confirmación histopatológica, y contamos con el antecedente del uso de IPI y una relación temporal acorde, podemos llegar al planteo de que estamos ante una irAEs (Imagen 5).

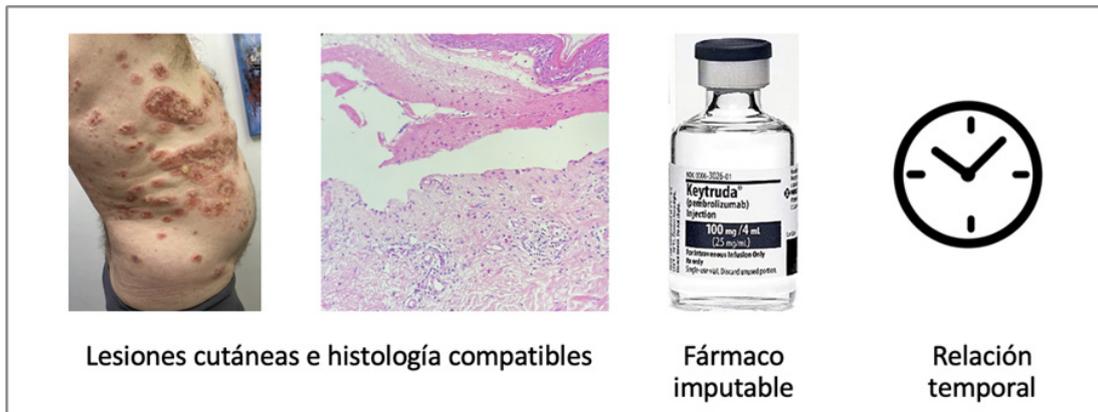


Imagen 5. Razonamiento clínico ante un PA asociado a irAEs.

Respecto a la patogenia, se ha propuesto que pueda ser secundaria a una reactividad cruzada entre antígenos cutáneos y antígenos tumorales, o bien al empeoramiento de un penfigoide preexistente subclínico por estímulo inmunitario.⁽¹⁾

En la tabla 2 se presentan las dermatosis inmuno-ampollosas que debemos tener en cuenta en el diagnóstico diferencial del PA.

PÉNFIGO PARANEOPLÁSICO	DERMATITIS HERPETIFORME	DERMATOSIS IgA LINEAL
Aparición de ampollas cutáneas intra-epidérmicas que puede asociar erosiones en las mucosas.	Prurito como síntoma más precoz. Lesiones papulosas inflamatorias, eritematosas, que evolucionan a vesículas en los bordes de las placas, y remeda a una erupción herpética.	Erosiones multiformes, eritematosas en placas, con presencia de ampollas a tensión o erosiones.

Tabla 2. Enfermedades inmuno-ampollosas como diferenciales del PA.

¿Cómo establecemos la gravedad de los efectos adversos cutáneos?

El tratamiento de los efectos adversos cutáneos se encuentra determinado por su severidad. Para la mayoría, se utiliza la clasificación "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTCAE) que establece cuatro grados en función del área de superficie corporal afectada (tabla 3).^(1,13)

La misma se creó inicialmente para el eritema, pero se extrapola posteriormente al resto de los irAEs cutáneos, con excepción de la psoriasis.

GRADO 1	Afectación < 10% del ASC, con o sin síntomas (prurito, quemazón, tensión)
GRADO 2	Afectación entre el 10-30% del ASC, con o sin síntomas; limitación para las AIVD
GRADO 3	Afectación > 30% del ASC, con o sin síntomas; limitación para las ABVD
GRADO 4	SSJ, NET, dermatitis ampollosa con afectación > 30% del ASC y que necesita ingreso y atención en cuidados intensivos

Tabla 3. Clasificación de la gravedad de los irAEs cutáneos según la CTCAE.(12) Abreviaturas - ABVD: actividades básicas de la vida diaria; AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; ASC: área de superficie corporal; NET: necrólisis epidérmica tóxica; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson.

¿Cuál es el manejo clínico?

El tratamiento de los irAEs cutáneos se sustenta en lo establecido por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

El manejo clínico en la mayoría de los irAEs (con excepción de la psoriasis) se basa en los corticoides, estos representan la piedra angular del tratamiento. Se indican de forma tópica en las reacciones leves y de forma sistémica en los pacientes con reacciones adversas cutáneas moderadas o graves. En los casos graves que no tienen respuesta a los corticoides intravenosos, se pueden asociar inmunoglobulinas o rituximab (Imagen 6).⁽¹⁾

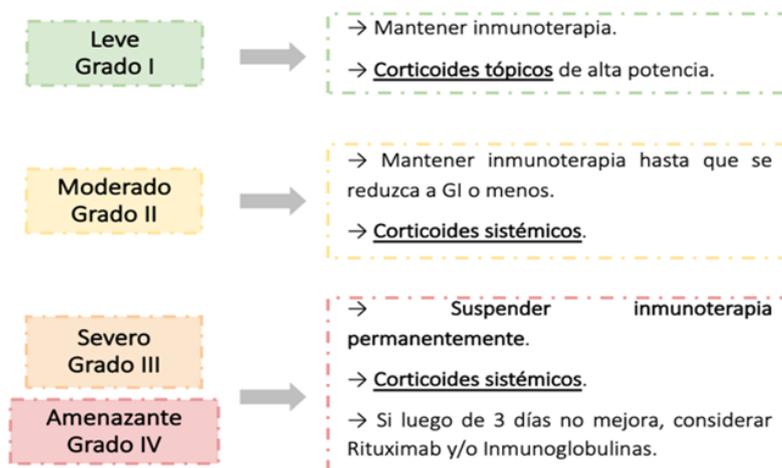


Imagen 6. Manejo clínico según gravedad

En cuanto al tratamiento de la psoriasis, la conducta no está estandarizada a diferencia de otros irAEs. Deberá ser individualizado en cada paciente, se tendrá que tomar en cuenta, por un lado, la severidad del efecto adverso y por el otro, la respuesta de la enfermedad de base al fármaco. La severidad del irAEs en la psoriasis, se sustenta en scores específicos (PASI / DLQ 1). Cuando el paciente desarrolla psoriasis, si tiene un PASI o un DLQI menor a 10 se prefiere tratamiento con glucocorticoides y calcipotriol tópico, si evoluciona mal o se presenta con una PASI o DLQ 1 mayor a 10, la primera línea de tratamiento es la fototerapia y los retinoides orales. Como alternativa de segunda línea se cuenta con metotrexato o fármacos biológicos (Imagen 7).^(7,14)

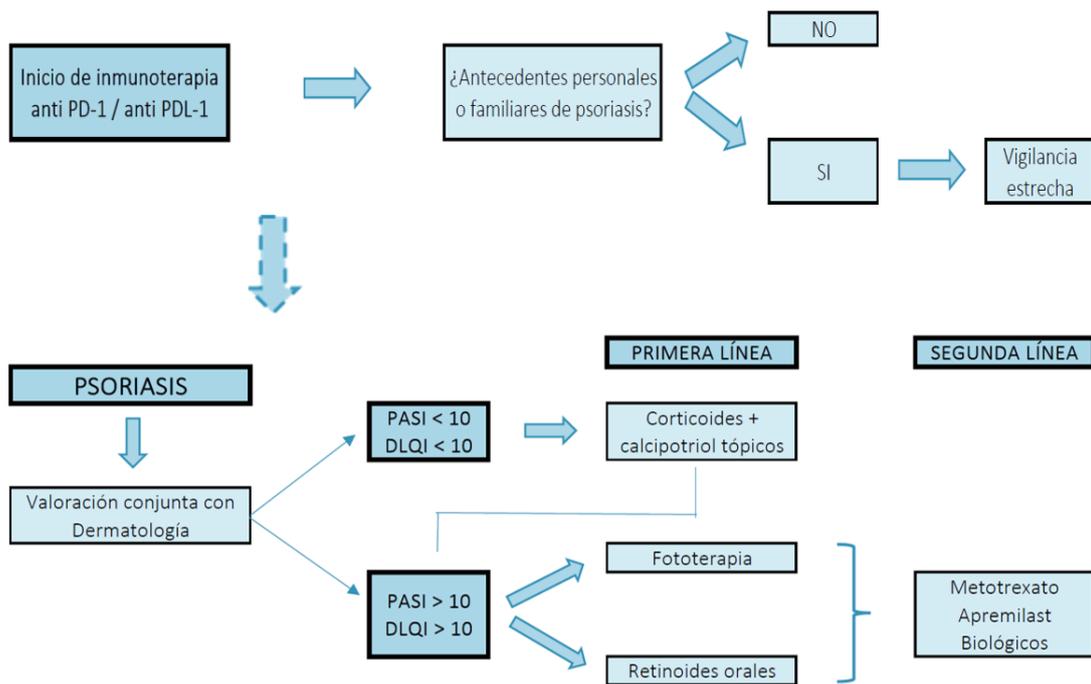


Imagen 7. Manejo terapéutico de la Psoriasis

Con respecto al penfigoide ampuloso, el tratamiento está determinado por su gravedad. En una minoría de los pacientes puede ser controlado con corticoides tópicos y antihistamínicos vía oral, pero la mayoría son formas graves y requieren corticoides sistémicos. En muchos casos es necesario asociar otros fármacos (rituximab, inmunoglobulinas) y en la mitad o más es necesario suspender el fármaco IPI y mantener corticoides sistémicos a dosis bajas. El cuadro puede volverse persistente o recurrente, pudiendo prolongarse durante meses tras la suspensión. ^(1, 11)

