

Toxicidad sistémica y pulmonar por inmunoterapia. Revisión narrativa a propósito de un caso

FELIPE ROZAS C.¹, VÍCTOR PINOCHET F.¹, CLAUDIA AZÓCAR B.²

Systemic and pulmonary toxicity from immunotherapy: A narrative review and a clinical case report

In recent times, immunotherapy has emerged as a therapeutic option for various neoplasms, significantly improving survival rates in many cases, albeit with associated adverse effects. There are three types of immunotherapy commonly used in cancer treatment: Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy (CAR-T), notable for adverse reactions such as Cytokine Release Syndrome (CRS) and Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS); Monoclonal Antibodies (mAbs), with the most common adverse effects being hypersensitivity reactions; and Immune Checkpoint Inhibitors (ICI), with well-documented pulmonary toxicity. Adequate management of these adverse reactions requires a high index of suspicion, accurate differential diagnosis, and timely treatment, primarily based on corticosteroids and guided by severity criteria. We present a case of a patient with granulomatous sarcoid-like reaction following the use of Nivolumab.

Key words: Nivolumab; Immunotherapy; neoplasms; immune checkpoint inhibitors; pulmonary toxicity.

Resumen

En el último tiempo, la inmunoterapia se ha convertido en una opción terapéutica para diversos tipos de neoplasias, aumentando la sobrevida en muchos casos, pero también los efectos adversos asociados. Existen tres tipos de inmunoterapia utilizados en cáncer: Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T), destacando como reacciones adversas el síndrome liberador de citoquinas (CRS) y el síndrome de neurotoxicidad (ICANS); Anticuerpos monoclonales (AcM), cuyos efectos adversos más comunes están relacionados con reacciones de hipersensibilidad; y los Inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) con toxicidad pulmonar claramente reportada. Para un correcto manejo de estas reacciones adversas se requiere un alto índice de sospecha, un adecuado diagnóstico diferencial y un tratamiento oportuno, basado principalmente en corticoides y guiado por criterios de gravedad. Se presenta el caso de un paciente con reacción granulomatosa sarcoidea posterior al uso de Nivolumab.

Palabras clave: Nivolumab; inmunoterapia; neoplasias; inhibidores de punto de control inmunitario; toxicidad pulmonar.

Introducción

En las últimas décadas, la inmunoterapia se ha convertido en una opción terapéutica para diversos tipos de neoplasias, aumentando la sobrevida en muchos casos. Sin embargo, también ha aumentado la incidencia de reacciones adversas,

algunas graves y mortales. Esta revisión describe los diferentes tipos de inmunoterapia, sus efectos adversos generales y específicamente pulmonares, con énfasis en los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) y especialmente el Nivolumab. Se presenta un caso clínico representativo y se propone un enfoque diagnóstico y

¹ Hospital Clínico Herminda Martín, Chillán.

² Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción.

terapéutico para pacientes recibiendo inmunoterapia que presenten síntomas respiratorios o nuevos hallazgos imagenológicos.

Caso clínico

Hombre de 54 años, con antecedente de melanoma en región dorsal reseca en junio 2014. En febrero de 2015 aparecen metástasis ganglionares axilares y se realiza Tomografía por emisión de positrones (PET/CT) que evidencia múltiples nódulos pulmonares de hasta 13 mm, hipermetabólicos, sugerentes de localizaciones secundarias. Recibió 4 dosis de Ipilimumab. Durante el seguimiento se pesquiza crecimiento de un nódulo pulmonar hipermetabólico, el cual se reseca, confirmando metástasis de melanoma. En febrero de 2017 presenta metástasis dorsal,

ganglionar y posteriormente nódulos subcutáneos y musculares irresecables, iniciando terapia con Nivolumab 3 mg/kg dosis administrada cada 2 semanas. Tras 24 dosis, se realiza PET-CT que evidencia la aparición de múltiples condensaciones parenquimatosas bilaterales hipermetabólicas (Figura 1A y 1B). Lo anterior, asociado a la presencia de disnea, tos y espirometría con un patrón restrictivo leve con una capacidad vital forzada de 73% (3,45 litros). Se realizó fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) y biopsia transbronquial (BTB), descartándose compromiso infeccioso. La biopsia fue compatible con granuloma tipo sarcoidosis (Figura 2). Se suspendió Nivolumab y se inició corticoides con resolución parcial del infiltrado pulmonar en 3 meses de tratamiento (Figura 1C), desaparición de los síntomas respiratorios y normalización espirométrica (CVF: 110%, 4,45 litros). Posteriormente

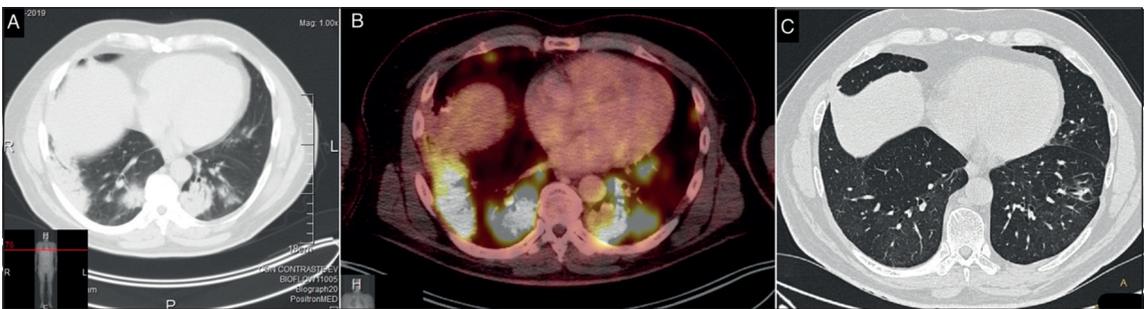


Figura 1. Se muestran imágenes de un paciente con sarcoidosis secundaria a Nivolumab. **A-B.** Tomografía por emisión de positrones con múltiples focos de condensación hipercaptantes. **C.** Tomografía computada de tórax posterior a suspensión y 3 meses de tratamiento con corticoides, se observa resolución casi total de compromiso pulmonar.

