



CASO CLÍNICO

Neumonitis aguda secundaria al tratamiento con pembrolizumab

Acute pneumonitis secondary to treatment with pembrolizumab

Autores: Ruiz Ramírez, F¹, Orta Caamaño, M².

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

²Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

Resumen:

Varón de 72 años fumador activo (índice paquetes-año de 60), diagnosticado de melanoma nodular localizado en espalda en 2018, con afectación ganglionar en octubre de 2021. Se le realiza linfadenectomía axilar derecha y comienza con pembrolizumab (diciembre de 2021 - mayo de 2022), suspendido por toxicidad, con último PET-TC libre de enfermedad. Acude a urgencias por disnea, tos seca, debilidad y cansancio. Ante la sospecha de infección respiratoria no condensante e insuficiencia respiratoria aguda secundaria, se ingresa en Medicina Interna.

Palabras clave: *pembrolizumab, neumonitis, insuficiencia respiratoria, melanoma.*

Resume:

72-year-old male active smoker (pack-year index of 60), diagnosed with localized nodular melanoma on the back in 2018, with lymph node involvement in October 2021. Right axillary lymphadenectomy was performed and treated with pembrolizumab (since December 2021 to May 2022), suspended due to toxicity, with the last PET-CT free of disease. He went to the emergency room due to dyspnea, dry cough, weakness and tiredness. Given the suspicion of non-condensing respiratory infection and secondary acute respiratory failure, admission to Internal Medicine was decided.

Keywords: *pembrolizumab, pneumonitis, respiratory failure, melanoma.*

Introducción:

Los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI) son anticuerpos inmunomoduladores utilizados para mejorar el sistema inmunitario. Encontramos el receptor de muerte celular programada 1 y el ligando 1 de muerte celular programada. Disponemos de varios fármacos, dirigidos contra PD-1 y contra PD-L1. Pese a los importantes beneficios clínicos, los ICI están asociados con un espectro único de efectos secundarios.

Observación clínica:

En urgencias se realizó un hemograma que mostraba leucocitosis a expensas de neutrofilia. En planta, saturación de oxígeno con gafas nasales a 2 litros por minuto de 95%. Se amplió analítica con serologías y anticuerpos, todo negativo.



Figura 1: *infiltrados pulmonares bilaterales, de predominio derecho*

La radiografía de tórax realizada en urgencias fue anodina. Dada la evolución tórpida, se solicitó nueva radiografía de tórax donde se visualizaron infiltrados pulmonares bilaterales.



Figura 2. *TC de tórax: infiltrados pulmonares bilaterales en mosaico, con engrosamientos septales interlobulillares*

Se inició tratamiento con levofloxacino y posteriormente se añadió ceftriaxona ante evolución tórpida. Se realizó una TC de tórax donde se objetivaron múltiples adenopatías y un patrón intersticial en vidrio esmerilado central bilateral en mosaico, así como un PET-TC, donde no existía malignidad desde el punto de vista metabólico y una fibrobroncoscopia, en la unidad de cuidados intensivos (UCI) por deterioro clínico y radiológico, que fue normal. Se decidió mantener en UCI para soporte respiratorio. Además, se amplió espectro antimicrobiano con piperacilina-tazobactam, vancomicina y metronidazol. Se trasladó a planta de Neumología, donde no presentó mejoría pese al tratamiento, precisando mascarilla reservorio a 15 litros por minuto, con saturaciones entorno al 85% y empeoramiento de los infiltrados pulmonares bilaterales.

Rehistoriando al paciente, el inicio de síntomas fue tras la última pauta de tratamiento de pembrolizumab en mayo de 2022. Por ello, el diagnóstico más probable fue de neumonitis aguda secundaria a pembrolizumab. Se inició tratamiento corticoideo con 3 bolos iniciales de 250 miligramos de metilprednisolona y posteriormente metilprednisolona 1 miligramo/kilo/día (mg/kg/día), con respuesta clínica y radiológica favorable y se suspendió el tratamiento con pembrolizumab permanentemente. Se procedió al alta con persistencia de insuficiencia respiratoria, mejoría auscultatoria y radiológica y manteniendo al alta tratamiento corticoideo en pauta descendente y seguimiento posterior.

Discusión:

La neumonitis por inmunoterapia es un evento adverso poco frecuente (5% de prevalencia), siendo más frecuente en pacientes con antecedentes de radiación torácica, fumadores y asmáticos, así como en mujeres con respecto a hombres. Puede ser clínicamente grave, aunque es poco incidente y la mayoría de los eventos son de bajo grado y mejoran o se resuelven con suspensión de inmunoterapia o con tratamiento inmunosupresor¹. La presentación clínica y radiológica es inespecífica, siendo la disnea (53%) y la tos (35%)¹, así como la neumonía organizada críto génica (NOC)², respectivamente, lo más característico. Hay diversos grados de neumonitis; en los grados 3-4 el paciente presentará síntomas severos, por lo que debe ingresar, suspender de forma permanente el tratamiento y pautar corticoides^{1,3} (1-2 mg/kg/día con posterior pauta descendente), que deben reducirse en 4-6 semanas. Algunos casos refractarios pueden requerir infliximab u otra terapia inmunosupresora³. Las reacciones adversas inmunomediadas asocian mejor respuesta a la inmunoterapia, siendo más fuerte en pacientes con manifestaciones radiológicas de reacciones adversas

inmunomediadas³. Pembrolizumab (Keytruda®) es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al receptor de la muerte celular programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. En monoterapia está indicado, entre otros, para el tratamiento adyuvante en melanoma estadio IIB, IIC o III que hayan sido sometidos a resección completa, así como para otro tipo de cánceres. Debe mantenerse hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable⁴⁻⁶. Una de las reacciones adversas es la neumonitis relacionada con el sistema inmunitario, con una mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis de 3,3 meses⁶, pudiendo aparecer años después de suspenderlo (en el caso de nuestro paciente a los 6 meses).

Bibliografía:

1. Vidal López C., Ríos Quito G.L., Salom Garrigues C., et al. Efectos adversos de la inmunoterapia oncohematológica: implicaciones para la Atención Primaria y la continuidad asistencial. *SEMERGEN*. 2020;46(1):60-67.
2. Bustos Fiore A. Inmunoterapia en oncología: un nuevo desafío radiológico. *Radiología* 2019;61(2):134-142.
3. Brahmer J.R., Lacchetti C., Schneider B.J., et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-1768.
4. Villadolid J., Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(5):560-75
5. Nishino M., Chambers E.S., Chong C.R., et al. Anti-PD-1 inhibitor-related pneumonitis in non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res*. 2016;4(4):289-293.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2022 [acceso 4 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>.