

Tos y fiebre en paciente oncológica, ¿cuál es su diagnóstico?

Cough and Fever in cancer patient, which is the diagnosis?

Gatica, David^{1,2}; Pitrella, Alicia³; Villalobos, Walter⁴

CASO CLÍNICO

Se recibe una interconsulta de clínica médica sobre una paciente de sexo femenino, de 56 años de edad, con antecedente de carcinoma adenoneuroendocrino mixto de apéndice, diagnosticado el tres de septiembre de 2019: pT4a pN2 pMx tratada en un primer término con quimioterapia. Se realizaron controles posteriores mediante PET/TC cuyos resultados señalaron la progresión de la enfermedad y la inexistencia de compromiso pulmonar. En febrero de 2021, se inicia tratamiento con inmunoterapia (nivolumab/ipilimumab) hasta septiembre de 2021, cuando se decide suspender porque la paciente comienza a experimentar tos no productiva, fiebre de 38 °C a predominio nocturno de un mes de duración, dolor torácico y disnea de clase funcional 4 mMRC. Es internada en el servicio de clínica médica, en regular estado general, vigil, presión arterial: 80/50 mmHg. Se realiza expansión con solución fisiológica con buena respuesta, presión arterial: 100/60 mmHg, frecuencia cardíaca: 82 lat/min, frecuencia respiratoria: 19 rpm, saturación de oxígeno: 95% (FiO₂: 0,21). Semiología respiratoria: murmullo vesicular conservado sin ruidos agregados. Analítica de ingreso: hematocrito 29%, hemoglobina: 9,8 mg/dL, leucocitos: 13330 mm³, neutrófilos segmentados: 10260 mm³, neutrófilos en cayado 27 mm³, linfocitos: 1690 mm³, uremia: 41,1mg/dL, creatinina: 0,99 mg/dL, hepatograma normal. Gases en sangre arterial: pH: 7,45, pCO₂: 36,2 mmHg, pO₂: 82,6 mmHg, SatO₂: 96,7%, bicarbonato: 24,7 mmol/L, lactato: 1,25 mmol/L.

TC de tórax (10/11/2021) (Ver Figura 1):

En TC, se observan múltiples infiltrados en “vidrio esmerilado” peribroncovasculares de distribución central y periférica, con compromiso parcheado de ambos pulmones a predominio bibasal y área consolidada con broncograma aéreo en segmento posterobasal izquierdo.

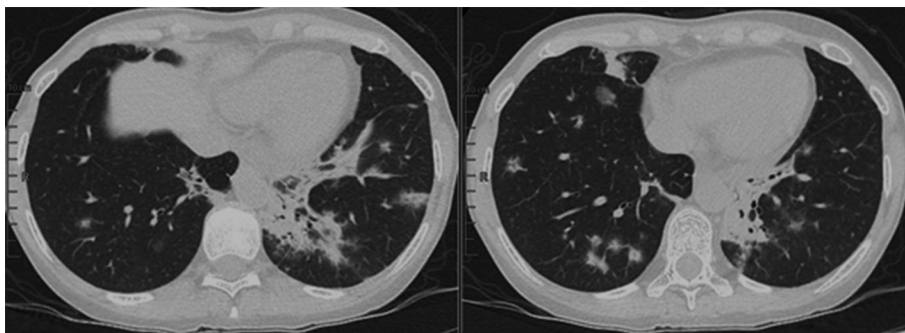


Figura 1. Tomografía de tórax 10/11/2021

Rev Am Med Resp 2022;22:235-238
<https://doi.org/10.56538/ramr.CWRV1769>

Correspondencia: E-mail: drdavidgatica@gmail.com

¹ Hospital Del Carmen, Servicio de Neumología

² Universidad Nacional de Cuyo, Facultad de Ciencias Médicas, Mendoza, Argentina

³ Hospital Del Carmen, Servicio de Diagnóstico por Imagen. Mendoza, Argentina

⁴ Fundación Escuela de Medicina Nuclear FUESMEN.

¿Cuáles son sus diagnósticos?

- 1 Neumonía: Viral, bacteriana, micosis.
- 2 Progresión de enfermedad oncológica a los pulmones.
- 3 Neumonía por inhibidores del *check point*.