Conclusiones

Los efectos adversos cutáneos son los más frecuentes, predominan reacciones leves como el prurito, el exantema maculopapular y la erupción liquenoide, aunque pueden presentarse con menor frecuencia casos de mayor gravedad por lo que es importante realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno. El abordaje debe ser multidisciplinario, el manejo de estos pacientes dependerá de la manifestación cutánea que presenten y la gravedad de la misma.

Bibliografía

- 1- Juan-Carpena G, Palazón-Cabanes JC, Blanes-Martínez M. Revisión sistemática de los efectos adversos cutáneos causados por fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario: características, manejo y pronóstico. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2022; 113: 376-387. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.09.005>.
- 2- Shankar B, Zhang J, Naqash AR, Forde PM, Feliciano JL, Marrone KA, et al. Multisystem immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol.* 2020; 6:1952-6, <http://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.5012>.
- 3- Si X, He C, Zhang L, Liu X, Li Y, Wang H, et al. Management of immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *Thoracic Cancer* [Internet]. 2019 Dec 9. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13275>
- 4- Apalla Z, Papageorgiou C, Lallas A, Delli F, Fotiadou C, Kemanetzi C, Lazaridou E. Cutaneous adverse events of immune checkpoint inhibitors: a literature review. *Dermatol Pract Concept.* 2021;11(1):e2021155. DOI: <https://doi.org/10.5826/dpc.1101a155>
- 5- La piel. En Guzman R. *Dermatología: Atlas, Diagnóstico y tratamiento.* Edición 7. McGraw Hill; 2019.
- 6- Cosimati A, Rossi L, Didona D, Forcella C, Didona B. Bullous pemphigoid in elderly woman affected by non-small cell lung cancer treated with pembrolizumab: A case report and review of literature. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* 2020;27(3):727-33. <http://doi.org/10.1177/1078155220946370>.



- 7- Sanchez-Marine, E, Saéz-Belló M, Ochendusko S, Mateu-Puchades M. Psoriasis y anti-PD1/anti-PDL1: presentación de tres casos, revisión de la literatura y propuesta de algoritmo de manejo. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2022; 113 427-43. DOI: 10.1016/j.ad.2020.05.017
- 8- Zumelzu C, Alexandre M, Le Roux C, Weber P, Guyot A, Levy A, et al. Mucous Membrane Pemphigoid, Bullous Pemphigoid, and Anti-programmed Death-1/ Programmed Death-Ligand 1: A Case Report of an Elderly Woman With Mucous Membrane Pemphigoid Developing After Pembrolizumab Therapy for Metastatic Melanoma and Review of the Literature. *Frontiers in Medicine*. 2018;27:5. <http://doi.org/10.3389/fmed.2018.00268>.
- 9- Lopez AT, Khanna T, Antonov N, Audrey-Bayan C, Geskin L. A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors. *International Journal of Dermatology*. 2018;57(6):664–9. <http://doi.org/10.1111/ijd.13984>.
- 10- Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galy JM. Penfigoide ampolloso: guía de manejo práctico. *Actas Dermo-Sifiliográficas* [Internet]. 2014;105(4):328–46. Available from: <https://www.actasdermo.org/es-penfigoide-ampolloso-guia-manejo-practico-articulo-S0001731013000367>.
- 11- A. España Alonso, J. del Olmo y M. Marquina. Enfermedades ampollosas. *Medicine* 2006; 9(47): 3090-3098.
- 12- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in Oncology. Management of Immunotherapy-Related Toxicities. Version 4.2021-Sep 27, 2021.
- 13- Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>, iv119-iv142.
- 14- Shigeruko L, Kunihiko M, Shinya S, Takahide K. A case of de novo psoriasis induced by atezolizumab in a patient with advanced lung cancer. *Cutaneous immunology and Allergy*. 2019; 2(6):178-179. doi: 10.1002/cia2.12087



5 - Efectos adversos respiratorios de la inmunoterapia

Dra. Agustina Santa Cruz
Residente Medicina Interna

Dra. Luciana de Armas
Residente Medicina Interna

Dra. María del Pilar Garino
Especialista Medicina Interna
Asistente Clínica Médica

Dra. Carolina Díaz Cuña
Especialista Medicina Interna
Prof. Adjunta Clínica Médica

Dra. Verónica Torres
Especialista Medicina Interna
Especialista Neumología
Prof. Directora Clínica Médica

La inmunoterapia en pacientes con cáncer ha demostrado ser una terapia efectiva disminuyendo el crecimiento de tumores y mejorando la supervivencia en pacientes oncológicos, incluso a largo plazo. Sin embargo, estos tratamientos pueden desarrollar efectos adversos específicos secundarios a la estimulación de la respuesta inmune, pudiendo afectar a cualquier órgano. ⁽¹⁾

¿Pueden los inhibidores de los puntos de control inmunitario afectar al pulmón?

Si, según lo reportado existen múltiples fármacos capaces de generar neumotoxicidad, se describen al día de la fecha 1.663 fármacos neumotóxicos, siendo los inhibidores de punto de control inmunitario (IPI) uno de estos.

La principal afectación pulmonar de los IPI es a nivel del intersticio (neumonitis), pero también se puede comprometer la vía aérea, los vasos, la pleura y el sistema neuromuscular. ⁽¹⁾ La neumonitis se define como una inflamación focal o difusa a nivel del parénquima pulmonar, siendo una complicación poco frecuente pero potencialmente grave. Su diagnóstico es de exclusión, y es necesario un abordaje multidisciplinario para su diagnóstico y posterior tratamiento.

¿Qué características presenta la neumonitis por IPI?

La incidencia de neumonitis por Pembrolizumab oscila entre un 1-20% de los casos. ⁽¹⁾ Se evidenció que existe una mayor prevalencia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), siendo casi dos veces más frecuente con fármacos inhibidores del ligando de muerte celular programada (PD-1/L1) que con inhibidores del antígeno de linfocitos T citotóxicos (CTLA)-4. ⁽¹⁾ Específicamente, se describe mayor frecuencia y mayor gravedad en neumonitis secundaria a Pembrolizumab en comparación con otros IPI tales como el Nivolumab o Atezolizumab. ⁽²⁾

Como sucede en la mayoría de las toxicidades, y varios estudios lo han demostrado, existe mayor incidencia de toxicidad pulmonar en pacientes que reciben inmunoterapia combinada, en comparación con monoterapia. Este hecho queda demostrado por Von Itzstein et al quienes observaron que la incidencia de neumonitis por inmunoterapia en monoterapia con un anti-CTLA-4 es de 1%, siendo para anti PD1/PDL-1 un 2.7%, para la terapia combinada esta cifra asciende a 10%. ⁽³⁾ Otro estudio multicéntrico realizado por Naidoo et al observó que de un total de 915 pacientes con anti-PD1/PDL1 en monoterapia o en combinación con anti-CTLA-4, un 5% desarrollaron neumonitis; siendo la incidencia mayor en los que recibieron terapia combinada en comparación con los que recibieron un solo fármaco (10% vs. 3%). ⁽⁴⁾

¿Existen factores de riesgo para el desarrollo de neumonitis por IPI?

Aparte de la terapia combinada, se describen otros factores de riesgo asociados como: el tabaquismo, las enfermedades pulmonares subyacentes (enfermedad pulmonar intersticial pulmonar o la EPOC), CPCNP, la radioterapia torácica previa y el estado funcional del paciente. ⁽²⁾

¿Cuál es la presentación clínica y qué se debe realizar ante la sospecha de neumonitis por inmunoterapia?

