

Pancreatitis aguda grave secundaria al uso de inhibidores inmunes de punto de chequeo

Severe acute pancreatitis secondary to the use of immune checkpoint inhibitors

Lázaro Arango Molano^{1,2,3,4}, Andrés Sánchez Gil^{3,4}, Fabián Puentes Manosalva^{3,4}, Karla Patricia Gutiérrez de la Peña⁵, Herney Solarte Pineda⁵, Santiago Salazar Ochoa⁵

¹ Jefe del programa de Gastroenterología de la Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

² Coordinador del comité de endosonografía, Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva, Buenos Aires, Argentina.

³ Gastroenterólogo Clínico Quirúrgico, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

⁴ Gastroenterólogo de Unión de Cirujanos, Grupo Zentria, Manizales, Colombia.

⁵ Fellow de Gastroenterología Clínico-Quirúrgica, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

Recibido: 14/09/2025

Arbitrado por pares

Aprobado: 27/02/2026

En línea: 27/03/2026

Contribución de los autores

LAM, ASG y FPM: concepción y revisión crítica de la bibliografía y el manuscrito. KPGdP, HSP y SSO: consecución de la bibliografía y redacción del manuscrito.

Declaración de consentimiento informado

al ser un artículo que contiene la presentación de imágenes tomadas de un caso clínico atendido en nuestra institución, se cuenta con la autorización escrita del paciente para la publicación de las fotografías. El presente trabajo es una revisión de la literatura por lo que no requirió aprobación por el Comité de ética.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Financiamiento

Ninguno.

Citar como

Arango Molano L, Sánchez Gil A, Puentes Manosalva F, Gutiérrez de la Peña KP, Solarte Pineda H, Salazar Ochoa S. Pancreatitis aguda grave secundaria al uso de Inhibidores Inmunes de punto de chequeo. Rev Gastroenterol Peru. 2026;46(1):82-7. doi: 10.47892/rgp.2026.461.2062.

RESUMEN

La lesión pancreática inducida por el uso de ICIs, es un subtipo poco común de los eventos adversos relacionados con la inmunidad. A pesar de que es un evento relativamente raro y que la mayoría de los pacientes que lo presentan son asintomáticos, un subgrupo de pacientes puede presentar manifestaciones clínicas y radiológicas típicas de la pancreatitis aguda de curso severo, con secuelas a largo plazo de la función pancreática endocrina y exocrina. La edad avanzada, la combinación de ICIs, las enfermedades autoinmunes preexistentes y el tipo de tumor se han descrito como factores de riesgo para desarrollar esta patología. Se reporta el caso clínico de un paciente con cáncer renal metastásico, con antecedente de pancreatectomía parcial, en tratamiento con un inhibidor de puntos de control inmunitario, quien, posterior a la tercera aplicación, desarrolla pancreatitis aguda severa con formación de necrosis pancreática amurallada. Se descartaron otras etiologías. El paciente recibió manejo multidisciplinario y tratamiento endoscópico mediante drenaje endosonográfico con colocación de stent de aposición luminal, con evolución favorable y recuperación clínica.

Palabras clave: Inhibidores de Puntos de Control Inmunológico; Pancreatitis Aguda; Necrosis; Endosonografía; Colombia (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

ICI-induced pancreatic injury is a rare subtype of immune-related adverse events. Although it is a relatively rare event and most patients who present it are asymptomatic, a subgroup of patients may present clinical and radiological manifestations typical of severe acute pancreatitis, with long-term sequelae of endo- and exocrine pancreatic function. Advanced age, the combination of ICIs, preexisting autoimmune diseases, and tumor type have been described as risk factors for developing this pathology. We report the case of a patient with metastatic renal cancer, a history of partial pancreatectomy, treated with checkpoint inhibitors, who developed severe acute pancreatitis with the formation of walled-off pancreatic necrosis after the third application. Other etiologies were ruled out; multidisciplinary management and endoscopic management with endosonographic drainage with apposition stent were provided, with a successful outcome and clinical recovery of the patient.

Keywords: Immune Checkpoint Inhibitors; Acute Pancreatitis; Necrosis; Endosonographic; Colombia (source: MeSH NLM).

