

CAPÍTULO

6

NEUMONITIS

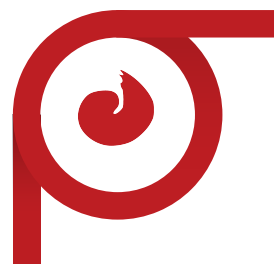
María Florencia Artola¹,
Mariana Ksiazienicki²,
Ana Musetti³.

1-Asistente Unidad Académica de Neumología Udelar
2-Prof. Adj Unidad Académica de Neumología Udelar
3-Prof Agda Unidad Académica de Neumología Udelar

Resumen | Abstract

Los inhibidores del control inmunitario son terapias muy eficaces en el tratamiento del cáncer. Es fundamental que los pacientes y el equipo sanitario estén informados sobre los posibles efectos adversos respiratorios, en particular la neumonitis, para permitir una detección temprana y un manejo oportuno y adecuado.

Immune checkpoint inhibitors are highly effective therapies in the treatment of cancer. It is essential that patients and healthcare providers are informed about potential respiratory adverse effects, particularly pneumonitis, to enable early detection and timely, appropriate management.

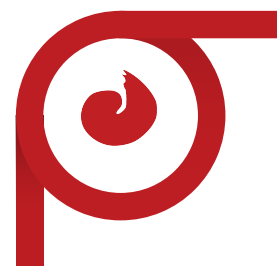


Introducción:

Los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI) constituyen una piedra angular en el tratamiento de varios tipos de cáncer, ya que aprovechan el potencial del sistema inmunitario para tratar neoplasias malignas. Sin embargo, el propio mecanismo de acción de los mismos determina una modificación en las vías inmunitarias, todo lo cual puede conducir a eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario que afectan distintos órganos y sistemas. La gravedad y las manifestaciones específicas de estas patologías pueden variar significativamente entre pacientes, dependiendo del tipo de inmunoterapia, del cáncer subyacente y del estado inmunológico de cada paciente.

La neumonitis, caracterizada por la inflamación del tejido pulmonar, tiene relevancia por su morbilidad y mortalidad si no se reconoce y se trata rápidamente. Su incidencia en los ensayos clínicos de inhibidores de PD-1/PD-L1 es de aproximadamente el 5%, mientras que en la combinación de inhibidores de PD-1/PD-L1 y CTLA-4 puede aumentar a aproximadamente el 10%.

Las tasas en la práctica clínica real pueden ser superiores, oscilando entre el 10% y el 20%, especialmente en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, donde la incidencia puede ser del 7-19%. También se ve incrementado en casos de pacientes con antecedente de radioterapia a nivel torácico.



Definición

Los ICI pueden causar diversos efectos adversos pulmonares, siendo la **neumonitis** la complicación respiratoria más frecuente y grave.

El mecanismo fisiopatológico exacto no está del todo claro. Se cree que la neumonitis se debe a una disregulación del sistema inmunitario, que incluye:

- Aumento de la actividad de las células T frente a antígenos compartidos entre el tumor y los tejidos normales.
- Niveles elevados de autoanticuerpos preexistentes.
- Aumento de citocinas inflamatorias.

Los **síntomas clínicos** más frecuentes son: disnea, tos, hipoxemia (en los casos avanzados o severos), dolor torácico, así como síntomas constitucionales inespecíficos como fatiga, malestar general, fiebre.

Es importante destacar que la aparición de los síntomas asociados puede variar considerablemente, manifestándose desde semanas hasta varios meses después de iniciado el tratamiento con ICI. La sospecha clínica debe ser alta en todo paciente bajo esta terapia que presente nuevos síntomas respiratorios o un empeoramiento de los existentes, especialmente cuando no se identifican otras causas plausibles.

La monitorización estrecha y precoz de los síntomas respiratorios es fundamental para reducir el riesgo de progresión y minimizar la morbilidad asociada a este evento adverso. En promedio, el tiempo de aparición se sitúa entre los 2 y 3 meses tras el inicio del tratamiento, aunque puede presentarse en un rango temporal más amplio. El diagnóstico requiere un elevado índice de sospecha clínica y la exclusión cuidadosa de otras etiologías.