La neumonitis puede ser asintomática, o presentarse con síntomas respiratorios clásicos como disnea, tos, insuficiencia respiratoria, fiebre y dolor torácico. No existe ningún signo o síntoma patognomónico para el diagnóstico. El tiempo de aparición entre el inicio del fármaco y los síntomas varía entre 5 y 12 semanas, siendo este el periodo más corto para pacientes con CPCNP (entre 2 y 7 semanas). ⁽²⁾

Frente a la sospecha de neumonitis por inmunoterapia, en primer lugar, se debe descartar tanto la etiología infecciosa como la progresión de la neoplasia. ⁽¹⁾ Es importante realizar una historia clínica completa con antecedentes exposicionales y farmacológicos, estudios de imagen, exámenes de laboratorio y estudios microbiológicos. En caso de ser necesario, se deberá completar la valoración con fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial. ⁽⁵⁾ (Figura 1)

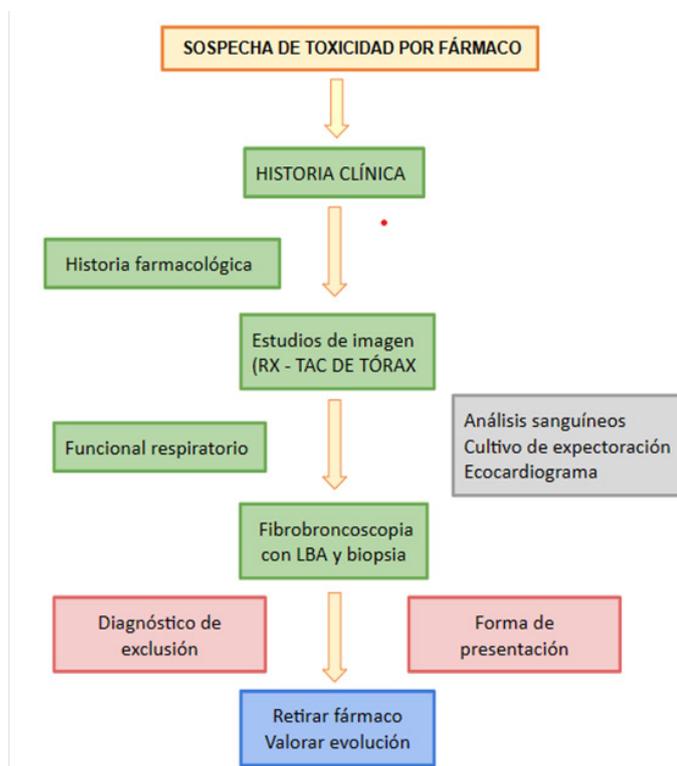


Figura 1. Algoritmo diagnóstico. ⁽⁵⁾

La tomografía de tórax juega un rol preponderante para el diagnóstico, evidenciando diferentes patrones, aunque ninguno es específico de esta entidad. ⁽²⁾ Dentro de los patrones tomográficos se podrá encontrar: neumonía organizada (NOC), opacidades en vidrio deslustrado, patrón de neumonía intersticial usual, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial no específica (NINE), entre otros. ⁽⁴⁾



Figura 2. Patrones tomográficos. A izquierda opacidades en vidrio deslustrado. Al centro patrón de neumonía intersticial usual. A derecha micronódulos y vidrio deslustrado

En un estudio realizado por Nishino et al que incluyó 170 pacientes con melanoma, CBP o linfomas tratados con Nevolimumab, se evidenciaron 20 pacientes que desarrollaron neumonitis. El patrón imagenológico predominante fue NOC (65%), seguido de NINE (3%), neumonitis por hipersensibilidad (1%) y NIA/SDRA (neumonía intersticial aguda/síndrome de distrés respiratorio del adulto) (1%).⁽⁶⁾

¿Cuál es el manejo de la neumonitis secundaria a IPI? ¿Debemos suspender el tratamiento?

La neumonitis secundaria a inmunoterapia se puede clasificar en cuatro grados dependiendo de la clínica y la afectación imagenológica, lo cual resulta de utilidad en vistas a definir la conducta terapéutica.

Grado 1: corresponde a aquellos pacientes asintomáticos con compromiso de un lóbulo pulmonar o menos del 25% del parénquima pulmonar.

Grado 2: pacientes con síntomas leves o moderados.

Grado 3-4: pacientes con síntomas severos con requerimiento de oxigenoterapia⁽⁷⁾.

En cuanto al tratamiento, en aquellos pacientes con neumonitis grado 1, se debe considerar suspender la inmunoterapia y monitorizar los síntomas durante 48-72 horas. En pacientes del grupo 2, 3 y 4 está indicado la suspensión del fármaco, valoración en conjunto con equipo de neumología y considerar la necesidad de hospitalización.⁽⁷⁾ El tratamiento se basa en antibioticoterapia de amplio espectro y corticoides sistémicos (prednisona o bolos de metilprednisolona). En aquellos pacientes que luego de 48-72 horas, no presentan una evolución favorable se puede realizar tratamiento en base Micoferolato de mofetilo, algunos autores recomiendan un anti-TNF de tener disponibilidad.⁽⁷⁾ (Figura 3)

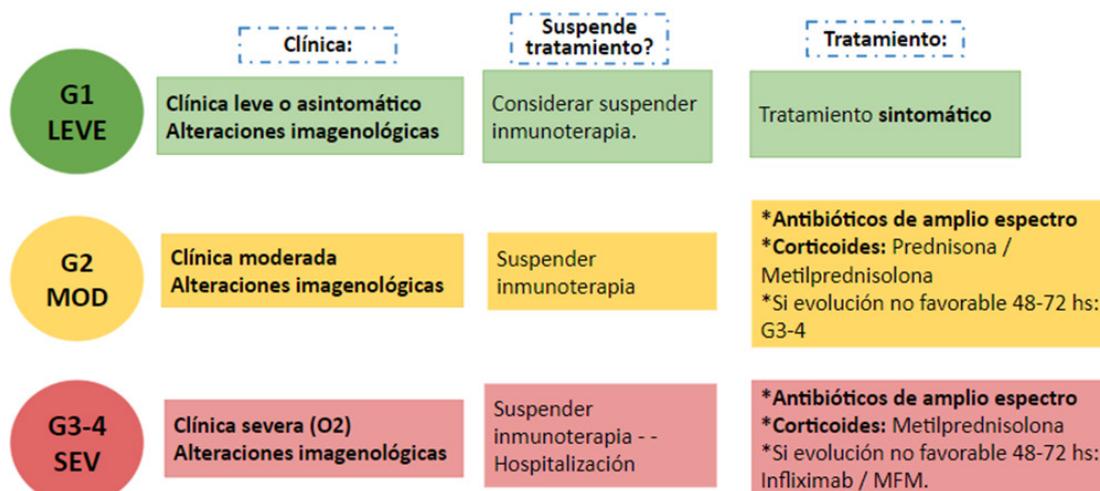


Figura 3. Grados de neumonitis. Algoritmo terapéutico.⁽⁷⁾



Conclusiones

La neumonitis secundaria a inmunoterapia es una complicación poco frecuente, pero de potencial gravedad. Para su abordaje es necesario un equipo multidisciplinario formado por médicos internistas, neumólogos y oncólogos. Su forma de presentación es heterogénea, y su diagnóstico es de exclusión, siendo de fundamental importancia descartar diagnósticos diferenciales tales como un cuadro infeccioso o la propia progresión de la enfermedad de base.

Bibliografía

- 1- Carballo Garcia A, Saenz de Tejada M. Toxicidad en la inmunoterapia. Trabajo de fin de grado. Madrid: Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid; Feb 2020. Página 1-20.
- 2- Cadranet J, Canellas A, Matton L, Darrason M, Parrot A, Naccache JM et al. Pulmonary complications of immune checkpoint inhibitors in patients with nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev.* 2019; 28(153):190058.
- 3- von Itzstein M, Shaheen K, Gerber D. Investigational Biomarkers for Checkpoint inhibitor Immune-Related Adverse Event Prediction and Diagnosis. Review. *American Association for Clinical Chemistry.* 2020; 66(6):779-793.
- 4- Naidoo J, Wang X, Woo K, Lyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol.* 2017; 35(7):709–17.
- 5- Mangas Moro A, Villamañán E, Martínez- Cerón E, Martí de Gracia M. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar por fármacos. *Medicine.* 2018; 12 (67) :3957-61.
- 6- Nishino M, Ramaiya N, Awad M, Sholl L, Maattala J, Taibi M et al. PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(24): 6051-6060.
- 7- Thompson JA, Schneider B, Brahmer J, Achufusi A, Armand P, Berkenstock M et al. Management of immunotherapy-Related Toxicities, version 1.2022, NCCN clinical practice Guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022; 20(4): 387-405.



