



TOXICIDAD PULMONAR SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA Y TERAPIAS DIRIGIDAS. CLAVES PARA EL DIAGNÓSTICO.

Raquel Alemán Millares, Carmen Trinidad López,
Selma Del Campo Estepar, Guillermo Martín Salazar
González, Paula Sobral Viñas, Anabel Pérez
Fernández

Hospital Ribera Povisa, Vigo.



Objetivo:

Exponer los principales patrones radiológicos asociados a la toxicidad pulmonar secundaria al tratamiento quimioterápico e inmunológico.

Describir hallazgos clave que ayuden a realizar el diagnóstico.

Estructura:

- Introducción.
- Casos clínicos con breve revisión de la literatura.
- Conclusiones.
- Referencias.

INTRODUCCIÓN

Muchos de los fármacos utilizados en la práctica clínica habitual pueden inducir toxicidad pulmonar, hecho que debemos tener en cuenta cuando nos enfrentamos al diagnóstico de una enfermedad difusa del parénquima pulmonar.

Entre los fármacos que más ocasionan toxicidad pulmonar se encuentran:

- **Quimioterapia convencional o citotóxica.**
- **Terapias diana** dirigidas contra moléculas específicas de las células que controlan su crecimiento, división y diseminación:

1.- Anticuerpos monoclonales. Fármacos dirigidos a dianas moleculares **de la superficie celular**. Acaban en **-mab** y sólo actúan sobre un receptor o pequeño grupo:

EGFR: Inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

HER2: Inhibidores del receptor humano.

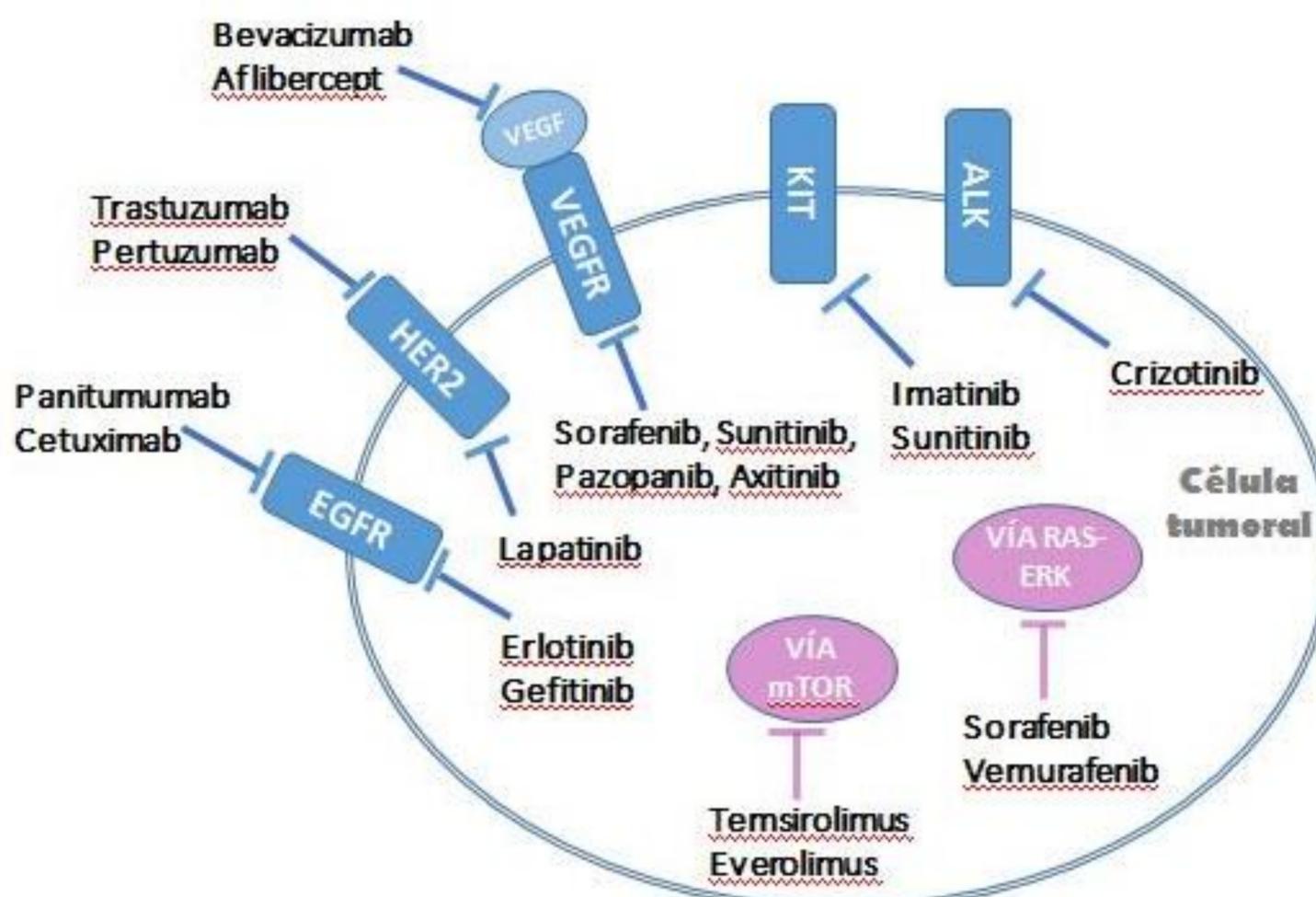
VEGF: Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular/receptor.

KIT: Inhibidores del factor receptor de la célula madre.

ALK: Inhibidor de la cinasa del linfoma anaplásico.

2.- Pequeñas moléculas. Fármacos dirigidos a dianas moleculares **por debajo de los receptores** de superficie celular. Acaban en **-ib**, pueden actuar sobre múltiples dianas y producen mayor toxicidad.

3.- Inhibidores de los inmunomoduladores: aumentan la respuesta inmune antitumoral del huésped. Predisponen al desarrollo de enfermedades autoinmunes.





INTRODUCCIÓN

Los patrones radiológicos son similares a los de las enfermedades intersticiales idiopáticas o inducidas por otros agentes y muchas veces son difíciles de diferenciar de patología como la infección, edema pulmonar o la toxicidad a la radioterapia en los pacientes oncológicos.

Es casi siempre un diagnóstico de exclusión que se realiza con retraso y que supone un reto para el radiólogo ya que implica la suspensión del fármaco con las consecuencias que ello puede tener en el pronóstico y el manejo del paciente.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS CLAVE

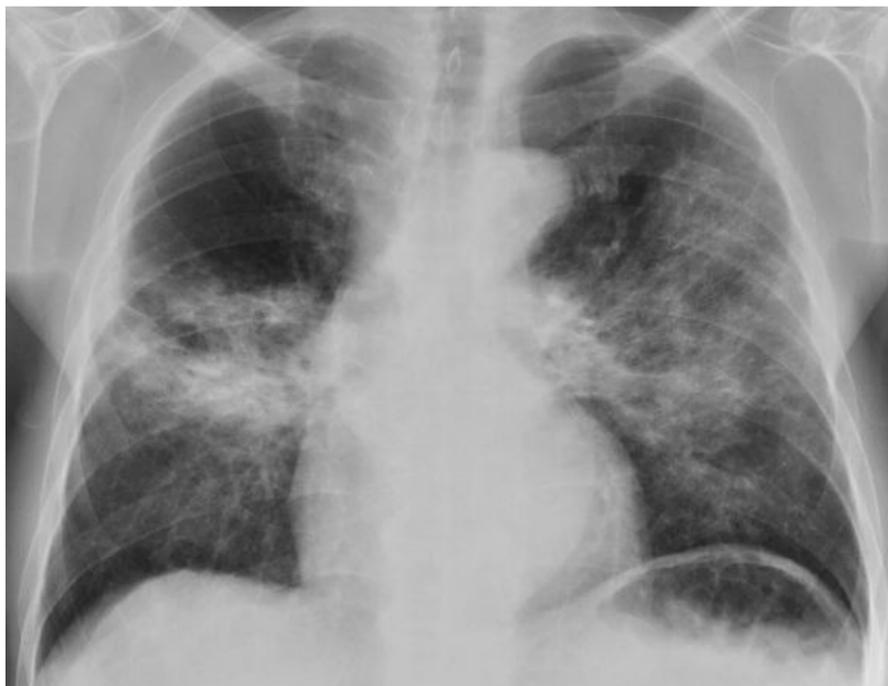
- ✓ **¿Cuánto tiempo transcurre entre el inicio del tratamiento y la toxicidad?** El tiempo es variable. Puede ser **precoz o tardía**.
- ✓ **¿Existen pruebas de confirmación?** No, el diagnóstico es **de exclusión**.
- ✓ **¿Es necesario suspender el fármaco?** **Sí**, de lo contrario podría evolucionar hacia una fibrosis pulmonar irreversible.
- ✓ **¿Hay patrones específicos para cada fármaco?** **No**.
- ✓ **¿Qué patrones radiológicos podemos encontrar?**
 - Daño alveolar difuso (DAD)
 - Neumonía organizativa (NO)
 - Neumonía intersticial no específica (NINE)
 - Neumonía intersticial usual (NIU)
 - Otros: hemorragia alveolar, neumonía eosinofílica, “sarcoidosis like”...

