Recibido el 16 de mayo de 2025 / Aceptado el 30 de mayo de 2025 / Publicado el 30 de julio de 2025 ISSN 3087-209X

REVISTA ANDES

Caso Clínico

Debut de diabetes inmunomediada secundaria a inmunoterapia en paciente con cáncer urotelial: Reporte de caso

Debut of Immune-Mediated Diabetes Secondary to Immunotherapy in a Patient with Urothelial Cancer: Case Report

Gabriel Vega Sáez, Carla Murgadas López, Rocio Corvalán Gutiérrez,

Ignacio Zaninovic Abogabir, Benjamín Pradenas Neumann, Hernán Rubio Ausset

RESUMEN

Paciente masculino de 58 años, monorreno quirúrgico con antecedente de cáncer urotelial de alto grado en tratamiento con inmunoterapia y múltiples comorbilidades, desarrolló una cetoacidosis diabética con características de síndrome hiperosmolar tras administración de segunda dosis de Nivolumab. Ingresó con hiperglicemia severa, acidosis metabólica, cetonemia, hiperkalemia y falla renal aguda, siendo tratado exitosamente con insulinoterapia intensiva y rehidratación. Evolucionó favorablemente y es dado de alta con esquema de insulina subcutáneo y seguimiento ambulatorio. En vista de ser una entidad poco reportada en Chile, para la que no se cuentan con protocolos actualizados, se realizó revisión de literatura para una comprensión cabal de la incidencia, presentación clínica y manejo de esta patología.

Palabras clave: Neoplasias Ureterales, Carcinoma de Células Transicionales, Cetoacidosis Diabética, Diabetes Mellitus Tipo 1, Inmunoterapia.

ABSTRACT

A 58-year-old male patient with a single surgical kidney and a history of high-grade urothelial cancer undergoing immunotherapy and multiple comorbidities developed diabetic ketoacidosis with features of hyperosmolar syndrome after the second dose of Nivolumab. He was admitted with severe hyperglycemia, metabolic acidosis, ketonemia, hyperkalemia, and acute renal failure and was successfully treated with intensive insulin therapy and rehydration. He progressed favorably and was discharged with subcutaneous insulin and outpatient follow-up. Given that this is an underreported entity in Chile with no updated protocols, a literature review was conducted to better understand the incidence, clinical presentation, and management of this pathology.

***Keywords**: Ureteral Neoplasms, Transitional Cell Carcinoma, Diabetic Ketoacidosis, Diabetes Mellitus, Type 1, Immunotherapy.*

Cómo citar:

Vega G, Murgadas C, Corvalán R, Zaninovic I, Pradenas B, Rubio H. Debut de diabetes inmunomediada secundaria a inmunoterapia en paciente con cáncer urotelial: Reporte de caso. *Rev And* [Internet]. 2025 [citado el 30 de julio de 2025];1(2). Disponible en: https://doi.org/10.5281/zenodo.15634907

[1] Correspondencia: gdvega@miuandes.cl

INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento de diversos tipos de cáncer al potenciar la respuesta inmunitaria del paciente contra las células tumorales. Entre los agentes inmunomoduladores más utilizados se encuentran los inhibidores de puntos de control inmunitario, como el Nivolumab, un anticuerpo monoclonal que actúa como inhibidor del punto de control inmunológico, específicamente dirigido contra el receptor de muerte programada-1 (PD-1)[1]. Su mecanismo de acción implica bloquear la interacción entre PD-1 y sus ligandos PD-L1 y PD-L2, que son expresados por algunas células tumorales. Este mecanismo facilita la activación de linfocitos T para atacar el cáncer, mejorando significativamente los resultados oncológicos en tumores avanzados. Sin embargo, la potenciación del sistema inmune mediante estos tratamientos puede desencadenar efectos adversos inmunomediados, que afectan distintos órganos y sistemas.

En particular, el uso de Nivolumab se ha asociado con diversas complicaciones tales como hepatitis, insuficiencia renal, miositis, vitíligo, hipotiroidismo y la aparición de diabetes mellitus tipo 1 inducida por inmunoterapia, incluyendo complicaciones como la cetoacidosis diabética[2,4,5,6]. Aunque estas reacciones adversas son poco frecuentes, su severidad y rápido desarrollo hacen indispensable un monitoreo clínico estricto en pacientes sometidos a estos agentes, incluso en ausencia de antecedentes metabólicos previos[1,11].

El objetivo de presentar el siguiente caso clínico surge de un inusual cuadro de cetoacidosis diabética (CAD) e hiperglucemia hiperosmolar, tras la administración de la segunda dosis de inmunoterapia con Nivolumab, por cáncer urotelial. Por lo anterior, queremos evidenciar una complicación endocrinológica poco frecuente, pero potencialmente mortal asociada a la inmunoterapia, con el fin de mejorar la capacidad clínica diagnóstica y el tratamiento eficaz[3]. La incidencia de diabetes tipo 1 inducida por inhibidores de puntos de control inmunitario fue del 0,86%, dejando en evidencia, lo infrecuente del cuadro[7].