Correspondencia:

Santiago Salazar Ochoa

E-mail: santiago.salazar.ochoa1190@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es una de las patologías gastrointestinales más comunes con una incidencia estimada de 110-140 por 100,000 habitantes en Estados Unidos y una tendencia a la elevación en los últimos años. Los cálculos biliares y el consumo de alcohol representan las dos principales causas etiológicas de pancreatitis aguda a nivel mundial ⁽¹⁾.

La pancreatitis aguda secundaria a medicamentos representa una causa poco común y en la actualidad se han publicado artículos científicos en los que se relacionan más de 300 medicamentos con el desarrollo de pancreatitis aguda. En el 2023, Scott Tenner, *et al.* clasificaron los medicamentos asociados al desarrollo de pancreatitis aguda en cuatro clases de acuerdo con la fortaleza de la evidencia publicada hasta la fecha en la que se desarrolló el estudio. Los Inhibidores Inmunes de Punto de Chequeo (ICIs por su sigla en inglés) fueron clasificados como medicamentos clase 2, lo cual se traduce a que existe calidad de evidencia moderada que los asocian como causantes de pancreatitis aguda dado por estudios de casos y controles y/o estudios de farmacoepidemiología ⁽²⁾.

Los ICIs, incluidos los inhibidores del linfocito T citotóxico-4 (CTLA-4) y de la muerte programada-1 (PD-1)/ligando-1 (PD-L1), son eficaces en el tratamiento de un número cada vez mayor de tipos de cáncer avanzado, incluidos el melanoma maligno, el cáncer de pulmón de células no pequeñas, los cánceres de cabeza y cuello, y las neoplasias malignas genitourinarias y hematológicas. El uso de estos medicamentos en la última década ha llevado a una mejoría de la supervivencia global en los pacientes con cáncer avanzado ⁽³⁾.

El uso de ICIs se ha asociado a eventos adversos relacionados con la inmunidad. Estos eventos adversos pueden afectar múltiples órganos y sistemas y tienen un espectro de presentación amplio, que va desde manifestaciones leves y autolimitadas hasta eventos amenazantes de la vida. Los órganos y sistemas que más comúnmente se ven afectados son el hígado, los pulmones, el sistema dermatológico, el gastrointestinal y el sistema endocrino ⁽⁴⁾.

La lesión pancreática inducida por el uso de ICIs es un evento raro y poco estudiado. En la mayoría de los casos, la lesión pancreática es asintomática, sin evidencia de cambios patológicos en los estudios de imagen y la elevación de la lipasa/amilasa usualmente se detecta de forma incidental; sin embargo, un porcentaje de pacientes pueden presentar manifestaciones clínicas típicas de la pancreatitis aguda tradicional ⁽⁴⁾.

En este artículo presentamos el caso clínico de un paciente con antecedente de carcinoma renal de células claras estadio IV quien presentó un cuadro de pancreatitis aguda grave asociada al uso de ICIs.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de 51 años con antecedente de carcinoma renal derecho de células claras estadio IV, dado por lesiones metastásicas pulmonares y en páncreas. Como parte del tratamiento el paciente fue sometido a una pancreatoduodenectomía + colecistectomía y nefrectomía parcial derecha con posterior inicio de Pembrolizumab y Axitinib. Posterior al quinto ciclo de tratamiento ingresa al hospital por cuadro clínico de 2 días de evolución consistente en dolor abdominal en mesogastrio, irradiado a región lumbar, asociado a múltiples episodios eméticos e intolerancia a la vía oral.

Los estudios de laboratorio iniciales evidenciaron una marcada elevación de la lipasa (946 UI/L), la amilasa (2541 UI/L) y la creatinina sérica (1,95 mg/dl); los demás estudios de laboratorio, incluyendo la bioquímica hepática, el cuadro hemático con leucocitosis leve y el ionograma no mostraban alteraciones. Ante este cuadro se sospechó pancreatitis de aguda por lo que se reinterrogó sobre el consumo de alcohol, tabaquismo y medicamentos y se solicitaron estudios de laboratorio adicionales y de imagen con el fin de descartar etiologías comunes de pancreatitis aguda.

