

## Afectación pulmonar por toxicidad farmacológica

**Tipo:** Presentación Electrónica Educativa

**Autores:** **Daniela Díaz Arancibia**, Isabel Nogueira Mañas, Victor Margelí Cervera, Ignasi Guasch Arriaga, Ana Cristina Pérez Balaguero, Francisco Casero Navarro

### Objetivos Docentes

Revisión de los principales fármacos asociados a toxicidad pulmonar en la práctica clínica habitual en el medio hospitalario, y de sus hallazgos radiológicos en radiografía de torax (RX) y tomografía computarizada torácica de alta resolución (TCAR).

### Revisión del tema

La toxicidad pulmonar por fármacos es una patología poco frecuente, pero cada vez más diagnosticada como causa de enfermedad pulmonar aguda y crónica. Existen numerosos agentes con potencial efecto tóxico pulmonar, que incluyen especialmente fármacos quimioterápicos, inmunomoduladores, antiarrítmicos y antibióticos.

Las manifestaciones radiológicas más frecuentes son:

- Opacidades en vidrio deslustrado
- Consolidaciones parcheadas (más frecuentemente subpleurales)
- Signos de fibrosis pulmonar

Estos signos corresponden habitualmente a daño alveolar difuso, neumonía intersticial no específica (fig.1) y neumonía organizativa (fig.2). Menos frecuentemente, a hemorragia alveolar difusa (fig.3), neumonía por hipersensibilidad o neumonía eosinófila entre otras. El derrame pleural asociado a la toxicidad es raro.

Es un diagnóstico de exclusión, por lo que se debe hacer un diagnóstico diferencial exhaustivo, descartando sobre todo edema agudo de pulmón cardiogénico, infecciones oportunistas en pacientes inmunodeprimidos, tromboembolismo pulmonar y progresión de la enfermedad neoplásica (linfangitis carcinomatosa o masas pulmonares).

Es imprescindible que exista una relación temporal con la exposición al fármaco.

El tratamiento consiste en retirar el fármaco y corticoterapia, realizando soporte clínico si precisa.

Tienen por lo general un buen pronóstico, con mejoría tras el tratamiento, aunque hay casos que presentan disnea residual, y también se puede asociar a mortalidad. En la TCAR de control se pueden observar cambios crónicos con cicatrices o fibrosis pulmonar en mayor o menor grado.

Los casos de mortalidad aumentan en pacientes tratados con quimioterápicos, en los que se debe tener en cuenta las comorbilidades que poseen.

La clínica principal es disnea y tos de rápida instauración, pudiendo asociarse fiebre.

Los principales fármacos no quimioterápicos son:

- Amiodarona: Antiarrítmico con acción directa sobre las fibras del miocardio. Presenta entre un 5-10% de toxicidad pulmonar. Típicamente los infiltrados son levemente hiperdensos (similar a densidad muscular) por depósito de yodo; también se puede apreciar hiperdensidad hepática.
- Metotrexato: Se utiliza principalmente en el tratamiento de la artritis reumatoide y psoriática. Presenta aproximadamente un 10% de toxicidad pulmonar, habitualmente entre 6 meses y 2 años tras el inicio del tratamiento y NO es dosis-dependiente. En general es de buen pronóstico, y se asocia más a NSIP.

Los principales fármacos quimioterápicos son:

- Bleomicina: Se utiliza principalmente en el tratamiento de linfomas (Hodgkin y no Hodgkin), cáncer de células escamosas, cáncer de testículo y derrame pleural maligno. Es el quimioterápico que más se asocia a toxicidad pulmonar en la literatura, y que es usado desde hace décadas. Dicha toxicidad se produce los primeros 6 meses post tratamiento y clásicamente se asocia a mortalidad relevante a los 3 meses desde el inicio de los síntomas (ha disminuido en la actualidad, gracias a la modulación de la dosis o uso de otros QT). Factores asociados a mal pronóstico son la edad avanzada y radioterapia.
- Taxanos: Son un conjunto de medicamentos antineoplásicos que actúan sobre la división celular. Se utilizan principalmente en el tratamiento de cáncer de mama, pulmón y ovario. Actualmente es tratamiento de primera línea muy usado, y de los que presentan más notificaciones por neumonitis (aunque en la literatura aún hay pocas revisiones exhaustivas). La toxicidad pulmonar se puede producir a los pocos días después del inicio del tratamiento. Existe mayor afectación si hay asociado otros quimioterápicos y radioterapia.
- Ciclofosfamida: Es un antineoplásico con propiedades inmunosupresoras. Se utiliza en diversas neoplasias y en enfermedades autoinmunes. Puede presentar toxicidad tras años de finalizado el tratamiento.
- Platinos: Es un fármaco que actúa como antineoplásico e inmunomodulador, se utiliza en mono- o politerapia para tumores avanzados o metastásicos. La toxicidad pulmonar se produce generalmente los 6 primeros meses desde el inicio del tratamiento.

Ejemplos de casos de toxicidad pulmonar por fármacos (figuras 4,5,6,7 y 8)

