



CARTA CIENTÍFICA

Empleo de ustekinumab como tratamiento de elección en paciente con colitis inmunomediada corticodependiente y secundaria a pembrolizumab

Use of ustekinumab as the treatment of choice in patient with corticoid-dependent immune-mediated colitis secondary to pembrolizumab



Pembrolizumab es un inhibidor del receptor de muerte programada 1 (PD-1), una molécula encargada de inhibir la respuesta linfocitaria, y al bloquearla se consigue estimular la respuesta inmune con el consecuente beneficio antitumoral. Sin embargo, y debido a este mecanismo de acción se pueden producir reacciones autoinmunes en otros órganos, destacando así la colitis inmunomediada (CI)¹.

Presentamos el caso de una mujer de 43 años con antecedentes de melanoma nodular en la espalda con progresión axilar derecha a los 3 años del diagnóstico, motivo por el que recibió 12 ciclos de adyuvancia con pembrolizumab tras linfadenectomía axilar. Sin embargo, al mes de haber finalizado dicho tratamiento comenzó con dolor abdominal, rectorragia, deposiciones líquidas (hasta 20 al día) y anemia (Hb 8 g/dl), precisando así de ingreso hospitalario. Durante la hospitalización se realizó estudio microbiológico de heces (coprocultivos, toxina de *Clostridium difficile* y

parásitos), siendo negativo, colonoscopia hasta alcanzar 40 cm del margen anal externo debido a la gravedad de las lesiones endoscópicas (fig. 1), así como enteroRMN con intestino delgado normal. Las biopsias fueron compatibles con CI (infiltración inflamatoria compuesta por linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos, así como focos de criptitis y abscesos cripticos) y se pautaron corticoides dada la situación clínica (grado 3 de toxicidad, según criterios del Instituto Nacional del Cáncer). Si bien la respuesta a los mismos fue favorable, se mostró corticodependiente. Ante esta situación se realizó rectosigmoidoscopia con nueva toma de biopsias y determinación de citomegalovirus (CMV) en las mismas, siendo positivas y administrándose ganciclovir intravenoso con posterior paso a valganciclovir oral hasta cumplir los 21 días de tratamiento, pero sin obtener respuesta clínica. Dada la evolución y las características de la paciente se optó por tratamiento con ustekinumab (se desestimó infliximab por el antecedente de melanoma en progresión y vedolizumab por tiempo de respuesta lento). Previamente se completó estudio con serologías de VIH, VHB, VHC, siendo negativas y se descartó tuberculosis latente. Tras ello, se realizó inducción intravenosa y mantenimiento subcutáneo en régimen ambulatorio, obteniendo así buena respuesta clínica y analítica. Por otro lado, no se reanudó la inmunoterapia. Actualmente la paciente se encuentra en ausencia de progresión de la enfermedad oncológica y mantiene el fármaco cada 8 semanas subcutáneo tras varios meses de tratamiento.

La CI se suele presentar con diarrea, dolor abdominal y rectorragia, siendo el método de diagnóstico de elección la

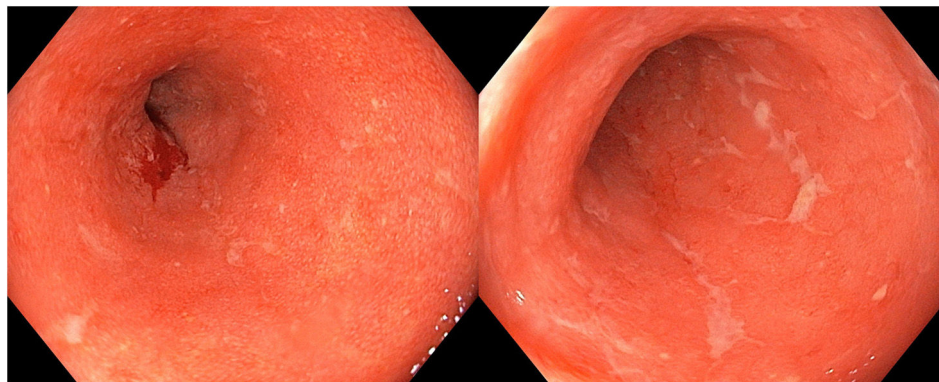


Figura 1 Imágenes procedentes de la colonoscopia donde se identifican úlceras, pérdida del patrón vascular, así como una mucosa colónica eritematosa, friable y edematosa.