El más frecuente es el **DAD**, que se asocia más a los **citotóxicos**.



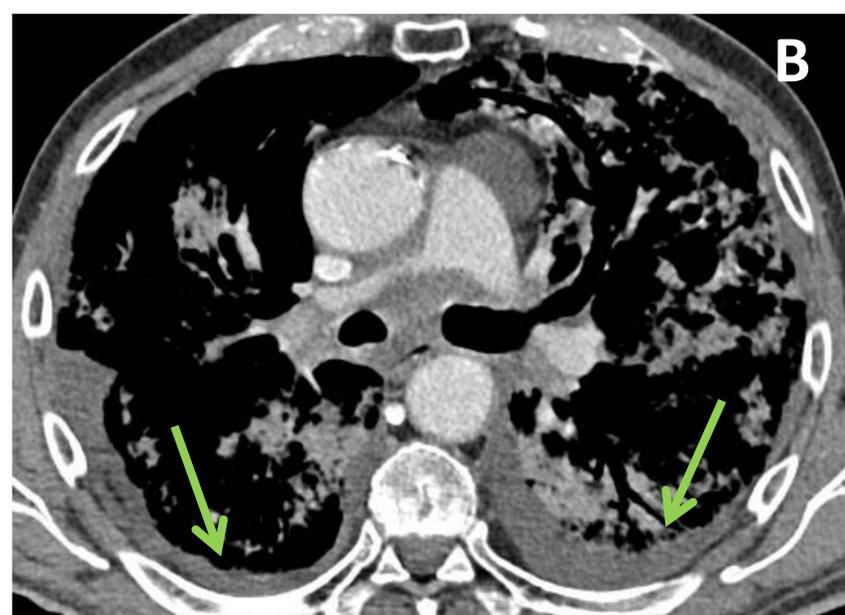
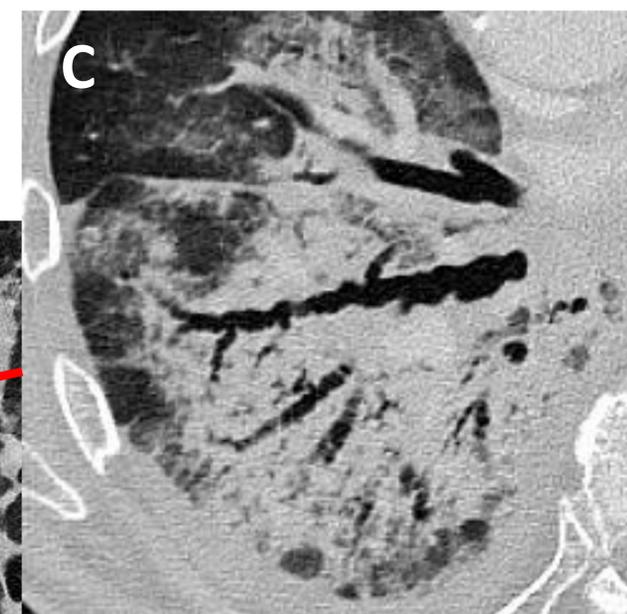
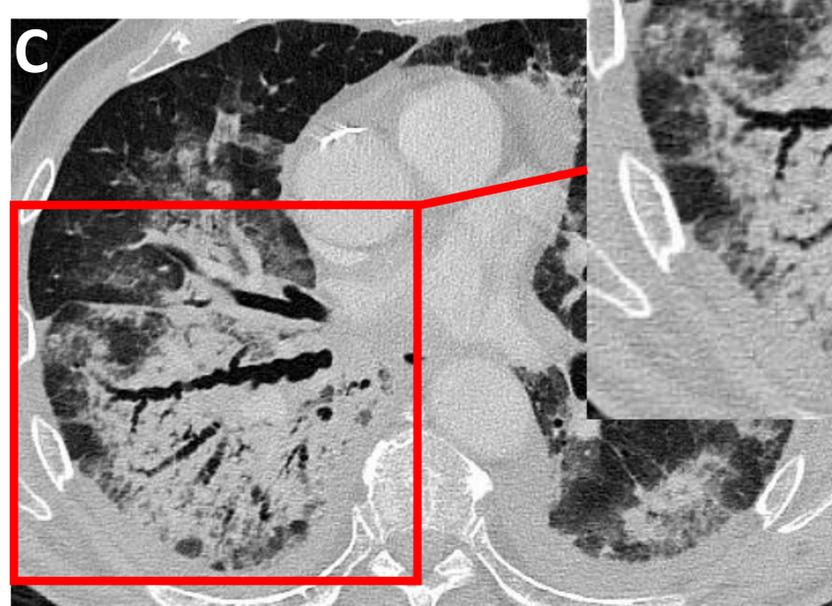
CASOS CLÍNICOS

- 1 Varón de 75 años con carcinoma epidermoide de pulmón. Inició tratamiento con **Pembrolizumab** y 3 semanas después requiere ingreso por **disnea, fiebre e hipoxemia**



Rx de tórax, proyección PA. Lesiones alveolares bilaterales de localización central.

❖ Se inicia tto antibiótico, pero ante el deterioro clínico se solicita un TC de tórax.



A y B: lesiones alveolares bilaterales (**flechas rojas**), con áreas de consolidación y vidrio deslustrado, que alternan con zonas de parénquima respetado. Derrame pleural bilateral leve (**flechas verdes**).

C: En el interior de las consolidaciones los bronquios están dilatados, con morfología arrosariada, compatibles con **bronquiectasias por tracción**.

Estos hallazgos sugieren una **fibrosis pulmonar con patrón de neumonía intersticial aguda**.



❖ En el contexto clínico se sugirió una toxicidad secundaria a inmunoterapia con un patrón de daño alveolar difuso (DAD).

❖ **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:**

- Neumonía.
- Hemorragia alveolar difusa.
- Edema pulmonar.

❖ **HALLAZGOS CLAVE:**

- **signos de fibrosis** con bronquiectasias por tracción.
- **patrón geográfico**, donde las áreas patológicas alternan con zonas de parénquima pulmonar respetado.

TOXICIDAD PULMONAR POR PEMBROLIZUMAB

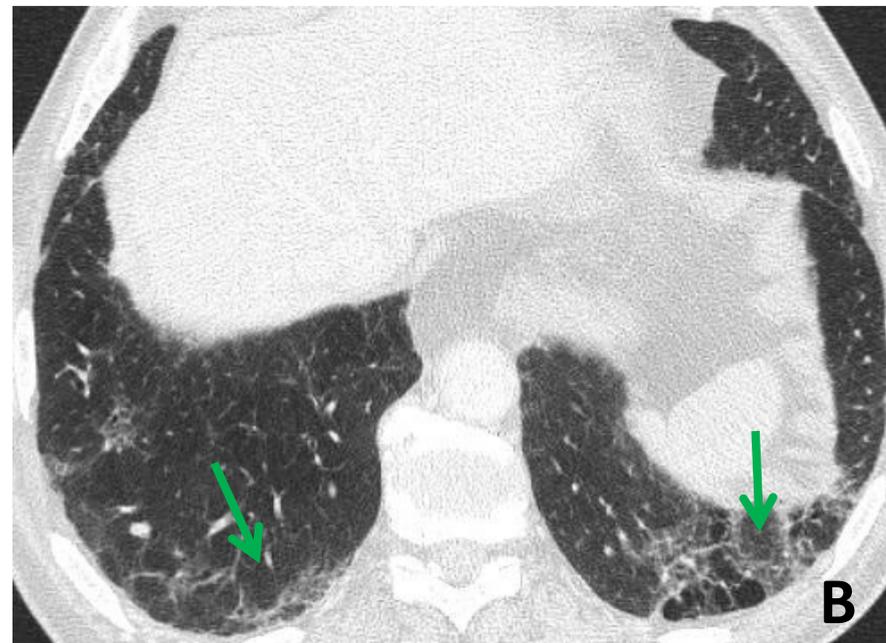
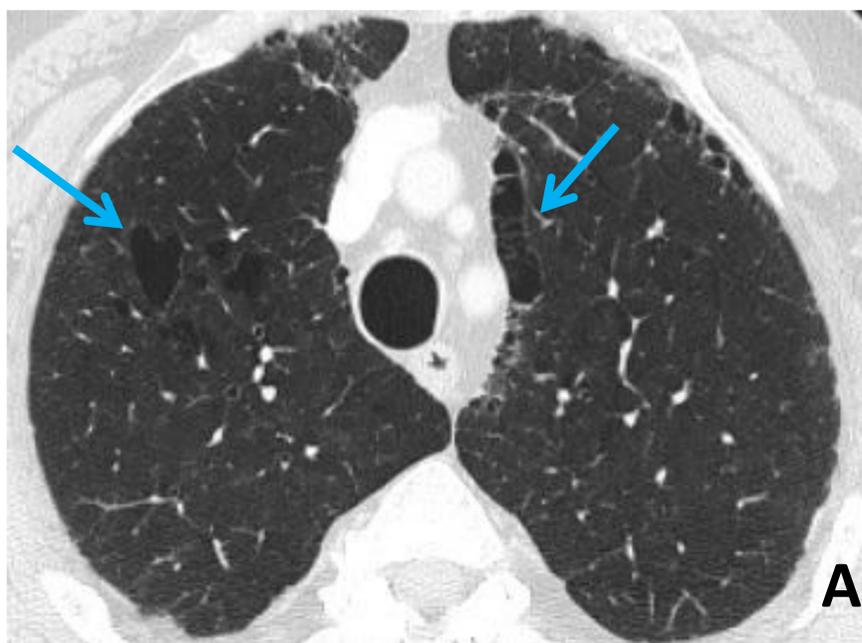
- El pembrolizumab es un anti-PD1.
- Su toxicidad es directamente proporcional a la dosis.
- Mayor incidencia en carcinoma pulmonar de célula no pequeña y en pacientes con radioterapia (RT) previa.
- Tiempo medio de aparición de la neumonitis: 2 meses.
- El patrón intersticial más observado es la neumonía intersticial aguda (NIA). También se han descrito otros patrones como neumonía organizativa (NO) o “sarcoidosis like”.
- Suele haber mayor afectación de los lóbulos inferiores.