El caso se estructura con una breve introducción a la inmunoterapia y sus mecanismos, seguida de una descripción de sus principales efectos adversos, especialmente los endocrinos. Se detalla la relación entre Nivolumab y el desarrollo de diabetes fulminante, apoyada en la revisión de casos similares y datos epidemiológicos. Se incluye una revisión del perfil del fármaco y sus implicancias clínicas. Finalmente, se analizan los hallazgos del caso en relación con la literatura, concluyendo con recomendaciones para el manejo y detección oportuna de esta complicación.

DESARROLLO DEL CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 58 años monorreno quirúrgico con antecedente de carcinoma urotelial de alto grado estadio T2 en uréter izquierdo en tratamiento con inmunoterapia con Nivolumab, cardiopatía coronaria, hipertensión arterial, hipotiroidismo y colitis ulcerosa en tratamiento con mesalazina. Consultó en el Servicio de Urgencias de Clínica Universidad de los Andes por cuadro de 7 días de evolución caracterizado por fatiga, somnolencia, poliuria, polidipsia y urgencia miccional tras consumo de agua, a lo que se agregó epigastralgia, un episodio de vómito sin elementos patológicos y disartria progresiva. Niega fiebre,

[1] Correspondencia: gdvega@miuandes.cl

lumbalgia o presencia de síntomas urinarios u obstructivos. Familiares refieren que síntomas aparecieron tras la administración de su segunda dosis de inmunoterapia.

Ingresó a urgencias con 81 latidos por minuto, presión arterial en 130/63 mmHg, eupneico con 16 respiraciones en un minuto, SatO2 99% ambiental, Temperatura 36.2°C. Al examen físico destacó estar severamente deshidratado, presencia de sensibilidad a la palpación profunda de fosa ilíaca izquierda en relación con cicatriz, sin otras alteraciones.

Se solicitaron exámenes de laboratorio (Tabla 1) destacando glicemia de 871 mg/dL, osmolaridad 302 mOsm/kg y en 337 mOsm/Kg corregida por natremia, gases arteriales con acidosis metabólica descompensada con brecha aniónica aumentada, cetonemia positiva, hiperkalemia y creatinina en 2.28 con basal de 1.4, compatible con falla renal aguda KDIGO I. Se diagnosticó cetoacidosis diabética asociada a síndrome hiperosmolar, por lo que se inició volemización e insulina en bomba de infusión continua a 7.5 U/h, que luego se ajustó a 10 cc/kg/h hasta normalización de glicemia.

Tabla 1. Laboratorio de ingreso.

Osm	Glucosa	pH	HCO_3	pCO_2	Exceso de base	β-hidroxi butirato	Na^+	K^+	Cl^-	Crea	BUN	Urea
302	871 mg/dL	7.13	11	33 mmHg	-17.1	125 mg/dL	127	6.7	84	2.28	62	132

Se decidió hospitalización en unidad de tratamiento intermedio para manejo de deshidratación y completar estudio diagnóstico. Ingresó hemodinámicamente estable, afebril, sin apremio respiratorio, saturando 100% apoyado con 1 litro de oxígeno por naricera, orientado en tiempo y espacio, con disartria moderada, sin otra focalidad neurológica. Evolucionó satisfactoriamente, con normalización de parámetros ácido-base e hidroelectrolíticos. Se mantuvo con BIC de insulina como tratamiento de su CAD y control con panel glicémico. Posteriormente fue evaluado por diabetología, donde mantuvieron tratamiento con BIC de insulina hasta β-hidroxibutirato y glicemias dentro de rango, tras lo cual se realizó traslape a esquema basal-bolo subcutáneo con Lantus y Apidra. Se trasladó a sala de medicina para ajuste de esquema de insulina, quedando finalmente con Tresiba 36UI más esquema insulina Apidra. En acuerdo con Diabetología, se dio de alta al paciente para control glicémico de manera ambulatoria.

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus relacionada con el uso de Nivolumab, conocida como diabetes inmunomediada o ICI-DM, se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas, responsables de la producción de insulina. Se cree que este proceso se debe a la activación de linfocitos T autorreactivos, lo cual podría verse facilitado por el bloqueo de la vía PD-1, un regulador crucial de la tolerancia inmunitaria[9]. En algunos pacientes se ha observado la presencia de autoanticuerpos anti-islotes, como los anticuerpos antiácido glutámico descarboxilasa (GAD), lo que sugiere un mecanismo similar al de la DM1[8-10]. Sin embargo, no todos los pacientes con DM1 inducida por Nivolumab presentan autoanticuerpos detectables, lo que sugiere que pueden existir otros mecanismos inmunitarios implicados[6]. Los factores de riesgo para desarrollar ICI-DM incluyen una edad más joven, presencia previa de diabetes no tipo 1 y ciertas variantes genéticas, como haplotipos HLA específicos[7-8]. La presencia de autoanticuerpos de

islotes antes del tratamiento también puede aumentar el riesgo, aunque esto no se observa universalmente[6].