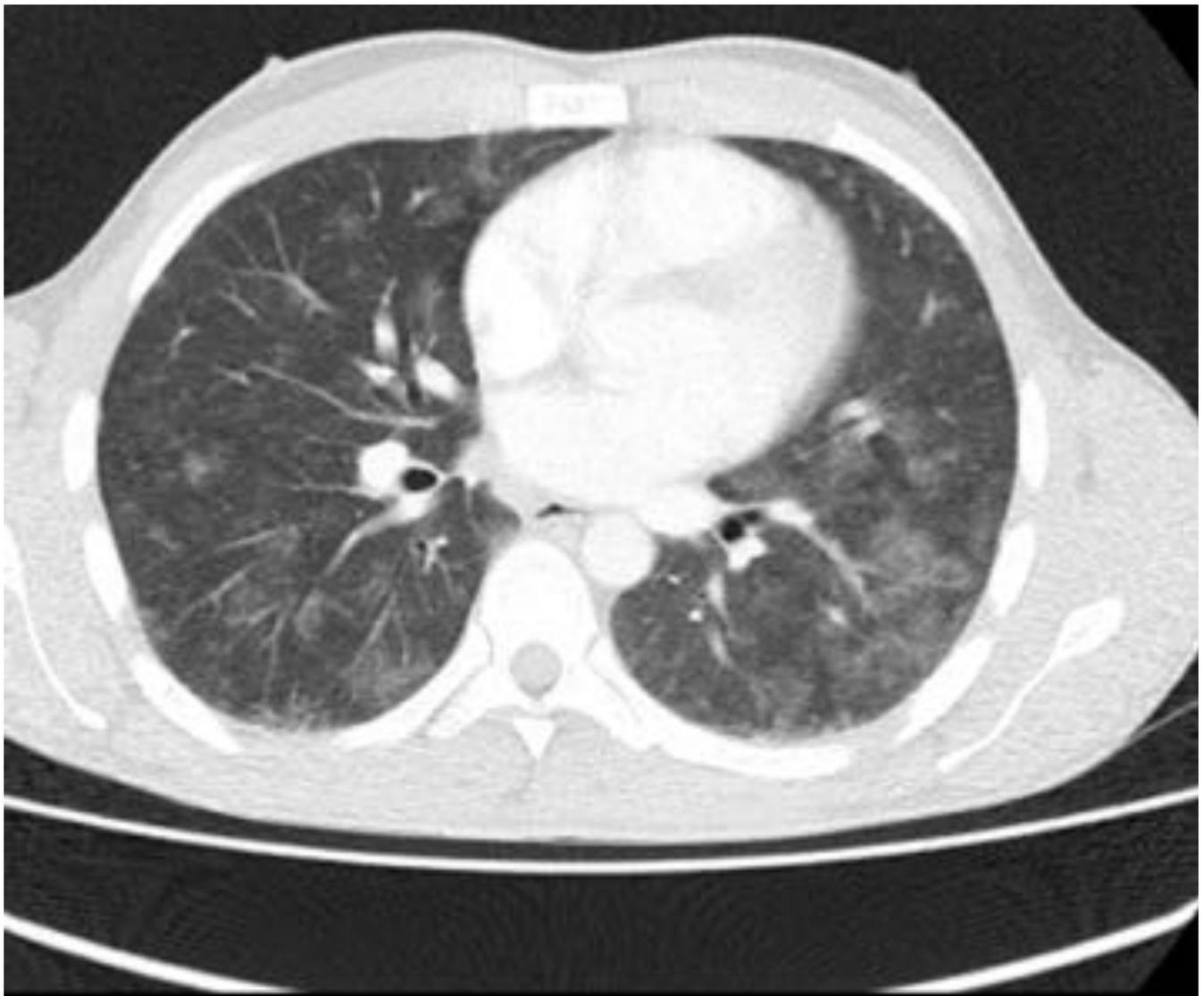
**Imágenes en esta sección:**



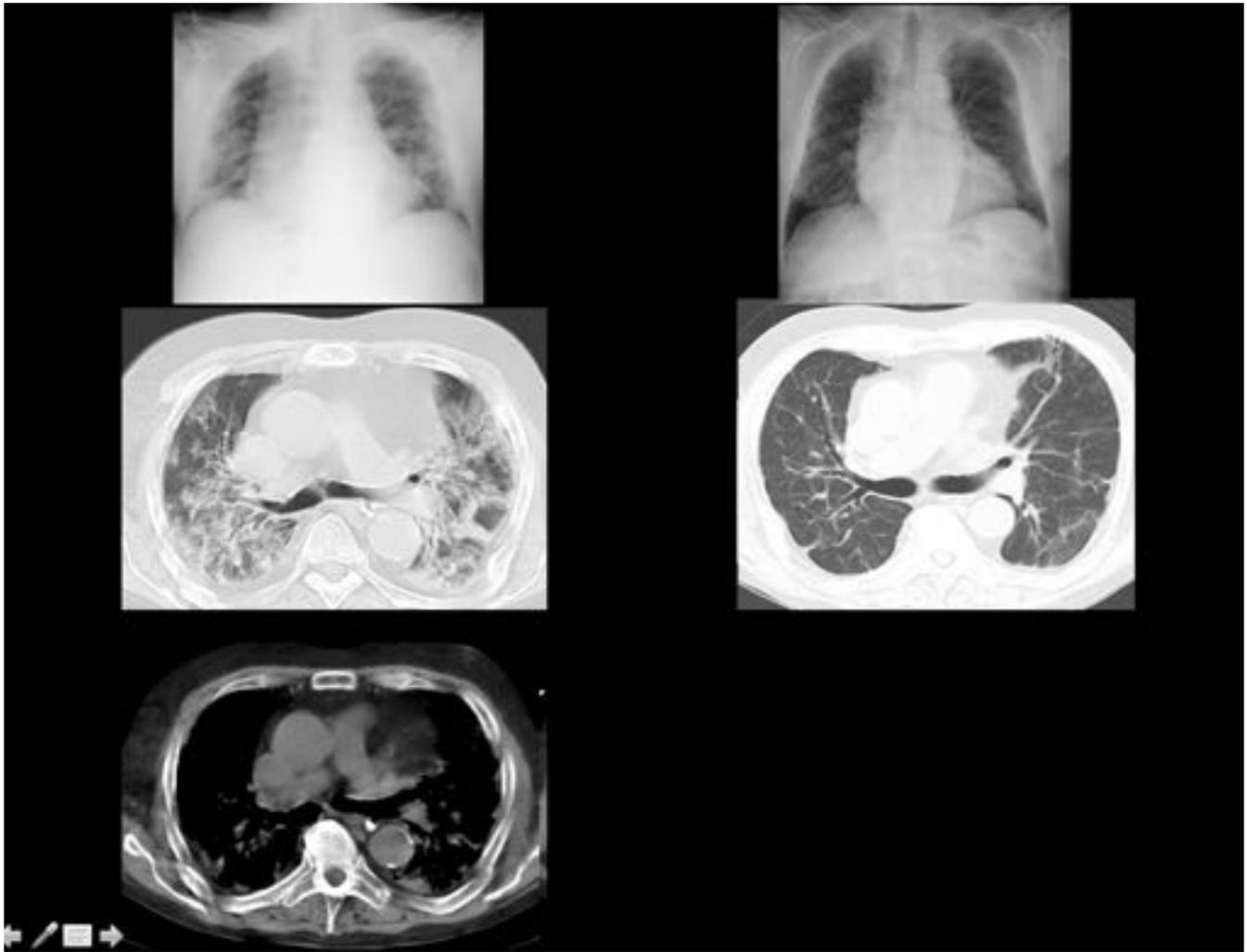
**Fig. 1:** Neumonía intersticial no específica (NSIP) Es más habitual en fármacos no quimioterápicos y los hallazgos radiológicos más frecuentes son opacidades en vidrio deslustrado, quistes subpleurales, reticulación subpleural y bronquiectasias de tracción.