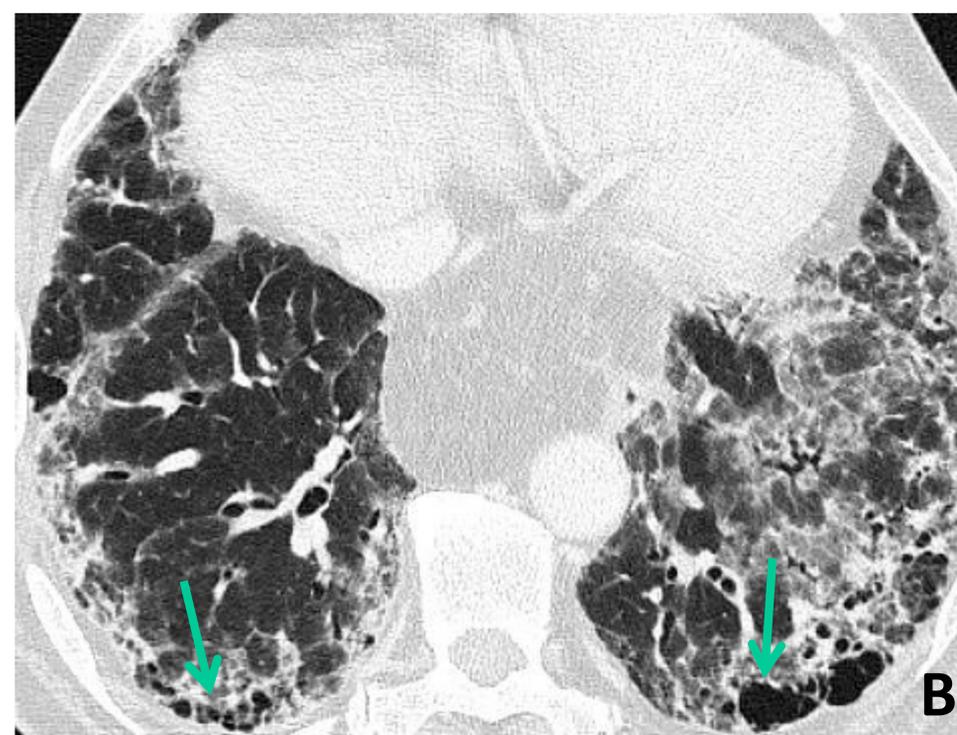
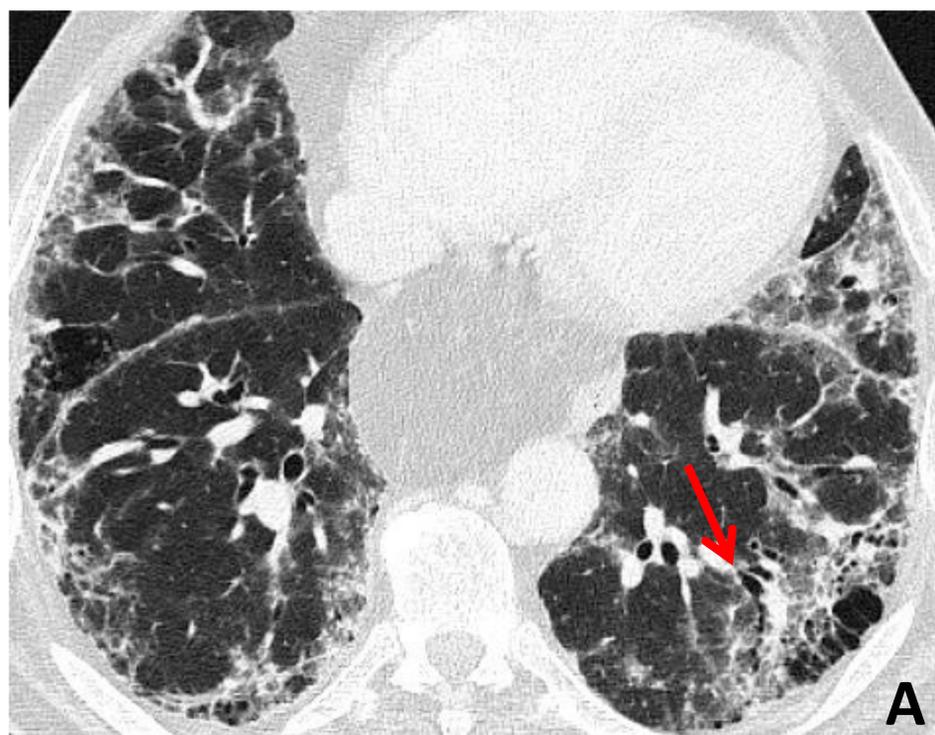
2

Varón de 67^a, adenocarcinoma gástrico estadio IV.

QT según esquema **FOLFOX** (5-fluorouracilo, leucovorin y oxaliplatino).



Cortes axiales de TC de tórax a nivel de los lóbulos superiores (A) que muestra enfisema (flechas) centrilobulillar y paraseptal moderado y de las bases (B) en donde se observan lesiones en vidrio deslustrado periféricas con reticulación (flechas) y perfusión en mosaico.



9 meses después del inicio del tratamiento.

A y B: engrosamiento irregular de los septos inter e intralobulillares, bronquiectasias por tracción (flecha roja) y áreas de panalización (flechas verdes) asociado a consolidaciones y patrón en vidrio deslustrado en las zonas de fibrosis, de predominio periférico.

DIAGNÓSTICO:

- **Fibrosis pulmonar** con patrón que sugiere diagnóstico alternativo a la FPI.
- Empeoramiento llamativo que pudiera estar en relación con **efecto secundario del tratamiento con quimioterapia** (Fluorouracilo).



❖ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

- Enfermedad intersticial pulmonar fibrosante progresiva.
- Neumonitis por hipersensibilidad fibrótica.
- Síndrome combinado fibrosis-enfisema.