6 - Neurotoxicidad por inhibidores de los puntos de control inmunitarios

Dra. Sofía Carozzi
Residente Medicina Interna

Dra. Viviana Díaz
Residente Medicina Interna

Dr. Matías Bentancur
Residente de Neurología

Dra. Mariana Díaz
Especialista Medicina Interna
Asistente Clínica Médica

Dra. Carolina Díaz
Especialista Medicina Interna
Prof. Adjunta Clínica Médica

¿Cómo se define y que comprende la Neurotoxicidad por los inhibidores de los puntos de control inmunitarios (inhibidores Check Points)?

Se entiende por neurotoxicidad asociada a fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitarios (IPI) a los efectos adversos inmuno relacionados (irAEs) que se generan sobre el sistema nervioso.⁽¹⁾

Este concepto, engloba a los irAEs tanto a nivel del sistema nervioso central (SNC), como sobre el sistema nervioso periférico (SNP). Dentro del primer grupo se destacan: encefalitis límbica, vasculitis del SNC, meningitis aséptica, mielitis transversa y "síndrome esclerosis like". Dentro del segundo grupo, están descritos: miositis, miastenia gravis, síndrome de Guillain Barré y neuropatía periférica.⁽²⁾ Figura 1.

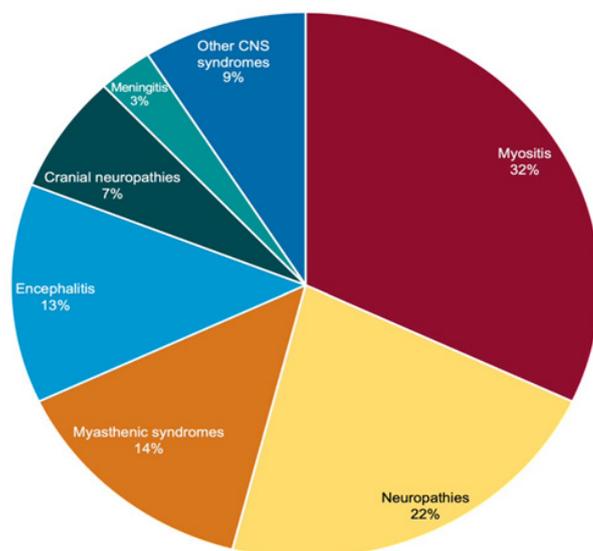


Figura 1. Principales irAEs neurológicos.⁽¹⁾

¿Qué características relevantes tienen estas complicaciones?

Incidencia: La neurotoxicidad por IPI, tiene una baja incidencia, en torno del 1-6% ⁽¹⁾. Sin embargo, la misma se encuentra en ascenso, debido al uso cada vez más difundido y al aumento de la sobrevida en los pacientes.⁽³⁾

Los desórdenes neuromusculares son la forma más frecuente reportada de irAEs neurológicos (5,5% del total de irAEs), siendo la miositis la más prevalente. En contraste, el compromiso del SNC es mucho menos frecuente (0,5% del total de irAEs), siendo la encefalitis, la presentación más importante dentro de este grupo, tanto por frecuencia como por gravedad.⁽²⁾

Clínica polimorfa: Como se mencionó previamente, se puede ver afectado tanto el SNC como el SNP, determinando una clínica francamente heterogénea e inespecífica. Ésto, lleva a un diagnóstico en general tardío, requiriendo un alto índice de sospecha. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la cefalea y la neuropatía periférica ⁽²⁾.

Importante morbimortalidad: La neurotoxicidad por IPI tiene una gran tasa de morbilidad, siendo causante de secuelas irreversibles e invalidantes, generando un gran deterioro en la calidad de vida en estos pacientes. La encefalitis es uno de los irAEs (junto con la miocarditis) que presentan mayor mortalidad. A su vez, el riesgo de presentación es mayor en caso de terapias combinadas en comparación con la monoterapia. ^(1,2)

¿Existe latencia entre la exposición al fármaco y la aparición de los síntomas?

Existe latencia y es variable, desarrollándose la mayoría de las complicaciones entre los primeros 4 a 6 meses de tratamiento.⁽¹⁾ Pese a esto, reportes de casos indican que en algunos pacientes pueden aparecer síntomas a los 4 días de iniciado el tratamiento.⁽⁵⁾

La toxicidad de inicio tardío, definida como aquella que aparece luego de 1 año de la administración de la última dosis del fármaco, obliga a replantear diagnóstico, dada su baja frecuencia. ⁽¹⁾ La miastenia gravis, es la entidad con la media de inicio más rápido (29 días), y una presentación fulminante, en especial si asocia compromiso miocárdico ^(1,3).

Como se mencionó previamente existen múltiples irAEs a nivel del sistema nervioso, en esta oportunidad abordaremos a la encefalitis, dado que es una manifestación poco frecuente pero sumamente grave, siendo muy importante su reconocimiento precoz y tratamiento oportuno.

¿Qué se entiende por encefalitis y cómo las clasificamos?

Encefalitis es la inflamación difusa del parénquima encefálico, pudiendo deberse a distintas etiologías, que podemos agrupar para su mejor entendimiento en dos grandes categorías: infecciosas y no infecciosas. ⁽⁴⁾ (Figura 2).

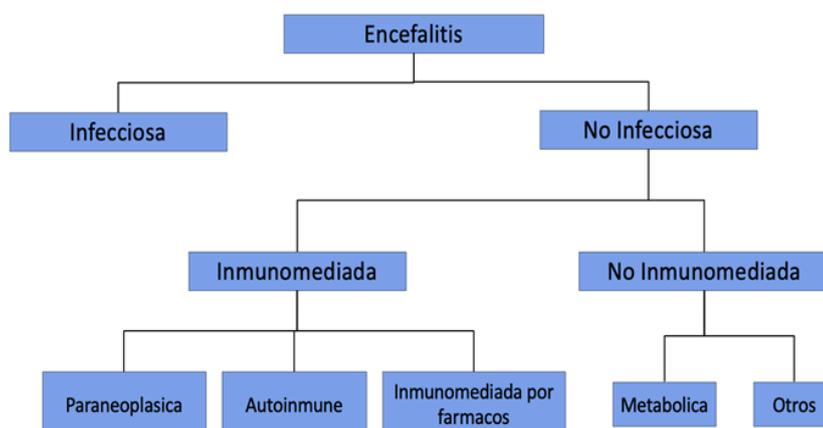


Figura 2. Etiología de la encefalitis

¿Cómo se caracteriza la encefalitis por IPI?

El diagnóstico de encefalitis inmunomediada por IPIs debe ser un diagnóstico de exclusión, por lo cual se deben descartar exhaustivamente los diagnósticos diferenciales de la misma. La encefalitis inmunomediada por IPI, afecta al 0,1 %-0,2 % de los pacientes.

Presenta una evolución subaguda, una latencia media de 65 días, siendo descrita desde 4 días hasta 18 meses post exposición del fármaco. Su presentación clínica puede ser mediante: crisis epilépticas, confusión mental, pérdida de la memoria a corto plazo, síntomas neuropsiquiátricos (alucinaciones, depresión, trastornos del ánimo y del sueño).

Su sospecha está basada en la presencia de un fármaco imputable con una relación temporal al inicio de los síntomas.¹⁻³ (Figura 3)

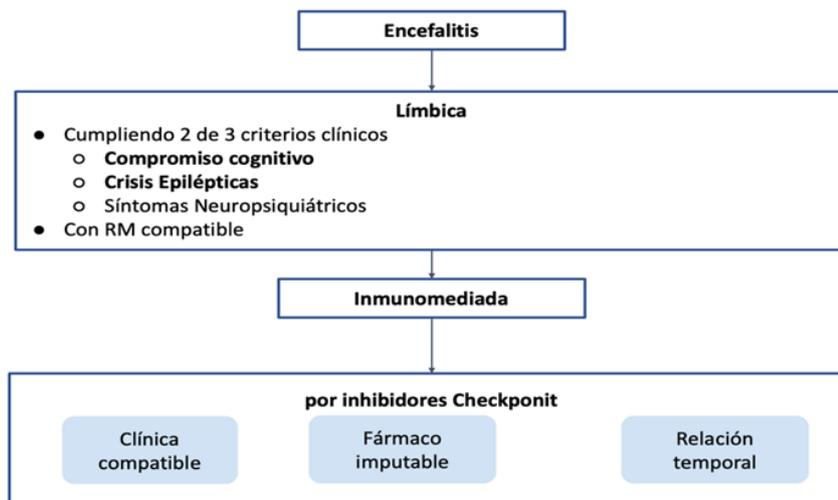


Figura 3. Diagnóstico de encefalitis límbica por IPI

¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales de encefalitis por IPI?