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2025.502469>

0210-5705/© 2025 Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

colonoscopia con biopsias. Además, se recomienda descartar infección bacteriana (incluyendo *Clostridium difficile*), parásitos y CMV. En caso de sobreinfección por CMV se recomienda realizar tratamiento con ganciclovir intravenoso en los casos graves o valganciclovir oral en pacientes ambulatorios durante 21 días².

El tratamiento de la CI se basa en la discontinuación del fármaco y el uso de corticoides (prednisona o metilprednisona) a dosis de 1 mg/kg/día (en los grados de toxicidad 3-4 o 1-2 que no responden a tratamiento sintomático), seguidos de la administración de infliximab o vedolizumab en casos corticorrefractarios o corticodependientes^{2,3}. Sin embargo, si consideramos las limitaciones de estos fármacos, infliximab al ser un anti-TNF α aumentaría el riesgo de desarrollar melanoma o favorecer la progresión de la neoplasia existente. Por otro lado, vedolizumab tiene tiempo de respuesta más lento que infliximab, si se extrapola la información disponible en enfermedad inflamatoria intestinal (EII). No obstante, es posible que esta «velocidad» no se traslade igualmente a la CI, dado que se tratan de entidades diferentes. Considerando otras terapias biológicas, si bien la evidencia actual es muy escasa, estas prometen ser efectivas, relativamente rápidas y seguras. Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal contra la interleucina (IL)-12/23 indicado tanto en enfermedad de Crohn como en colitis ulcerosa de moderada a grave. La información de seguridad poscomercialización disponible muestra que los pacientes no tienen mayor riesgo de malignidad que la población general, pero se desconocen las implicaciones de la inmunosupresión en pacientes con neoplasia activa o antecedentes de cáncer^{4,5}.

Se desconoce con claridad la evolución de los pacientes que desarrollan CI. Sin embargo, en determinados casos pueden precisar de terapias avanzadas, como es el presente caso. Ustekinumab podría ser una alternativa de tratamiento eficaz y segura en pacientes con CI corticodependiente y antecedentes de melanoma, teniendo en cuenta las limitaciones de la evidencia que disponemos en la actualidad.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Consideraciones éticas

Se obtuvo el consentimiento informado de la paciente para la publicación de la información y las imágenes.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de interés que declarar.

Bibliografía

1. Ofuji K, Hiramatsu K, Nosaka T, Naito T, Takahashi K, Matsuda H, et al. Pembrolizumab-induced autoimmune side effects of colon and pancreas in a patient with lung cancer. *Clin J Gastroenterol*. 2021;14:1692–9.
2. Riveiro-Barciela M, Carballal S, Díaz-González A, Mañosa M, Gallego-Plazas J, Cubiella J, et al. Management of liver and gastrointestinal toxicity induced by immune checkpoint inhibitors: Position statement of the AEEH-AEG-SEPD-SEOM-GETECCU. *Gastroenterol Hepatol*. 2024;47:401–32.
3. Fernández-Gordón FM, Gómez-Domínguez E, Paredes D, Rodríguez Y, Martín A, Fernández I, et al. Ustekinumab for corticodependent immune-mediated colitis by pembrolizumab, an alternative for patients with concomitant liver injury. *Rev Esp Enferm Dig*. 2022;114:356–7.
4. Thomas AS, Ma W, Wang Y. Ustekinumab for refractory colitis associated with immune checkpoint inhibitors. *N Engl J Med*. 2021;384:581–3.
5. Hasan B, Singh K, Miret R, Khan S, Riaz A, González A, et al. Ustekinumab does not increase risk of new or recurrent cancer in inflammatory bowel disease patients with prior malignancy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37:1016–21.

Alejandro García Martínez* y María Regla Gallego Gallegos

UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Punta de Europa, Cádiz, Andalucía, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alegama91@hotmail.com

(A. García Martínez).

✉ @AleGM311