



## Carta al Director

# Pembrolizumab en pacientes en hemodiálisis ¿es seguro?

## Pembrolizumab in hemodialysis patients. Is it safe?

Sr. Director:

Los pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis y sobre todo con trasplante renal tienen una mayor incidencia de tumores que la población general<sup>1</sup>. El tratamiento quimioterápico plantea retos especiales en ellos, fundamentalmente relacionados con el ajuste de dosis según la función renal, interacciones farmacológicas y aumento de efectos secundarios<sup>2</sup>. En los últimos años se ha producido un gran avance en el tratamiento de diversas neoplasias basadas en la inmunoterapia; en concreto, se han desarrollado fármacos inhibidores del *check-point* que mediante la inhibición negativa de señales de coestimulación de los linfocitos T, permiten que estos permanezcan reactivos frente a las células tumorales<sup>3</sup>. Estos fármacos inhiben la proteína CTLA-4, PD-1 o PD-L1, y muchos de sus efectos secundarios están relacionados con esta persistencia de activación de los linfocitos T. Así, se han descrito una mayor incidencia de nefropatía tubulointersticial aguda, necrosis tubular aguda y enfermedad por cambios mínimos<sup>1</sup>. Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente a PD-1 bloqueando el impacto negativo de este receptor sobre la función del linfocito T, y está indicado en el tratamiento de melanoma, carcinoma renal y tumores pulmonares entre otros.

Existe muy poca experiencia con estos tratamientos en pacientes en tratamiento sustitutivo con diálisis o trasplante renal. Describimos el caso de un paciente en hemodiálisis, con una neoplasia pulmonar que recibió tratamiento con pembrolizumab y desarrolló probablemente intolerancia inmunológica del injerto no funcionante.

Se trata de un varón de 58 años, exfumador durante 24 años (IPA de 24), diagnosticado de glomerulonefritis mesangial IgA que inició por primera vez hemodiálisis en 1996. Recibió un trasplante renal de cadáver a los pocos meses. Desarrolló nefropatía crónica del injerto y volvió a hemodiálisis el año 2000 con posterior trasplantectomía. Recibió un segundo trasplante renal de cadáver en 2006. Inició programa de diálisis peritoneal en 2015 por deterioro de la función renal por glomerulosclerosis global y fibrosis intersticial con atrofia tubular de probable origen pielonefítico, siendo transferido a

hemodiálisis en marzo de 2019 por fuga peritoneal hacia hemitórax derecho con derrame pleural. El paciente estaba anúrico en ese momento. En mayo de 2019 comenzó con dolor en arcos costales superiores de hemitórax derecho, apreciándose en la radiografía de tórax una lesión lítica en región posterior del 2.º arco costal derecho. Diagnosticado de carcinoma indiferenciado de células claras de probable origen pulmonar estadio IV-A (cT1a N2 M1b), el estudio molecular para mutaciones de EGFR/ALK/ROS1 fue negativo, con expresión de PDL-1 en el 90% de las células. Se inició tratamiento con pembrolizumab en julio de 2019. A las 4 semanas de iniciar tratamiento comenzó con febrícula, molestias en el injerto y hematuria macroscópica.

En la analítica de sangre tenía elevación constante de PCR, sin leucocitosis, neutrofilia o eosinofilia; todos los cultivos desde el inicio, incluyendo orina, líquido pleural y sangre fueron negativos. Los hallazgos en ecografía con doppler del injerto fueron inespecíficos, con aumento de la ecogenicidad del seno, adelgazamiento de la cortical e hipertrofia de pirámides y persistencia de flujo intrarrenal. Con la sospecha de intolerancia inmunológica del injerto se decidió inicio de tratamiento con dosis bajas de corticoides, con mejoría, aunque manteniendo escasa orina hematórica. Se continuó tratamiento con 200 mg de pembrolizumab/cada 3 semanas (tras la última sesión semanal) y dosis bajas de prednisona.

Existe muy poca experiencia en el tratamiento de pacientes en hemodiálisis con inmunoterapia. Se ha descrito que entre los factores predisponentes a desarrollar toxicidad se encuentran la utilización previa de corticoides, sexo femenino, historia previa de enfermedad autoinmune y función renal anormal<sup>4</sup>. Aunque son fármacos bien tolerados, sus efectos secundarios están relacionados con la activación de los linfocitos T y son relativamente frecuentes, entre los que destacan la afectación cutánea, digestiva, tiroidea, pulmonar y renal<sup>5</sup>. Desde el punto de vista renal las complicaciones principales son la necrosis tubular aguda, la nefropatía tubulointersticial aguda y algunas formas de glomerulonefritis<sup>6</sup>. No obstante, son fármacos que se han utilizado con seguridad en pacientes en hemodiálisis<sup>7,8</sup>.