Las causas infecciosas siempre se deben descartar, por lo cual, el estudio del LCR por técnica de punción lumbar es mandatorio en estos pacientes. Se deberá solicitar estudio bacteriológico para inespecíficos, específicos, hongos y panel viral (dado que ocurren en pacientes inmunocomprometidos debido a la propia enfermedad neoplásica y por los IPI).

Durante los últimos años, un número considerable de síndromes asociados a auto-anticuerpos que afectan al SNC han sido descritos. Algunos de ellos se han denominado "síndromes paraneoplásicos neurológicos" (SPN) por su estrecha relación con el debut o con la progresión de enfermedades neoplásicas. A pesar de los grandes avances en su caracterización clínica, existen muchos casos de encefalitis seronegativas en las que no es posible identificar un tipo específico de anticuerpo onconeural, siendo muy probable la presencia de auto-anticuerpos aún no conocidos y mecanismos patogénicos aún no aclarados.⁽²⁾

En los SPN, existen proteínas intracelulares antigénicas relacionadas con el tumor (Yo, Hu, Ma2, Ri, CV2 y SOX-1) que también son expresadas por neuronas, por lo que la respuesta inmune se desencadenará no sólo contra el tumor, sino también contra las células donde los antígenos diana están presentes. Los anticuerpos más frecuentemente asociados a los SPN son los Anti-Hu y los anti-Yo.^(2,6)

Existe un lapso desde el inicio de una respuesta inmunitaria hasta el daño de un número significativo de neuronas, por lo que la clínica suele ser de expresión subaguda y suele simular enfermedades neurodegenerativas como las demencias, trastornos motores, ataxias esporádicas y parkinsonismos atípicos.⁽²⁾

Globalmente, los síndromes clínicos más prevalentes dentro de lo paraneoplásico son la encefalitis límbica (EL) y la degeneración cerebelosa. La EL se caracteriza por el desarrollo subagudo de convulsiones, confusión, pérdida de la memoria a corto plazo y síntomas psiquiátricos que aparecen como consecuencia de la afectación del sistema límbico, aunque los pacientes también pueden



desarrollar trastornos del estado de ánimo o del sueño, alucinaciones o depresión, que pueden simular una enfermedad psiquiátrica. ⁽²⁾

Las encefalitis autoinmunes, se definen como síndromes subagudos que ocurren en pacientes jóvenes predominantemente de sexo femenino, clínicamente están caracterizados por déficit de memoria, estado mental alterado y síntomas psiquiátricos. Las convulsiones son una manifestación común y son característicamente resistentes a los tratamientos anticonvulsivos.^(2,7) La mayoría de las encefalitis autoinmunes están relacionados con anticuerpos contra proteínas de superficie neuronal, siendo los más frecuentes anti-NMDAR (N-metil-D-aspartato) y anti-LGI1 en adultos. A diferencia de los SPN, estos autoanticuerpos parecen tener un papel patogénico directo en las encefalitis autoinmunes, lo que puede explicar por qué la respuesta a los esteroides y la inmunoterapia dirigidas a eliminar anticuerpos o agotar las células B productoras de anticuerpos, suele ser satisfactoria. ^(2,7)

¿Qué estudios debemos solicitar ante la sospecha de una encefalitis por IPI?

El estudio del LCR es mandatorio en estos pacientes ya sea para descartar diagnósticos diferenciales, así como también se puede encontrar elementos orientadores a encefalitis por IPI. Estos últimos son: la presencia de alteraciones infamatorias inespecíficas, pleocitosis e hiperproteinorraquia, como también bandas oligoclonales.

Se han informado niveles altos de adenosina desaminasa (ADA) como hallazgo de utilidad para el diagnóstico de toxicidad del SNC relacionada con IPI. ⁽²⁾

La RNM de cráneo puede revelar hallazgos sugestivos de encefalitis, tales como señales hiperintensas de los lóbulos temporales mediales o el cerebelo en imágenes ponderadas en T2 o FLAIR, correspondientes a zonas de infiltrados inflamatorios.

Elelectroencefalograma muestra actividad epileptiforme en alrededor del 35% de los casos de encefalitis inmunomediadas, aunque no existe un patrón específico ²

Se deberá realizar el estudio de anticuerpos en el LCR, siendo algunos de ellos orientadores de encefalitis por IPI. Los Anticuerpos onco-neuronales específicos son: anti-Ma2 es el anticuerpo más frecuentemente encontrado (15%), seguido de anti-Hu (8%), anti-GAD (5%), anti-NMDAR (3%), anti-CASPR2 (1,7%). ⁽¹⁾

En conclusión, es extremadamente difícil en la práctica clínica realizar el diagnóstico de encefalitis por IPI. Uno de los diagnósticos diferenciales más desafiantes es la encefalitis paraneoplásica, dado que son pacientes con una neoplasia en curso, a los que se los empezó a tratar con un IPI. De hecho, en ocasiones sus presentaciones pueden ser tan similares que no solo comparten la clínica, sino también autoanticuerpos (Ma2 también se observa en las causas paraneoplásicas). Se debe tener en cuenta, que siempre que exista un fármaco imputable (IPI) con una latencia acorde, se deberá sospechar la encefalitis por el fármaco.

¿La aparición de una encefalitis es indicación absoluta de la suspensión de dicho tratamiento?

Se trata de una complicación con una mortalidad significativa, que en el caso de la encefalitis por IPI es en torno al 13% por lo que se deberá suspender el tratamiento en todos los casos. ^(2,8)

El tratamiento se basa en la severidad de los síntomas ^(8,9). Se divide en 4 grupos:

- Síntomas leves: sin limitación para actividades instrumentales
- Síntomas moderados: limitación para actividades instrumentales
- Síntomas severos: limitación en actividades básicas de la vida diaria
- Riesgo de vida

Basados en la severidad de los síntomas, se deberá optar por distintas conductas terapéuticas. De presentar síntomas leves, el pilar fundamental es la suspensión de la inmunoterapia. En pacientes que presenten síntomas moderados, se deberá además suspender el tratamiento y realizar bolos de metilprednisolona. ^(2,8,9)

En los casos de síntomas severos o riesgo de vida, se suspenderá permanentemente la inmunoterapia y se realizará bolos de metilprednisolona, se deberá asociar inmunoglobulinas o recambios plasmáticos. ^(5,9) (Figura 4)

Tratamiento según gravedad

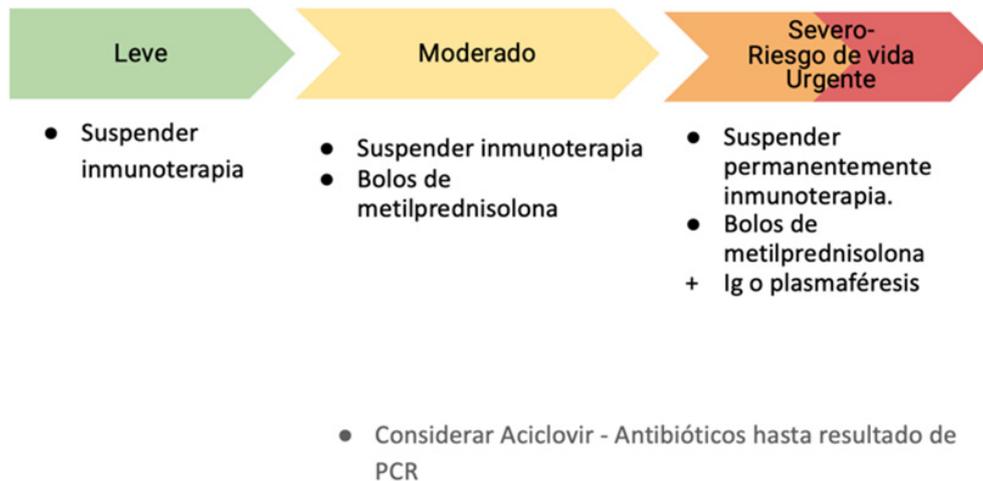


Figura 4. Tratamiento de encefalitis por IPI basado en gravedad.(9)

Conclusiones

Los irAEs tienen una incidencia en ascenso, debido a su mayor disponibilidad y a la prolongación de la expectativa de vida de quienes los utilizan. Son un verdadero reto diagnóstico, dado que asientan en pacientes que presentan múltiples complicaciones cuyas etiologías pueden ser múltiples y muchas veces requieren tratamientos diametralmente opuestos.