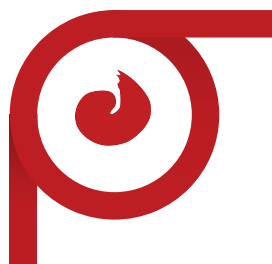
Factores de Riesgo:

- Tipo de ICI: Los anti-PD-1/PD-L1 tienen un riesgo más alto que los anti-CTLA-4 y las combinaciones aumentan la incidencia y severidad.
- Tipo de cáncer: El riesgo es mayor en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- Radioterapia torácica previa o concurrente: puede potenciar la toxicidad pulmonar.
- Enfermedad pulmonar preexistente: como la enfermedad pulmonar intersticial o la EPOC.
- Sexo masculino y tabaquismo.

Otras Toxicidades Respiratorias:

Además de la neumonitis, los ICI pueden estar asociados con:

- **Granulomatosis tipo sarcoide:** desarrollo de granulomas no caseificantes en los pulmones u otros órganos.
- **Derrame pleural:** acumulación de líquido en el espacio entre los pulmones y la pared torácica.
- **Exacerbación de enfermedades pulmonares preexistentes:** por ejemplo, EPOC.
- **Enfermedad pulmonar intersticial (EPI):** aunque la neumonitis es una forma de EPI, también pueden observarse otros patrones.



Paraclínica

Se requiere una evaluación integral que abarque los hallazgos clínicos, imagenológicos y de laboratorio. Partimos de una alta sospecha en pacientes con síntomas pulmonares, sabiendo que igualmente hay que realizar seguimiento evolutivo clínico y paraclínico de los pacientes.

Los hallazgos imagenológicos en la tomografía computarizada de tórax de alta resolución (TCAR) constituyen la piedra angular para el diagnóstico y el seguimiento. Sin embargo, son inespecíficos y pueden variar ampliamente, incluyendo opacidades irregulares o difusas, consolidaciones e infiltrados intersticiales, habitualmente bilaterales y con compromiso de múltiples lóbulos pulmonares. Estos hallazgos, por sí solos, no son suficientes para confirmar ni descartar de manera definitiva el diagnóstico de neumonitis.

La neumonitis secundaria al tratamiento con ICI se presenta en cuatro patrones distintos:

- Neumonía organizada (NO).
- Neumonía intersticial no específica (NINE).
- Neumonitis por hipersensibilidad (NH).
- Daño alveolar difuso (DAD).

Principales patrones de TC de neumonitis relacionada con ICI.

Patrón de TC	Patrón	Características	Histopatología
neumonía organizada	Consolidación con distribución peribronquial y subpleural, que a menudo migra con el tiempo.	GGOs con áreas de consolidación y broncogramas aéreos	Tapones de tejido de granulación dentro de los espacios aéreos
Neumonía intersticial inespecífica	Bilateral, simétrico, periférico y de predominio basal	GGO con opacidades reticulares o lineales, bronquiectasias por tracción y panalización	Inflamación intersticial uniforme y fibrosis
Neumonitis por hipersensibilidad	Nódulos centrilobulillares con patrón en vidrio esmerilado o reticular, a menudo con predominio del lóbulo superior	Nódulos centrilobulares, GGO, atenuación en mosaico y atrapamiento de aire	Inflamación peribronquiolar y formación de granulomas
Daño alveolar difuso	GGO difusos y consolidaciones con distribución bilateral y simétrica	Afectación difusa de ambos pulmones, a menudo asociada con compromiso respiratorio grave.	Daño alveolar con formación de membrana hialina

[i] GGOs, opacidades en vidrio esmerilado; ICI, inhibidor de puntos de control inmunitario.

En el diagnóstico de la neumonitis es fundamental descartar otras etiologías, como infecciones respiratorias o progresión tumoral. La Sociedad Europea de Oncología Médica y la Sociedad Americana de Oncología Clínica recomiendan la broncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) y, en algunos casos, la biopsia pulmonar transbronquial para obtener muestras destinadas a análisis complementarios. El LBA debe incluir el recuento celular diferencial y cultivos microbiológicos. La evidencia de un infiltrado linfocitario elevado es compatible con neumonitis inmunomediada, lo que contribuye a descartar diagnósticos alternativos y a orientar las decisiones terapéuticas.

