

Toxicidades gastrointestinales relacionadas a la inmunoterapia o inhibidores de puntos de control inmunitarios o del *checkpoint*

Luis Villanueva O.

*Servicio de Oncología, HCUCH
Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez*

SUMMARY

Immune checkpoint inhibitors have revolutionized cancer therapy by enhancing the immune system's ability to target tumor cells. However, these therapies can cause immune-related adverse events (irAEs), particularly in the gastrointestinal tract, leading to conditions like colitis and diarrhea. The incidence and severity of these irAEs vary depending on the type of inhibitor and patient-specific factors, with higher rates observed in combination therapies. The pathophysiology includes the underlying mechanisms of irAEs, histological findings, and animal models in colitis induced by immune checkpoint inhibitors (ICIs), as well as the influence of the gut microbiome. Early diagnosis and effective management, including corticosteroids and selective immunosuppressants, are crucial.

Keywords: *Immunotherapy toxicity, gastrointestinal toxicity, immunotherapy enteritis, immunotherapy-induced colitis, immunotherapy toxicity treatment*

Fecha recepción: 21 julio 2024 | Fecha aceptación: 15 octubre 2024

INTRODUCCIÓN

Los tratamientos asociados al bloqueo o inhibición de los puntos de control inmunitarios o del *checkpoint* (ICI) han revolucionado las terapias contra el cáncer.

Los ICI son una de las clases innovadoras de inmunoterapia; sirven para restringir las señales coesti-

muladoras supresoras de las células T, principalmente las células T CD8+ citotóxicas, mediante la inhibición de la proteína de muerte programada 1 (PD-1), el ligando 1 de PD (PD-L1) y proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). PD-1 se presenta inherentemente en células T, células B, linfocitos infiltrantes de tumores, monocitos y células dendríticas. PD-L1 existe en la superficie, tanto de las células presentadoras de

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

antígenos como de las células tumorales, lo que resulta en una promoción de la autotolerancia y una atenuación de la autoinmunidad después de interactuar con PD-1. De manera similar, CTLA-4 se expresa típicamente en células T CD4+/CD8+, subconjuntos de células B y timocitos, lo que se asocia con la supresión de la actividad de las células T. De esta manera los ICI al bloquear estas moléculas tienen la capacidad de fortalecer el ataque inmunológico y promover la destrucción de tumores⁽¹⁾, mejorando así la supervivencia de los pacientes con cáncer.

A la fecha existen diversos fármacos inhibidores de PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), los inhibidores de PD-L1 (atezolizumab, durvalumab) y el inhibidor de CTLA-4 (ipilimumab) que han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EEUU (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de diferentes tipos de cánceres como pulmón, melanoma, renal, estómago, entre otros.

Sin embargo, el uso de estos fármacos no está exento de complicaciones, también llamados eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAEs). El tracto gastrointestinal es uno de los órganos más frecuentemente afectado y las toxicidades pueden variar en gravedad: desde reacciones leves hasta presentaciones clínicas agresivas que ponen en peligro la vida del paciente. El diagnóstico oportuno de dichas complicaciones permite el eficaz manejo para asegurar buenos resultados.

Este artículo corresponde a una revisión de la literatura de las complicaciones de los inhibidores de los puntos de control inmunitario basado en artículos, capítulos de libros y guías de manejo de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y European Society Medical Oncology (ESMO).

La incidencia general de la colitis o diarrea inducida por ICI puede variar en cada estudio y este amplio rango se debe a que existen varios factores de riesgo relacionados con el tipo de inhibidor, el tipo de cáncer y el paciente.

La diarrea y la colitis son los segundos efectos adversos más comúnmente reportados con ICI y los síntomas generalmente se desarrollan dentro de las 6 a 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento^(2,3). Se han notificado con mayor frecuencia irAEs gastrointestinales (GI) con monoterapia anti-CTLA-4 que con inhibidores de PD-1/PD-L1. En estudios de bloqueo de CTLA-4, se ha informado diarrea entre el 30% y el 40%^(4,5). Las tasas más altas de irAEs GI mediados por ICI se han observado con la adición de un inhibidor de PD-1/PD-L1 al bloqueo de CTLA-4^(6,7).

