

Exocrine pancreatic insufficiency secondary to checkpoint inhibitors. Case report

Insuficiencia pancreática exocrina secundaria a inhibidores de checkpoint. Reporte de caso

María Paula Pinto¹ , Janeth Lara Alcántara¹ , Gabriela Comesaña¹ , Johanna Ayeray Costa¹ , Ian Hirsch¹ , Lucia Piñon¹ , Patricio Servienti¹ 

¹Hospital General de Agudos Dr. T. Álvarez. Servicio de Oncología Clínica. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Submitted: 09-01-2023

Revised: 16-04-2023

Accepted: 12-07-2023

Published: 13-07-2023

How to Cite: Pinto MP, Alcántara JL, Comesaña G, Costa JA, Hirsch I, Piñon L, et al. Exocrine pancreatic insufficiency secondary to checkpoint inhibitors. A clinical case report. Interamerican Journal of Health Sciences. 2023;3:21. <https://doi.org/10.59471/ijhsc202321>

ABSTRACT

Modern immunotherapy has been a flood of hope for both, patients diagnosed with cancer and for oncologists, but this has forced health professionals, within their different disciplines, to internalize and educate themselves regarding new diagnostic challenges of immunological-related adverse events (irEA), difficult to address and even more so to treat in direct proportion to their frequency of appearance. Although gastrointestinal toxicity due to immunological checkpoint inhibitors (ICI) is well known, its leading role is at the expense of enterocolitis and hepatitis, among others, relegating less than 1 % to cases such as pancreatitis, where morphological and histopathological alterations, both of the ducts and of the pancreatic parenchyma, can compromise endocrine and/or exocrine function. The latter, reported in the literature only in a few cases, has a complex and difficult diagnostic approach with a flowery and disabling symptomatic sign picture, which motivates the present bibliographic review. The case of a female patient diagnosed with metastatic melanoma under treatment with nivolumab with development of exocrine pancreatic insufficiency (EPI) 7 months after suspending immunotherapy is discussed below.

KEYWORDS

Checkpoint Inhibitors, Melanoma, Nivolumab, Immune-Related Adverse Events, Pancreatitis, Exocrine Pancreatic Insufficiency.

RESUMEN

La inmunoterapia moderna ha sido un aluvión de esperanza tanto para pacientes con diagnóstico de cáncer como para oncólogos, pero esto ha obligado a los profesionales de la salud, dentro de sus distintas disciplinas, a interiorizarse y educarse respecto a nuevos desafíos diagnósticos de eventos adversos inmuno-relacionados (irEA), difíciles de abordar y más aún de tratar en forma directamente proporcional a su frecuencia de aparición. Si bien la toxicidad gastrointestinal por inhibidores de checkpoint inmunológicos (ICI) es bien conocida, su protagonismo es a expensas de la enterocolitis y hepatitis, entre otros, dejando relegado a menos del 1 % a casos como la pancreatitis, donde las alteraciones morfológicas e histopatológicas, tanto de los conductos como del parénquima pancreático, pueden comprometer la función endocrina y/o exocrina. Esta última, reportada en la literatura sólo en contados casos, tiene un abordaje diagnóstico complejo y dificultoso con un cuadro signo sintomático florido e invalidante, lo cual motiva la presente revisión bibliográfica. Se comenta a continuación el caso de una paciente femenina con diagnóstico de melanoma metastásico en tratamiento con nivolumab con desarrollo de insuficiencia pancreática exocrina (IPE) a 7 meses de suspendida la inmunoterapia.

PALABRAS CLAVE

Inhibidores de Checkpoint, Melanoma, Nivolumab, Eventos Adversos Inmuno-Relacionados, Pancreatitis, Insuficiencia Pancreática Exocrina.