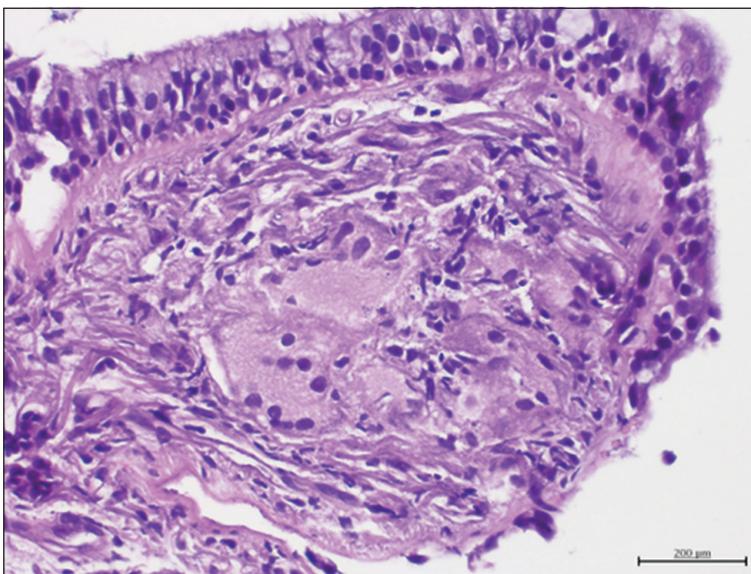


Figura 2. Biopsia transbronquial con presencia de granuloma epitelioido no caseificante. Barra horizontal representa 200 μ m.

con desaparición de infiltrados pulmonares en imágenes de control. Actualmente, el paciente se mantiene en controles en oncología, con mejoría completa de síntomas, sin nuevas complicaciones pulmonares.

Tipos de inmunoterapia y efectos adversos

Existen 3 tipos de inmunoterapia utilizados en cáncer:

1. Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T).
2. Anticuerpos monoclonales (AcM).
3. Inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI).

1. Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

Implica la obtención de células T del paciente a las que se les agregan receptores artificiales que reconocen antígenos tumorales específicos, con la consecuente activación de dichas células T y destrucción selectiva¹. El paciente recibe primero un régimen condicionante como fludarabina o ciclofosfamida, seguido de la infusión de CAR-T. Las CAR-T anti CD19 (tisagenleucel, axicabtagene, ciloleucel, brexucabtagene autoleucel), son las más investigadas y están aprobadas para neoplasias de células B refractarias².

Se encuentra en investigación el uso de CAR-T asociada a ICI en neoplasias pulmonares, donde se han publicado resultados favorables en modelos animales³; con ensayos clínicos en proceso^{4,5}.

La destrucción del tumor posterior a la infusión de CAR-T puede generar diversas toxicidades, destacando el síndrome liberador de citoquinas (CRS) y el síndrome de neurotoxicidad (ICANS), que junto con la sepsis son las más graves²:

A. CRS

Se presenta con fiebre, hipotensión e hipoxia. Puede variar desde formas leves con fiebre y taquicardia hasta formas severas con insuficiencia respiratoria, shock, falla multiorgánica y muerte. Ocurre entre 5 a 7 días luego de la infusión, pero puede presentarse hasta el día 10-14. Se genera por liberación masiva de citoquinas, generando vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y consecuentemente shock, edema pulmonar agudo, arritmias, falla hepática, falla renal, coagulopatía y activación macrofágica. El tratamiento incluye disminuir la liberación de citoquinas, utilizando como primera línea tocilizumab, en conjunto con corticoides^{1,6}. Existen reportes de casos que demuestran la utilidad de anakinra^{1,7}.

B. ICANS

Se presenta dentro de los 7 días luego de la infusión. Sus síntomas incluyen confusión, afasia y disgrafía, pudiendo progresar con déficit motor y convulsiones. El manejo incluye corticoides, profilaxis anticonvulsiva y terapia de soporte, además de excluir otras patologías mediante neuroimagen. El tocilizumab no está recomendado en ICANS en ausencia de CRS^{1,8}.

C. Infecciones

Ocurren entre 23 y 60% durante el primer mes después de la infusión. La causa más común son las infecciones bacterianas, aunque también deben considerarse hongos y virus¹.

D. Otros efectos tóxicos

Síndrome lisis tumoral, citopenias, hipogamaglobulinemia y aplasia de células B¹.