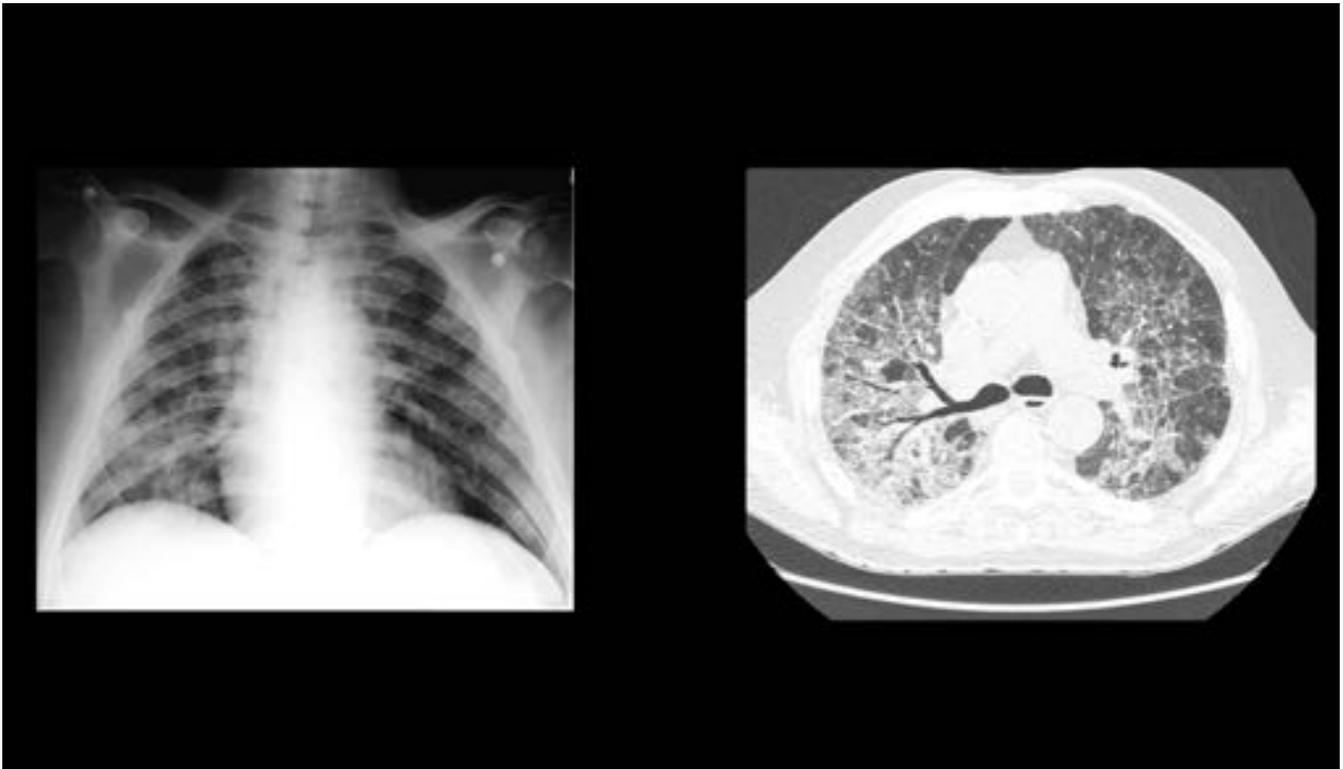
**Fig. 2:** Neumonía organizativa (NO) Se produce en fármacos no-quimioterápicos y quimioterápicos, y el hallazgo radiológico principal son áreas de consolidación subpleural.