INTRODUCCIÓN

El advenimiento de la inmunoterapia es sin duda uno de los avances más importantes que ha tenido la oncología en la última década, destacándose el actual uso de los anti PD-1 (pembrolizumab, nivolumab), anti PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab) y anti CTLA-4 (ipilimumab), tanto en monodroga como en combinación con otros ICI o con quimioterapia, para un sinnúmero de indicaciones en el terreno neoadyuvante, adyuvante o avanzado, aportando importantes beneficios en sobrevida global.⁽¹⁾

Dentro de estas aprobaciones, se puede objetivar que una de los más claras mejoras clínicas es aquella alcanzada en melanoma, uno de los tumores más inmunogénicos existentes, donde los pacientes que antes obtenían una mediana de sobrevida menor a 10 meses,^(2,3) actualmente con los ICI, alcanzan cifras muy superiores con medianas mayores a 60 meses, en algunos casos.⁽⁴⁾

Este upgrade en supervivencia global viene acompañado, lamentablemente, de un potencial aumento de las toxicidades desarrolladas a partir de la exacerbación de la respuesta inmune. Y no es menor destacar que pueden comprometer en forma categórica la calidad de vida de nuestros pacientes, sobre todo, cuando su reconocimiento y ulterior tratamiento se ve demorado al no dar con el diagnóstico correcto. Los irEA pueden diferir en cuanto al ICI utilizado pero se pueden presentar categorizados como toxicidades dérmicas, endocrinológicas, gastrointestinales, respiratorias, y en menor frecuencia, neurológicas, reumatológicas, cardíacas, etc; pudiendo afectar cualquier órgano, sin ninguna dejar de revestir peligro de vida.⁽⁵⁾

Los irEA se ven más frecuentemente con los anti CTLA-4⁽⁶⁾ y cuando combinamos este con un anti PD-1, con una incidencia del 60-85 % y del 95 %, para toxicidades grado 1 y 2 (CTCAE V 5,0), respectivamente. Pueden aparecer entre las 8 a 12 semanas de iniciado el tratamiento, e incluso evidenciarse tiempo después de finalizado el mismo.⁽¹⁾

Refiriéndonos exclusivamente a los pacientes con melanoma, vemos mayor toxicidad a predominio gastrointestinal y dérmico.⁽⁶⁾ En la población general expuesta a ICI la toxicidad gastrointestinal se ve en el 27-54 %, en sus diferentes grados,⁽¹⁾ pero dentro de la misma, la afectación del páncreas suele ser menor al 1 %, con una incidencia aún más baja para la IPE, sólo conocida a partir de case reports,⁽⁷⁾ entendiéndose esta dificultad por la similitud de su forma de presentación (diarrea, dolor abdominal) con otro tipo de eventos adversos (colitis, celiaquía, pancreatitis aguda). El diagnóstico apropiado suele incluir análisis de material fecal, dosaje de anticuerpos para enfermedad celíaca y estudios de imagen que confirmen el compromiso de la glándula pancreática. El tratamiento con reemplazo de hormonas pancreáticas y/o con corticoides sistémicos, suele mejorar el cuadro clínico, afortunadamente, en el corto plazo.⁽⁸⁾

REPORTE DE CASO

Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino de 33 años de edad, con único antecedente de tabaquismo 14 pack/year (con abandono del mismo hace más de dos años), que consulta por hallazgo de lesión dérmica de tipo papular, hiperpigmentada, en región III cervical derecha en Mayo de 2017.

Se realiza exéresis quirúrgica por el servicio de Dermatología, el informe de anatomía patológica confirma el diagnóstico de melanoma maligno nodular epitelioide ulcerado, Clark IV, Breslow 20 mm, 2 mitosis/mm², márgenes profundo y lateral a 0,5 cm, una estadificación patológica: pT4b Nx Mx.

Inicia seguimiento en el servicio de Oncología del Hospital Gral. de Agudos Dr. T. Álvarez, se le solicitan estudios de estadificación (PET/TC) que evidencian enfermedad a distancia con compromiso ganglionar mediastinal-cervical, tejido celular subcutáneo y tiroideo, con mutación BRAF V600E positiva.

Se discute el caso en ateneo interdisciplinario en conjunto con servicios de cirugía general, dermatología, cirugía plástica y endocrinología y se decide realizar tratamiento de primera línea con Nivolumab, el cual cumple por 7 ciclos (12/02/2019 al 24/09/2019) y luego discontinúa por falta de entrega de medicación (paciente sin cobertura de salud). Obtuvo respuesta completa de enfermedad posterior al 4to ciclo, la cual persiste hasta el día de hoy, con últimos estudios de control en Marzo 2022.

Dentro de las toxicidades presentadas, experimentó hipotiroidismo al 4to mes de tratamiento, que controla con terapia de reemplazo hormonal (actualmente con levotiroxina 175 mcg día).