2. Anticuerpos monoclonales (AcM)

Se han aprobado más de 14 AcM para usarse en neoplasias, con un amplio rango de acción sobre diferentes antígenos. Los efectos adversos más comunes están relacionados con la hipersensibilidad posterior a su infusión¹, la cual puede ser mediada por IgE, por complemento o de tipo IV:

A. Hipersensibilidad

- a. Hipersensibilidad asociada a IgE: Descrita con el uso de anacetuximab, rituximab, tositumomab, ibritumomab, trastuzumab y pertuzumab. Puede presentarse con angioedema, broncoespasmo, disnea, hipotensión o shock anafiláctico. Se recomienda tratamiento de soporte, corticoides, antihistamínicos y epinefrina^{1,9}.
- b. Mediada por IgG y complemento: Suele presentarse varias horas después de la infusión, con taquicardia, mialgias y escalofríos. Los casos graves pueden evolucionar con disnea, falla respiratoria y shock. Se recomienda tratamiento de soporte, corticoides y antihistamínicos¹.
- c. Tipo IV: Aparece días o semanas después de la administración y se ha descrito principalmente con el uso de rituximab y cetuximab. Puede presentarse con lesiones cutáneas, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Steven-Johnson. El tratamiento incluye la discontinuación del fármaco, corticoides y terapia de soporte^{1,10}.

B. CRS

Similar al síndrome de liberación de citoquinas observado con CAR-T. Descrito con el uso de

alemtuzumab, rituximab, ofatumumab y blinatumomab.

C. Cardiotoxicidad

Descrita con el uso de trastuzumab, pertuzumab, cetuximab y alemtuzumab, desde horas hasta días después de la infusión. Incluye arritmias, infarto miocárdico, pericarditis, miocarditis y miocardiopatías¹¹.

D. Neurotoxicidad

Descrita con el uso de bevacizumab, cetuximab y blinatumomab. Sus manifestaciones clínicas incluyen el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), infarto y hemorragia cerebral¹.

E. Hepatotoxicidad y enfermedad veno-oclusiva

Descrita con el uso de inotuzumab y gemtuzumab¹².

F. Afectaciones pulmonares

Ocurre en menos del 1% de los pacientes. Ha sido descrita con el uso de cetuximab, rituximab, alemtuzumab y trastuzumab. Puede presentarse como hemorragia alveolar difusa, enfermedad pulmonar difusa (EPD) y neumonía en organización. El uso de rituximab se ha asociado con el desarrollo de EPD en hasta un 8% de los pacientes¹³. El tratamiento incluye la suspensión de la terapia y el uso de corticoides.

G. Infecciones

Se ha observado con el uso de rituximab y brentuximab reactivación de tuberculosis y del virus John Cunningham o poliovirus humano 2, agente causal de la Leucoencefalopatía multifocal progresiva; y neutropenia con el uso de brentuximab, elotuzumab, pertuzumab y trastuzumab¹.

3. Inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI)

Su uso ha aumentado notablemente en los últimos años, al igual que las toxicidades reportadas. El pembrolizumab en combinación con quimioterapia ha mejorado la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) escamoso y no escamoso, mientras que el nivolumab/ipilimumab ha mejorado la supervivencia libre de progresión en el NSCLC etapa IV^{14,15}.

Los ICI más estudiados se clasifican según su vía de acción^{1,14}:

- Inhibición de la proteína 4 asociada a linfocitos T (CTLA-4): Ipilimumab y tremelimumab.

- Muerte celular programada por la proteína 1 (PD-1): Nivolumab y pembrolizumab.
- Inhibición del ligando 1 de muerte programada (PDL- 1): Atezolizumab, durvalumab, avelumab.

Pueden usarse como tratamiento de primera línea o como adyuvantes en pacientes con cáncer de pulmón avanzado, melanoma, carcinoma de células renales, linfoma de Hodgkin, cáncer de vejiga y cáncer de cabeza y cuello^{14,16}. También se ha comunicado su utilidad como terapia neoadyuvante en cáncer de pulmón en etapas no avanzadas¹⁷.

Las toxicidades asociadas a los ICI suelen presentarse 3 meses después de la infusión, variando entre semanas a un año. El tratamiento incluye su discontinuación y corticoides. En algunos casos, se pueden utilizar inmunoglobulina intravenosa, ciclofosfamida y terapia anti-citoquina IL-6, IL-1 y Anti-TNF¹.

Entre las toxicidades reportadas se encuentran alteraciones neurológicas como Guillain Barré, miastenia gravis, mielitis transversa, PRES, neuropatía entérica, encefalitis, desmielinización multifocal central, meningitis aséptica y miopatía bulbar¹⁸. Es importante descartar otras causas y el tratamiento puede incluir plasmaféresis, inmunoglobulina G intravenosa, piridostigmina, bortezumib y evitar el uso de fármacos colinérgicos.

Otras toxicidades incluyen cardiotoxicidad, hipotiroidismo, panhipopituitarismo, crisis adrenal, diabetes, citopenias hematológicas, trastornos gastrointestinales y renales¹⁸. Las complicaciones pulmonares se detallan a continuación.

Toxicidad pulmonar por ICI

Requiere de un alto índice de sospecha dado que los síntomas y patrones radiológicos son muy variados¹⁹.

a. Enfermedad pulmonar difusa (EPD) o neumonitis

Es la causa más común de muerte asociada a inmunoterapia, siendo más frecuente con el uso de anti-PD1 que con el uso de anti-PD-L1²⁰. Se ha reportado una incidencia del 2,7% para todos los grados de severidad y del 0,8% para grado 3 o más¹⁸. La incidencia es mayor en melanoma (1 al 4,4%), NSCLC (1,4 al 5,8%)²¹, terapia combinada como nivolumab e ipilimumab, exposición al tabaco o radioterapia y enfermedad pulmonar crónica previa. No se recomienda su uso en pacientes con enfermedades autoinmunes previas, excepto en casos de diabetes mellitus tipo 1,

hipotiroidismo que solo requiere terapia oral y lesiones de piel que solo requieren tratamiento tóxico, ya que hay una mayor incidencia de efectos adversos^{14,18}. No hay biomarcadores disponibles para predecir efectos adversos.

