



INMUNOTERAPIA: NUEVOS TRATAMIENTOS CON NUEVAS TOXICIDADES



PABLO SALCES ORTIZ

Hospital Universitario San Juan Alicante

Tutor: Antonio López Jiménez

INTRODUCCIÓN

El tratamiento con *inmuno-checkpoints* es cada vez más usual con las nuevas aprobaciones e indicaciones, pero al igual que han cambiado los pronósticos, también lo han hecho las toxicidades y su manejo. Se va a presentar un caso clínico sobre toxicidad renal relacionado con anti-PD1 (pembrolizumab) en un paciente diagnosticado de cáncer de pulmón de célula no pequeña cT2BN2M0 con múltiples comorbilidades que ha progresado a tratamiento con quimioterapia

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Antecedentes

Se trata de un paciente de 77 años con antecedentes de cardiopatía isquémica crónica e infarto agudo de miocardio en 1990.

Diagnóstico y tratamiento

El paciente fue diagnosticado hace 8 meses de un cáncer de pulmón no microcítico estadio IIIA.

Primera línea de tratamiento: el paciente fue tratado con quimioterapia (carboplatino y vinorelbina oral) y radioterapia secuencial con estabilización de enfermedad. El paciente no tuvo una buena tolerancia al tratamiento y requirió ingreso durante el mismo a causa de una neutropenia febril que se resolvió sin incidencias.

Progresión y segunda línea de tratamiento: a los dos meses se produjo progresión de la enfermedad a nivel local y ganglionar, por lo que hace dos meses que ha iniciado tratamiento con pembrolizumab que hasta la fecha ha tolerado sin incidencias.

Seguimiento y evolución

Avisan desde el laboratorio por **resultado crítico en analítica** ordinaria de sangre. En la analítica extraída de forma ordinaria se objetiva una creatinina de 4,42 mg/dl y urea de 199 mg/dl, (Figura 1) por lo que se llama al paciente para que acuda al servicio de urgencias para ingreso hospitalario y tratamiento. La mujer del paciente comenta que se realizó un TAC con contraste el mismo día de la analítica y que lleva 5 días con disminución del apetito y de la ingesta hídrica, asociando los días previos al ingreso disminución de la diuresis. No

refieren diarrea, vómitos, tos, expectoración, fiebre o sdr. miccional. En el servicio de urgencias realiza nueva analítica de sangre, en la que se corrobora el **deterioro de la función renal**, y se extrae analítica de orina y gasometría. (Figura 2) Las constantes son normales (TA: 126/69 mmHg, FC: 81 lpm, afebril, Sat 94% con FiO2 del 21%), la auscultación cardiopulmonar no revela ningún dato patológico, y del resto de la exploración física del paciente solo cabe destacar la sequedad de mucosas y el signo del pliegue que es positivo. También se reclama el informe del TAC realizado junto con la analítica en el que se descarta dilatación de la vía renal y se objetiva aumento de las lesiones pulmonares y ganglionares.

