

Colitis asociada a rituximab



Rituximab-associated colitis

El rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que se utiliza como terapia biológica en los síndromes linfoproliferativos crónicos de estirpe B. La mayoría de las reacciones adversas descritas son debidas a la infusión del medicamento, trastornos hematológicos, fiebre, náuseas, astenia, hipotensión y cefalea. Pero hay que hacer especial mención a los pocos casos descritos de colitis asociada a su tratamiento¹⁻³.

Se presenta el caso de un varón de 55 años, diagnosticado de linfoma no Hodgkin de células del manto, estadio avanzado IV-A. Recibió tratamiento con quimioterapia intensificada, trasplante de precursores hematopoyéticos autólogo y tratamiento de acondicionamiento. Posteriormente, presentó progresión lenta, y recaída franca, por lo que recibió nuevo ciclo de tratamiento (gemcitabina, oxaliplato + rituximab durante 8 ciclos), y mantenimiento con 12 dosis de RTX bimensual durante un periodo de 2 años logrando respuesta completa. Consecuentemente, presentó diarrea crónica líquida, sin rectorragia, ni dolor abdominal y con coprocultivos negativos. Se realizó colonoscopia que mostró una mucosa de colon eritematosa desde recto hasta ciego, con cierto edema y exudación, e íleon terminal eritematoso con 5 ulceraciones aisladas, cuyas biopsias mostraron colitis crónica inespecífica activa con conservación de la arquitectura glandular, e ileítis crónica inespecífica con presencia de tejido de granulación. Se pautó tratamiento sintomático con loperamida. Tras la suspensión de RTX, a los 4-5 meses se realizó colonoscopia, que seguía mostrando una colitis segmentaria, con ciego y válvula ileocecal con úlceras mucosas con estenosis fibrosa, que permitía ver íleon distal, endoscópicamente normal (fig. 1), cuyas biopsias fueron concluyentes de colitis crónica activa con leve actividad y fragmentos necróticos fibrino-leucocitarios, sugestivos de colitis asociada a fármacos (RTX). Ante la confirmación del diagnóstico, y la persistencia de la diarrea, aunque en menor cuantía, se instauró tratamiento con mesalazina, con lo que el paciente presentó mejoría clínica.

Este caso muestra una reacción paradójica del RTX poco frecuente, pero que puede llegar a ser grave, especialmente

en pacientes con inmunosupresión. El RTX ha llegado a ser utilizado como potencial tratamiento de los pacientes con colitis ulcerosa (CU) no respondedores al tratamiento con corticosteroides. El primer ensayo clínico realizado, limitado por el escaso número de pacientes, mostró una posible respuesta a corto plazo que no se mantuvo, y sin un efecto significativo sobre la inducción de la remisión en la CU moderadamente activa⁴.

Por otra parte, existe una revisión que muestra los pocos casos descritos de desarrollo de CU tras tratamiento con RTX. La clínica descrita es diarrea acuosa o sanguinolenta, que se inicia varios días o incluso varias semanas después del inicio de RTX⁵. El tratamiento se basa en la interrupción del tratamiento con RTX, tratamiento convencional de la CU o incluso cirugía^{1,3,5}.

Recientemente, se han descrito varios efectos adversos paradójicos consistentes en colitis en pacientes bajo tratamiento con las nuevas terapias inmunológicas (inmunoterapia) para distintas enfermedades, como el cáncer de pulmón, de colon, melanoma,... lo que podría mostrar el aspecto negativo de la manipulación del sistema inmune con estos tratamientos⁶. La posible etiopatogenia de estos procesos paradójicos provocados por fármacos biológicos como RTX podría ser debido a que la administración del RTX provoca una depleción de linfocitos B CD20+. En la pared intestinal, los linfocitos B y T interactúan y proporcionan la inmunorregulación de la mucosa, lo que aumenta la tolerancia inmune. Los hallazgos histopatológicos sugieren que la exacerbación de la colitis puede estar relacionada con la depleción total de los linfocitos B positivos para CD20 y en la elevada infiltración de linfocitos T en la mucosa intestinal^{4,5}.

A modo de conclusión se quiere hacer hincapié en esta entidad tan poco descrita en la literatura médica, para que el médico sospeche esta complicación, ante la clínica representativa de una colitis, en un paciente a tratamiento con RTX, para poder instaurar las medidas terapéuticas adecuadas de forma precoz. La colitis por RTX es una entidad descrita como una complicación infrecuente por RTX. Está caracterizada por clínica de diarrea crónica sanguinolenta, que causa ulceraciones en la mucosa colónica, similar a una CU, que responden favorablemente tras la suspensión del fármaco RTX y con tratamiento con 5-aminosalicilatos y/o corticoides¹⁻³.



Figura 1 Ciego y válvula ileocecal con úlceras mucosas y estenosis fibrosa, que permite ver íleon distal normal.