Un metanálisis de 34 estudios que incluyeron a 8.863 pacientes con tumores sólidos examinó la incidencia de irAEs GI de distintos ICI⁽⁷⁾. Las tasas más altas de irAEs GI se observaron en pacientes que recibieron una combinación de ipilimumab más nivolumab, con colitis de todos los grados, colitis y diarrea graves en el 13,6% en 9,4% y 9,2% de los pacientes, respectivamente. La incidencia de irAEs con ipilimumab en monoterapia fue del 9,1% para la colitis de todos los grados; del 6,8%, para la colitis grave y del 7,9%, para la diarrea grave. La monoterapia con un inhibidor de PD-1/PD-L1 tuvo la incidencia más baja de irAEs GI con 1,3% para colitis de todos los grados; 0,9%, para colitis grave y 1,2%, para diarrea grave. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de irAEs GI según el tipo de tumor (p. ej., melanoma, pulmón no células pequeñas, renal)⁽⁷⁾.

FISIOPATOLOGÍA

Al examinar los mecanismos subyacentes de los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAEs), los hallazgos histológicos y de modelos animales en la colitis inducida por inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI), así como la influencia del microbioma intestinal, podemos comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos de estas complicaciones⁽⁸⁾.

El mecanismo de los irAEs implica la activación de las células T mediante dos señales: la estimulación directa del antígeno a través del receptor de células T (TCR) y la coestimulación entre el receptor CD28 en las células T y CD80/86 en las células presentadoras de antígenos. La activación de las células T resulta en la producción de citoquinas y la expresión de CTLA4 y PD-1. CTLA-4, presente en las células T reguladoras (Treg) CD4+ FOXP3, termina la coestimulación al unirse a CD80/86, reduciendo la respuesta inmune. Las citoquinas inmunosupresoras como IL-10 y TGF- β también inhiben la activación y proliferación de las células T. Por otro lado, PD-1 con PD-L1 suprime la señalización del TCR, disminuyendo factores de transcripción y citoquinas, y aumentando la inhibición por las células Treg. Los inhibidores de CTLA-4 y PD-1/PD-L1 potencian la activación y proliferación de células T efectoras, interrumpen la función de las células Treg e inducen citoquinas inflamatorias, lo que puede llevar a efectos adversos autoinmunes en varios órganos.

El mecanismo de la colitis inducida por ICI se ha estudiado utilizando modelos animales, en ratones sin puntos de control inmunitarios (*knocked out* CTLA-4), donde se observó que la ausencia de CTLA-4 provoca infiltración difusa de células inmunes y colitis fatal debido a la mayor actividad de las células T. La gravedad de la ICI se correlaciona