Durante su internación, se realiza fibrobroncoscopia con lavado bronquiolo alveolar. El informe de bacteriología y panel viral fueron negativos, por lo cual se decide suspender antibioticoterapia empírica por sospecha de neumonía (iniciada posterior a la FBC) y comenzar tratamiento con corticoides a 1 mg/kg/d. Quedan pendientes informes de micológico, cultivo de bacilos ácido alcohol resistentes y biopsia enviada a anatomía patológica. Se decide el alta hospitalaria por mejoría clínica, con presunción diagnóstica de neumonía asociada a los inhibidores del *check point*.

DIAGNÓSTICO

Al suspender de forma gradual los corticoides (2 meses de tratamiento). La paciente consulta nuevamente por tos seca y fiebre superior a 38 °C, que cede parcialmente con paracetamol de 1 g. Trae un informe de anatomía patológica de una biopsia transbronquial: vinculable a neumonía con patrón organizativo.

Se solicita nuevamente TC **21/01/2022** (Figura 2): Se observa reducción de tamaño de los infiltrados bibasales con aparición de otros nuevos infiltrados en lóbulos superiores. Consolidación con broncograma aéreo rodeada de “vidrio esmerilado” con engrosamiento de septos interlobulillares en el segmento anterior y posterior del lóbulo superior derecho.

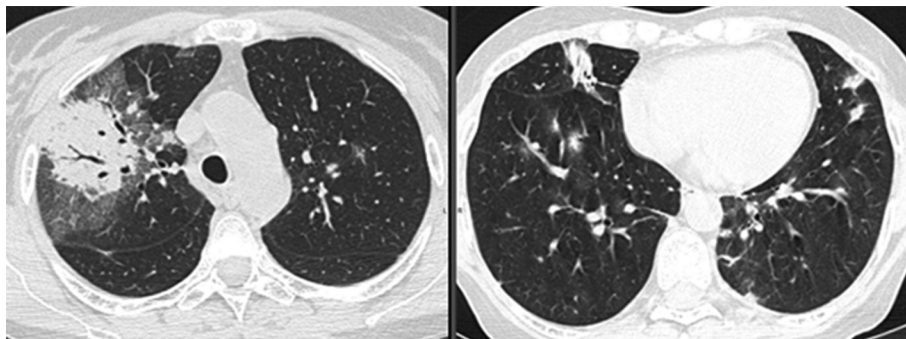


Figura 2. Tomografía de tórax 21/01/2022

Ante la posibilidad de que correspondiese a un proceso infeccioso, se realiza un lavado broncoalveolar, cuyo resultado es negativo para microorganismos.

Sobre la base de todos estos datos, se realiza el diagnóstico de neumonitis no infecciosa y se inicia tratamiento con corticoides 1 mg/kg/d. Presenta buena respuesta terapéutica, resolución de los síntomas y mejoría tomográfica a dos meses de tratamiento, TC **8/03/2022** (Figura 3): Franca reducción de tamaño de la consolidación en el vértice derecho y desaparición del resto de los infiltrados en el parénquima pulmonar.

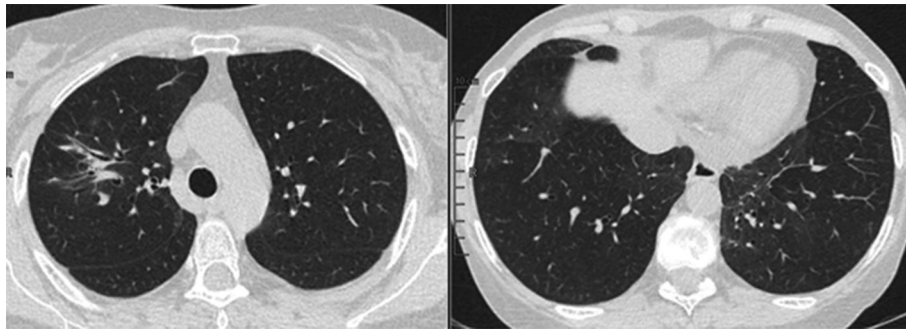


Figura 3. Tomografía de tórax 08/03/2022

DISCUSIÓN CLÍNICA

La inclusión de anticuerpos monoclonales inhibidores de punto de control ha mejorado el tratamiento y el pronóstico de muchos pacientes con cáncer.¹ En este tipo de tratamiento, se utilizan varias vías de puntos de control para interferir con la respuesta de la inmunidad antitumoral, lo que tiene como resultado una mayor activación del sistema inmunológico del paciente.