HEMOGRAMA			
LEUCOCITOS	8,0	leuk.	[3,9 - 11,0]
NEUTROFILOS %	* 72,2	%	[46,0 - 79,0]
LINFOCITOS %	* 12,4	%	[19,8 - 59,0]
MONOCITOS %	10,6	%	[4,0 - 11,6]
EOSINOFILOS %	4,0	%	[0,9 - 5,2]
BASOFILOS %	0,8	%	[0,0 - 2,0]
NEUTROFILOS	4,30	leuk.	[1,88 - 7,18]
LINFOCITOS	* 0,74	leuk.	[1,38 - 4,00]
MONOCITOS	0,63	leuk.	[0,28 - 1,00]
EOSINOFILOS	0,24	leuk.	[0,00 - 0,20]
BASOFILOS	0,05	leuk.	[0,00 - 0,20]
HEMATIES	+ 3,5	10 ¹² L	[4,3 - 9,4]
HEMOGLOBINA	+ 11,0	g/dL	[13,9 - 17,0]
HEMATOCRITO	+ 32,0	%	[41 - 51]
VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO	91,2	fL	[90 - 100]
MCH	31,3	pg	[27 - 33]
MCHC	34,4	g/dL	[32 - 38]
RDW	13	%	[11,00 - 15,00]
PLAQUETAS	185	leuk.	[144 - 400]
LDL-COLESTEROL CALC 54 mg/dL			
Los valores desviados de LDL-colesterol deben de individualizarse en función del riesgo cardiovascular del paciente.			
BILIRRUBINA TOTAL Observaciones/Incidencias [0,20 - 1,00]			
Cada un mililitro de suero con 100 % de resultado en bilirrubina total es superior a 1,2 mg/dl.			
SODIO	138	mmol/L	[132 - 144]
POTASIO	* 6,37	mmol/L	[3,70 - 5,40]
AST	15	U/L	[0 - 40]
ALT	9	U/L	[0 - 41]
GAMMA GT	36,0	U/L	[0,0 - 50,0]
FOSFATASA ALCALINA	68	U/L	[10 - 120]
HIJERO	88	µmol/L	[5,9 - 110]
INMUNOANÁLISIS			
HORMONAS			
FUNCION TIROIDEA			
FT4	0,88	ng/dL	[0,70 - 1,40]
TSH	0,943	mIU/mL	[0,35 - 4,94]
CORTISOL	13,10	µmol/L	[4,80 - 24,90]

Figura 1 Resultados de laboratorio

ORINAS	Resultado	Unidad	Valor de referencia
CREATININA	88	mg/dL	[0,70 - 1,20]
GLUCOSINA	* 0,07	g/L	
UREA	* 9,0	g/L	
SODIO	* 53	mmol/L	
POTASIO	* 25	mmol/L	
PROTEINAS	* 44,3	mg/dL	[0 - 12]
OSMOLALIDAD	Observaciones/Incidencias		
Por problemas técnicos/advertencia no se ha propuesto el número.			
ANORMALES Y SEDIMENTO			
LEUCOCITOS	75		Negativo
NITRITOS	Negativo		Negativo
DENSIDAD	* 1,005	g/L	[1,015 - 1,028]
pH	5	µH	[5,00 - 7,00]
PROTEINAS	15		[0-15]
GLUCOSA	Negativo		Negativo
CUERPOS CETONICOS	Negativo		Negativo
UROBILINOGENO	Normal		Negativo
BILIRRUBINA	Negativo		Negativo
HEMATIES	Negativo		Negativo
SEDIMENTO CITOMETRIA			
HEMATIES	* 18	/µL	[0,00 - 10,00]
LEUCOCITOS	* 116	/µL	[0,00 - 20,00]
CELULAS ESCAMOSAS	* 17	/µL	[0,00 - 10,00]
CIUDROS	3,0	/µL	[0,00 - 5,00]
CRISTALES	0	/µL	[0,00 - 10,00]

Figura 2 Resultados de la analítica de urgencias

Diagnóstico diferencial

Nos encontramos ante un paciente con antecedente de cardiopatía isquémica crónica e infarto, en tratamiento con inmunoterapia por progresión de cáncer de pulmón localmente avanzado, que es diagnosticado de insuficiencia renal aguda grado III,¹ con hiperpotasemia grado III,¹ aumento de la creatinina grado III¹ y acidosis metabólica grado III,¹ por lo que se inicia tratamiento con fluidoterapia, diuréticos, insulina, gluconato cálcico y bicarbonato.

Ante un paciente tratado con inmunoterapia (Anti PD-1 en este caso) y una insuficiencia renal aguda, deberíamos sospechar que se trate de un efecto secundario e iniciar tratamiento con corticoides lo más temprano posible. En nuestro caso, tenemos antecedentes de deshidratación, por lo que el diagnóstico diferencial se realizaría entre insuficiencia renal aguda prerrenal evolucionada a

necrosis tubular aguda, la nefritis intersticial aguda por Pembrolizumab y la obstructiva (descartada por la prueba de imagen sin dilatación). Dado que con el sedimento documentado no era posible realizar el diagnóstico, se decide solicitar una biopsia renal e iniciar tratamiento con corticoterapia a dosis de 1 mg/kg/día de metilprednisolona.

tinina 1,64 mg/dl el último día de ingreso, 1,21 mg/dl en el último control ambulatorio), por lo que es dado de alta con prednisona oral en pauta descendente durante un mes. Actualmente está en tratamiento con placlitaxel, pendiente de prueba de imagen para evaluación de enfermedad.