❖ HALLAZGOS CLAVE:

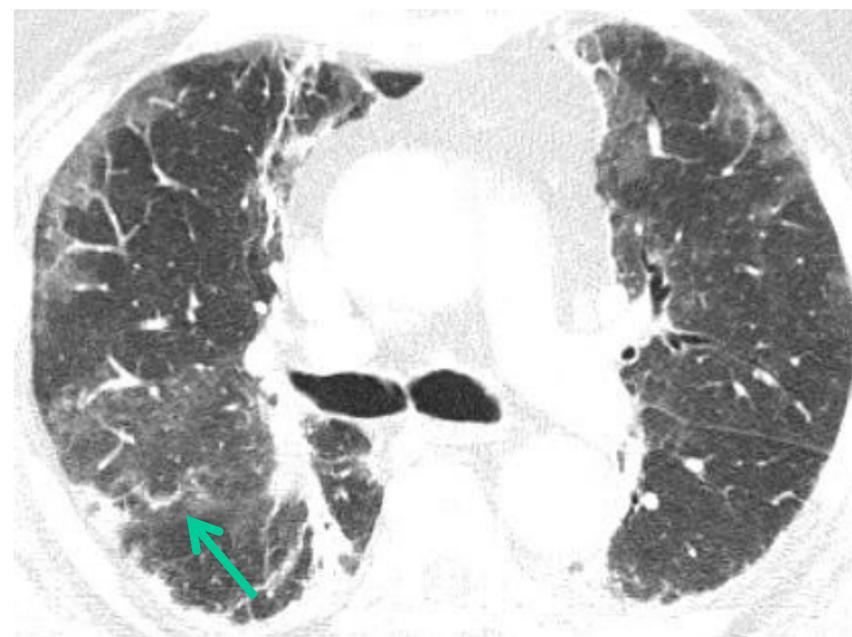
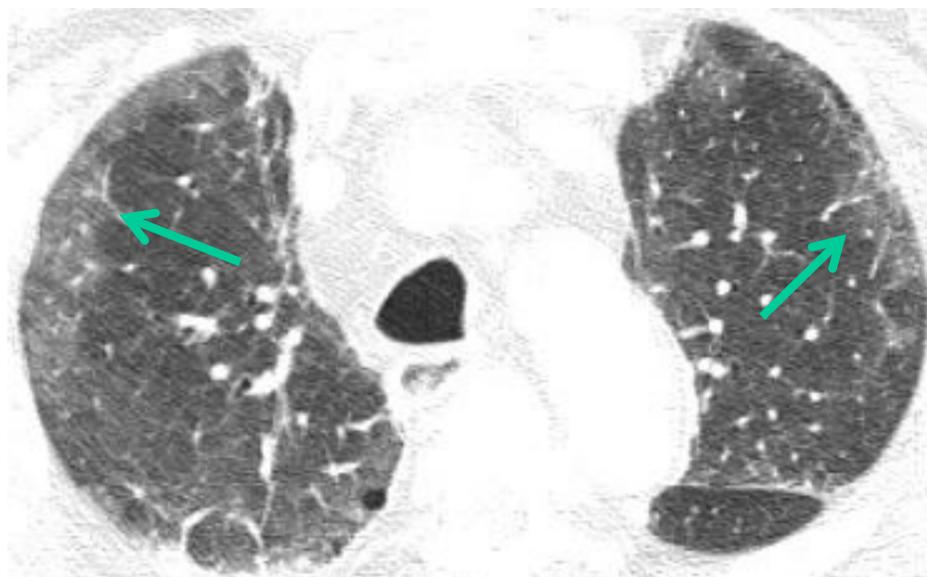
- Áreas en vidrio deslustrado y consolidación extensas.
- Empeoramiento radiológico rápido.

TOXICIDAD PULMONAR POR FOLFOX

- Se cree que el fármaco que contribuye más a la toxicidad en el esquema FOLFOX (5-fluorouracilo, leucovorin y oxaliplatino) es el oxaliplatino.
- Puede aparecer de forma precoz o tardía.
- Síntomas más frecuentes: tos y disnea.
- Los patrones radiológicos que se observan con más frecuencia son el daño alveolar difuso y la neumonía organizativa.
- Mortalidad elevada.

3

Varón de 67 años, adenocarcinoma de próstata con metástasis ganglionares y óseas. Se inicia QT (**Docetaxel**) + zoledronato y se realiza TC de control.



TC de tórax tras recibir el 5º ciclo de QT:

- Se observan áreas parcheadas en vidrio deslustrado bilaterales (**flechas verdes**) de predominio periférico, tanto en los lóbulos superiores como inferiores, **pérdida del volumen** de ambos parénquimas pulmonares y algunas dilataciones bronquiales sugestivas de **bronquiectasias** por tracción (**flecha roja**).

- Los hallazgos sugieren **enfermedad intersticial fibrosante tipo neumonía intersticial no específica (NINE)**.



❖ **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:**

- Enfermedad intersticial pulmonar fibrosante tipo NINE.
- Neumonitis por hipersensibilidad.
- Infección pulmonar.

❖ **HALLAZGOS CLAVE:**

- Áreas en vidrio deslustrado bilaterales y periféricas con algunos signos que indican fibrosis leve.
- La rápida aparición de las lesiones y la concordancia temporal con el inicio de administración de docetaxel.

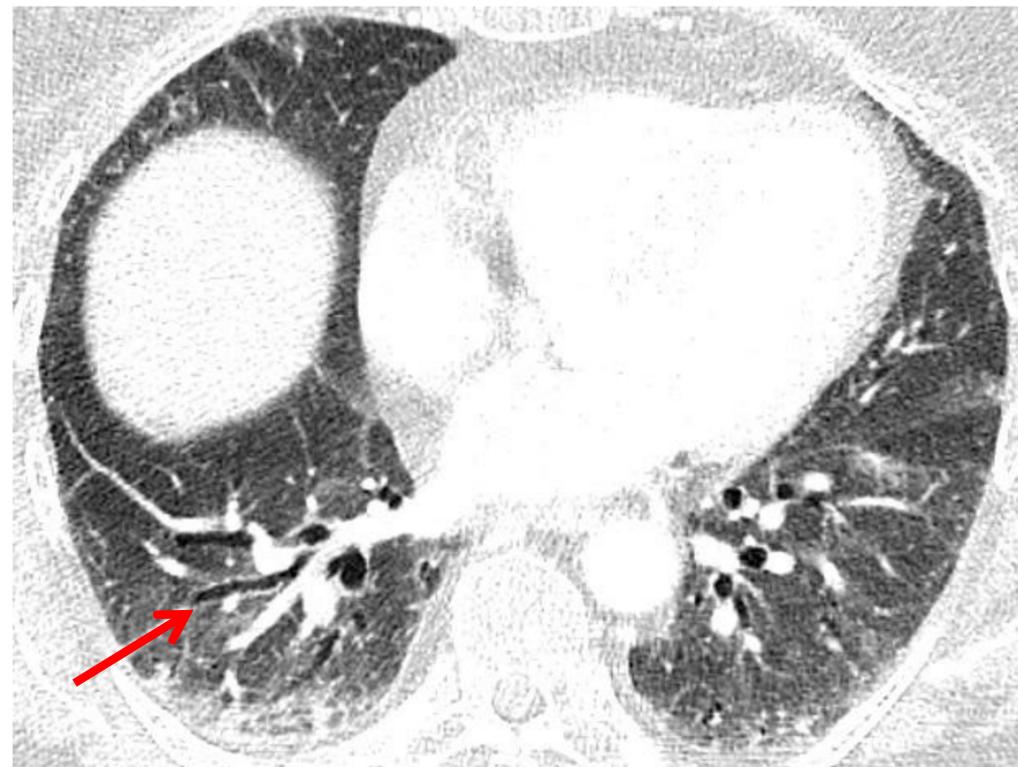
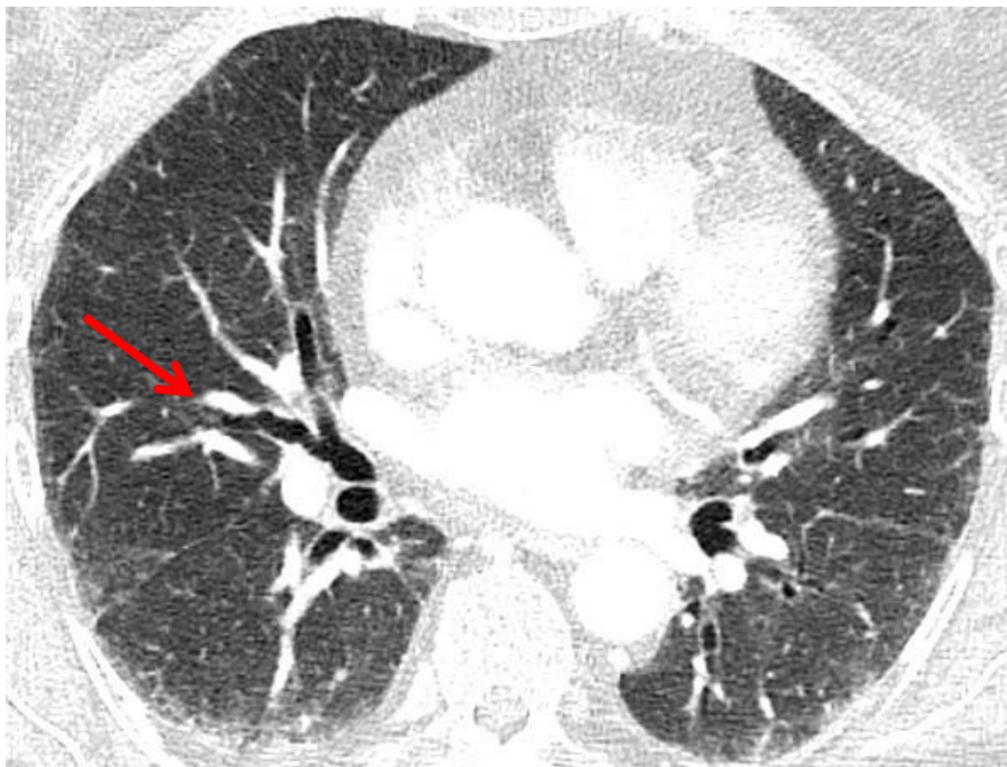
TOXICIDAD PULMONAR POR DOCETAXEL

- Quimioterápico del grupo de los taxanos (docetaxel y paclitaxel) que inhibe la división celular por su función antimicrotubular.
- Factores de riesgo: administración concomitante de gencitabina o RT, cáncer de pulmón, enfisema o enfermedad intersticial previa.
- La neumonitis por docetaxel es rara y suele producirse entre el 2º y 4º ciclo.
- El patrón radiológico más descrito es la neumonitis por hipersensibilidad. También se ha descrito la neumonía organizativa.
- Otra forma de toxicidad secundaria a docetaxel: síndrome de retención de líquidos secundaria a fuga capilar.

