



CARTA AL DIRECTOR

Neumonitis intersticial por gemcitabina

Interstitial pneumonitis due to gemcitabine

Sr. Director:

La gemcitabina es un antimetabolito pirimidínico de estructura molecular similar a la de citarabina, cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de ADN¹. Está indicada en el tratamiento del cáncer de vejiga, páncreas, pulmón, ovario y mama, y también se usa fuera de indicación en casos de cáncer de cabeza y cuello y linfomas, como el síndrome de Sézary. Este síndrome es una variante de linfoma cutáneo de células T, caracterizado por eritrodermia, linfadenopatía generalizada y presencia en piel, ganglios y sangre periférica de linfocitos T atípicos².

Los efectos adversos más comunes de la gemcitabina son la toxicidad hematológica y gastrointestinal. También se han notificado alteraciones pulmonares con incidencia variable, desde muy frecuentes como la disnea, la tos o la rinitis hasta poco frecuentes como la neumonitis intersticial, síndrome de dificultad respiratoria o broncoespasmo¹.

A continuación se presenta un caso de toxicidad pulmonar grave por gemcitabina en un paciente afectado de síndrome de Sézary.

Descripción del caso

Hombre de 65 años, ex fumador, diagnosticado hacía 8 meses de síndrome de Sézary (T₄N₃M₀) y por el que había recibido 2 ciclos de gemcitabina, el último 2 semanas antes de su ingreso. Anteriormente había recibido corticoide tóxico, sesiones de PUVA, metotrexato oral, bexaroteno, prednisona oral y actualmente también tomaba prednisona oral 20 mg/día.

El paciente fue traído a urgencias por presentar un cuadro de fiebre de 39 °C sin escalofríos junto con tos poco productiva y desorientación progresiva de una semana de evolución. En la exploración física presentaba hipotensión (80/65 mmHg), febrícula, somnolencia y saturación basal de O₂ del 65%. Se realizó una analítica sanguínea en la que se encontró un aumento de reactantes de fase aguda con leucocitosis (19-100 cél./m³). En la gasometría arterial basal se observó insuficiencia respiratoria

hipercápnica (pO₂ 50 mmHg, pCO₂ 46 mmHg, HCO₃ 30 mM/l) con pH conservado. La radiografía de tórax mostraba infiltrados alvéolo-intersticiales bilaterales. Se cursaron hemocultivos y antígenos urinarios.

Orientado como neumonía grave y shock séptico en paciente inmunodeprimido se instauró tratamiento antibiótico intravenoso de amplio espectro (piperacilina/tazobactam 4 g/0,5 g/8 h; levofloxacino 500 mg/24 h, y vancomicina 1 g/12 h), antiviral ante posibilidad de gripe A (oseltamivir 150 mg/12 h oral) y soporte mediante fluidoterapia, noradrenalina y ventilación mecánica no invasiva con altos requerimientos de FiO₂, siendo trasladado al área de vigilancia intensiva (AVI) para posterior tratamiento y control. Se mantuvo el tratamiento corticoideo para evitar una insuficiencia suprarrenal.

El paciente presentó mejoría inicial con desaparición de fiebre, disminución de la PCR y estabilización hemodinámica, pudiendo retirar la noradrenalina. Sin embargo, persistieron los infiltrados pulmonares y la insuficiencia respiratoria. Los cultivos microbiológicos fueron negativos. No se pudo realizar fibrobroncoscopia por la inestable situación clínica del paciente.

Tras 7 días de tratamiento antibiótico y con progresión tórpida, se propuso como diagnóstico alternativo, conjuntamente entre los clínicos y el servicio de farmacia, la toxicidad pulmonar asociada a gemcitabina. En este contexto, se realizó una tomografía computarizada torácica observándose extensas áreas «en vidrio deslustrado» bilaterales asociado a patrón reticular, indicativos de daño alveolar difuso probablemente secundarias a toxicidad farmacológica o infección por *Pneumocystis jirovecii*. Por ello se aumentó el tratamiento corticoideo (metilprednisolona por vía intravenosa, 40 mg/12 h) y se inició tratamiento para *P. jirovecii* (cotrimoxazol por vía intravenosa). Además, se encontró trombosis en la arteria pulmonar derecha, por lo que se inició anticoagulación, y derrame pleural bilateral.

Posteriormente, la evolución clínica del paciente fue lentamente favorable, radiológica y gasométricamente, reduciendo de manera progresiva los requerimientos de FiO₂ e iniciando un descenso paulatino de los corticoides. Dado que los cultivos, antígenos urinarios y PCR realizados fueron negativos, el diagnóstico final de exclusión fue probable neumonitis por gemcitabina. No se pudo confirmar ya que no se realizó una biopsia pulmonar. Ante la estabilidad clínica

del paciente, tras 4 semanas en la AVI, se decidió el traslado a la sala de hospitalización de hematología.