En Abril 2020 (a 7 meses de suspendida la inmunoterapia) debuta con cuadro de dolor y distensión abdominal

postprandial, meteorismo, pérdida de peso de 6 kilos en un periodo de 6 meses y esteatorrea. Inicia seguimiento y estudio por Gastroenterología con los siguientes hallazgos: coproparasitológico seriado y coprocultivo negativos, regular cantidad de leucocitos en materia fecal, anticuerpos (Ac) anti-transglutaminasa (TG) IgA negativos, Ac anti-EMA IgA negativos, Ac anti-gliadina (DGP) IgG negativos, Ac anti-célula parietal gástrica negativo, Ac anti-factor intrínseco (FI) 0,8 U/ml (VN = <0,9), esteatocrito en materia fecal: 19 % (VN = hasta 8 %), elastasa I: inmunorreactiva en materia fecal, 11 UG (VN = >200), tomografía computada (TC) de abdomen con contraste oral y endovenoso: páncreas de forma y tamaño dentro de parámetros normales; resonancia magnética (RM) de abdomen con gadolinio: páncreas de aspecto atrófico con mínima dilatación ductal distal sutilmente irregular expresando cambios involutivos/pancreatitis crónica (figura 1); colangioRM: conducto de Wirsung de aspecto sutilmente irregular de 3,2 mm de diámetro, vesícula distendida de pared fina, con barro, vía biliar no dilatada. Sujeto a estos resultados, se arriba al diagnóstico de IPE e inicia terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas (TREP), pancreatina 300 mg, con mejoría clínica progresiva y aumento de peso en forma paulatina. Continúa con respuesta completa en cuanto a su antecedente de melanoma, y terapia de reemplazo enzimático.

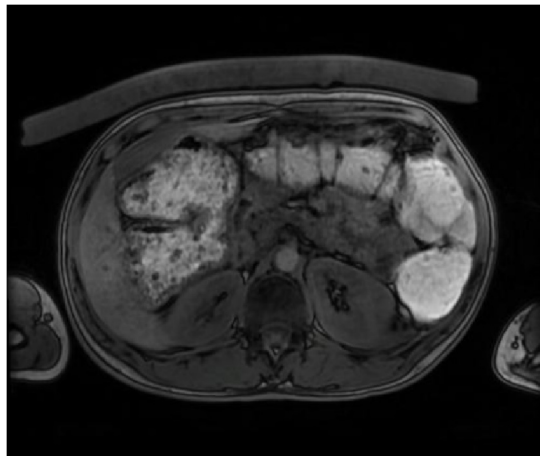


Figura 1. Tomografía axial computarizada

DISCUSIÓN

A medida que nos vemos más familiarizados con el uso de ICI, comenzamos a experimentar nuevos y desafiantes irEA que nos ponen a prueba. Dentro de su mecanismo fisiopatológico es probable que muchos factores estén implicados en el mismo.⁽⁸⁾ Tampoco podemos predecir qué paciente tiene más probabilidad de presentar el evento adverso, ni mucho menos en qué momento lo hará, dado que no sigue un patrón temporal en relación a la infusión como sucede con la quimioterapia citotóxica.⁽⁶⁾ Más allá de todo esto, más de 2/3 de los pacientes desarrollarán algún tipo de irEA, motivo suficiente para involucrarse en su conocimiento.⁽⁹⁾

El aparato gastrointestinal es el que más frecuentemente se ve afectado por la inmunoterapia, manifestando cuadros como diarrea (a la cabeza), colitis, hepatitis.⁽⁹⁾ Estos se desencadenan en mayor medida como consecuencia del tratamiento con anti CTLA-4 que con anti PD-1, y en cuanto a estos últimos, la asociación es más fuerte para nivolumab que para pembrolizumab (incidencia de diarrea o colitis en un 17 % y 2,8 %, respectivamente), con un menor tiempo a la presentación a partir de la primera infusión (6 vs 18 semanas, respectivamente).⁽¹⁰⁾

Las pancreatitis inmunomediadas son presentaciones muy raras, carecemos de datos estadísticos que confirmen su incidencia al día de hoy debido a que hay muy pocos casos reportados.⁽¹¹⁾ Según el metaanálisis publicado por George J. en 2019, la incidencia de pancreatitis fue de 3,98 % para pacientes tratados con anti-CTLA4, mientras que muy inferior, 0,94 %, para los que recibían anti-PD1, con un claro predominio para los pacientes con diagnóstico de melanoma más que cualquier otro cáncer. Además reportó un aumento de la incidencia para aquellos que realizaban terapia combinada (anti-CTLA4 más anti-PD1) vs monodroga.⁽¹²⁾ Se puede ver afectada tanto la función endocrina como exocrina pancreática, manifestando cuadros como pancreatitis, aumento de amilasa/lipasa, hiperglucemia, IPE.