**Fig. 3:** Hemorragia alveolar difusa en paciente con enfermedad reumatológica, tratado con ciclofosfamida



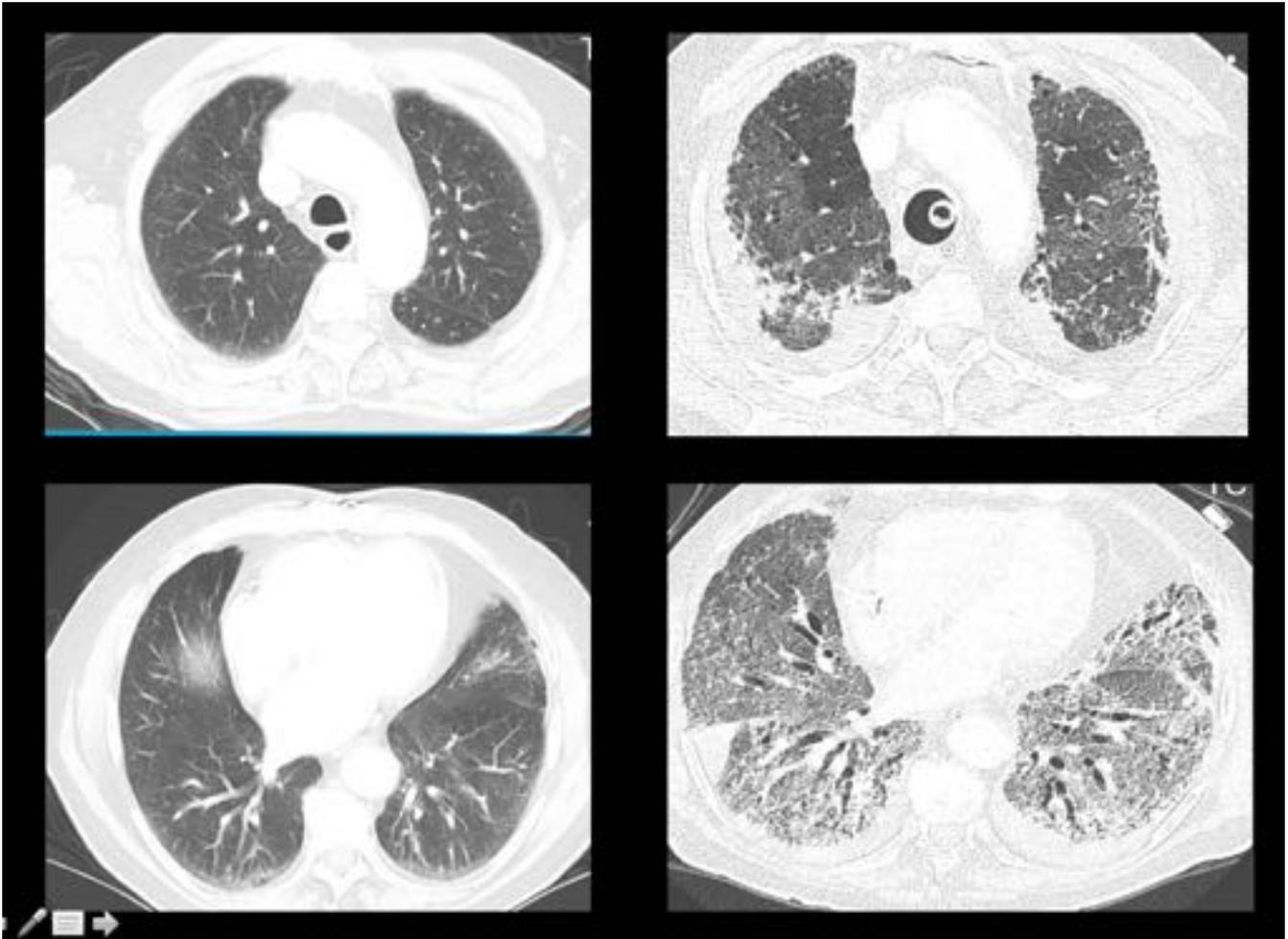
**Fig. 4:** Cardiópata y transplantado renal, tratamiento amiodarona 2 años. Fiebre, disnea y tos. Estudio microbiológico negativo. Izq: RX de tórax y TCAR en fase sintomática. Patrón TC superponible a neumonía organizativa. Las opacidades pulmonares son levemente hiperdensas, similar al tejido muscular, por depósito de yodo Der: RX de tórax y TCAR 5 meses tras la retirada de amiodarona y tratamiento con corticoides, prácticamente normal.