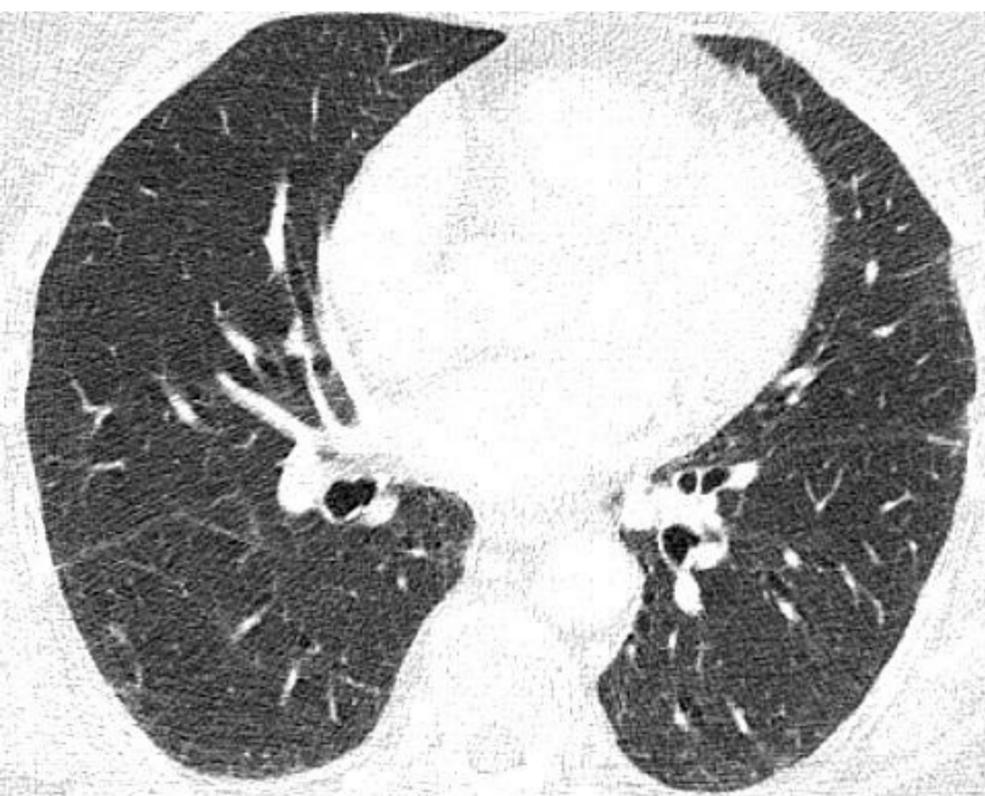


4

Mujer de 72^a con enfermedad de Crohn estenosante, a tratamiento con **metotrexato** y corticoides. Refiere disnea de moderados esfuerzos.



Se observa un patrón tenue **en vidrio deslustrado, difuso y bilateral**, y bronquios dilatados y arrosariados compatibles con **bronquiectasias por tracción (flechas rojas)**. En el diagnóstico diferencial se sugiere el **daño alveolar difuso secundario a fármacos**.



Se suspende tratamiento con **metotrexate** y se realiza un TC de control al año, objetivando una **resolución de las lesiones** y una recuperación del volumen del parénquima, lo que apoya el diagnóstico de toxicidad farmacológica.



❖ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

- Daño alveolar difuso.
- Hemorragia alveolar.
- Etiología infecciosa (p.ej. Neumocistis).

❖ HALLAZGOS CLAVE:

- Las áreas en vidrio deslustrado difusas, bilaterales y simétricas. Esta afectación tan homogénea hace poco probable la posibilidad de hemorragia o infección.
- La resolución de las lesiones tras la suspensión del fármaco responsable.

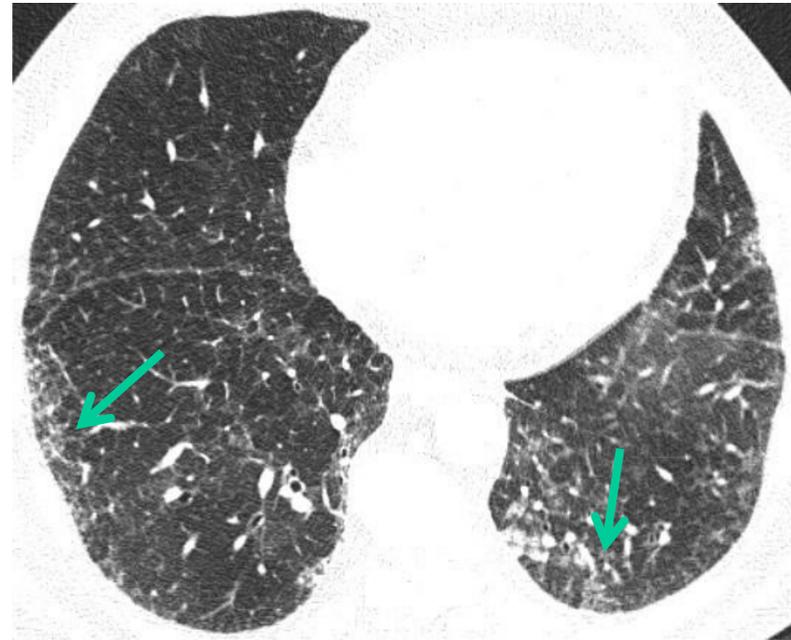
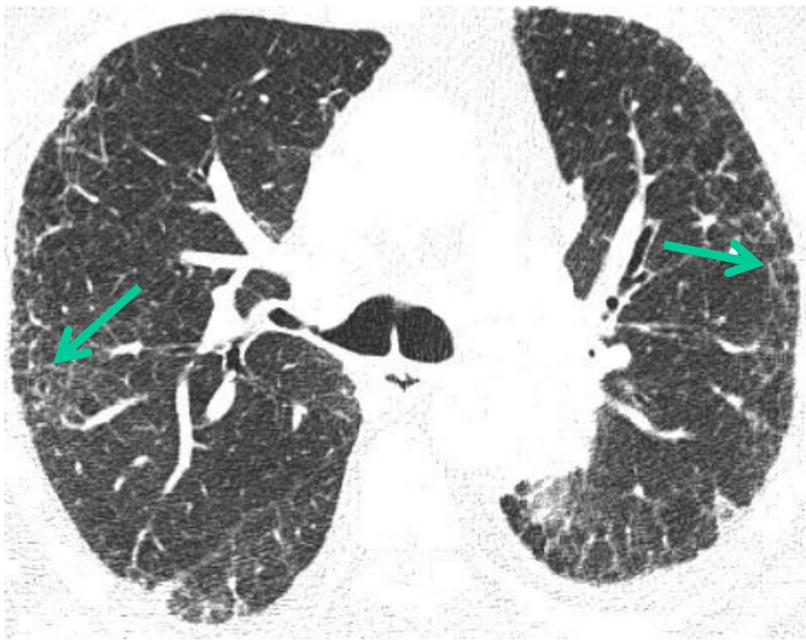
TOXICIDAD PULMONAR POR METOTRAXATE

- El metotrexato es un antagonista del ácido fólico.
- La toxicidad puede ser precoz o tardía, siendo más frecuente en el 1^{er} año.
- Etiopatogenia: se cree que se produce por un mecanismo de hipersensibilidad.
- Síntomas más frecuentes: tos no productiva, disnea y fiebre.
- La neumonitis es la manifestación más frecuente. Los hallazgos en TC son: infiltrados en vidrio deslustrado bilaterales, con o sin patrón reticular y condensación, que pueden tener disposición de nódulos centrilobulillares.