Comentario

La neumonitis intersticial es una reacción adversa grave cuyos síntomas son disnea progresiva, taquipnea, hipoxemia e infiltrados pulmonares observables radiológicamente, que en ocasiones van acompañados de tos y fiebre, habitualmente sin escalofríos^{3,4}. La incidencia de neumonitis intersticial descrita en los ensayos clínicos es del 0,1%, aunque algunos autores la estiman mayor, y la mortalidad asociada puede alcanzar el 20%^{5,6}. Normalmente ocurre tras varios ciclos de gemcitabina. Algunos de los factores de riesgo probablemente relacionados con esta toxicidad son la radiación previa del mediastino, asociación con otros fármacos que produzcan daño pulmonar, edad superior a 65 años, neoplasia o enfermedad pulmonar de base y tabaquismo^{4,5,7}.

El diagnóstico acostumbra a ser de exclusión, después de descartar infección, trastorno metabólico, embolia pulmonar aguda, fallo cardíaco congestivo o carcinomatosis. Algunos autores proponen la realización de una biopsia pulmonar, donde se ha detectado hiperplasia de neumocitos tipo II, paredes alveolares engrosadas y hemorragia alveolar^{4,7,8}.

Se desconoce la etiología de la toxicidad pulmonar. Sin embargo, se ha postulado que el daño se produzca por un aumento de la fragilidad capilar pulmonar, mediado por citocinas, que altera la permeabilidad de la membrana, provocando la acumulación de fluido, células inflamatorias, proliferación de miofibroblastos y depósito de colágeno^{3,4}.

El tratamiento descrito es empírico y consiste fundamentalmente en la suspensión de la gemcitabina y tratamiento de soporte^{3-5,7}. Es habitual sospechar de edema pulmonar cardiogénico, por lo que inicialmente se utilizan diuréticos y ante la presencia de fiebre, habitualmente se prescriben antibióticos. Tras realizar un diagnóstico diferencial se deben administrar corticoides precozmente pero la vía de administración y dosis utilizadas en los casos publicados son muy variables^{3-5,7}.

La rápida evaluación de los síntomas respiratorios en pacientes que han sido tratados con fármacos con toxicidad pulmonar descrita es importante para la detección precoz de complicaciones graves como la detallada en este caso.

Es conveniente sospechar de toxicidad farmacológica por gemcitabina en caso de disnea progresiva e infiltrados pulmonares, junto con saturaciones de O₂ disminuidas, que tardan en resolverse a pesar del tratamiento antibiótico y/o diurético.

Bibliografía

1. Noble S, Goa KL. Gemcitabine: a review of its pharmacology and clinical potential in non-small cell lung cancer and pancreatic cancer. *Drugs*. 1997;54:447-72.
2. Olsen EA, Rook AH, Zic J, Kim Y, Porcu P, Querfeld C, et al. Sézary syndrome: Immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:352-404.
3. Barlési F, Villani P, Doddoli C, Jiménez C, Kleisbauer J-P. Gemcitabine-induced severe pulmonary toxicity. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18:85-91.
4. Boiselle PM, Morrin MM, Huberman MS. Gemcitabine Pulmonary Toxicity: CT Features. *J Comput Assist Tomogr*. 2000;24:977-80.
5. Gupta N, Ahmed I, Steinberg H, Patel D, Nissel-Horowitz S, Mehrotra B. Gemcitabine-induced pulmonary toxicity. *Am J Clin Oncol*. 2002;25:96-100.
6. Hiraya D, Kagohashi K, Sakamoto N, Kondo T, Satoh H. Gemcitabine-induced pulmonary toxicity in a patient with pancreatic cancer. *JOP*. 2010;11:186-8.
7. Rosado MF, Kett DH, Schein RMH, Barona FJ, Sridhar KS. Severe pulmonary toxicity in a patient treated with gemcitabine. *Am J Clin Oncol*. 2002;25:31-3.
8. Shaib W, Lansigan F, Cornfeld D, Syrigos K, Wasif M. Gemcitabine-induced pulmonary toxicity during adjuvant therapy in a patient with pancreatic cancer. *JOP*. 2008;9:708-14.

B. San José Ruiz^{a,*}, G. Molas Ferrer^b, P. Castro Rebollo^c y D. Soy Muner^b

^a Servicio de Farmacia, Hospital de Cruces, Barakaldo, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital Clínic, Barcelona, España

^c Área de Vigilancia Intensiva, Hospital Clínic, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: begona.sanjoseruiz@osakidetza.net (B. San José Ruiz).