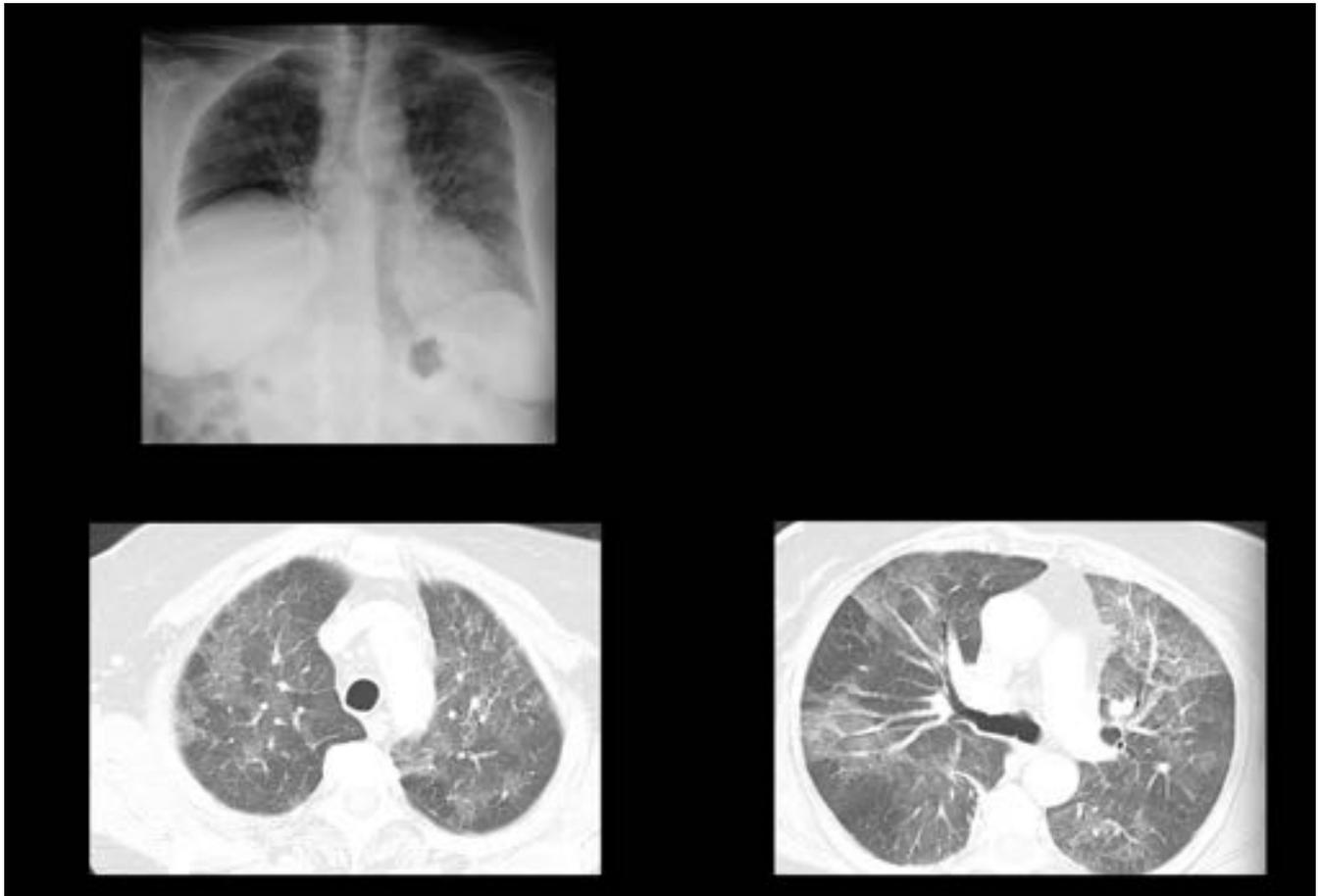
**Fig. 5:** Hombre 79 años, AR FR+ tratamiento metotrexato. Disnea progresiva 1 semana evolución asociado a tos seca, crepitantes bibasales. A pesar que la toxicidad por dicho fármaco es frecuentemente reversible, este paciente falleció a los 4 días por insuficiencia respiratoria aguda severa. La TCAR muestra áreas en vidrio deslustrado con engrosamientos de los septos interlobulillares. La necropsia demostró daño alveolar difuso y neumonía organizativa.