En su mayoría se categorizan dentro de las toxicidades endocrinológicas, a expensas de la alteración endocrina del páncreas, lo que lleva a una diabetes mellitus asociada a ICI (6 a 17 % de incidencia),⁽⁷⁾ con mucho menor porcentaje para aquellas clasificadas como diabetes autoinmune con una incidencia que varía del 0,1 al 0,9 % de los pacientes que reciben un anti PD-1, en su mayoría como tratamiento para melanoma (83 %).⁽¹³⁾

Si hablamos de la alteración de la función exocrina pancreática asociada a ICI, vemos distintas entidades entre las que podemos reconocer: pancreatitis, aumento de enzimas pancreáticas asintomáticas e IPE. Estas son tres presentaciones distintas, pero aun así, igual de raras en cuanto a su frecuencia. Como se mencionó anteriormente, sólo conocidas por reporte de casos.

No parece estar relacionada o asociada con la edad, sexo, comorbilidades o tratamientos previos.⁽¹⁴⁾ Aún no está dilucidado el mecanismo fisiopatológico que subyace a la IPE por ICI. Se ha evaluado la posibilidad de que la infiltración de las células acinares y ductales por linfocitos T CD8 genere un daño crónico inicial, con pérdida del epitelio exocrino, que al perpetuarse la exposición al factor etiológico primario conduce al desarrollo de fibrosis y atrofia de las mismas con la consecuente pérdida de funcionalidad, generando así mala digestión, malabsorción y malnutrición, en ese orden,⁽¹⁵⁾ como producto del déficit de aporte de bicarbonato, agua y enzimas al duodeno.⁽⁷⁾

En todos los casos conocidos la presentación clínica fue similar. El cuadro puede iniciar con dolor abdominal difuso, a predominio posprandial, distensión, pérdida de peso con apetito conservado y, lo más característico, esteatorrea. Además se constataron, aunque menos frecuente, otros síntomas como vómitos, dispepsia, meteorismo, astenia, adinamia. Puede presentarse en forma subaguda o crónica, por lo general son cuadros de meses de evolución hasta abordar al diagnóstico correcto.

Los signos más característicos se corresponden con una malnutrición calórico-proteica: sarcopenia, anemia, xeroftalmia, espasmos musculares, osteopenia, deterioro cognitivo, riesgo aumentado de eventos cardiovasculares y de infecciones, entre otros.⁽¹⁶⁾

Los principales diagnósticos diferenciales son a predominio de otros irEA, tales como colitis principalmente o también hepatitis, síntomas constitucionales propios de la enfermedad oncológica y a su vez se suele descartar enfermedad celíaca dependiendo de cada caso. Es menester recordar que las principales causas de pancreatitis fuera del tratamiento con ICI continúan siendo la litiasis biliar, consumo crónico de alcohol, hiperlipemia, en su forma aguda, o bien patologías como fibrosis quística, pancreatitis necrotizante, tumores de páncreas o complicaciones postquirúrgicas, en su forma crónica, entre muchos otros.⁽¹⁶⁾

En cuanto al abordaje diagnóstico no contamos actualmente con un algoritmo oficial específico para pancreatitis inmunomediada, por lo que nos basamos en las pruebas existentes para el diagnóstico de pancreatitis crónica de cualquier etiología. Es así que contamos con pruebas directas (alta sensibilidad y especificidad, pero más invasivas y costosas) como el test de secretina-colecistoquinina (CCK) por intubación duodenal (gold standard) e indirectas (menos sensibles, pero más accesibles en la práctica) como las pruebas en sangre y materia fecal⁽¹⁵⁾ (Tabla 1).