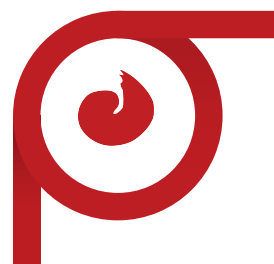
La biopsia transbronquial puede utilizarse en situaciones de incertidumbre diagnóstica o en casos de enfermedad grave para obtener muestras histológicas. Las técnicas utilizadas pueden variar según la experiencia del equipo y de los recursos disponibles en cada centro, ya sea biopsia transbronquial por fibrobroncoscopia (fórceps o criobiopsia) hasta la biopsia pulmonar quirúrgica asistida por videotoracoscopia. Estas herramientas permiten profundizar en el diagnóstico diferencial, especialmente cuando se requiere distinguir entre neumonitis inmunomediada y progresión tumoral.

Las pruebas de función pulmonar son herramientas útiles para el seguimiento evolutivo del paciente. Habitualmente se realizan espirometría y la medición de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO). En general, pueden observarse dos patrones principales: restrictivo y obstructivo, ambos indicativos de compromiso pulmonar. No obstante, los hallazgos suelen ser inespecíficos y deben interpretarse siempre en conjunto con la evaluación clínica y los estudios imagenológicos.

Distinguir entre la neumonitis relacionada con ICI y la progresión de la enfermedad en el cáncer de pulmón requiere una evaluación integral que combine múltiples criterios, incluidas las variaciones en la tasa de crecimiento del tumor y la cinética de dicha progresión. En la mayoría de los casos, se trata de un diagnóstico de exclusión, que demanda descartar de manera sistemática otras etiologías, como infecciones respiratorias o neumonitis inducida por radioterapia.

Dadas las similitudes clínicas e imagenológicas entre estas entidades, una evaluación exhaustiva es esencial para establecer un diagnóstico diferencial preciso. En primer lugar, el contexto clínico es crucial, ya que el inicio reciente o el tratamiento en curso con ICI incrementa la sospecha de neumonitis. Al mismo tiempo, un historial de cáncer de pulmón o evidencia de progresión de la enfermedad sugiere un avance del tumor.

En segundo lugar, la relación temporal ofrece información valiosa, ya que la neumonitis asociada a ICI generalmente se manifiesta semanas o meses después del inicio de la terapia, en contraste con la progresión tumoral, que suele presentar un curso temporal más gradual. La sintomatología, que incluye síntomas respiratorios y constitucionales, ofrece información adicional, al igual que la respuesta al tratamiento: la mejoría clínica tras el uso de corticosteroides respalda el diagnóstico de neumonitis, mientras que la ausencia de respuesta puede indicar progresión de la enfermedad. Por último, los hallazgos imagenológicos, principalmente la TCAR, pueden ofrecer información adicional. La presencia de opacidades difusas, infiltrados en vidrio esmerilado o nódulos linfáticos reactivos orienta hacia neumonitis inmunomediada, en tanto que los nódulos de contornos definidos y crecimiento progresivo son más sugestivos de diseminación tumoral.



Manejo

En la actualidad, no existen recomendaciones validadas para el tratamiento de la neumonitis asociada a ICI; el manejo del paciente se basa en la experiencia clínica y en un enfoque multidisciplinario. El consenso de expertos de ASCO desarrolló guías de práctica clínica de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos según su gravedad:

Grado 1 (asintomático)	Generalmente se maneja suspendiendo el ICI y con monitoreo estricto.
Grado 2 (sintomático)	Se considera suspender el ICI e iniciar corticosteroides (por ejemplo, metilprednisolona 1 mg/kg/día). Los esteroides deben reducirse gradualmente.
Grado 3 y 4 (graves y potencialmente mortales)	Justifican la suspensión permanente del ICI y la administración urgente de corticosteroides a dosis altas (2-4 mg/kg/día de metilprednisolona). Si no hay mejoría en 48 horas, pueden considerarse otros inmunosupresores, como infliximab, micofenolato mofetilo o ciclofosfamida. La interrupción permanente del ICI suele recomendarse.