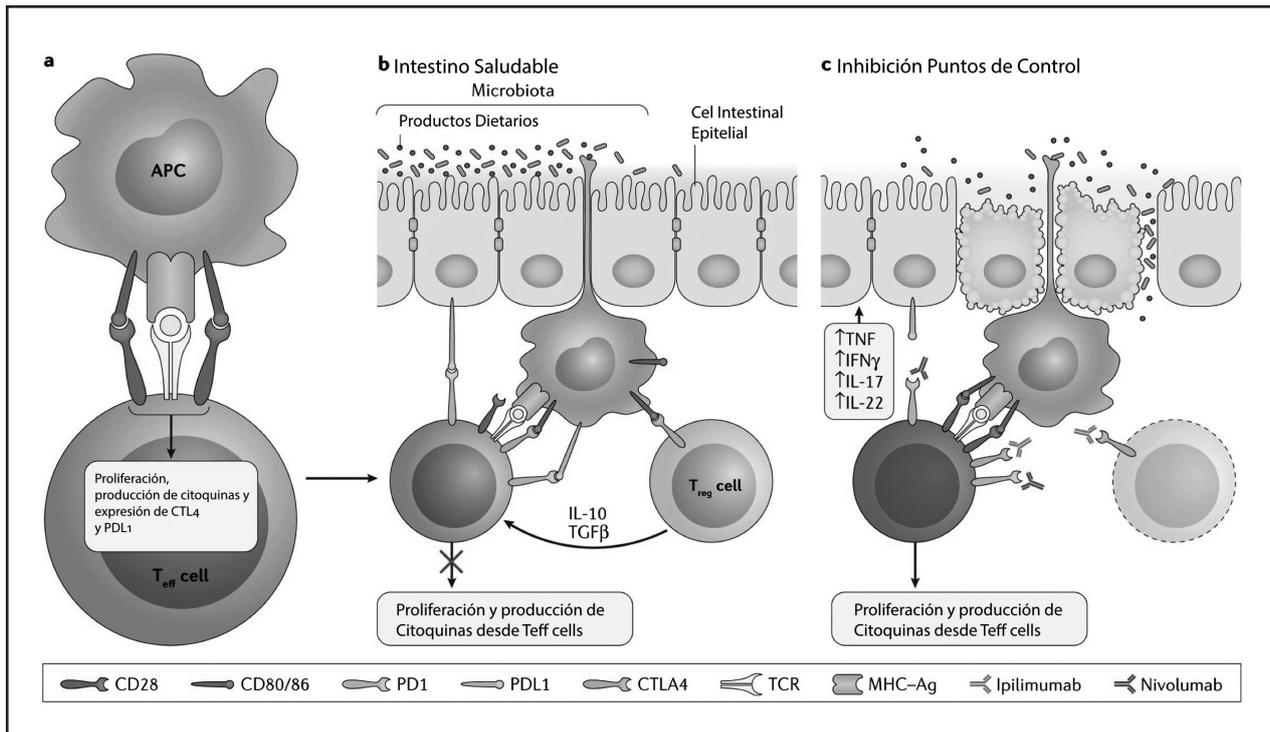
con el aumento de las células linfoides innatas del grupo 3 (ILC3) en la mucosa gastrointestinal, las cuales dependen su desarrollo del eje PD-1. En pacientes con colitis severa inducida por ICI, se ha reportado una alta infiltración de células T CD4+ y CD8+, siendo más prevalentes las primeras en la terapia anti-CTLA-4 y las segundas, en la colitis inducida por anti-PD-1. Las citoquinas como IL-17, IFN- γ y TNF- α también juegan un papel crucial en la colitis inducida por ICI al igual que ciertos genes de receptores de quimiocinas y de integrinas que promueven la retención de linfocitos en la mucosa intestinal, exacerbando la inflamación (Figura 1).

El microbioma intestinal desempeña un papel crucial en la colitis por ICI. La inmunoterapia puede alterar el equilibrio de la barrera microbiota-intestinal, mediante la apoptosis de células epiteliales intestinales, provocando disbiosis y respuestas inmunes innatas que activan células inmunes autorreactivas. Algunas bacterias intestinales, como *Faecalibacterium prausnitzii*, están asociadas con la proliferación de células T en la mucosa intestinal y el reclutamiento de células Treg, mientras que otras como *Bacteroides fragilis* tienen efectos antiinflamatorios y pueden reducir la inflamación intestinal. Además, la diversidad del microbioma intestinal se ve reducida en la colitis relacionada con ICI, afectando la respuesta al tratamiento y la inflamación. Manipular el microbioma intestinal podría ser una estrategia para equilibrar la respuesta tumoral y los efectos adversos autoinmunes de la inmunoterapia.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON COLITIS RELACIONADA A ICI

Es crucial clasificar la presentación de las complicaciones, utilizando los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos versión 5.0 que se

Figura 1. El papel de CTLA4 y PD1 en la activación de células T.



a) Se muestra el modelo actual para la activación de células T, incluyendo el enlace del receptor de células T (TCR) y la coestimulación CD80/CD86 y CD28. b) El antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) y la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) se regulan positivamente después de la activación de células T, sirviendo como un punto de control natural para la activación de células T. CTLA-4 luego se une a CD80 y/o CD86 (debido a una interacción de mayor afinidad), desalentando la interacción con CD28. Las células T reguladoras (Treg cell) también expresan CTLA-4, que también secuestran CD80 y/o CD86 y podría promover la escisión de CD80/CD86 de la superficie de la célula presentadora de antígeno (APC) a través de señalización recíproca o transcitosis. Los efectos inmunosupresores de las células Treg también pueden ser mediados por CTLA-4 a través de señalización recíproca a las APC para regular negativamente la expresión de CD80 y/o CD86, la transcitosis de moléculas y la producción de citocinas relevantes (dependiente de la proteína forkhead box 3 (FOXP3)). La ligadura de PD-1 con el ligando 1 de muerte celular programada 1 (PD-L1) proporciona una señal inhibitoria directa a las células T. c) Se muestran los efectos de la inhibición del punto de control. El bloqueo de anticuerpos de CTLA-4 restablece la coestimulación entre CD28 y CD80 y/o CD86, y el bloqueo de PD-1 mitiga esta vía inhibitoria. Como CTLA-4 es esencial para la función de las células Treg, la inhibición de esta vía afecta sus capacidades supresoras. La hipótesis de la enterocolitis inmunitaria que se presenta con el uso de los fármacos de inhibición del punto de control sería secundaria a que las células T efectoras (Teff) se encuentran hiperactivas y que se dirigen contra los antígenos lumbales (es decir, los de la microbiota y los productos dietéticos) y también se debería a la pérdida de células Treg funcionales⁽¹⁵⁾. Disponible en color en <https://www.redclinica.cl/actividad-academica/revista/noticia-revista/newsid/2867.aspx>