El paciente negó el consumo de alcohol y el tabaquismo y se descartó la hipertrigliceridemia y la patología biliar mediante la realización de una endosonografía biliopancreática. Con respecto a los medicamentos, adicional al tratamiento antineoplásico con Pembrolizumab y Axitinib, el paciente consumía de forma crónica sertralina y atorvastatina refiriendo además consumo de acetaminofén ocasional para manejo del dolor leve. Según la clasificación de Tenner, *et al.* para los medicamentos que inducen pancreatitis aguda, el Pembrolizumab, la sertralina y el acetaminofén se consideran medicamentos clase 2 (moderada calidad de la evidencia como causantes de pancreatitis aguda), mientras que el Axitinib y la atorvastatina son considerados medicamentos clase 4 (muy baja calidad de la evidencia como causantes de pancreatitis aguda) ⁽²⁾.

Dado lo anterior, se descartó el Axitinib y la atorvastatina como causantes del cuadro del paciente, así mismo, se descartó el acetaminofén dado que el consumo de este medicamento por parte del paciente era de forma ocasional y los reportes de pancreatitis aguda asociados al consumo de acetaminofén están dados en el contexto de consumo a dosis tóxicas. Tanto el Pembrolizumab como la sertralina fueron suspendidos de forma inmediata dado que se consideraron como causantes probables del cuadro del paciente. Debido que los estudios con respecto al uso de sertralina y su asociación con pancreatitis aguda excluyen a aquellos pacientes con antecedente de lesiones neoplásicas en el páncreas y a que algunos de estos muestran resultados conflictivos ⁽⁵⁻⁷⁾, se determinó la pancreatitis aguda secundaria al uso de ICIs (en este caso Pembrolizumab) como diagnóstico de trabajo.

Se realizó una Tomografía Computarizada (TC) en la cual se evidenciaron cambios por pancreatitis aguda con

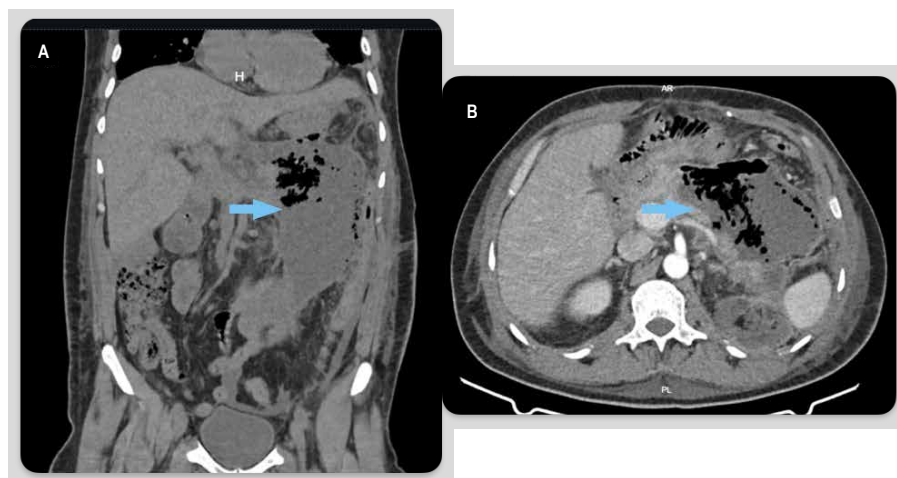


Figura 1. (A) imagen de TC en corte coronal. (B) imagen de TC en corte axial. Con la flecha azul se señala la colección peripancreática de contenido líquido y gaseoso extendiéndose hacia la gotera parietocólica izquierda y el fondo de saco.

un índice de gravedad tomográfico Balthazar E dado por una colección de contenido líquido y gaseoso de 500 cc localizada hacia la gotera parietocólica izquierda y el fondo de saco con presencia de tabiques (Figura 1). Dado los hallazgos clínicos, de laboratorio y de imagen, se clasificó al paciente como una pancreatitis grado 3 - 4 (grave) según la clasificación de la NCCN para Pancreatitis Asociada a ICIs ⁽⁸⁾.

Se inició manejo clínico del paciente con analgésicos, líquidos endovenosos (LEV), esteroides (prednisona a dosis de 1 mg/kg), suspensión definitiva de la inmunoterapia y se realiza drenaje percutáneo de la colección.