También existe una experiencia limitada con estos tratamientos en pacientes con trasplante renal. De hecho, se han descrito algunos casos en los que el tratamiento con inmunoterapia, al preservar la activación de los linfocitos T, ha condicionado el rechazo del injerto y por eso su utilización no es segura en pacientes con trasplante funcionante<sup>9</sup>.

En nuestro paciente la asociación del tratamiento con pembrolizumab y la aparición de fiebre, síntomas locales y hematuria plantea un reto diagnóstico importante. Por un lado, es posible que hubiera desarrollado una nefropatía tubulointersticial aguda, aunque en la analítica de sangre no se observara eosinofilia no podemos excluir este diagnóstico. Sin embargo, creemos que es más probable que el paciente desarrollara una intolerancia inmunológica sobre el injerto no funcionante, hasta entonces bien tolerado. Lamentablemente, no pudimos realizar una biopsia del injerto dada la situación del paciente y que la lesión presumiblemente tendría un daño crónico muy severo.

El diagnóstico diferencial entre ambos procesos es muy relevante, ya que en el caso de pacientes con injerto renal funcionante, lo indicado sería suspender el tratamiento y realizar la biopsia para un diagnóstico certero y toma de decisiones en consecuencia<sup>10</sup>. En caso de intolerancia inmunológica al injerto no funcionante, que es lo más probable en nuestro paciente, se aconseja tratamiento con dosis bajas de corticoides, con el fin de no inhibir el efecto terapéutico del pembrolizumab; de hecho, la sintomatología en nuestro paciente mejoró, y por el momento se ha podido continuar el tratamiento.

En definitiva, hasta donde conocemos, describimos el primer paciente en hemodiálisis tratado con pembrolizumab que probablemente sufrió intolerancia inmunológica del injerto no funcionante relacionado con el tratamiento.

## Financiación

Este trabajo no ha requerido financiación de entidad alguna.

## BIBLIOGRAFÍA

1. de Francisco ALM, Macía M, Alonso F, García P, Gutiérrez E, Quintana LF, et al. Onco-Nefrología: cáncer, quimioterapia y riñón. *Nefrología*. 2019;39:473–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2018.10.016>.
2. Janus N, Launay-Vacher V, Thyss A, Boulanger H, Moranne O, Islam MS, et al. Management of anticancer treatment in patients under chronic dialysis: Results of the multicentric CANDY (CANcer and DialYsis) study. *Ann Oncol*. 2013;24:501–7, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds344>.
3. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoening MP, Brahmner JR, et al. Clinicopathological features of acute kidney

- injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. 2016;90:638–47, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.04.008>.
4. Kartolo A, Sattar J, Sahai V, Baetz T, Lakoff JM. Predictors of immunotherapy-induced immune-related adverse events. *Curr Oncol*. 2018;25:e403–10, <http://dx.doi.org/10.3747/co.25.4047>.
  5. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2016;44:51–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.02.001>.
  6. Izzedine H, Mathian A, Champiat S, Picard C, Mateus C, Routier E, et al. Renal toxicities associated with pembrolizumab. *Clin Kidney J*. 2019;12:81–8, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfy100>.
  7. Ishizuka S, Sakata S, Yoshida C, Takaki A, Saeki S, Nakamura K, et al. Successful treatment by pembrolizumab in a patient with end-stage renal disease with advanced non-small cell lung cancer and high PD-L1 expression. *Respir Investig*. 2018;56:361–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2018.03.005>.
  8. Chang R, Shirai K. Safety and efficacy of pembrolizumab in a patient with advanced melanoma on haemodialysis. *BMJ Case Rep*. 2016, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2016-216426>, 2016.
  9. Kwatra V, Karanth NV, Priyadarshana K, Charakidis M. Pembrolizumab for metastatic melanoma in a renal allograft recipient with subsequent graft rejection and treatment response failure: A case report. *J Med Case Rep*. 2017;11, <http://dx.doi.org/10.1186/s13256-017-1229-z>.
  10. Winkler JK, Gutzmer R, Bender C, Lang N, Zeier M, Enk AH, et al. Safe Administration of An Anti-PD-1 Antibody to Kidney-transplant Patients: 2 Clinical Cases and Review of the Literature. *J Immunother*. 2017;40:341–4, <http://dx.doi.org/10.1097/CJI.000000000000188>.

Melisa Guzmán Vasquez<sup>a,\*</sup>,  
 Andrea Patricia Zapata Balcázar<sup>a</sup>,  
 Daniel Germán Gaitán Tocora<sup>a</sup>,  
 Concepción Álamo Caballero<sup>a</sup>,  
 José Ramón Rodríguez Palomares<sup>a,b</sup>,  
 Marta Sánchez Heras<sup>a,b</sup> y Gabriel de Arriba de la Fuente<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

<sup>b</sup> Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá de Henares (UAH), Alcalá de Henares, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mel.g.v315@gmail.com](mailto:mel.g.v315@gmail.com)

(M. Guzmán Vasquez)

0211-6995/© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).  
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.11.007>