basan en gran medida en signos y síntomas clínicos, la que permite graduar la gravedad de las complicaciones y es la que se ha empleado en numerosos ensayos clínicos⁽⁹⁾.

Es imperativo realizar un análisis de infecciones para descartar infecciones bacterianas (por ejemplo, *Clostridium difficile*), virales (por ejemplo, CMV), parasitarias o fúngicas en una población de pacientes inmunocomprometidos que pueden

presentarse de manera similar. Adicionalmente, se debe realizar un análisis para enfermedad celíaca, elastasa fecal para insuficiencia pancreática y TSH para disfunción tiroidea para descartar estas etiologías de diarrea. La lactoferrina fecal y la calprotectina pueden servir como biomarcadores útiles de inflamación⁽¹⁰⁾.

Las imágenes abdominales, mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética,

tienen un papel limitado en el diagnóstico de la enterocolitis por ICI. Pequeños análisis retrospectivos (con 30 a 40 pacientes) han examinado la utilidad diagnóstica de la TC en la sospecha de enterocolitis por ICI, encontrando sensibilidades que varían de 53 a 85% y especificidades de 75 a 78%, lo que lleva a un valor predictivo negativo relativamente bajo. Además, el patrón de enterocolitis por ICI en la TC es indistinguible de otras formas de colitis (es decir, infecciosa e isquémica). Por estas razones, la TC y la resonancia magnética suelen ser útiles sólo en casos de sospecha de enterocolitis por ICI con síntomas importantes como dolor, fiebre o sangrado y como medio para descartar complicaciones graves. La diarrea por sí sola no debería justificar la obtención de imágenes abdominales⁽¹¹⁾.

La evaluación endoscópica temprana es clave para identificar a los pacientes con características de alto riesgo de colitis. Las manifestaciones endoscópicas pueden variar desde una mucosa de apariencia normal (hasta en un tercio de los pacientes), inflamación no ulcerativa y ulceraciones mucosas⁽¹²⁾. Actualmente no existe una herramienta validada establecida para clasificar la gravedad endoscópica de la colitis asociada a ICI; el sistema de puntuación de la Clínica Mayo (Tabla 1) para la colitis ulcerosa puede utilizarse para clasificar a aquellos con características de alto riesgo (úlceras grandes >1 cm, úlceras profundas >2 mm y compromiso extenso de la colitis) y características de riesgo moderado (úlceras pequeñas <1 cm, úlceras superficiales <2 mm de profundidad, inflamación no ulcerativa, mucosa colónica normal con histología anormal y colitis izquierda aislada) de aquellos con características de bajo riesgo (endoscopía normal con histología).

Se han identificado tres patrones histológicos distintos de enterocolitis asociada a ICI: colitis aguda, colitis crónica y colitis microscópica. Es este últi-

mo, aunque raro, es el que demuestra un curso de enfermedad más agresivo y que requiere una mayor inmunosupresión sistémica en su tratamiento. El patrón de colitis aguda es el más frecuente y se caracteriza por la infiltración de neutrófilos, y/o eosinófilos, apoptosis del epitelio, criptitis y microabscesos crípticos. El patrón de colitis crónica muestra características muy similares a los trastornos inflamatorios intestinales, como la distorsión arquitectónica de las criptas, la linfoplasmocitosis basal, los granulomas y la metaplasia de las células de Paneth. El patrón de colitis microscópica puede parecerse a la colitis linfocítica o colagenosa. Es importante enfatizar que no hay correlación entre los síntomas clínicos y la inflamación histológica, un fenómeno observado en las enfermedades inflamatorias intestinales. El inicio de la inflamación histológica probablemente ocurre antes de la sintomatología clínica⁽¹⁰⁾.