Cinco semanas luego del inicio de su cuadro y por persistencia de drenaje purulento a través del catéter

percutáneo, solicitan valoración por gastroenterología quienes solicitan nueva endosonografía biliopancreática para evaluar el estado de la colección y definir si el paciente era candidato para realizar un manejo endoscópico con colocación de stent de aposición de acuerdo a la organización de la colección y la presencia o no de cápsula.

La endosonografía evidenció una gran colección peripancreática de contenido heterogéneo dado por ecos mixtos, organizada y con presencia de pared por lo que se diagnosticó una necrosis amurallada y se procedió a la colocación de un stent metálico de aposición luminal (Hot AXIOS™, Boston Scientific) logrando drenar 1500 cc de material necrótico en el procedimiento inicial (Figura 2).

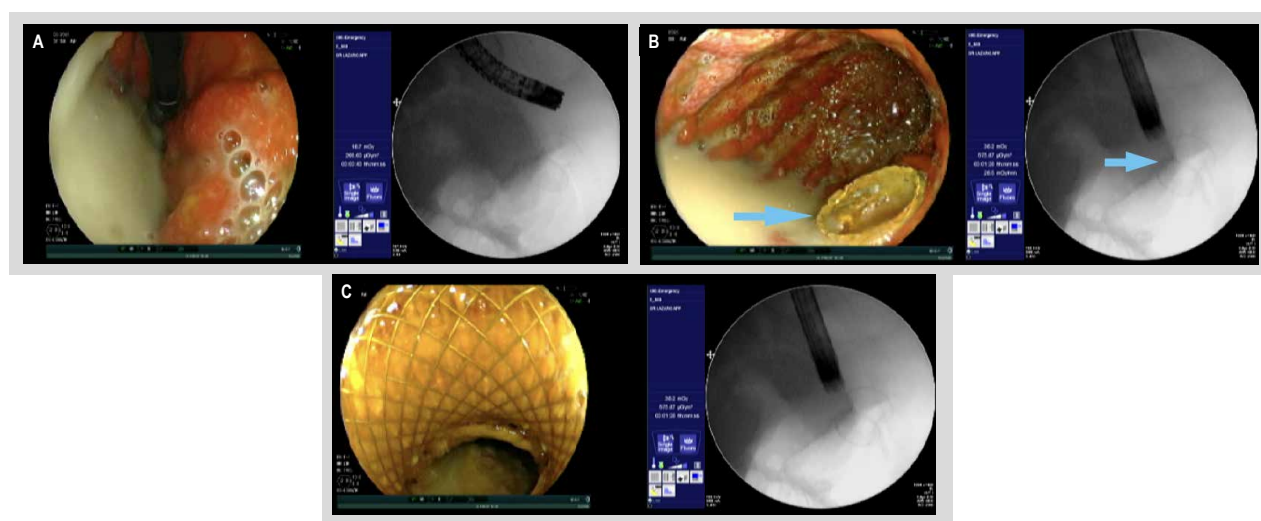


Figura 2. (A) visión endoscópica y fluoroscópica; en la visión endoscópica se evidencia abundante salida de material purulento posterior a la inserción del stent de aposición. (B) visión endoscópica y fluoroscópica; con la flecha azul se señala el stent de aposición. (C) visión endoscópica en el interior del stent de aposición.