Se considera que tienen menos toxicidad que la quimioterapia, pero las complicaciones infecciosas están descritas, en diversos artículos de la bibliografía¹⁻⁵.

Los efectos adversos, relacionados con el sistema inmune más comunes son los dérmicos y se presentan en el 20% al 50% de los pacientes (erupción o prurito) dentro de los primeros dos ciclos. Los efectos gastrointestinales se manifiestan en 5 a 10 semanas después del inicio de la terapia. Los eventos pulmonares, como **neumonitis no infecciosa**, se presentan con menos frecuencia, con una tasa de incidencia del 5% y después de 9 a 20 meses del inicio de la terapia y otras revisiones³ informan una mediana de tiempo de 2,6 meses. *En nuestro caso* presentado, el tiempo para desarrollar la neumonitis fue de 7 meses.

En una revisión publicada por J. A. Ross et al⁶ se describe que la **tasa de infección** es del 18% al 19% en los tratados con inhibidores del *Check point*, donde el uso de corticoides no se asoció con un mayor riesgo de infección. En el 24% de los pacientes se sospechaba la presencia de infección bacteriana, con un 8% de cultivos bacterianos confirmados. De los pacientes que recibieron nivolumab, el 29% desarrolló proceso infeccioso, y se presentaron infecciones en el 23% de los que recibieron ipilimumab. La mayoría de los pacientes fueron tratados empíricamente. No se identificaron infecciones fúngicas o parasitarias.

Las tasas de **neumonitis no infecciosa** fueron del 13% con ipilimumab en comparación con el 2% de nivolumab. El 80% de los pacientes requirieron hospitalización por neumonitis no infecciosa. Según un trabajo publicado³, los síntomas más comunes son tos (60%) y disnea (55%). Los patrones tomográficos más frecuentes son neumonía organizada criptogénica (COP), seguido en frecuencia por neumonía intersticial no específica, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial aguda/síndrome de distrés respiratorio agudo. El tratamiento más indicado es la corticoterapia (85%), el 35% de los pacientes reinició tratamiento con nivolumab y, de estos, el 29% presentó neumonitis no infecciosa recurrente (que mejoran con corticoides). El 5% experimentó un brote de neumonía después de completar la reducción gradual de los corticosteroides.

La mayoría de los pacientes recibieron corticoides, con un tiempo medio de 6,1 semanas y diferentes dosis según la presentación y evolución de cada uno.

Hemos presentado una paciente que desarrolló, durante el curso de su tratamiento con inmunoterapia a los 7 meses de iniciado, una neumonitis no infecciosa. Es importante por el espectro clínico y sus patrones radiográficos descartar un proceso infeccioso. La paciente respondió bien al tratamiento inicial con corticosteroides por 2 meses, pero presentó un rebrote que respondió satisfactoriamente al instaurarse el tratamiento. Esto plantea la importancia de conocer los distintos escenarios que pueden presentar los pacientes que reciben inmunoterapia y su difícil manejo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bala-Hampton JE, Bazzell AF, Dains JE. Clinical Management of Pneumonitis in Patients Receiving Anti-PD-1/PD-L1 Therapy. *J Adv Pract Oncol*. 2018;9:422-8. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2018.9.4.5>
2. Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest*. 2011;139:893-900. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0883>
3. Koyama N, Iwase O, Nakashima E, et al. High incidence and early onset of nivolumab-induced pneumonitis: four case reports and literature review. *BMC Pulm Med*. 2018;18:23. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0592-x>
4. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al. PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res*. 2016;22:6051-60. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1320>
5. Ishiwata T, Ebata T, Iwasawa S, et al. Nivolumab-induced Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia (AFOP). *Intern Med*. 2017;56:2311-5. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8271-16>
6. Ross, JA, Komoda, K, Pal, S, et al. Infectious complications of immune checkpoint inhibitors in solid organ malignancies. *Cancer Med*. 2022;11:21- 7. <https://doi.org/10.1002/cam4.4393>