Tabla 1. Puntaje endoscópico Clínica Mayo

Puntaje	Actividad enfermedad	Características endoscópicas
0	Normal/Inactiva	Ninguna
1	Leve	Eritema, patrón vascular disminuido, friabilidad leve
2	Moderada	Eritema marcado, patrón vascular ausente, friabilidad, erosiones
3	Severa	Sangrado espontáneo, ulceración

TRATAMIENTO DE LA ENTEROCOLITIS ASOCIADA A ICI

El manejo eficaz de la colitis asociada a ICI implica su inicio precoz para evitar las complicaciones, recurrencias y retraso en el tratamiento del cáncer. La enterocolitis asociada a ICI de grado

1 manifestada como diarrea leve y autolimitada puede manejarse con cuidados de apoyo, es decir, hidratación, corrección de desequilibrios electro-líticos, dieta blanda, antidiarreicos (una vez descartada la infección) o terapias basadas en 5-ASA (mesalazina). En la mayoría de los casos, la terapia con ICI puede reanudarse después de la resolución del episodio agudo.

La colitis asociada a ICI de grado ≥ 2 se maneja rutinariamente con inmunosupresión. Es importante destacar que la terapia con ICI debe suspenderse temporalmente para los grados 2 y 3, y de forma permanente para el grado 4. Los pacientes con características endoscópicas de bajo riesgo en la evaluación pueden tratarse con corticosteroides sistémicos (prednisona o metilprednisolona con una dosis de 1 mg/kg/día), si a los 2-3 días no mejora el cuadro se debe incrementar la dosis a 2mg/kg/día. En la ausencia de mejoría en 2-3 días desde el inicio de esteroides, hospitalizar a los pacientes y considerar terapia inmunosupresora selectiva con infliximab o vedolizumab para alcanzar la remisión clínica. Las dosis de corticoides deben ir disminuyendo durante cuatro semanas después de la resolución de los síntomas para asegurar menos complicaciones secundarias a infecciones⁽¹³⁾.

La introducción temprana de la terapia inmunosupresora selectiva está asociada con resultados clínicos favorables en pacientes con enterocolitis asociada a ICI, especialmente en pacientes con presentación de enfermedad severa.

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-ratón IgG que se dirige al receptor de TNF- α , suprimiendo así la inflamación. Si bien la evidencia muestra una disminución significativa en el tiempo de resolución de los síntomas y la titulación de esteroides con este medicamento, tiene una multitud de efectos secundarios como dolor abdominal, náuseas, anemia, aumento de la

alanina aminotransferasa sérica, reacción relacionada con la perfusión, absceso, infección, dolor de cabeza, tos, faringitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior y está contraindicado en casos de insuficiencia cardíaca congestiva, hepatotoxicidad y enfermedades desmielinizantes. También se ha implicado en un mayor riesgo de malignidad/linfoma con el uso a largo plazo.

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado selectivo para el intestino que se dirige a la integrina $\alpha 4\beta 7$ y ha mostrado resultados clínicos alentadores, eficacia comparable y un perfil de seguridad favorable.

Los pacientes con características endoscópicas de alto grado tienen un riesgo significativamente mayor de hospitalización prolongada y recurrencia y, por lo tanto, se benefician de la iniciación temprana de al menos tres dosis de terapia inmunosupresora selectiva en conjunto con la reducción gradual de corticosteroides sistémicos. Una vez que se alcanza la remisión clínica, se recomienda la vigilancia endoscópica para asegurar una respuesta adecuada al tratamiento. Se ha observado que hasta un tercio de los pacientes que reanudan la terapia ICI después de la enterocolitis mediada inmunológicamente pueden experimentar recurrencia⁽⁸⁾.

Para pacientes que reciben ipilimumab, se recomienda la interrupción permanente del tratamiento, si ocurre un evento adverso gastrointestinal grave o potencialmente mortal. Para aquellos con inhibidores de PD-1/PD-L1, la terapia debe suspenderse en caso de irAEs de grado 2 o 3, considerando la reexposición tras la resolución de los síntomas a menos de grado 1. En circunstancias excepcionales, la inmunoterapia puede reanudarse con ≤ 10 mg de prednisona diaria. Los agentes responsables deben suspenderse permanentemente tras irAEs de grado 4. Los corticosteroides sistémicos deben continuarse hasta que los síntomas mejoren a \leq grado 1, seguido de una reducción

gradual durante 4-6 semanas, pasando de metilprednisolona intravenosa a prednisona oral cuando sea adecuado⁽¹³⁾.