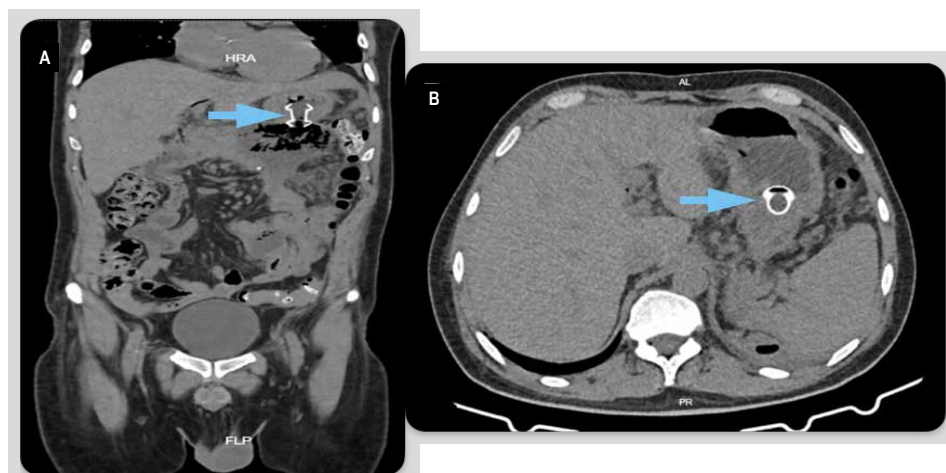


Figura 3. (A) imagen de TC en corte coronal. (B) imagen de TC en corte axial. Con la flecha azul se señala el stent metálico con adecuada posición.

El control tomográfico evidenció un adecuado posicionamiento del stent (Figura 3).

En un segundo procedimiento se posicionó un catéter de doble pigtail para mantener la permeabilidad del stent (Figura 4).

Se realizaron 8 lavados + desbridamientos endoscópicos programados a través del stent logrando una adecuada evolución clínica, resolución de la colección y retiro del stent a los 40 días de su posicionamiento (Figura 5).

DISCUSIÓN

El Pembrolizumab, un Inhibidor Inmune de Punto de Chequeo (ICI por su sigla en inglés), es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 dirigido contra el receptor de muerte programada 1 (PD-1), un punto de control inmunológico clave expresado en células T activadas. La

interacción PD-1/PD-L1 inhibe la función de células T efectoras y promueve un fenotipo “agotado”, permitiendo la evasión inmune tumoral. El bloqueo de PD-1 por Pembrolizumab restablece la respuesta citotóxica antitumoral. A pesar de que el uso de Pembrolizumab ha transformado el tratamiento de múltiples neoplasias avanzadas, también se ha relacionado, junto con otros ICIs, a eventos adversos relacionados con la inmunidad que pueden afectar múltiples órganos y sistemas, siendo el hígado, los pulmones, el sistema dermatológico, gastrointestinal y endocrino los más comúnmente afectados ⁽⁹⁾.

La lesión pancreática inducida por el uso de ICIs, es un subtipo poco común de los eventos adversos relacionados con la inmunidad. A pesar de que es un evento relativamente raro y que la mayoría de los pacientes que lo presentan son asintomáticos, un subgrupo de pacientes puede presentar manifestaciones clínicas y radiológicas típicas de la pancreatitis aguda y así mismo, desarrollar eventos



Figura 4. visión endoscópica y fluoroscópica de la inserción del catéter de doble pigtail.