Dentro de estas etiologías destacamos: la presencia de otros fármacos en pacientes sometidos a la polifarmacia, las alteraciones del medio interno u hormonales, infecciones o incluso la progresión de la misma enfermedad. Todo esto, tiene como consecuencia que el diagnóstico precoz sea difícil, pudiendo determinar secuelas irreversibles e incluso la muerte ^(1,2,3).

De lo anterior deriva la importancia de tener una alta tasa de sospecha de estas patologías, para poder realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno.

Bibliografía

- 1- Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Farina A, Honnorat J, Joubert B. How to diagnose and manage neurological toxicities of immune checkpoint inhibitors: an update. *J Neurol* [Internet]. 2022;269(3):1701–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-021-10870-6>
- 2- Albarrán V, Chamorro J, Rosero DI, Saavedra C, Soria A, Carrato A, et al. Neurologic toxicity of immune checkpoint inhibitors: A review of literature. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022;13: 774170. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.774170>
- 3- Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, Quach HT, Balko JM, Lebrun-Vignes B, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2019;7(1):134. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40425-019-0617-x>
- 4- Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis - diagnosis and management. *Clin Med*. 2018; 18: 155–159. doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-155. PMID: 29626021.
- 5- Gao Y, Pan J, Shen D, Peng L, Mao Z, Wang C, Meng H, et al. Encefalitis autoinmune asociada a inhibidores de puntos de control inmunitarios, tema raro y novedoso de neuroinmunología: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Brain Sciences*. 2022;12 (6): 773. Extraído de <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci12060773>
- 6- Dalmau J, Geis C, and Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol. Rev*. 2017; 97: 839–887. doi:10.1152/physrev.00010.20166
- 7- Muñoz-Castrillo S, Ambati A, Dubois V, Vogrig A., Joubert B., Rogemond V, et al. Primary DQ Effect in the Association between HLA and Neurological Syndromes with Anti-GAD65 Abs. *J. Neurol*. 2020; 267:1906–1911. doi:10.1007/s00415-020-09782-8



- 8- Puzanov I, on behalf of the Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. J Immunother Cancer [Internet]. 2017 [citado 16 de agosto de 2023];5(1):95.
- 9- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Management of Immunotherapy-Related Toxicities. Version 4.2021- September 27, 2021.



7 - Efectos reumatológicos secundarios al uso de inhibidores de check point

Dra. Antonella Diaz
Residente Medicina Interna

Dra. Catherine García
Residente Medicina Interna

Dr. Luca Quiroz
Residente Medicina Interna

Dra. Sofía Rostán
Especialista Medicina Interna
Asistente Clínica Médica

Dra. Carolina Diaz
Especialista Medicina Interna
Prof. Adjunto Clínica Médica

Dra. Sandra Consani
Especialista Medicina Interna
Prof. Agregada Clínica Médica

¿Qué sabemos acerca de los efectos adversos reumatológicos secundarios a inhibidores de Check Point (IPI)?

Son poco frecuentes, su incidencia oscila entre el 1,5% y el 22 %, suelen aparecer en los primeros 3 a 6 meses luego de iniciado el tratamiento.⁽¹⁾

Existen factores de riesgo para presentarlos, a saber:

- Enfermedades reumatológicas (artritis reumatoidea y artritis psoriásica) y/o enfermedades autoinmunes previas
- Antecedentes familiares de primer grado con enfermedades autoinmunes
- Terapias combinadas (anti-PD-1/PDL-1 con CTLA4)
- Mayor riesgo con uso de inhibidores PD-1/PDL-1 que con inhibidores CTLA4.

Los efectos adversos inmunes más frecuentes son: la artritis (32%), artralgias y/o mialgias (16.9%) y la polimialgia reumática (12%). Dentro de los efectos adversos raros encontramos la miopatía inflamatoria (7.6%) y otras enfermedades autoinmunes sistémicas.⁽²⁾ (Tabla 1)

Frecuentes	Raros o poco frecuentes
Artritis	Miopatía inflamatoria
Artralgia/mialgia	Síndrome de Sjörgren
Polimialgia reumática	Vasculitis
	LES
	Sarcoidosis

Tabla 1. Manifestaciones clínicas reumatológicas de los ICP.



Antes de iniciar estos fármacos es necesario realizar una correcta anamnesis que incluya antecedentes familiares y personales de enfermedades autoinmune sistémicas y tipo de terapia utilizada, a fin de catalogar el riesgo que presenta el paciente de tener un efecto adverso inmunomediado. En aquellos pacientes que se evidencien factores de riesgo se deberán hacer controles más estrechos.

La artritis, el efecto adverso más frecuente, se puede presentar con diversos fenotípos clínicos, los mismos los podemos dividir en:

- 1- Poliartrosis simétrica, el fenotipo más frecuente, su presentación clínica es similar a una artritis reumatoidea, con compromiso predominante de pequeñas articulaciones, sobre todo a nivel de metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. El tiempo habitual de aparición es de 6 a 8 semanas posterior al inicio del fármaco.
- 2- Síndrome símil polimialgia reumática (polimialgia reumática-like) con compromiso de cintura escapular y pelviana.
- 3- Oligoartritis, simil artritis psoriásica (con o sin lesiones cutáneas y de faneras).

Cualquiera de ellas puede presentarse con distinta magnitud y es el grado de severidad lo que determina el manejo posterior.

En la práctica clínica podemos encontrarnos con 4 escenarios distintos: pacientes sin antecedente familiar ni personal de patología autoinmune sistémica, pacientes con antecedentes familiares de enfermedad autoinmune, pacientes con autoanticuerpos positivos pero sin clínica sugestiva de enfermedad autoinmune y pacientes con una patología autoinmune establecida.

Cada uno de estos escenarios tiene un riesgo distinto de desarrollar un efecto adverso inmune y debe evaluarse individualmente.

Como se ha mencionado previamente los pacientes con antecedentes familiares de primer grado con diagnóstico de enfermedad reumatológica tienen un riesgo aumentado de presentar éstos efectos adversos posteriores al inicio de IPI. ⁽¹⁾

En cuanto a pacientes que presentan auto-anticuerpos positivos tales como anti péptido citrulinado, anticuerpos anti-núcleo citoplasma, anti-Ro y/o factor reumatoideo, existen trabajos que constatan que presentan mayor riesgo de desarrollar una enfermedad autoinmune sistémica luego del uso de la inmunoterapia. Pese a esto aún es discutido y cada vez más desestimado por expertos en el tema la solicitud de autoanticuerpos previo al inicio de la inmunoterapia. ⁽³⁾

Los pacientes con artritis reumatoide diagnosticada previo al tratamiento tienen una probabilidad estimada del 40% de presentar un empuje articular post inicio de la inmunoterapia. ⁽¹⁾

Ante un paciente con IPI que desarrolla artritis ¿Que diagnósticos diferenciales debemos considerar?

En primera instancia debemos tener en cuenta el tiempo de evolución, lo cual nos guiará al diagnóstico (Figura 1). En aquellos pacientes que se presenten con un cuadro de evolución más aguda se deberá descartar causas infecciosas, principalmente virales, y se deberá solicitar las serologías correspondientes.

Las artritis microcristalinas se podrán plantear sobre todo en aquellos con compromiso monoarticular y/o con afectación de primer dedo, cabe destacar que los procesos neoplásicos hemato-oncológicos también se asocian a hiperuricemia. La artritis psoriásica se sospechará en quienes presenten afectación de las articulaciones interfalángicas distales y/o asocien compromiso cutáneo.

En cuanto a las enfermedades autoinmunes sistémicas como el LES o Sjogren, se sospechará ante la presencia de otros compromisos en el balance autoinmune orientadores, tales como síndrome seco, compromiso cutáneo, úlceras orales, entre otros.