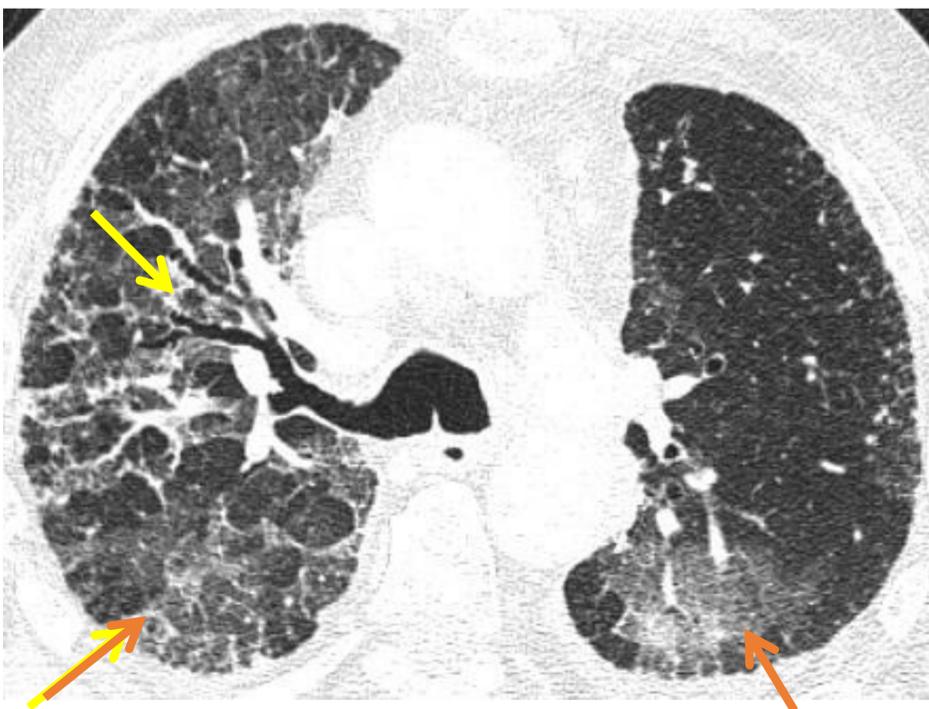
5

Varón de 64ª con neoplasia de pulmón estadio IIB.
Inicia tratamiento con QT (CBDCA/Paclitaxel) y RT.



TC de tórax al diagnóstico: opacidades **en vidrio deslustrado bilaterales** y áreas de **reticulación de distribución periférica (flechas verdes)** sin signos de fibrosis. Estos hallazgos son compatibles con un patrón de **NINE**.

❖ Meses después presenta una progresión de la enfermedad tumoral y se modifica el tratamiento de QT (CBDCA/**Gemcitabina**). Tras el 2º ciclo se realiza el siguiente TC:



Aparece un patrón de enfermedad intersticial fibrosante con engrosamiento irregular de los septos inter e intralobulillares, opacidades en vidrio deslustrado (flechas marrones) parcheadas y difusas, bronquiectasias por tracción (**flecha amarilla**), distorsión y pérdida de volumen del parénquima.



❖ El empeoramiento progresivo de la enfermedad intersticial de base coincidiendo con el cambio del tratamiento, sugiere toxicidad farmacológica por gemcitabina.

❖ **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:**

- Exacerbación de enfermedad intersticial de base (NINE).
- Sobreinfección pulmonar.
- Edema pulmonar.

❖ **HALLAZGOS CLAVE:**

- Opacidades difusas en vidrio deslustrado y los signos de fibrosis.
- Empeoramiento radiológico rápido tras inicio del tratamiento.

TOXICIDAD PULMONAR POR GEMCITABINA

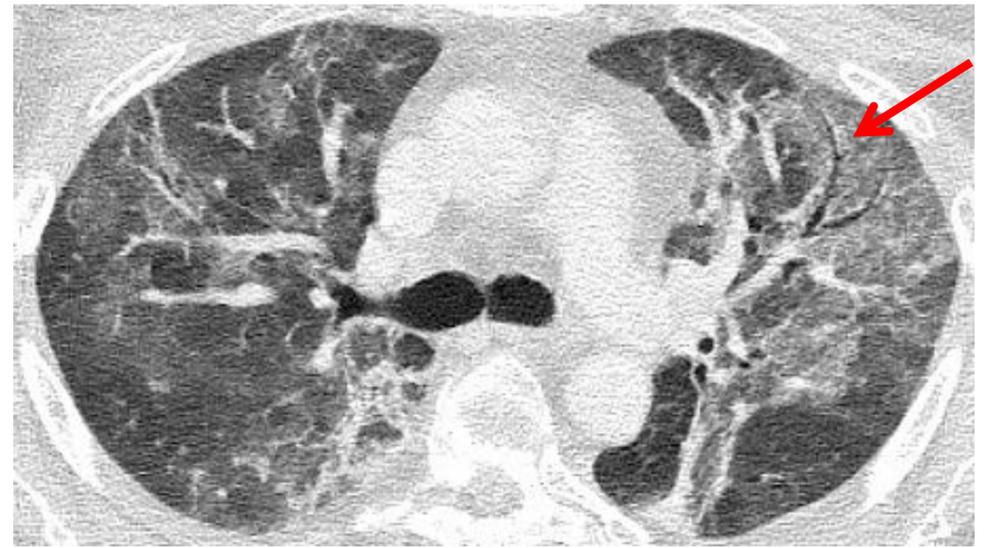
- Fármaco citotóxico, análogo pirimidínico.
- La toxicidad suele aparecer en el 2º ciclo del tratamiento.
- Factores de riesgo: patología pulmonar previa (neoplásica y no neoplásica), RT previa, tratamiento concomitante con otros fármacos (docetaxel, paclitaxil,...).
- Síntomas más frecuentes: tos seca, malestar y febrícula.
- Hallazgos en TC más frecuentes: infiltrados en vidrio deslustrado perihiliares, engrosamiento septal, reticulación, consolidaciones peribronquiales, distribución difusa y bilateral.



6

Mujer de 43^a con diagnóstico de cáncer de mama con metástasis óseas. Inicia tratamiento con hormonoterapia y abemaciclib.

❖ 2 meses después ingresa por insuficiencia respiratoria y fiebre:



Se identifica un patrón de **daño alveolar difuso** con opacidades en vidrio deslustrado parcheadas y difusas de predominio en lóbulos superiores. Además, en el interior de estas áreas, se observa discreta dilatación de los bronquios reflejando la presencia de bronquiectasias por tracción (**flechas rojas**).

❖ Ante estos hallazgos se sugirió descartar una **toxicidad pulmonar secundaria** al tratamiento oncológico, probablemente secundaria a **abemaciclib**.

❖ Tras recibir tratamiento con corticoides (CT) y suspender el abemaciclib se objetiva una resolución de las lesiones pulmonares.





❖ **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:**

- Síndrome de distrés respiratorio.
- Edema pulmonar.
- Etiología infecciosa.

❖ **HALLAZGOS CLAVE:**

- El patrón geográfico y las bronquiectasias por tracción.
- Mejoría de las lesiones tras retirada del fármaco responsable y recibir tratamiento con CT.