Bibliografía

- Ardelean DS, Gonska T, Wires S, Cutz E, Griffiths A, Harvey E, et al. Severe ulcerative colitis after rituximab therapy. *Pediatrics*. 2010;126:e243–6.
- Bhalme M, Hayes S, Norton A, Lal S, Chinoy H, Paine P. Rituximab-associated colitis. *Inflammatory Bowel Dis*. 2013;19:E41–3.
- El Fassi D, Nielsen CH, Kjeldsen J, Clemmensen O, Hegedüs L. Ulcerative colitis following B lymphocyte depletion with rituximab in a patient with Graves' disease. *Gut*. 2008;57:714–5.
- Leiper K, Martin K, Ellis A, Subramanian S, Watson AJ, Christmas SE, et al. Randomised placebo-controlled trial of rituximab (anti-CD20) in active ulcerative colitis. *Gut*. 2011;60:1520–6.
- Shahmohammadi S, Sahraian MA, Shahmohammadi A, Doosti R, Zare-Mirzaie A, Naser Moghadasi A. A presentation of ulcerative colitis after rituximab therapy in a patient with multiple sclerosis and literature review. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;22:22–6.
- Geukes Foppen MH, Rozeman EA, van Wilpe S, Postma C, Snaebjornsson P, van Thienen JV, et al. Immune checkpoint inhibition-related colitis: Symptoms, endoscopic features, histology and response to management. *ESMO Open*. 2018;3, e000278.

Eva Barreiro Alonso*, Aranzazu Álvarez Álvarez, Rafael Tojo González y Cristóbal de la Coba Ortiz

Sección de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: evabarreiroalonso@yahoo.es (E. Barreiro Alonso).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.05.003>
0210-5705/

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Utilización no apropiada del término de insuficiencia hepática aguda en un hospital de tercer nivel



Inappropriate use of the term of acute liver failure in a tertiary hospital

La insuficiencia hepática aguda es una entidad caracterizada por la pérdida aguda de la función del hígado en una persona sin antecedentes de enfermedad hepática previa¹⁻³. De forma específica, se ha hecho referencia a determinadas situaciones en las que este término no debería emplearse, tales como la presencia de hepatopatía previa, la cirugía de resección hepática, la lesión hepática secundaria a un traumatismo y aquellas situaciones en las que el daño hepático es consecuencia de un proceso sistémico como la situación de shock o el fallo multiorgánico de etiología diferente al fallo hepático primario². Realizamos un estudio observacional descriptivo retrospectivo en un hospital de tercer nivel para conocer la situación sobre el empleo de este término como diagnóstico en el informe de alta de los pacientes, tanto en los casos que se adaptan a la definición del mismo, como en aquellas situaciones en las que específicamente no se recomienda su uso.

Se incluyeron pacientes con edad ≥ 18 años diagnosticados de insuficiencia hepática o daño hepático agudo, con independencia del resto de diagnósticos, ingresados entre el 1 de enero de 2007 y el 30 de septiembre de 2017. Se identificó a los pacientes mediante una búsqueda de diagnósticos en todos los informes de alta del hospital. El estudio cuenta con la aprobación del Comité ético de investigación clínica correspondiente. El diagnóstico se consideró apropiado si cumplía con los criterios empleados por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado en las Guías de Práctica Clínica para el Manejo del Fallo Hepático Agudo². Se consideró el daño hepático agudo ante la presencia de elevación de transaminasas asociada a coagulopatía, el daño hepático agudo grave en los casos de INR $\geq 1,5$ y la insuficiencia hepática aguda en los casos de desarrollo de encefalopa-

tía hepática (alteración neurológica con hiperamoniemia). En los casos con diagnósticos no adecuados, se consideró el diagnóstico principal que originó el daño hepático en aquellos casos que se tratase de un daño secundario, la presencia de hepatopatía previa o la ausencia de criterios de daño hepático. Durante el periodo de estudio se diagnosticó de insuficiencia hepática aguda o daño hepático agudo a 444 pacientes. Los resultados del análisis descriptivo se muestran en la [tabla 1](#).

De forma previa se ha señalado que el empleo de este término se utiliza en múltiples situaciones en las que no se aconseja², aunque no existen estudios que hayan cuantificado la magnitud de esta condición en la actualidad. Los datos aportados en el presente trabajo ponen de manifiesto que no se trata de un problema marginal. La causa fundamental del empleo de estos términos de forma no adecuada en nuestro hospital corresponde al desarrollo de un verdadero daño hepático secundario a otra causa primaria que origina una situación de shock o fracaso multiorgánico. Consideramos que existen 2 razones fundamentales relacionadas con esta observación; la ausencia de una terminología específica en estas situaciones y la consideración de estos diagnósticos como etiologías posibles del fallo hepático agudo de forma previa, especialmente en el paciente crítico^{1,4}. La patología relacionada con el trasplante hepático aparece en un número reducido de casos, en probable relación con la presencia de una terminología más específica. Un porcentaje importante de diagnósticos se establecieron en pacientes con hepatopatía previa (12,8%), a pesar de que la presencia de esta comorbilidad se refleja como excluyente en la definición propia de insuficiencia hepática aguda¹⁻³, incluso desde su descripción original⁵. Finalmente, la presencia de hepatitis aguda sin signos de daño hepático agudo también aparece en los diagnósticos considerados como no apropiados. La ausencia de un punto de corte claro para definir la presencia de coagulopatía puede influir en este hecho.

Las principales limitaciones de nuestro trabajo radican en su carácter retrospectivo en un único centro. Los diagnósticos se establecieron por los médicos responsables