Se deben considerar las opciones quirúrgicas en pacientes con megacolon tóxico y abscesos intra-abdominales; la cirugía es obligatoria en aquellos con perforación intestinal.

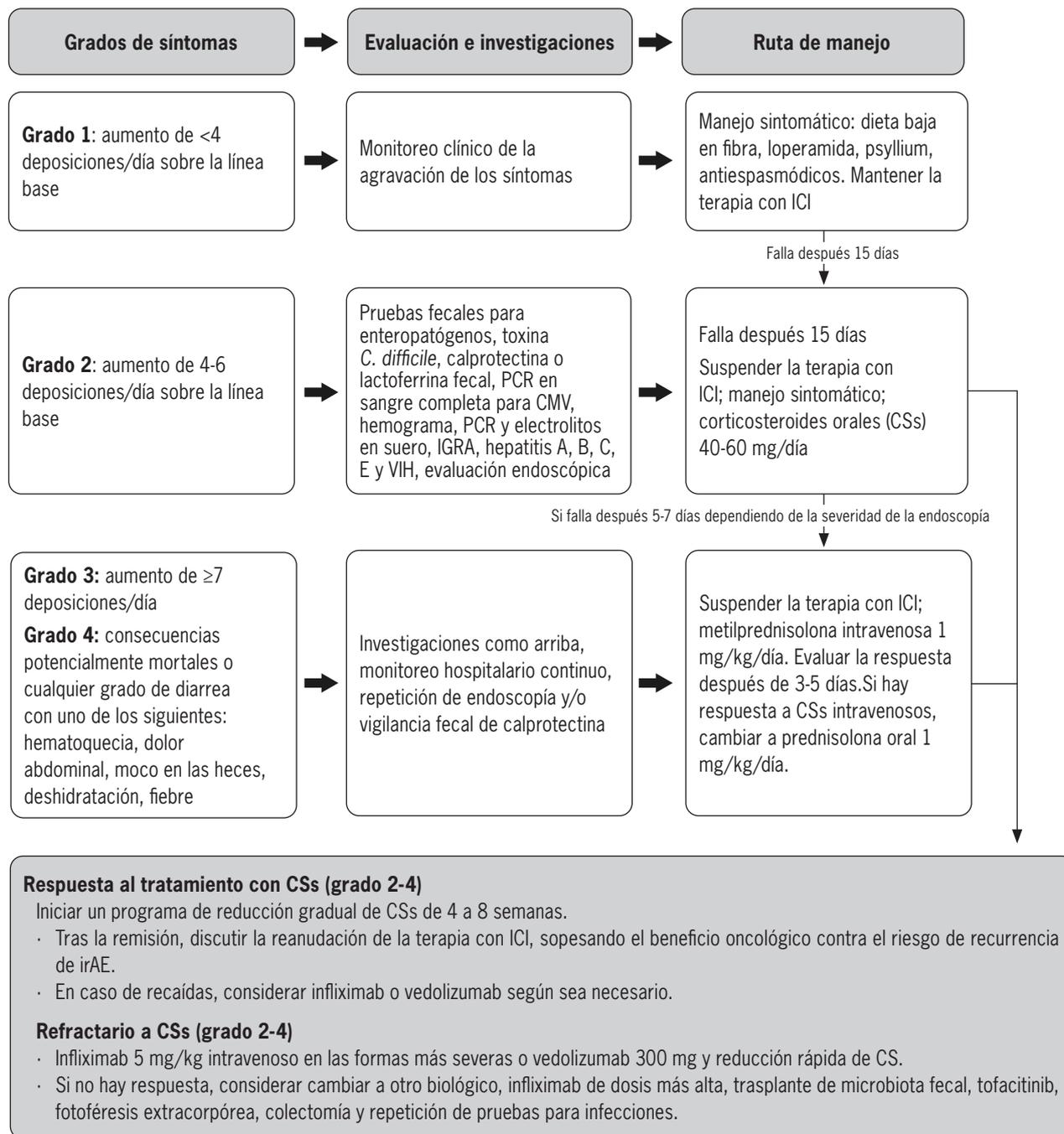
Se ha propuesto que el trasplante de microbiota fecal es efectivo en pacientes con enterocolitis inducida por ICI refractaria a la inmunosupresión. También se está explorando la utilidad del micofenolato mofetil, el tofacitinib y el ustekinumab en el manejo de casos refractarios⁽⁸⁾.