TOXICIDAD PULMONAR POR ABEMACICLIB

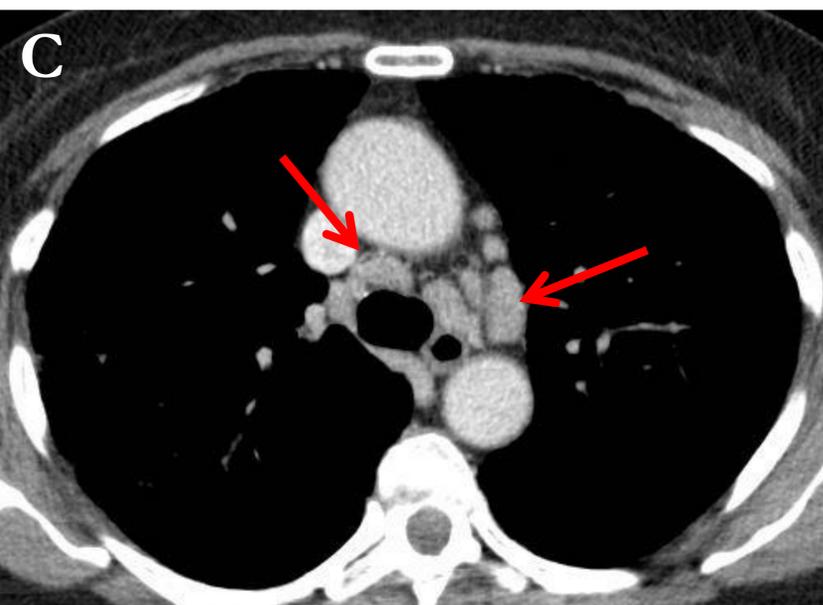
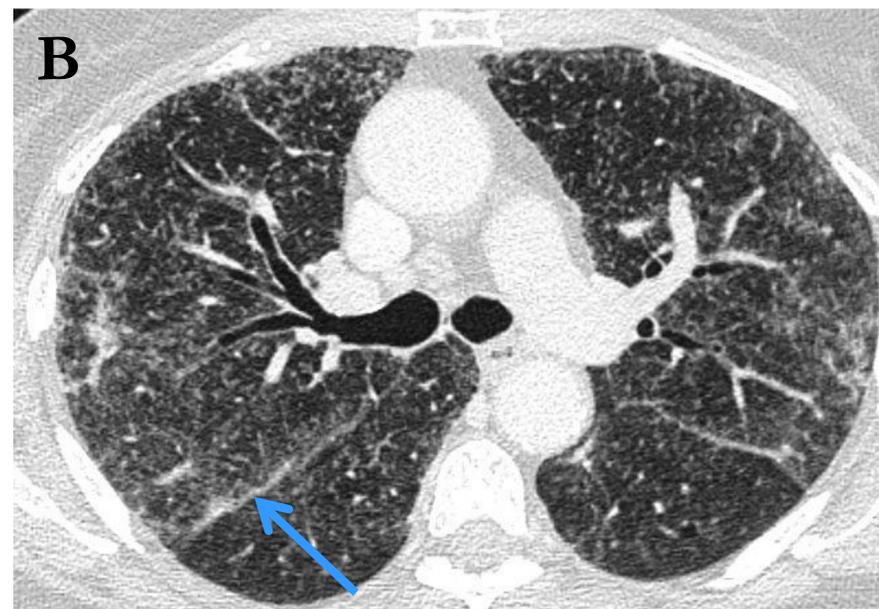
- El abemaciclib forma parte del grupo de inhibidores de CDK4-6 y es el que más se asocia a enfermedad intersticial pulmonar.
- Está indicado en el cáncer de mama avanzado en combinación con hormonoterapia.
- Tiempo medio de aparición de la neumonitis desde inicio del tratamiento: 1-2 meses.
- En los casos graves el patrón radiológico más observado fue el daño alveolar difuso. Otros patrones que se describen son: la neumonía organizativa, opacidades tenues en vidrio deslustrado y la NINE.



7

Mujer de 68^a, exfumadora, con disnea grado I.

-Enfermedades previas: COVID, HTA y artritis psoriásica en tratamiento con etanercept.



A y B:

- Patrón micronodular asociado a opacidades en vidrio deslustrado de predominio en campos pulmonares superiores y medios.
- Engrosamientos septales nodulares y engrosamiento nodular de las cisuras (**flecha**).

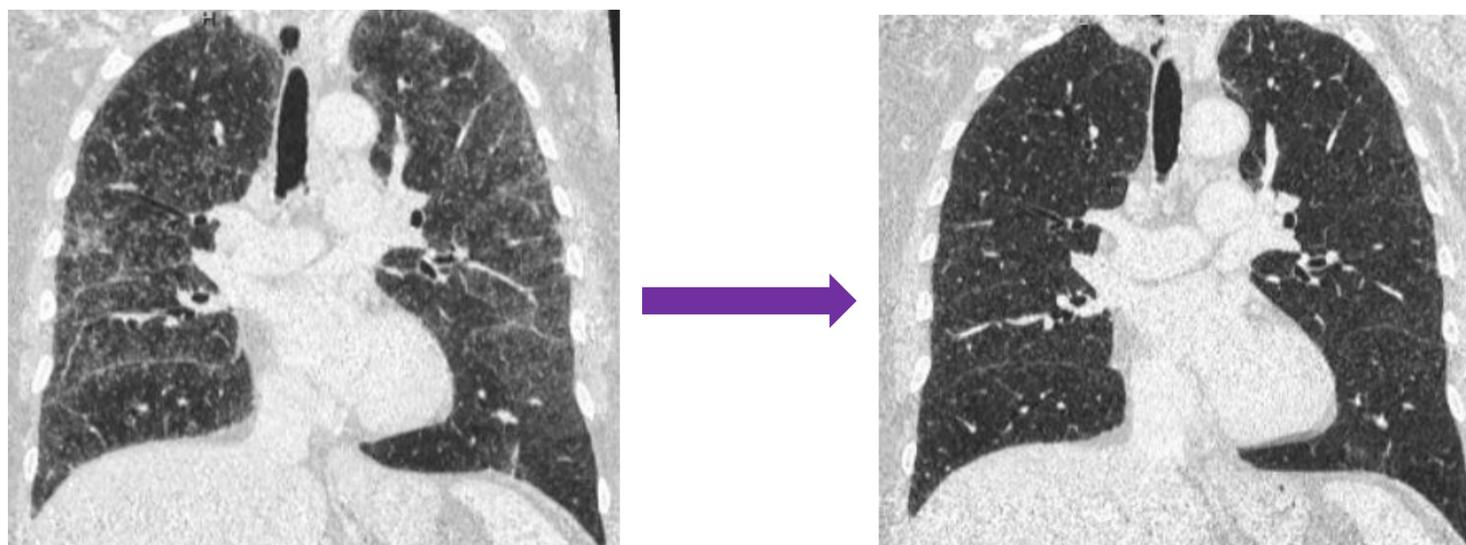
C. Adenopatías mediastínicas (**flechas**) e hiliares bilaterales.

Patrón radiológico similar a **SARCOIDOSIS PULMONAR**.

Revisión de la literatura

Los agentes anti-TNF- α , como el etanercept, pueden inducir sarcoidosis.

Se decide suspender etanercept y se realiza TC de control a los 2 meses, objetivándose una mejoría significativa de la enfermedad intersticial:

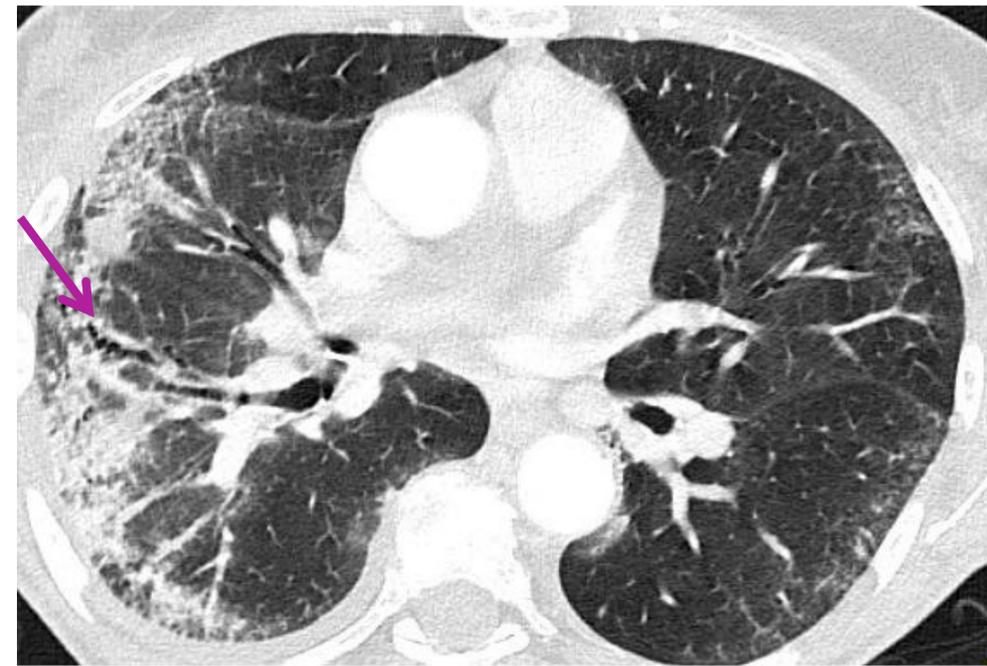
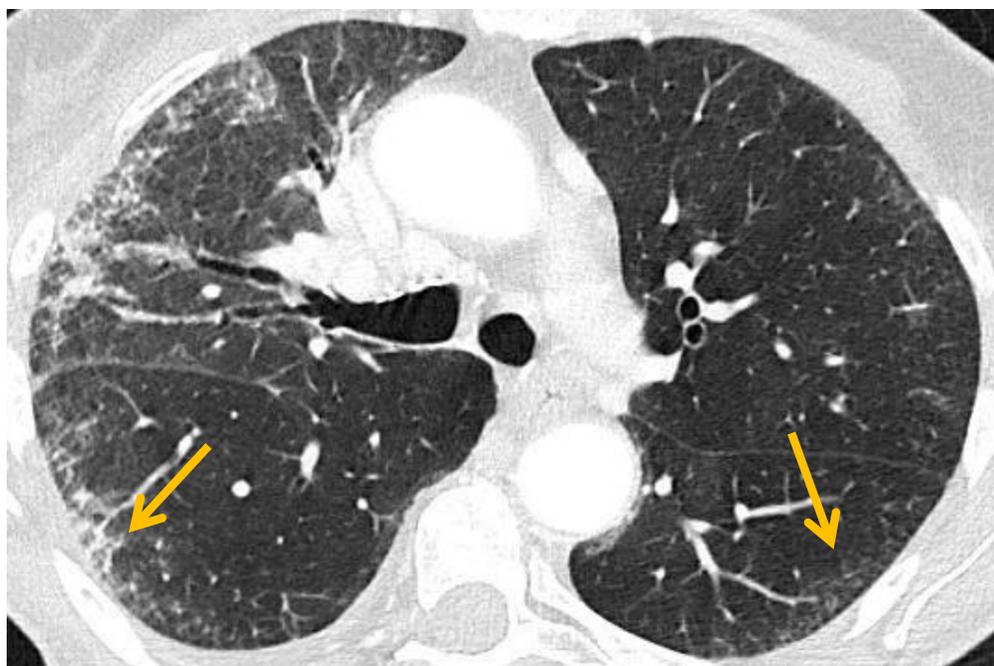