**Fig. 6:** Paciente con linfoma de Hodgkin de tipo celularidad mixta EIIIA en tratamiento con ABVD 6 ciclos, presenta fiebre, tos y astenia RX de tórax (izquierda) muestra opacidades periféricas mal definidas y TCAR ( derecha) muestran consolidaciones subpleurales bilaterales.



**Fig. 7:** Antec. cáncer de mama en tratamiento quimioterápico (paclitaxel). Febrícula y crepitantes bibasales 6 semanas de finalizar quimioterapia. TCAR con extensas opacidades en vidrio deslustrado, parcheadas y bilaterales. Estudios microbiología negativos. Fue tratada con metilprednisona, con marcada mejoría. Se orientó el diagnóstico de toxicidad por taxanos, muy probablemente neumonía intersticial no específica (NSIP)



**Fig. 8:** Neoplasia de colon en tratamiento con oxaliplatino/raltitrexed. Insuficiencia respiratoria grave y fiebre. TCAR de tórax 6 meses previos era normal. TCAR actual extensa afectación pulmonar bilateral, de predominio subpleural y con mayor afectación bibasal, con reticulación subpleural y engrosamientos septales, bronquiectasias por tracción y opacidades en vidrio deslustrado sugestivo de NSIP, se indica corticoterapia. Éxito al mes del inicio de síntomas.

## Conclusiones

Es importante que el radiólogo conozca los hallazgos principales de la toxicidad pulmonar así como los fármacos implicados con más frecuencia, para poder plantear el diagnóstico cuando el contexto clínico y radiológico sea el adecuado, de cara a un manejo precoz.

## Bibliografía / Referencias

- CT Findings of Chemotherapy-induced Toxicity: What Radiologists . Need to Know about the Clinical and Radiologic Manifestations of Chemotherapy Toxicity. Jean M. Torrisi , MD; Lawrence H. Schwartz , MD; Marc J. Gollub , MD;Michelle S. Ginsberg , MD; George J. Bosl , MD; Hedvig Hricak . MD , PhD , Dr hc

- Drug-induced Pneumonitis: Thin-Section CT Findings in 60 Patients. Masanori Akira, MD; Hideo Ishikawa, MD; Satoru Yamamoto, MD
- Drug-Induced Lung Disease: High-Resolution CT Findings Samantha J. Ellis<sup>1</sup>, Joanne R. Cleverley, Nestor L. Müller
- Pulmonary Drug Toxicity: Radiologic and Pathologic Manifestations. Santiago E. Rossi, MD • Jeremy J. Erasmus, MD • H. Page McAdams, MD; Thomas A. Sporn, MD • Philip C. Goodman, MD
- TOXICIDAD PULMONAR INDUCIDA POR METOTREXATO LOURDES MATEO-SORIA. Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.