Manifestaciones

La mayoría de los casos ocurren dentro de semanas a meses del inicio de la inmunoterapia, pero pueden ocurrir luego de la primera dosis y hasta varios años después. Los síntomas son inespecíficos siendo más frecuente tos seca y disnea. Se ha descrito fiebre, dolor torácico y casos asintomáticos en un tercio de los pacientes. El examen físico y los exámenes de laboratorio no son característicos. Se debe sospechar frente a la coexistencia de síntomas extrapulmonares y nueva clínica pulmonar^{14,18}.

Función pulmonar

Se caracteriza por un patrón restrictivo, con disminución en la capacidad de difusión de monóxido de carbono. Las pruebas de función pulmonar se utilizan para monitorizar la respuesta al tratamiento²².

Patrón radiológico

Se debe realizar diagnóstico diferencial con infecciones, progresión tumoral y embolia pulmonar, por lo que se sugiere realizar un Angio-TAC de tórax. Una serie de casos reportó que los diagnósticos radiológicos más frecuentes fueron en un 65,5% neumonía en organización (NO), 15% neumonía intersticial no específica (NSIP) y 10% neumonitis por hipersensibilidad (NH), con una presentación promedio en 2,6 meses²³. Otra serie de casos reportó patrones radiológicos más frecuentes, como opacidades en vidrio esmerilado (37%), NO (19%), y NH (22%), con una presentación en 2,8 meses²⁴. También se ha descrito un patrón “sarcoidosis-like”¹⁸. Debe diferenciarse de un retraso en la respuesta al tratamiento o de una “pseudoprogresión” que puede representar una respuesta tumoral temprana con infiltración de células inflamatorias, edema tisular o necrosis tumoral¹⁴.

Histopatología

Se recomienda realizar LBA y BTB en los casos sospechosos. El aumento de linfocitos apoya el diagnóstico de EPID asociada a ICI. Los hallazgos en la histopatología incluyen neumonitis intersticial celular, NO, daño alveolar difuso y otros. Se prefiere obtener la biopsia por fibrobroncoscopia, si bien también podría ser mediante videotoracoscopia²².

Tratamiento

Primero se debe determinar la gravedad. La Sociedad de Inmunoterapia del Cáncer (SITC) y la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) clasifican la neumonitis por ICI según los siguientes grados^{16,22}:

Grado 1: Asintomático. *Grado 2:* Sintomático, limita actividades de la vida diaria y requiere intervención médica. *Grado 3:* Sintomatología severa que limita el autocuidado y requiere oxígeno. *Grado 4:* Compromete la vida del paciente y requiere tratamiento urgente.

Posteriormente, según las recomendaciones internacionales^{14,16,22,23}, se deben descartar infecciones mediante métodos invasivos o no invasivos. Aunque la utilidad de la broncoscopia aún está por definirse, se debe realizar en todos los pacientes. El LBA y la BTB pueden ayudar a diferenciar la infección de la progresión de la enfermedad, aunque la presencia de malignidad no descarta una infección concomitante. Además, es necesario diferenciar la enfermedad pulmonar inducida por ICI de la cardiotoxicidad, que tiene una alta tasa de mortalidad (40% aproximadamente), ya que ambas comparten algunos hallazgos clínicos como disnea y opacidades en vidrio esmerilado. Para esto, puede ser útil medir troponinas y realizar electrocardiograma, ecocardiograma y cardioresonancia, según disponibilidad.

Una vez descartadas las causas infecciosas, cardiotoxicidad y progresión tumoral, el tratamiento consiste en corticoides. Basados en ensayos clínicos y en lo reportado en la experiencia previa de la enfermedad pulmonar inducida por fármacos, la ASCO propone un esquema de manejo resumido en la Tabla 1²²:

Se sugiere mantener este esquema de corticoides durante 6 semanas y luego disminuir gradualmente en la dosis. Si bien puede considerarse un tiempo mayor para evitar la recurrencia, las recaídas suelen ocurrir antes de las 6 semanas. También se ha planteado el uso de infliximab, ciclofosfamida e inhibidores de IL-17, aunque aún no existe suficiente evidencia para respaldarlo. Sociedades internacionales²² sugieren el uso de infliximab 5 mg/kg, micofenolato IV 1 gramo dos veces al día o ciclofosfamida si no hay mejoría con los corticoides, considerando el riesgo de infección y después de una discusión multidisciplinaria. Se está investigando si infliximab podría utilizarse en casos moderados para reducir la necesidad de corticoides¹⁴.