LESIÓN PULMONAR INDUCIDA POR ETANERCEPT

- Antagonista anti-TNF- α útil para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR) o artritis psoriásica.
- Existen pocas publicaciones que demuestren relación entre lesión pulmonar y etanercept. Se cree que el daño se produce por un mecanismo inmunológico.
- El efecto adverso pulmonar más frecuente es la infección respiratoria, sin embargo, se han descrito otros patrones de lesión pulmonar:
 - Reacción granulomatosa (similar a la sarcoidosis): más frecuente en pacientes con AR o psoriasis.
 - Neumonitis por hipersensibilidad.
 - Exacerbación de enfermedad intersticial previa.
 - Fibrosis pulmonar.

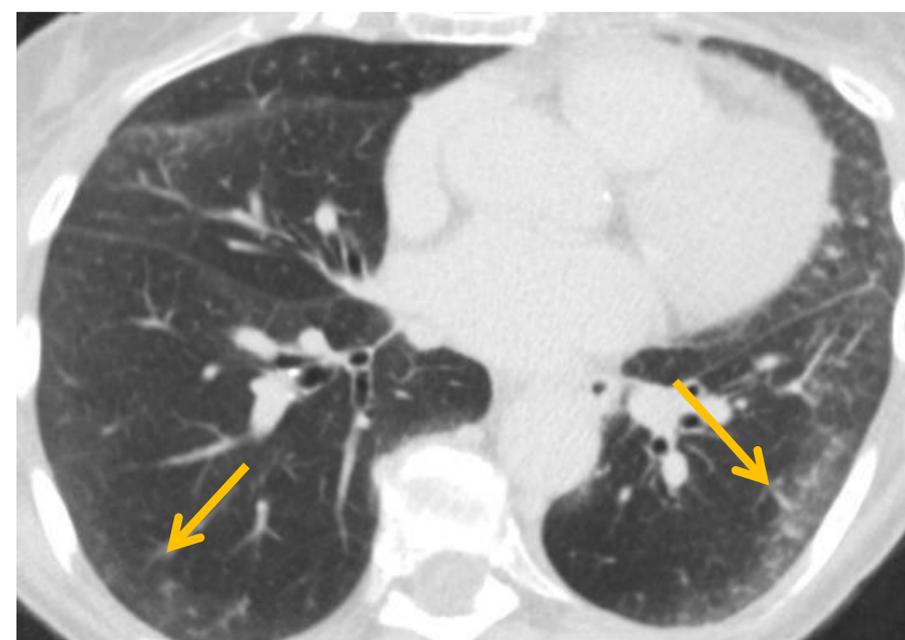
8

Mujer de 79^a, con melanoma metastásico en tratamiento con **Nivolumab**.



- Áreas de consolidación y vidrio deslustrado periféricas y bilaterales (**flechas amarillas**), de predominio en el pulmón derecho, con **respeto de la región subpleural** en algunas zonas.
- Bronquiectasias por tracción (**flecha morada**) que indican componente de fibrosis.
- Engrosamiento irregular de los septos.

✓ Se compara con **estudio previo**, antes de iniciar el tratamiento oncológico, donde ya se identificaban opacidades tenues periféricas en vidrio deslustrado.



➤ Este hallazgo sugiere el empeoramiento radiológico de una enfermedad intersticial de base con patrón radiológico compatible con **NINE**, coincidiendo con el inicio del tratamiento con inmunoterapia (Nivolumab).



❖ **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:**

- Neumonía organizativa.
- Etiología infecciosa.

❖ **HALLAZGOS CLAVE:**

- Lesiones en vidrio deslustrado y consolidaciones de predominio periférico con respeto de la región subpleural.
- Signos de fibrosis.
- El empeoramiento de la enfermedad intersticial tras el inicio del tratamiento.

TOXICIDAD PULMONAR POR NIVOLUMAB

- El nivolumab es un anticuerpo contra PD-1.
- La toxicidad pulmonar se da en un 2-4% de los casos.
- Los hallazgos radiológicos por orden de frecuencia son:
 - Neumonía organizativa.
 - Neumonía intersticial no específica.
 - Neumonitis por hipersensibilidad.
 - NIA/SDRA.



CONCLUSIONES

- La toxicidad pulmonar farmacológica puede ser debida a una extensa lista de fármacos (quimioterápicos, terapias dirigidas, antiarrítmicos, antibióticos,...).
- La mayoría de los casos que hemos visto en nuestro centro se han dado en pacientes oncológicos, los cuales suelen estar sometidos a diferentes pautas de tratamiento a lo largo de su enfermedad.
- Se puede manifestar con diferentes patrones radiológicos:

- **Daño alveolar difuso (DAD): el más frecuente.**
 - Neumonía organizativa (NO)
 - Neumonía intersticial no específica (NINE)
 - Neumonía intersticial usual (NIU)
- Otros: hemorragia alveolar, neumonía eosinofílica, “sarcoidosis like”...

- Estos patrones se superponen con otras causas de patología pulmonar frecuentes con las que hay que hacer el diagnóstico diferencial, como por ejemplo:

- La infección pulmonar
- El distrés respiratorio del adulto
- La hemorragia alveolar

- Es importante sospechar esta entidad dado que un retraso en el diagnóstico puede dar lugar a una fibrosis pulmonar irreversible y, en los peores casos, al fallecimiento del paciente.



REFERENCIAS

Distefano G, Fanzone L, Palermo M, Tiralongo F, Cosentino S, Inì C, Galioto F, Vancheri A, Torrisi SE, Mauro LA, Foti PV, Vancheri C, Palmucci S, Basile A. HRCT Patterns of Drug-Induced Interstitial Lung Diseases: A Review. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Apr 22;10(4):244.

Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics*. 2000 Sep-Oct;20(5):1245-59.

Andrés Vargas, Carla Montironi, Elvira Buxó. Neumonía organizada con desenlace fatal tras quimioterapia adyuvante con FOLFOX. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51(11): 602-610.

Cristina Sánchez Cedra, Ignacio Juez Martel, David Gutierrez Abad. Enfermedad pulmonar intersticial secundaria a oxiplatino. Una complicación infrecuente pero posible. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53(4):210-221.

Min BD, Kang HW, Kim WT, Kim YJ, Yun SJ, Lee SC, Kim WJ. Docetaxel-induced fatal interstitial pneumonitis in a patient with castration-resistant prostate cancer. *Korean J Urol*. 2012 May;53(5):371-4.

Read WL, Mortimer JE, Picus J. Severe interstitial pneumonitis associated with docetaxel administration. *Cancer*. 2002 Feb 1;94(3):847-53.

L. Mateo-Soria. Toxicidad pulmonar inducida por metotrexato. *Semin Fund Esp Reumatol*, 6 (2005), pp. 176-182.

Serban K, Muzoora M, Hage CA, Lahm T. Distinct immunologic and radiographic patterns in etanercept-induced lung injury. *Respir Med Case Rep*. 2013 Jan 12;8:18-20.

Tada K, Kurihara Y, Myojo T, Kojima F, Ishikawa Y, Yoshiyasu N, Morimoto M, Ito R, Koyamada R, Yamashita T, Bando T, Mori S, Heike Y. Case report of nivolumab-related pneumonitis. *Immunotherapy*. 2017 Mar;9(4):313-318.