La detección temprana y el manejo adecuado son esenciales para minimizar la morbilidad y la mortalidad asociadas a estas complicaciones pulmonares.

El manejo de la neumonitis asociada a ICI requiere un enfoque personalizado que equilibre la inmunosupresión con la eficacia oncológica. Los algoritmos de tratamiento implican el cese inmediato de los ICI y el inicio de corticosteroides, típicamente prednisona o metilprednisolona, a una dosis de 1-2 mg/kg/día. La monitorización estrecha de la respuesta clínica e imagenológica es fundamental, con una reducción gradual de los corticosteroides guiada por la resolución de los síntomas y la mejoría imagenológica. En casos refractarios o con neumonitis grave, pueden considerarse agentes inmunosupresores adicionales, como infliximab o micofenolato, aunque su eficacia sigue siendo incierta.



Bibliografía

1. Wang, X., Jing, W., Cai, H., et al. (2023). "Immune checkpoint inhibitor therapy-related pneumonitis: How, when and why to diagnose and manage (Review)." *Experimental and Therapeutic Medicine*, 28(1), 12670. <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2024.12670>
2. Sheng, L., et al. (2023). "Immune checkpoint inhibitors related respiratory disorders in patients with lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials." *Frontiers in Immunology*, 14, 1115305. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1115305/full>
3. Lin, X., et al. (2023). "Immune-related pulmonary toxicities of checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: Diagnosis, mechanism, and treatment strategies." *Frontiers in Immunology*, 14, 1138483. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1138483/full>
4. Cameli, P., et al. (2022). "Immune-Checkpoint-Inhibitor-Related Lung Toxicity: A Multicentre Real-Life Retrospective Portrait from Six Italian Centres." *Medicina (Kaunas)*, 58(8), 1149. <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/8/1149>
5. Jia, X., et al. (2022). "Respiratory system toxicity induced by immune checkpoint inhibitors: A real-world study based on the FDA adverse event reporting system database." *Frontiers in Oncology*, 12, 941079. <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.941079/full>
6. Suresh, K., et al. (2022). "Pulmonary adverse events following immune checkpoint inhibitors." *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 28(5), 391-398. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35838354/>
7. Darnell, E. P., et al. (2021). "Identifying and managing the adverse effects of immune checkpoint blockade." *Translational Lung Cancer Research*, 7(2), 296-304. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5861268/>
8. Spadafora, M., et al. (2023). "Adverse Effects of Immune-Checkpoint Inhibitors: A Comprehensive Imaging-Oriented Review." *Cancers (Basel)*, 15(5), 355. <https://www.mdpi.com/1718-7729/30/5/355>
9. Lau, D. C. M., et al. (2024). "Pulmonary toxicity of immune checkpoint immunotherapy." *JCI Insight*, 9(2), e170503. <https://www.jci.org/articles/view/170503>
10. Guo, H., et al. (2023). "Clinical and Radiological Features and Treatment of Pulmonary Toxicity Associated with Using Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Treatment: A Single-Center Experience." *Journal of Oncological Sciences*, 9(2), 62-71. <https://journalofoncology.org/articles/clinical-and-radiological-features-and-treatment-of-pulmonary-toxicity-associated-with-using-immune-checkpoint-inhibitors-in-cancer-treatment-a-single-center-experience/jos.2023-95972>

11. Lee, Y., et al. (2022). "Immune checkpoint inhibitor-related interstitial lung disease in patients with advanced non-small cell lung cancer: systematic review of characteristics, incidence, risk factors, and management." *Translational Lung Cancer Research*, 11(6), 1140-1153. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9186237/>
12. Rana, M. G., & Balasubramanian, S. (2019). "Management of pulmonary toxicity associated with immune checkpoint inhibitors." *ERJ Open Research*, 5(3), 190012. <https://publications.ersnet.org/content/errev/28/154/190012>
13. Abdel-Wahab, N., et al. (2021). "Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update." *Journal of Clinical Oncology*, 39(35), 3959-3977. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01440>