La reintroducción de la inmunoterapia puede considerarse en casos leves (grado 1 o 2) si los beneficios superan los riesgos, en función de la

Tabla 1. Manejo de neumonitis por inhibidores de control inmunitario: ICI²²

Evaluación	
Debe incluir: oximetría de pulso y TC de tórax, idealmente con contraste si hay sospecha de embolia pulmonar. Para G2 o mayor, la evaluación puede requerir: hisopado nasal, cultivo de expectoración, hemocultivos, urocultivos, evaluación para COVID-19	
Grado	Manejo
G1: Asintomático; confinado a un lóbulo pulmonar o menos del 25% del parénquima, sólo observación clínica o de diagnóstico.	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender ICI o proceder con vigilancia estrecha • Monitorizar semanalmente con historia y examen físico, oximetría de pulso, considerar imagen de tórax (TC o RxT) si hay duda diagnóstica y/o para seguimiento. • Repetir imagen de tórax a las 3-4 semanas o antes si el paciente presenta síntomas • En pacientes con estudios basales, puede repetir espirometría o DLCO en 3-4 semanas • Puede reiniciar ICI si hay evidencia radiográfica de mejoría o resolución. Si no hay mejoría, tratar como G2
G2: Sintomático, compromete más de un lóbulo o 25-50% del parénquima; requiere intervención médica, limitación de actividades de la vida diaria.	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender ICI hasta mejoría clínica a G1 o menos • Prednisona 1-2 mg/kg/día y disminuir gradualmente durante 4-6 semanas • Considerar FBC con LBA con o sin biopsia transbronquial • Considerar antibióticos empíricos si hay sospecha de infección • Monitorizar al menos semanalmente con historia y examen físico, oximetría de pulso, considerar imagen de tórax; si no hay mejoría después de 48-72 horas de prednisona tratar como G3 • Evaluación por neumología e infectología de ser necesario
G3: Síntomas severos, requiere hospitalización; Compromete todos los lóbulos o más del 50% del parénquima; autocuidado limitado; requiere oxígeno.	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender ICI permanentemente • Considerar antibióticos empíricos • Metilprednisolona 1-2 mg/kg/día intravenoso • Si no hay mejoría en 48 h, puede agregar un agente inmunosupresor. Las opciones incluyen Infiximab o micofenolato mofetil o IGIV o ciclofosfamida. Disminuir gradualmente los corticoides en 4-6 semanas • Evaluación por neumología e infectología si es necesario • Considerar FBC con LBA con o sin biopsia transbronquial si el paciente lo tolera.
G4: Compromiso respiratorio con riesgo vital, requiere intervención urgente (intubación)	

Tabla adaptada de recomendaciones ASCO²¹. ICI: Inhibidores del punto de control inmunitario; TC: tomografía computada, RxT: radiografía de tórax, FBC: fibrobroncoscopia, LBA: lavado broncoalveolar, IGIV: Inmunoglobulina intravenosa.

decisión del paciente y del equipo tratante. Aún se deben desarrollar medidas para cuantificar el riesgo y determinar el tiempo ideal de duración de la inmunoterapia^{14,18}. En un estudio realizado en un grupo de pacientes a quienes se les reinstauró la inmunoterapia después de una neumonitis, el 48% no experimentó nuevas toxicidades y la mayoría de las que se presentaron fueron leves y manejables⁷. La toxicidad recurrente es más común en pacientes con toxicidad de grado 3 o superior.

Durante la terapia con corticoides, el manejo puede ser ambulatorio u hospitalario, según la gravedad. En caso de manejo ambulatorio, se sugiere monitorizar cada 72 horas y repetir el estudio imagenológico cada 3 semanas inicialmente. En caso de alta sospecha o gravedad significativa, se debe iniciar el tratamiento lo antes posible²⁵.

b. Sarcoidosis

Puede ser causada por una exacerbación de una sarcoidosis previa no conocida o por toxicidad inducida por ICI. Representa un desafío debido a su similitud con la progresión de enfermedades tumorales cuando se presentan con linfadenopatías, nuevos infiltrados o nódulos pulmonares. Además, los cambios granulomatosos pueden ser observados dentro del contexto de cáncer pulmonar, lo que aumenta la complejidad del diagnóstico¹⁴.

Se ha descrito que ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab son causantes de sarcoidosis²⁶. Imagenológicamente pueden encontrarse nódulos pulmonares múltiples, vidrio esmerilado, infiltrado subpleural o perihiliar y linfadenopatías. Existe un aumento en el cociente de CD4/CD8 en el LBA y la histología revela granulomas epite-

Tabla 2. Manejo de la sarcoidosis debida a terapia con inhibidores de control inmunitario: ICI*

Grado	Manejo
G1	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar suspender terapia con ICI • Seguimiento estrecho
G2 o mayor	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la terapia con ICI • Considerar corticoides para pacientes con sarcoidosis grado 2 o más en cualquiera de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cambios radiológicos progresivos ○ Síntomas pulmonares persistentes y/o molestos ○ Deterioro de la función pulmonar: Caída de CPT $\geq 10\%$, caída de CVF $\geq 15\%$, caída de DLCO $\geq 20\%$ ○ Compromiso de órganos extrapulmonares ○ Hipercalcemia por sarcoidosis • Dosis de corticoides: prednisona 1 mg/kg (o dosis equivalentes de metilprednisolona intravenoso), para sarcoidosis grado 2 o casos severos que requieren hospitalización. Disminuir gradualmente la dosis durante 2-4 meses, dependiendo de la respuesta.

*Tabla adaptada de recomendaciones de la Sociedad de Inmunoterapia del Cáncer¹⁶. CPT: Capacidad pulmonar total, DLCO: capacidad de difusión medida con monóxido de carbono. CVF: capacidad vital forzada.

loides no necrotizantes. El tratamiento es similar al informado para la EPD (Tabla 2).

c. Otros efectos tóxicos

Existen reportes de miositis diafragmática con falla respiratoria, reactivación de tuberculosis y aspergilosis broncopulmonar alérgica¹⁸.