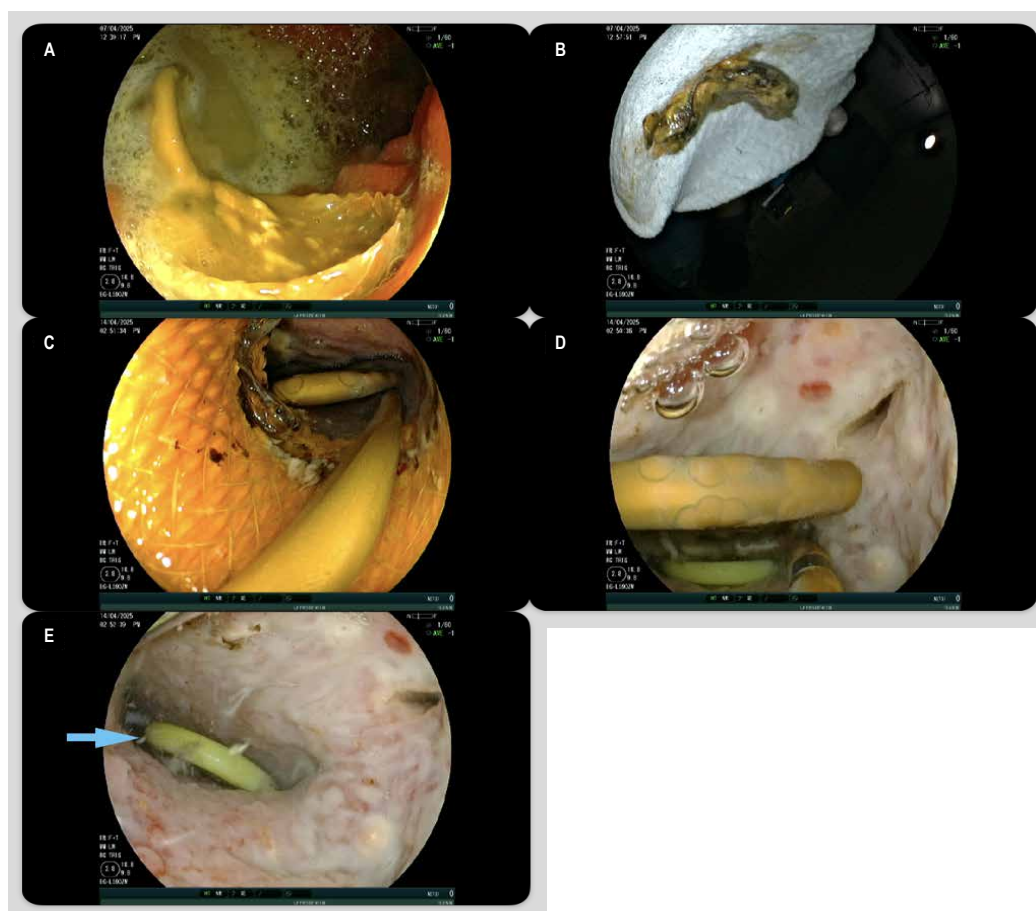


Figura 5. (A) Visión endoscópica de stent de aposición con catéter de doble pigtail y abundante material purulento y necrótico en su interior. (B) material necrótico retirado mediante desbridamiento endoscópico. (C) visualización al interior del stent de aposición evidenciándose tejido pancreático hacia el fondo y catéter de doble pigtail. (D) Visión endoscópica al interior del stent de aposición donde se evidencia tejido pancreático sano con tejido de granulación. (E) visualización endoscópica al interior del stent de aposición posterior al retiro del catéter de doble pigtail; con la flecha azul se señala el dren percutáneo al interior de la cavidad.

adversos a largo plazo similares a aquellos pacientes que presentan una pancreatitis aguda tradicional como fistulas, diabetes mellitus e insuficiencia pancreática exocrina ⁽³⁾.

La incidencia de lesión pancreática inducida por el uso de ICIs varía entre los estudios publicados. Un metaanálisis reciente estableció una incidencia de 0,5 – 1,6% en pacientes con monoterapia anti-PD1, sin embargo, se espera que esta incidencia aumente en los próximos años debido al mayor uso de este tipo de medicamentos en las patologías oncológicas ⁽⁷⁾.

La edad avanzada (>65 años), la combinación de ICIs, las enfermedades autoinmunes preexistentes y el tipo de tumor (ej. carcinoma de células renales) se han descrito como factores de riesgo para desarrollar una lesión pancreática inducida por ICIs ^(10, 11).

La fisiopatología de esta entidad es pobremente entendida en la actualidad. Se postula la infiltración de linfocitos T CD8+ activados en el tejido pancreático lo que

resulta en un daño exocrino y endocrino, sin embargo, a menudo se evidencia una elevación de la lipasa/amilasa que no se correlaciona con manifestaciones clínicas ni radiológicas, lo que sugiere que no hay una asociación directa entre la elevación de estas enzimas y el desarrollo de pancreatitis aguda ⁽¹¹⁾.

La presentación clínica es variable y puede ir desde una elevación enzimática aislada hasta una pancreatitis grave. Los síntomas más comunes, cuando se presentan, son: el dolor abdominal en epigastrio, náuseas, fiebre y diarrea.

El diagnóstico de pancreatitis aguda se realiza de forma tradicional de acuerdo con los criterios clínicos, de laboratorio e imagenológicos. Dentro de los estudios de imagen la TC, la colangiopancreatografía por resonancia magnética y la endosonografía +/- FNA/B tienen un papel preponderante en la detección de cambios inflamatorios iniciales, las complicaciones y para descartar otros diagnósticos diferenciales ⁽¹¹⁾.