En el caso de la AR se sospechará ante la presencia de una artropatía inflamatoria de grandes, pequeñas y medianas articulaciones, con compromiso articular predominante en el balance lesional y rigidez matinal. Se podrán realizar radiografías con el fin de valorar la presencia de erosiones o en fases más precoces la presencia de sinovitis en la ecografía doppler articular. Será importante la solicitud de anticuerpos específicos.

Por último, la artritis paraneoplásica es un diagnóstico diferencial planteable en todas las situaciones clínicas y de difícil exclusión ya que no se cuenta con estudios específicos. (Figura 1)

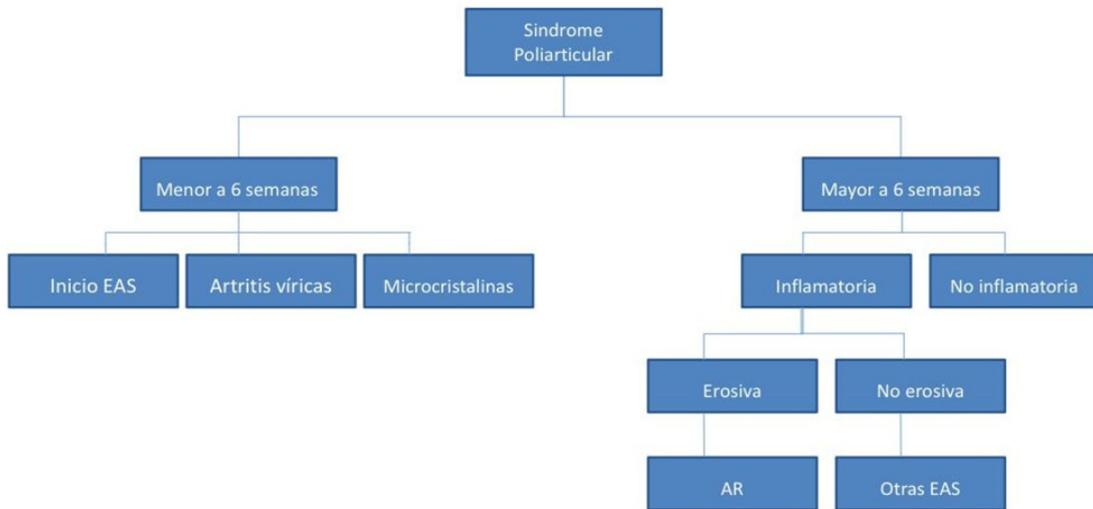


Figura 1. Algoritmo etiológico del síndrome poliarticular

Ante un paciente con IPI que desarrolla artritis ¿Que paraclínica solicitaría?

La presentación clínica, los antecedentes y el balance lesional del paciente guiará los estudios a solicitar.

De existir sospecha de un efecto adverso reumatológico secundario a inmunoterapia deberán solicitarse marcadores serológicos y pruebas complementarias que ayuden a realizar un diagnóstico precoz y descartar diagnósticos diferenciales.

Se deberán pedir reactantes de fase aguda como la velocidad de eritrosedimentación (VES) y a proteína C reactiva (PCR) en vistas a valorar niveles de inflamación sistémica que son de utilidad, no solo al momento del diagnóstico, sino para control evolutivo.

Se solicitarán auto-anticuerpos como: factor reumatoideo (FR), anti péptido citrulinado (antiCCP) y antinucleocitoplasma (ANA), los cuales pueden ayudar a definir el pronóstico, el tratamiento y el riesgo de recaída. La radiografía y eventualmente ecografía Doppler de las articulaciones afectadas valoran erosiones o sinovitis, el tipo y la severidad del compromiso. Estudios como uricemia y serologías virales se emplean para descartar diagnósticos diferenciales.

Una vez realizado el diagnóstico de artritis secundaria a IPI, ¿en qué nos basamos para guiar el tratamiento?

El tratamiento va a estar supeditado a la severidad del cuadro, se valorarán número de articulaciones comprometidas y grado de limitación en actividades. A fines prácticos se pueden dividir en 3 diferentes grados de severidad como lo muestra la figura 2.

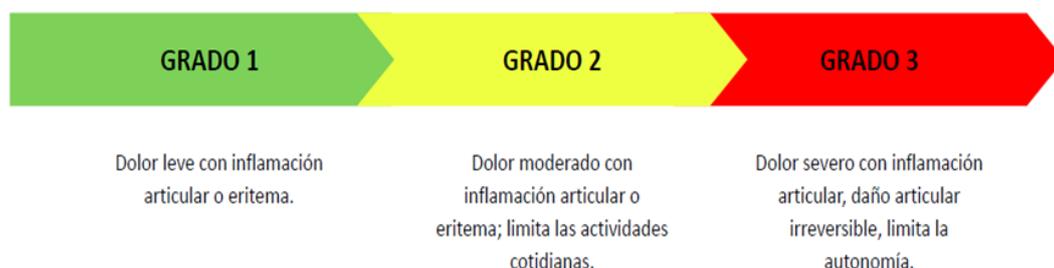


Figura 2. Grado de severidad de la artritis



¿Cuál es el tratamiento? ¿Se debe suspender la inmunoterapia?

Las artritis de grupo 1 se pueden manejar inicialmente con anti inflamatorios no esteroideos y manteniendo la inmunoterapia combinada. En casos seleccionados (oligo o monoartritis se puede plantear el tratamiento con corticoides intraarticulares).(4)

En artritis del grupo 2, se debe evaluar la suspensión de IPI y realizar tratamiento con corticoides sistémicos.

En las artritis del grupo 3, se debe suspender la inmunoterapia y se debe administrar tratamiento con corticoides sistémicos a altas dosis (prednisona 1 mg/kg/día o incluso iniciar con bolos de metilprednisolona) el cual se debe mantener mínimo 2 semanas para luego descender progresivamente.

En caso de no mejorar se puede plantear el uso de fármacos modificadores de la enfermedad, tanto metotrexate, hidroxicloroquina o azatioprina como tratamientos dirigidos (terapias biológicas) (4) Figura 3.

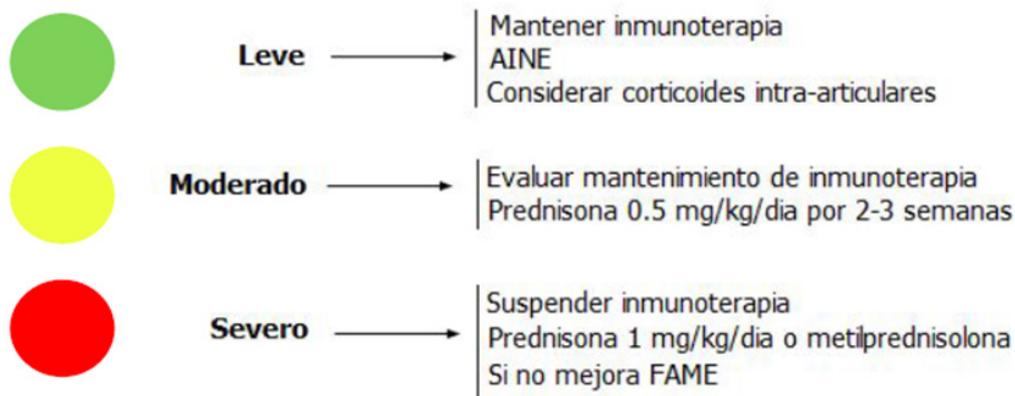


Figura 3. Grados de artritis y su correlación con el tratamiento.

¿Qué evolución presentan estos pacientes?

La respuesta y evolución posterior es variable, en el 52% de los pacientes la artritis se autolimita. En un 25% de los pacientes se pueden presentar brotes intermitentes y en un 23% la artritis puede ser persistente. Se deberá monitorizar la respuesta al tratamiento con la clínica y con reactantes de fase aguda cada 4-6 semanas.

Dentro de los efectos reumatológicos graves pero infrecuentes destacamos a la miopatía inflamatoria ¿Cuándo debemos sospecharla?

La miopatía inflamatoria es un efecto adverso poco frecuente (7,6%) pero su importancia radica en que puede llegar a ser muy grave de no reconocerse precozmente, presentando una alta mortalidad.

Se presenta más frecuentemente en pacientes con miopatías inflamatorias previas.(2)

Es más habitual que ocurra frente al uso de inhibidores PD1/PDL1 o con la combinación PD1/PDL1 con CTLA4.