La Figura 2 muestra la Guía de Práctica Clínica de la ESMO que proporciona recomendaciones clave para el manejo de la toxicidad gastrointestinal relacionada con la inmunoterapia⁽¹⁴⁾.

CONCLUSIÓN

Los tratamientos con inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI) han revolucionado la terapia contra el cáncer al potenciar la respuesta inmunitaria del cuerpo contra las células tumorales. Estos tratamientos que incluyen inhibidores de PD-1, PD-L1 y CTLA-4 mejoran la supervivencia de los pacientes, pero también pueden causar irAEs, especialmente en el tracto gastrointestinal. Los irAEs gastrointestinales pueden variar en gravedad y requieren un diagnóstico y manejo oportuno. La incidencia y severidad de estos eventos dependen del tipo de inhibidor y del paciente, siendo más frecuentes con la combinación de inhibidores de CTLA-4 y PD-1/PD-L1. La identificación y manejo de estos efectos adversos, incluyendo el uso de corticosteroides e inmunosupresores selectivos, es crucial para minimizar las complicaciones y permitir la continuidad de la terapia contra el cáncer.

Figura 2. Guía de Práctica Clínica de la ESMO⁽¹⁴⁾



REFERENCIAS

- Tang L, Wang J, Lin N, Zhou Y, He W, Liu J *et al.* Immune checkpoint inhibitor-associated colitis: from mechanism to management. *Front Immunol* 2021;12:800879.
- Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbé C, Hodi FS, MDX010-20 Investigators. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with

- ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer* 2013;119:1675-82.
3. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, Kazuhiro Hosoi, Yasuhisa Murai, Kentaro Hoshi *et al.* Endoscopic and histologic features of immune checkpoint inhibitor-related colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:1695-705.
 4. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D *et al.* Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2017;28:583-9.
 5. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV, Jr., Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:406-17.
 6. Pernot S, Ramtohul T, Taieb J. Checkpoint inhibitors and gastrointestinal immune-related adverse events. *Curr Opin Oncol* 2016;28:264-8.
 7. Wang DY, Ye F, Zhao S, Johnson DB. Incidence of immune checkpoint inhibitor-related colitis in solid tumor patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology* 2017;6:e1344805.
 8. Tang L, Wang J, Lin N, Zhou Y, He W, Liu J *et al.* Immune checkpoint inhibitor-associated colitis: from mechanism to management. *Front Immunol* 2021;12:800879.
 9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. Disponible en: <https://tinyurl.com/yb2v7vgl> (Consultado 18 julio 2024)
 10. Thomas AS, Wang Y. Immunotherapy-mediated luminal gastrointestinal toxicities. *Adv Exp Med Biol* 2021;1342:331-7.
 11. Garcia-Neuer M, Marmarelis ME, Jangi SR, Jason J Luke, Nageatte Ibrahim, Meredith Davis *et al.* Diagnostic comparison of CT scans and colonoscopy for immune-related colitis in ipilimumab-treated advanced melanoma patients. *Cancer Immunol Res* 2017;5:286-91.
 12. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, Ali N, Qiao W, Trinh VA *et al.* Endoscopic and histologic features of immune checkpoint inhibitor-related colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2018;24:1695-705.
 13. Management of Immunotherapy-Related Toxicities. Consultado en <https://www.nccn.org/guidelines/> en julio de 2024.
 14. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33:1217-38.
 15. Samaan MA, Pavlidis P, Papa S, Powell N, Irving PM. Gastrointestinal toxicity of immune checkpoint inhibitors: from mechanisms to management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:222-34.

CORRESPONDENCIA

Dr. Luis Villanueva Olivares
Servicio de Oncología, HCUCH
Dr. Carlos Lorca Tobar 999
Independencia, Santiago
Fono: 569 9886 5341
E-mail: lvillanueva@hcuch.cl