Toxicidad pulmonar por nivolumab:

Descrita desde los estudios realizados en fase 2, incluyendo un reporte en pacientes japoneses con NSCLC, donde se presentó en 8 de 111 pacientes después de 3 dosis en promedio, todos hombres con historia de tabaquismo. En 7 de ellos se resolvió con corticoides y uno de ellos falleció por falla respiratoria²⁷. Otra serie reportó en 7 de 119 pacientes con NSLCC en etapa IV^{25,27}. Dentro de los diagnósticos por toxicidad pulmonar por nivolumab se encuentra:

1. Enfermedad pulmonar difusa

Poco frecuente, pero potencialmente mortal, con una incidencia del 4,1% en población general y del 4,6% en pacientes en tratamiento por NSCLC²⁸. Se cree que nivolumab podría causar una activación excesiva de células inmunitarias por el bloqueo de PD-1 y PD-L1. La clínica es variable y los hallazgos en tomográficos pueden incluir vidrio esmerilado, opacidades reticulares, derrame pleural, bronquiectasias por tracción y panal de abeja. El diagnóstico diferencial incluye edema pulmonar agudo, hemorragia alveolar difusa y crecimiento tumoral^{29,30}. El lavado broncoalveolar puede mostrar un aumento en el porcentaje de linfocitos, lo que es esencial para descartar otras causas, especialmente infecciosas. No hay

una relación clara con el tiempo de terapia y la dosis²⁹⁻³¹. Como ya se ha señalado, el tratamiento con corticoides es eficaz.

2. Neumonía en organización

Hay pocos casos reportados. Se ha demostrado una buena respuesta a los corticoides, pero con una alta tasa de recaída después de su suspensión, lo que podría explicarse por la vida media (27 días) de nivolumab. Se recomienda un tiempo de tratamiento no menor a 4 meses^{30,31}.

3. Neumonía en organización fibrinosa (AFOP)

Complicación rara que se presenta con una imagen de vidrio esmerilado y engrosamiento septal. El LBA puede mostrar un aumento de linfocitos, eosinófilos y neutrófilos. La biopsia no muestra una marcada neutrofilia, lo que lo diferencia del Síndrome de distrés respiratorio agudo³².

4. Sarcoidosis

La causa es desconocida, reportándose en el 5-7% de los pacientes²⁷. Se presenta generalmente con linfadenopatías, aunque también puede presentar compromiso parenquimatoso nodular y manifestaciones extrapulmonares. El diagnóstico se basa en una combinación de hallazgos clínicos e histológicos³⁰. El tratamiento con corticoides es efectivo, y se sugiere repetir el estudio imagenológico a las 4 semanas para evaluar respuesta³³.

5. Otros reportes de casos incluyen

Derrame pleural³⁴, tuberculosis³⁵, aspergilosis^{36,37}, cavitaciones pulmonares³⁷, miositis diafragmática³⁸ y asma^{30,39}.

Discusión

Se debe considerar un amplio diagnóstico diferencial en todo paciente en tratamiento con

inmunoterapia que presente una nueva clínica respiratoria o hallazgos imagenológicos nuevos (Figura 3).