El tratamiento de esta patología sigue los principios generales del tratamiento de la pancreatitis aguda incluyendo el uso de LEV, manejo del dolor, soporte nutricional y el uso de antibióticos en los casos de infección concomitante. Adicionalmente el manejo de las complicaciones asociadas como las colecciones peripancráticas y la necrosis deben seguir los principios establecidos de la estrategia escalonada para evitar el aumento de la morbimortalidad. Las estrategias específicas de tratamiento en el contexto de pancreatitis aguda asociada a ICIs descritas en la literatura incluyen la suspensión temporal o definitiva del ICI, el uso de esteroides (prednisona/metilprednisolona 0.5-2 mg/kg de acuerdo al grado de la pancreatitis) y el uso de terapias inmunosupresoras como infliximab, sin embargo, el uso específico de infliximab para el tratamiento de la pancreatitis aguda no está incluido en las guías disponibles de la NCCN ni en los estudios que se han publicado hasta el momento sobre el tratamiento de los eventos adversos relacionados con la enfermedad ^(8,11,12).

En conclusión, la pancreatitis aguda inducida por inhibidores inmunes de punto de control (ICIs) constituye un evento adverso inmunomediado infrecuente pero potencialmente grave, cuyo reconocimiento oportuno es fundamental ante el uso creciente de estas terapias en oncología. Su diagnóstico requiere un enfoque multidisciplinario que combine criterios clínicos, bioquímicos e imagenológicos, y su manejo debe adaptarse al grado de severidad, priorizando la suspensión del agente inmunoterapéutico, el uso de inmunosupresores cuando esté indicado, y la aplicación de técnicas mínimamente invasivas en caso de complicaciones locales como colecciones o necrosis. La documentación de casos como este aporta evidencia relevante para mejorar la identificación y tratamiento de estas reacciones adversas en la práctica clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Incorrect Positive Predictive Values Reported. *JAMA*. 2021;325(23):2405. doi: 10.1001/jama.2021.5789.
2. Saini J, Marino D, Badalov N, Vugelman M, Tenner S. Drug-Induced Acute Pancreatitis: An Evidence-Based Classification (Revised). *Clin Transl Gastroenterol*. 2023;14(8):e00621. doi: 10.14309/ctg.0000000000000621.
3. Abu-Sbeih H, Tang T, Lu Y, Thirumurthi S, Altan M, Jazaeri AA, Dadu R, Coronel E, Wang Y. Clinical characteristics and outcomes of immune checkpoint inhibitor-induced pancreatic injury. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):31. doi: 10.1186/s40425-019-0502-7.
4. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-168. doi: 10.1056/NEJMra1703481.
5. Lin HF, Liao KF, Chang CM, Lin CL, Lai SW. Association of use of selective serotonin reuptake inhibitors with risk of acute pancreatitis: a case-control study in Taiwan. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(12):1615-1621. doi: 10.1007/s00228-017-2328-x.
6. Ljung R, Rück C, Mattsson F, Bexelius TS, Lagergren J, Lindblad M. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of acute pancreatitis: a Swedish population-based case-control study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(3):336-40. doi: 10.1097/JCP.0b013e318253d71a.
7. Nørgaard M, Jacobsen J, Gasse C, Pedersen L, Mortensen PB, Sørensen HT. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(3):259-62. doi: 10.1097/JCP.0b013e318058a9c3.
8. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, *et al.* Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(3):255-289. doi: 10.6004/jnccn.2019.0013.
9. Kwok G, Yau TC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(11):2777-2789. doi: 10.1080/21645515.2016.1199310.
10. George J, Bajaj D, Sankaramangalam K, Yoo JW, Joshi NS, Gettinger S, *et al.* Incidence of pancreatitis with the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) in advanced cancers: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2019;19(4):587-594. doi: 10.1016/j.pan.2019.04.015.
11. Nwankwo OC, Lara-Salazar FM, Lara-Salazar S, Abdulrahim AO, Chijioke I, Singh J, *et al.* Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Treatment and Incidence of Pancreatitis. *Cureus*. 2024;16(8):e68043. doi: 10.7759/cureus.68043.
12. Rogers BB, Cuddahy T, Zawislak C. Management of Acute Pancreatitis Associated With Checkpoint Inhibitors. *J Adv Pract Oncol*. 2020;11(1):49-62. doi: 10.6004/jadpro.2020.11.1.3.