Tabla 1. Métodos diagnósticos de insuficiencia pancreática

| Métodos directos | Métodos indirectos |
|--------------------------------|---------------------------------|
| Test de secretina | Test de Van de Kamer |
| Test de colecistoquinina (CCK) | Elastasa-1 en materia fecal |
| | Quimiotripsina en materia fecal |

Fuente: “Isolated immune-related pancreatic exocrine insufficiency associated with pembrolizumab therapy”

La prueba de elastasa-1 en materia fecal con valores por debajo de la concentración normal (> 200 ug/G: normal, <100 ug/g categórico para IPE, entre 100 a 200 considerar otras causas), aporta un 93 % de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de IPE, además de ser simple y costo efectiva.⁽¹⁷⁾ En particular en nuestro país, según el consenso argentino de insuficiencia pancreática exocrina la determinación de elastasa en materia fecal es el método de elección por su sencillez, disponibilidad y costo efectividad. Existen otras alternativas como el dosaje de quimotripsina (menos eficaz que la elastasa) y la determinación cuantitativa de lípidos en materia fecal (test de Van de Kamer), más dificultosa y con menor aceptación por el paciente, con un uso limitado.⁽¹⁶⁾

Los valores de amilasa y lipasa pueden elevarse en el tratamiento con ICI, pero no son patognomónicos y muchas veces no revisten importancia. No está indicado su dosaje como práctica de rutina, a excepción de sospecha de pancreatitis.⁽⁷⁾ Se cree que en muchos casos esto lleva a un subdiagnóstico.⁽¹²⁾

Los estudios por imágenes a partir de tomografía, resonancia magnética y colangiografía nos permiten visualizar inicialmente un aumento de volumen de la glándula pancreática, la cual está inflamada, seguido de cambios crónicos en el transcurso evolutivo de la enfermedad (atrofia, fibrosis, reducción del calibre de los conductos pancreáticos), aunque son inespecíficos y pueden incluso no evidenciarse dichos cambios a pesar de estar frente a un caso de IPE.⁽¹⁸⁾

Sabemos que toda confirmación diagnóstica viene acompañada de su correlato anatomopatológico, sin embargo la dificultad en la toma de biopsia pancreática por sus potenciales complicaciones (hemorragia, infección, aumento de la inflamación preexistente) y difícil acceso, hace que este procedimiento no se haya impuesto como condicionante diagnóstico, siendo la signo sintomatología y la evidencia imagenológica categóricas en estos casos.⁽¹⁵⁾

Al igual que el abordaje diagnóstico el tratamiento es principalmente extrapolado de otros irEA gastrointestinales. Cuando se nos presenta la sospecha de un irEA, el primer paso debe ser considerar suspender momentáneamente

la inmunoterapia, pensar posibles diagnósticos diferenciales, referir al especialista correspondiente para un seguimiento conjunto y evaluar el requerimiento de corticoides.⁽¹⁹⁾

En la bibliografía hay dos opciones terapéuticas que en los casos reportados han demostrado ser igual de válidas, uno el tratamiento inmunosupresor con corticoides, tal como se implementa en los eventos inmunomediados y por el otro lado el tratamiento con enzimas pancreáticas o PERT, por sus siglas en inglés, “pancreatic enzyme replacement therapy”.

Afortunadamente el reemplazo de las enzimas pancreáticas suele mejorar los síntomas de estos pacientes. El tratamiento con lipasa en formato de cápsulas de 20000 a 25000 UI luego de cada comida (2 cápsulas post almuerzo y cena, 1 cápsula post desayuno y merienda), mejora la absorción de nutrientes y previene de las complicaciones metabólicas. Se recomienda el uso de cápsulas con cubierta entérica que prevenga su inactivación por el ácido gástrico. La dosis es ajustable a cada paciente en forma individual.

Si bien el tratamiento suele ser efectivo la cronicidad que reviste este irEA hace que el mismo se considere irreversible, en muchos de los casos, a pesar de la suspensión definitiva de la inmunoterapia⁽¹⁵⁾ y la suplementación con enzimas debe continuar de por vida. No obstante, debemos considerar que la mejor posibilidad de reversibilidad de la lesión pancreática es la instauración de un tratamiento inmunosupresor basado en corticoides de manera inmediata (grado 2: 0,5 a 1 mg/kg/día de prednisona/metilprednisolona hasta que los síntomas mejoren a un grado ≤ 1 , grados 3 y 4: 1-2 mg/kg/día de prednisona/metilprednisolona),⁽⁷⁾ adicionando un adecuado plan de alimentación saludable que incluya la suspensión de tóxicos pancreáticos (alcohol, tabaco). Se puede incluso recomendar la suplementación con vitaminas.