En cuanto a la presentación clínica, esta patología suele incluir la aparición rápida de hiperglucemia y CAD, con niveles bajos o indetectables de péptido C, lo que refleja la pérdida de la producción endógena de insulina[9]. La afección suele ser irreversible y requerir terapia con insulina de manera permanente[8].

De acuerdo a los estudios CheckMate, una serie de ensayos clínicos aleatorizados controlados multicéntricos de fase III, que estudiaron los efectos del Nivolumab e Ipilimumab en diversos tipos de cáncer y complementando con la revisión de literatura de otros casos similares al nuestro, la incidencia descrita de ICI-DM con Nivolumab en monoterapia es baja, afectando menos del 1% de los pacientes[5-6]; sin embargo, esta tasa aumenta cuando se combina con otros inmunomoduladores como el ipilimumab debido a la activación inmunitaria sinérgica[7-8]. De acuerdo con otros estudios, la mayoría de los pacientes desarrollan diabetes durante los primeros meses de tratamiento, generalmente alrededor de la segunda o tercera dosis, lo cual coincide con el caso presentado[3].

La revisión de la literatura científica subraya que el manejo adecuado y temprano de la hiperglucemia y la cetoacidosis es fundamental para prevenir complicaciones graves, como daño neurológico o insuficiencia renal. El tratamiento con insulina intravenosa inicial, seguido de transición a esquemas subcutáneos, es la base para el control glucémico. El tratamiento con Nivolumab se puede mantener si la diabetes es controlada correctamente con insulina, aunque es esencial vigilancia activa[10].

Finalmente, el desarrollo de ICI-DM no parece afectar significativamente la supervivencia general, lo que permite que los pacientes sigan beneficiándose de los efectos anticancerígenos del Nivolumab[7-8].

En conclusión, el caso clínico presentado ejemplifica una complicación poco frecuente, pero grave asociada al uso de Nivolumab, evidenciando la importancia del seguimiento clínico riguroso en pacientes bajo inmunoterapia. La detección precoz de signos y síntomas de hiperglucemia, junto con el manejo oportuno de la CAD, permite un mejor pronóstico y la posibilidad de continuar con el tratamiento oncológico. Esta situación enfatiza la necesidad de protocolos clínicos que integren la educación del paciente y la coordinación entre especialidades para optimizar la atención y los resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Dudzińska M, Szczyrek M, Wojas-Krawczyk K, Świrska J, Chmielewska I, Zwolak A. Endocrine adverse events of nivolumab in non-small cell lung cancer patients-literature review. Cancers (Basel) [Internet]. 2020;12(8):2314. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/cancers12082314

[2] Zekić T, Benić MS. Anti-programmed death-1 inhibitor nivolumab-induced immune-related adverse events: hepatitis, renal insufficiency, myositis, vitiligo, and hypothyroidism: a case-based review. Rheumatol Int [Internet]. 2023;43(3):559–65. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s00296-022-05247-5

[3] Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, Clark PL, Kluger H, Weiss SA, et al. Collateral damage: Insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors. Diabetes [Internet]. 2018;67(8):1471–80. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2337/dbi18-0002

[4] Mae S, Kuriyama A, Tachibana H. Diabetic ketoacidosis as a delayed immune-related event after discontinuation of nivolumab. J Emerg Med [Internet]. 2021;60(3):342–4. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.09.023

[5] DailyMed - OPDIVO- nivolumab injection [Internet]. Nih.gov. [cited 2025 May 16]. Disponible en: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f570b9c4-6846-4de2-abfa-4d0a4ae4e394

[6] Godwin JL, Jaggi S, Sirisena I, Sharda P, Rao AD, Mehra R, et al. Nivolumab-induced autoimmune diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis in a patient with metastatic lung cancer. J Immunother Cancer [Internet]. 2017;5(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s40425-017-0245-2

[7] Chen X, Affinati AH, Lee Y, Turcu AF, Henry NL, Schiopu E, et al. Immune checkpoint inhibitors and risk of type 1 diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2022;45(5):1170–6. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2337/dc21-2213

[8] Zhou L, Yang S, Li Y, Xue C, Wan R. A comprehensive review of immune checkpoint inhibitor-related diabetes mellitus: incidence, clinical features, management, and prognosis. Front Immunol [Internet]. 2024;15:1448728. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2024.1448728

[9] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes-2025. Diabetes Care [Internet]. 2025;48(Supplement_1):S27–49. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2337/dc25-S002

[10] Ishiguro A, Ogata D, Ohashi K, Hiki K, Yamakawa K, Jinnai S, et al. Type 1 diabetes associated with immune checkpoint inhibitors for malignant melanoma: A case report and review of 8 cases. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2022;101(35):e30398. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000030398

[11] Gauci M-L, Laly P, Vidal-Trecan T, Baroudjian B, Gottlieb J, Madjlessi-Ezra N, et al. Autoimmune diabetes induced by PD-1 inhibitor-retrospective analysis and pathogenesis: a case report and literature review. Cancer Immunol Immunother [Internet]. 2017;66(11):1399–410. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s00262-017-2033-8