CONCLUSIONES

- Las nefritis agudas por inmunoterapia son una complicación del tratamiento cuya incidencia en el estudio KEYNOTE1 fue del 6,7%.² Los datos clínicos suelen ser anodinos, aunque en ocasiones puede cursar con hipertensión arterial; en cuanto a los analíticos sólo el aumento de la creatinina está en todos los casos, y el resto de alteraciones del sedimento son variables, aunque también suele encontrarse piuria y proteinuria en rango no nefrótico.³ El tratamiento consiste en corticoides (0,5 - 1 mg/kg/día de metilprednisolona en Grado II, 1 - 2 mg/Kg/día si grado III-IV) y en casos de no mejoría o empeoramiento de la función renal a las 24 - 48h, se escalaría a inmunosupresores.⁴ No se debe esperar al diagnóstico histológico (no se realiza en la mayoría de los casos) para iniciarlo, si no que hay que hacerlo con la sospecha diagnóstica, ya que la recuperación depende de la precocidad del tratamiento⁴ y se aconseja mantenerlo al menos 4 semanas.⁴ Además en los casos de grado III o superior hay que suspender definitivamente la inmunoterapia.⁴
- En el paciente que nos ocupa, se observa al microscopio nefritis túbulo intersticial aguda con inmunofluorescencia negativa compatible con toxicidad por inmunoterapia, confirmándose el diagnóstico de sospecha. La evolución es favorable tras el inicio del tratamiento corticoideo (crea-

COMENTARIOS DEL TUTOR

En el ámbito de la Oncología y principalmente desde las últimas 2 décadas, estamos asistiendo a la rápida aparición nuevas opciones de tratamiento para nuestros pacientes que, más allá de la "clásica" quimioterapia, se benefician de otras terapias como antiangiogénicos, tratamientos diana o, más recientemente, inmunoterapia con los inhibidores de punto de control.

Todas ellas han ido progresivamente obteniendo indicación en distintas situaciones y han sido incluidas en los protocolos habituales de nuestra especialidad.

Sin embargo, estas novedosas terapias no están exentas de efectos adversos que el oncólogo médico no está acostumbrado a manejar.

El caso ilustra esta situación, mostrando la aparición de nefritis autoinmune como efecto adverso del anti-PD-1 pembrolizumab, que obligó a establecer un diagnóstico de sospecha y rápida instauración de tratamiento inmunosupresor con favorable evolución.

La Oncología es una especialidad en rápida evolución que requiere de un gran esfuerzo formativo continuo para afrontar los retos que suponen la incorporación de las nuevas terapias. Es de vital importancia reconocer de forma precoz y tratar energicamente sus efectos adversos, para lo que es a menudo indispensable un abordaje multidisciplinar apoyándose en otras especialidades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, Cancer Therapy Evaluation Program 2018, National Cancer Institute, accessed 20 Feb 2019
- 2- Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al: Anti-programmeddeath-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014;384: 1109-1117.
- 3- Wanchoo R, Karam S, Uppal N, Barta V, Deray G, Devoe C et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *American Journal of Nephrology*. 2017;45(2):160-169.
- 4- Brahmer, J., Lacchetti, C., Schneider, B., Atkins, M., Brassil, K., Caterino, J., Chau, I., Ernstoff, M., Gardner, J., Ginex, P., Hallmeyer, S., Holter Chakrabarty, J., Leigh, N., Mammen, J., McDermott, D., Naing, A., Nastoupil, L., Phillips, T., Porter, L., Puzanov, I., Reichner, C., Santomaso, B., Seigel, C., Spira, A., Suarez-Almazor, M., Wang, Y., Weber, J., Wolchok, J. and Thompson, J. (2018). Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 36(17), pp.1714-1768.