La importancia de sospechar rápidamente la posibilidad de que la toxicidad sea un irEA e iniciar el tratamiento correcto en forma oportuna impacta significativamente sobre la calidad de vida de los pacientes a largo plazo.

CONCLUSIONES

Reconocer, atender, revisar y tratar las potenciales toxicidades que presentan nuestros pacientes es parte fundamental de nuestra labor como oncólogos, con especial atención en realizarlo en el tiempo justo, con el tratamiento correcto, y así evitar que muchas de ellas resulten en alteraciones metabólicas y nutricionales que generen mala calidad de vida y afecten la seguridad del paciente.

REFERENCIAS

1. Haanen J. B. A. G, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017;28(4):i119–i142.
2. Finn L, Svetomir NM, Richard J. Therapy for metastatic melanoma: the past, present, and future. *BMC Medicine* 2012;10:23.
3. Hodi FS, O’Day SJ, McDermott DF, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
4. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2019;381:1535-46.
5. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Am J Clin Oncol* 2018;36(17):1714-1772.
6. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, et al. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Annals of Oncology* 2017;28:2377–2385.
7. Liu Y, Zhang H, Zhou L, et al. Immunotherapy-Associated Pancreatic Adverse Events: Current Understanding of Their Mechanism, Diagnosis, and Management. *Front. Oncol.* 2021;11:627612.
8. Sweepa B, Wilgenhofb S, Antena S. Nivolumab-Induced Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Case Rep Oncol* 2021;14:1627–1631.
9. Cramer P, Bresalier RS. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19:3.

10. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treatment Reviews* 2016;45:7–18.
11. Dehghani L, Mikail N, Kramkimel N, et al. Autoimmune pancreatitis after nivolumab anti programmed death receptor-1 treatment. *European Journal of Cancer* 2018;1-4.
12. George J, Bajaj D, Sankaramangalam K, et al. Incidence of pancreatitis with the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) in advanced cancers: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2019; 19:587-594.
13. Cheemaa A, Makadiaa B, Karwadiaa T, et al. Autoimmune Diabetes Associated With Pembrolizumab: A Review of Published Case Reports. *World J Oncol* 2018;9(1):1-4.
14. Eshet Y, Baruch EN, Shapira-Frommer R, et al. Clinical Significance of Pancreatic Atrophy Induced by Immune-Checkpoint Inhibitors: A Case–Control Study. *Cancer Immunol Res* 2018;6(12):1453-1458.
15. Domínguez Muñoz JE. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en el paciente con pancreatitis crónica. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28(2):22-8.
16. Basso S, Canicoba M, Capitanich P, et al. I Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(3):213-225.
17. Loser C, Mollgaard A, Folsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996;39:580-586.
18. Prasanna T, McNeil CM, Nielsen T, et al. Isolated immune-related pancreatic exocrine insufficiency associated with pembrolizumab therapy. *Immunotherapy* 2018;10(3):171–175.
19. Collins M, Michot JM, Danlos FX, et al. Inflammatory gastrointestinal diseases associated with PD-1 blockade antibodies. *Annals of Oncology* 2017;28:2860–2865.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: María Paula Pinto, Janeth Lara Alcántara, Gabriela Comesaña, Johanna Ayeray Costa, Ian Hirsch, Lucia Piñon, Patricio Servienti.

Investigación: María Paula Pinto, Janeth Lara Alcántara, Gabriela Comesaña, Johanna Ayeray Costa, Ian Hirsch, Lucia Piñon, Patricio Servienti.

Metodología: María Paula Pinto, Janeth Lara Alcántara, Gabriela Comesaña, Johanna Ayeray Costa, Ian Hirsch, Lucia Piñon, Patricio Servienti.

Administración del proyecto: María Paula Pinto, Janeth Lara Alcántara, Gabriela Comesaña, Johanna Ayeray Costa, Ian Hirsch, Lucia Piñon, Patricio Servienti.

Redacción-borrador original: María Paula Pinto, Janeth Lara Alcántara, Gabriela Comesaña, Johanna Ayeray Costa, Ian Hirsch, Lucia Piñon, Patricio Servienti.

Redacción-revisión y edición: María Paula Pinto, Janeth Lara Alcántara, Gabriela Comesaña, Johanna Ayeray Costa, Ian Hirsch, Lucia Piñon, Patricio Servienti.