Se presentó el caso clínico de un paciente

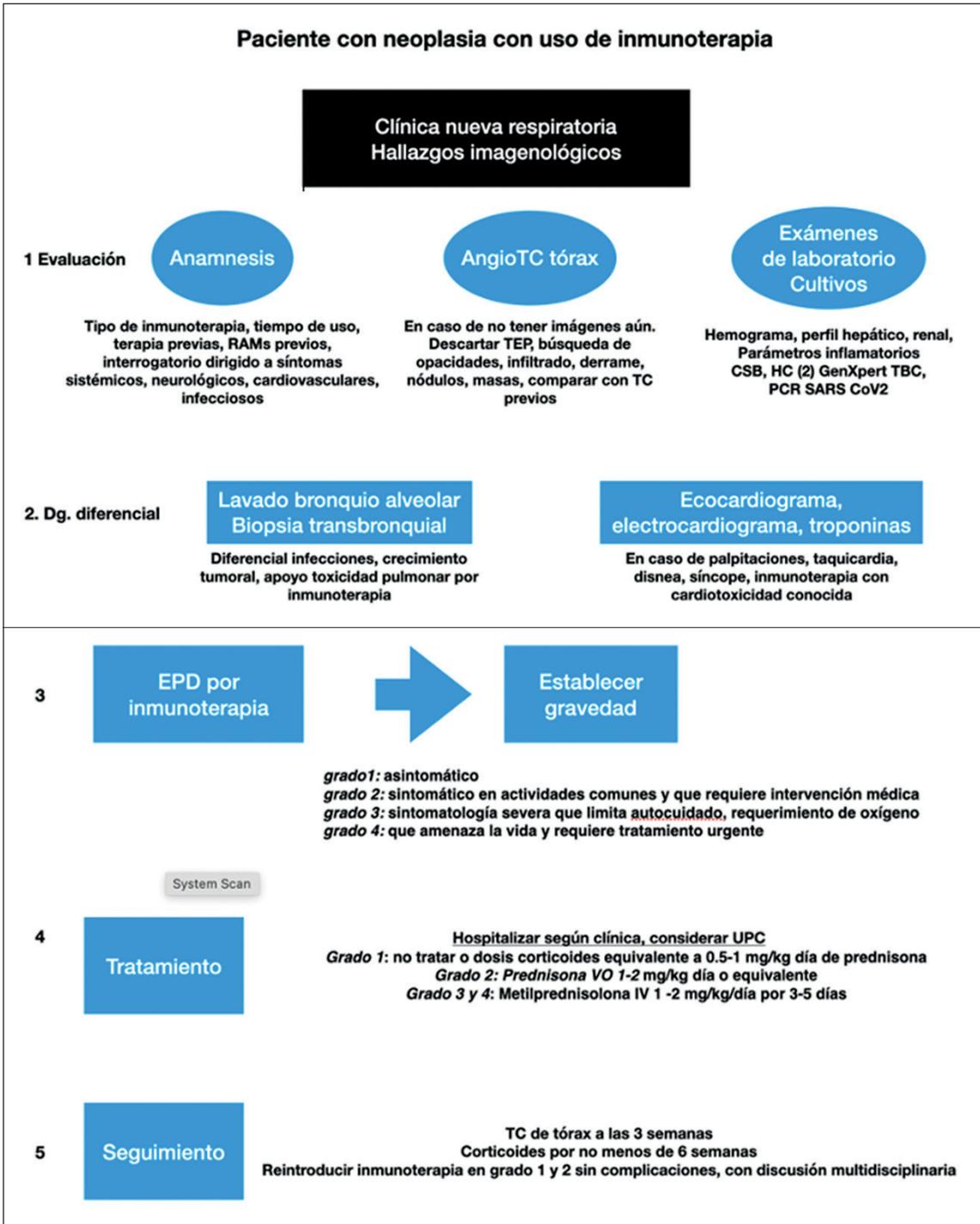


Figura 3. Propuesta simplificada de enfrentamiento y manejo de pacientes con sospecha de enfermedad pulmonar difusa secundario a inhibidores de control inmunitario. Elaborada por los autores. (RAM: Reacción adversa a medicamento, TEP: Tromboembolismo pulmonar, EPD: Enfermedad pulmonar difusa, CSB: cultivo de secreción bronquial, HC: hemocultivos, TBC: Tuberculosis, PCR: Reacción de polimerasa en cadena, UPC: Unidad paciente crítico, TC: Tomografía computada de tórax).

con melanoma en tratamiento con nivolumab, un ICI con efectos adversos pulmonares conocidos. La disnea junto con los nuevos hallazgos imagenológicos obligó a descartar en primer lugar infecciones y progresión de la enfermedad. Una clínica acuciosa y la fibrobroncoscopia permitieron descartar de manera razonable causas infecciosas. Además, los resultados de la biopsia confirmaron la presencia de reacción sarcoide en forma categórica.

Es importante tener un alto grado de sospecha, para poder actuar a tiempo. En el caso reportado, el tiempo de detección y tratamiento fue adecuado, observándose una mejoría progresiva después de la introducción de los corticoides.

Referencias bibliográficas

- GUTIERREZ C, MCEVOY C, REYNOLDS D, NANTES JL. Toxicity of Immunotherapeutic Agents. *Crit Care Clin* [Internet]. 2021;37(3):605-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2021.03.004>.
- DENG Q, HAN G, PUEBLA-OSORIO N, MA MCJ, STRATI P, CHASEN B, et al. Characteristics of anti-CD19 CAR T cell infusion products associated with efficacy and toxicity in patients with large B cell lymphomas. *Nat Med* [Internet]. 2020;26(12):1878-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1061-7>.
- SRIVASTAVA S, FURLAN SN, JAEGER-RUCKSTUHL CA, SARVOTHAMA M, BERGER C, SMYTHE KS, et al. Immunogenic Chemotherapy Enhances Recruitment of CAR-T Cells to Lung Tumors and Improves Antitumor Efficacy when Combined with Checkpoint Blockade. *Cancer Cell* [Internet]. 2021;39(2):193-208.e10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.11.005>.
- ZELTSMAN M, DOZIER J, MCGEE E, NGAI D, ADUSUMILLI PS. CAR T-cell therapy for lung cancer and malignant pleural mesothelioma. *Translational Research* [Internet]. 2017;187:1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.04.004>.
- CHEN L, CHEN F, LI J, PU Y, YANG C, WANG Y, et al. CAR-T cell therapy for lung cancer: Potential and perspective. *Thorac Cancer* [Internet]. 2022;13(7):889-99. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14375>.
- LEE DW, GARDNER R, PORTER DL, LOUIS CU, AHMED N, JENSEN M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* [Internet]. 2014;124(2):188-95. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729>.
- MAUDE SL, BARRETT D, TEACHEY DT, GRUPP SA. Managing Cytokine Release Syndrome Associated with Novel T Cell-Engaging Therapies. *Cancer J*. [Internet]. 2014;20(2). Disponible en: https://journals.lww.com/journalppo/fulltext/2014/03000/managing_cytokine_release_syndrome_associated_with.5.aspx.
- MAUS M V, ALEXANDER S, BISHOP MR, BRUDNO JN, CALLAHAN C, DAVILA ML, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2020;8(2):e001511. Disponible en: <http://jitc.bmj.com/content/8/2/e001511.abstract>.
- BALDO B. Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy: Focus on hypersensitivity responses. *Oncoimmunology* [Internet]. 2013;2(10):e26333. Available from: <https://doi.org/10.4161/onci.26333>.
- PICARD M, GALVÃO VR. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity Reactions to Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2017;5(3):600-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.12.001>.
- CHAUDHARY P, GAJRA A. Cardiovascular Effects of EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Monoclonal Antibodies. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2010 Jul 1;8(3):156-63.
- JABBOUR E, O'BRIEN S, RAVANDI F, KANTARJIAN H. Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(26):4010-6.
- MEISEL K, RIZVI S. Complications of monoclonal antibody therapy. *Med Health R I*. 2011;94(11):317-9.
- BADE BC, POSSICK JD. Pulmonary Complications of Immunotherapy. *Clin Chest Med*. 2020;41(2):295-305.
- SANTINI FC, RIZVI H, PLODKOWSKI AJ, NI A, LACOUTURE ME, GAMBARIN-GELWAN M, et al. Safety and Efficacy of Re-treating with Immunotherapy after Immune-Related Adverse Events in Patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res*. 2018;6(9):1093-9.
- PUZANOV I, DIAB A, ABDALLAH K, BINGHAM CO, BROGDON C, DADU R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):95.
- FORDE PM, SPICER J, LU S, PROVENCIO M, MITSUDOMI T, AWAD MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973-85.
- DELAUNAY M, PRÉVOT G, COLLOT S, GUILLEMINAULT L, DIDIER A, MAZIÈRES J. Management of pulmonary toxicity associated with immune checkpoint inhibitors. *Eur Respir Rev*. 2019;28(154):190012.
- NISHINO M, RAMAIYA NH, AWAD MM, SHOLL LM, MAATTALA JA, TAIBI M, et al. PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clinical Cancer Research*. 2016;22(24):6051-60.