El síntoma principal es la debilidad muscular proximal que puede asociar mialgias. Característicamente tiene un inicio agudo, se presenta habitualmente dentro de los primeros dos meses de iniciado el fármaco. Los auto-anticuerpos específicos de miositis suelen ser negativos.(3,6)

En cuanto al diagnóstico, al igual que en la artritis, siempre deben ser descartados diagnósticos diferenciales (tales como causas paraneoplásicas, autoinmunes, infecciosas, farmacológicas). De ser posible se recomienda realizar biopsia muscular. Si bien existen pocos reportes en la literatura, algunos estudios han encontrado en técnicas de inmunohistoquímica la presencia de un infiltrado linfoplasmocitario CD4 + y CD68 + que apoya al diagnóstico de miositis por uso de ICP. (7,8)



¿Qué asociaciones lesionales pueden presentar la miositis por IPI?

Las dos asociaciones más importantes que puede presentar la miositis por IPI es con miocarditis y miastenia gravis. Esta superposición es extremadamente infrecuente, de hecho, es del 3% del total de las miositis por IPI. Para recordarlo hacemos referencia a las 3M (miositis, miocarditis, miastenia).⁽⁹⁾

La miocarditis es una complicación infrecuente pero que puede ser grave y mortal. En todo paciente con miositis secundaria a IPI debe realizarse screening de miocarditis con troponinas y ecocardiograma trans-torácico. De tener sospecha diagnóstica se realizará resonancia cardiaca para pequizar el diagnóstico. El tratamiento se basará en suspender el fármaco inmediatamente y administrar corticoides intravenosos. Si no hay respuesta se utilizarán inmunosupresores.^(3,10)

Si bien hay pocos reportes de casos en la literatura la miositis se puede asociar también a miastenia gravis. A diferencia de la miositis por IPI que generalmente suele cursar con autoanticuerpos negativos, los anticuerpos anti-receptor de acetilcolina suelen ser positivos.^(11,12)

¿En qué nos basamos para guiar el tratamiento de la miositis?

El tratamiento también se guía según el grado de severidad de la enfermedad, esto dependerá de los músculos afectados (proximales/distales, cefaloparesia, miastenia o miocarditis concomitante) y la presencia de creatinfosfoquinasa (CPK) elevada, lo cual nos apoya la presencia de miositis. Se describen tres grados de severidad distintos, como lo muestra la figura 4.

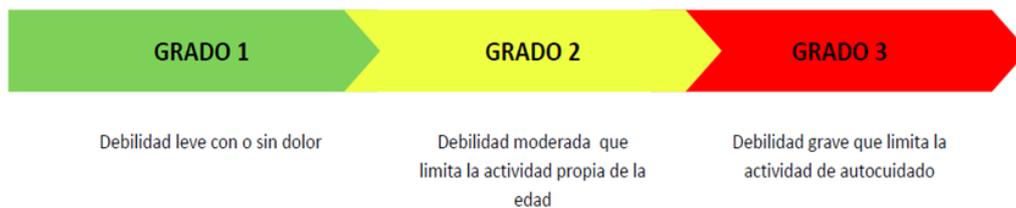


Figura 4. Severidad de la miositis

¿Cuál es el tratamiento? ¿Se debe suspender la inmunoterapia?

En pacientes del grupo 1, se recomienda mantener los IPI y realizar tratamiento de los síntomas.

En pacientes del grupo 2, suspensión transitoria de los IPI, y corticoides sistémicos a dosis bajas o moderadas.

En pacientes del grupo 3, se debe suspender el uso de los IPI de forma permanente y administrar corticoides a dosis altas (idealmente bolos de metilprednisolona).

Si los síntomas y los niveles de CPK no mejoran o empeoran después de 4 a 6 semanas, se debe considerar otra terapia inmunosupresora, como azatioprina, metotrexate o micofenolato..(7) Figura 5.

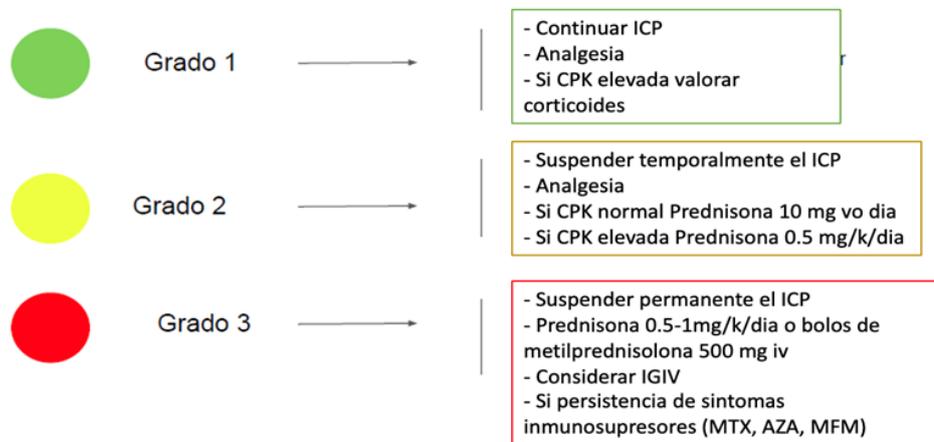


Figura 5. Manejo de la miositis. ICP: Inhibidor check point

Conclusiones

Los efectos adversos reumatológicos de los IPI, son poco frecuentes.

La artritis es el efecto adverso más frecuente, al realizar su diagnóstico siempre se deben descartar diferenciales.

La miositis es un efecto adverso raro y grave, presenta asociación con otras patologías, a saber: miocarditis y miastenia, configurando lo que conocemos como las 3M.

El tratamiento se realizará de acuerdo a la gravedad de síntomas, en los casos leves no es necesario suspender el tratamiento.

Bibliografía

- 1- Nóvoa F, Rodríguez D. Inmunoterapia, cáncer y enfermedades reumatológicas. *Reumatología clínica* 2019; 5: 249-251
- 2- Robert J, Ennis D, Jamal S, Hudson M, Ye C, Saltman A. et.al. Rheumatic immune-related adverse events associated with cancer immunotherapy: A nationwide multicenter cohort. *Autoimmunity Reviews* 2020; 19: 8
- 3- Rivero-Braciela M, Trallero-Araguás E, Martínez-Valle F. Toxicities from immunotherapy: From clinical trials to real world clinical practice. *Medicina Clínica* 2020;155: 541-547.
- 4- John A Thompson, Bryan J. Schneider, Julie Brahmer, Amaka Achufusi, Philippe Armand, Meghan K Berkenstock, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines Oncology (2022)
- 5- Gómez Puerta J, Tormo-Ratera M, Ponce Fernandez A, Farran L, Frade-Sosa B, Sarmiento Monroy J, et. al. Rheumatic syndroms induce by oncologic and hematologic targeted therapies. *Annals of the rheumatic diseases* 2022;81:1759-1760.
- 6- Brahmer J.R, Lacchetti C, Schneider B.J, Atkins M.B, Brassil K.J, Caterino J.M, et. al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical oncology* 2018; 36(17):1714-1768.
- 7- Vermeulen L, Depuydt C, Weckx P, Bechter O, Van Damme P, Dietmar R, et.al. Myositis as a neuromuscular complication of immune checkpoint inhibitors. *Acta Neurol Belg* 2020;120(2):355-364
- 8- Mehdi Touat, Thierry Maisonobe, Samuel Knauss, Omar Ben Hadj Salem, Baptiste Hervier, Karine Auré et.al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *American Academy of Neurology* 2018; 91(10):e985-e994.
- 9- Kostine M, Finckh A, Bingham CO, Visser K, Leipe J, Schulze H. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2021;80(1):36-48.



- 10- Gómez A, Soto E, Torighelli E, Artucio C, Delorenzi M, Lujambio M. et. al. Recomendaciones para el manejo de la cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento del cáncer segunda parte. Revista Uruguaya de cardiología 2021;36 (3):1-17.
- 11- Chen, Jia-Hung MD; Lee, Yun MD; Hu, Chaur-Jong MD, Chen-Chih MD. Coexisting myasthenia gravis, myositis and polyneuropathy induced by ipilimumab and nivolumab in patients with non-small cell lung cancer: a case report and literature review. Medicine 2017; 96(50):e9262.
- 12- Takushi Shirai .Tasuku Sano.Fuminao Kamijo. Nana Saito. Tomomi Miyake. Minori Kodaira et al. Acetylcholine receptor binding antibody-associated myasthenia gravis and rhabdomyolysis induced by nivolumab in a patient with melanoma. Japanese Journal of clinical oncology 2015. 46. 86-88.