20. KHUNGER M, RAKSHIT S, PASUPULETI V, HERNANDEZ AV, MAZZONE P, STEVENSON J, et al. Incidence of Pneumonitis with Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2017; 152(2):271-81.
21. NISHINO M, GIOBBIE-HURDER A, HATABU H, RAMAIYA NH, HODI FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients with Advanced Cancer. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1607.
22. SCHNEIDER BJ, NAIDOO J, SANTOMASSO BD, LACCHETTI C, ADKINS ; SHERRY, ANADKAT M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39:4073-126. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.4073>.
23. HAANEN JBAG, CARBONNEL F, ROBERT C, KERR KM, PETERS S, LARKIN J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28:iv119-42.
24. NAIDOO J, WANG X, WOO KM, IYRIBOZ T, HALPENNY D, CUNNINGHAM J, et al. Pneumonitis in Patients Treated with Anti-Programmed Death-1/ Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):709-17.
25. RASHDAN S, MINNA JD, GERBER DE. Diagnosis and management of pulmonary toxicity associated with cancer immunotherapy. *Lancet Respir Med*. 2018; 6(6):472-8.
26. GAYÁ GARCÍA-MANSO I, GARCÍA RÓDENAS M DEL M, BARROSO MEDEL ME, ILLÁN GAMBÍN FJ. Reacción granulomatosa sarcoidosis-like asociada al tratamiento con inmunoterapia (pembrolizumab). *Arch Bronconeumol*. 2018;54(11):592-3.
27. SHANNON VR. Pneumotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapies. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(4):305-16.
28. NAKAHAMA K, TAMIYA A, TANIGUCHI Y, SASAKI Y, AKIRA M, ATAGI S. Severe acute interstitial lung disease after nivolumab in three non-small cell lung cancer patients with imaging findings of airway obstruction adjacent to lung tumors. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2017;23(12):826-9.
29. WATANABE S, KIMURA H, TAKATO H, WASEDA Y, HARA J, SONE T, et al. Severe pneumonitis after nivolumab treatment in a patient with melanoma. *Allergy International*. 2016;65(4):487-9.
30. BUKAMUR H, KATZ H, ALSHAREDI M, ALKREKSHI A, SHWEIHAT YR, MUNN NJ. Immune checkpoint inhibitor-related pulmonary toxicity: Focus on Nivolumab. *South Med J*. 2020;113(11):600-5.
31. CUI PF, MA JX, WANG FX, ZHANG J, TAO HT, HU Y. Pneumonitis and pneumonitis-related death in cancer patients treated with programmed cell death-1 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:1259-71.
32. ISHIWATA T, EBATA T, IWASAWA S, MATSUSHIMA J, OTA S, NAKATANI Y, et al. Nivolumab-induced Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia (AFOP). *Intern Med*. 2017;56(17):2311-5.
33. MONTAUDIÉ H, PRADELLI J, PASSERON T, LACOUR JP, LEROY S. Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by nivolumab. *Brit J Dermatol*. 2017;176(4):1060-3.
34. BORGHAEI H, PAZ-ARES L, HORN L, SPIGEL DR, STEINS M, READY NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39.
35. FUJITA K, TERASHIMA T, MIO T. Anti-PD1 Antibody Treatment and the Development of Acute Pulmonary Tuberculosis. *J Thorac Oncol*. 2016;11(12):2238-40.
36. UCHIDA N, FUJITA K, NAKATANI K, MIO T. Acute progression of aspergillosis in a patient with lung cancer receiving nivolumab. *Respirol Case Rep*. 2018;6(2).
37. RAMPINELLI C, SPITALERI G, PASSARO A, POCHESCI A, ANCONA E, DE MARINIS F. Lung Tissue Injury as an Atypical Response to Nivolumab in Non-Small Cell Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(10):1349-50.
38. YOSHIOKA M, KAMBE N, YAMAMOTO Y, SUEHIRO K, MATSUE H. Case of respiratory discomfort due to myositis after administration of nivolumab. *J Dermatol*. 2015;42(10):1008-9.
39. MAENO K, FUKUDA S, OGURI T, NIIMI A. Nivolumab-induced asthma in a patient with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(11):2891.