



Enfermedad pulmonar intersticial secundaria a esquema raltitrexed-oxaliplatino en carcinoma de colon; a propósito de un caso

Interstitial lung disease induced by raltitrexed-oxaliplatin based chemotherapy for colorectal cancer: a case report

Sr. Director:

Raltitrexed es un análogo de folato que difiere del fluorouracilo (5-FU) en ser un inhibidor directo y específico de la timidilato sintasa, metiltransferasa que cataliza la síntesis del timidilato (dTMP) a partir del desoxiuridilato (dUMP). Esta reacción, limitante en la formación de trifosfato de timidina (dTTP), es clave para la correcta síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN). Tiene indicación aprobada en cáncer colorrectal (CCR) avanzado cuando la terapia con 5-FU es inaceptable o inapropiada. Por otra parte, el oxaliplatino es un agente alquilante que forma puentes intra e intercatenarios en el ADN interrumpiendo su síntesis. También tiene indicación en el tratamiento del CCR. La toxicidad pulmonar no es frecuente pero sí posible^{1,2}.

Descripción del caso

Varón de 78 años, carpintero, exfumador desde hace 22 años y con antecedentes de hipertensión, dislipemia y cardiopatía isquémica por infarto agudo de miocardio que precisó de doble by-pass coronario. El paciente es intervenido de neoplasia de colon con resultado anatomopatológico de adenocarcinoma estadio III (pT3pN2M0). Dados los antecedentes patológicos del paciente no es recomendable el empleo de fluoropirimidinas. Por este motivo se inicia tratamiento quimioterápico adyuvante según esquema TOMOX a dosis ajustadas (raltitrexed 2.5 mg/m² y oxaliplatino 100 mg/m² cada 3 semanas). Se planifican un total de 8 ciclos. La tolerancia es correcta. En la visita de control previa al séptimo ciclo, el paciente refiere haber recibido tratamiento antibiótico los días previos por infección respiratoria de vías bajas diagnosticada por su médico de familia. Se encuentra

afebril, con astenia grado II y deterioro leve de la función renal, por lo que se decide aplazar el ciclo. En ese momento, las dosis totales acumuladas de raltitrexed y oxaliplatino son de 26 mg y 1.040 mg respectivamente.

A las 48 horas de esta última visita, el paciente acude a Urgencias por presentar fiebre de 38.5°C y disnea de mínimos esfuerzos. La gasometría arterial muestra parámetros compatibles con insuficiencia respiratoria grave. La radiografía de tórax evidencia infiltrados pulmonares bilaterales y dudosa condensación en lóbulo inferior derecho. El paciente ingresa bajo sospecha de neumonía grave, iniciándose antibioticoterapia empírica de amplio espectro y ventilación mecánica no invasiva. La ecocardiografía descarta tromboembolismo pulmonar. A las 48h, debido a empeoramiento respiratorio, el paciente es trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) precisando intubación endotraqueal. Se orienta como insuficiencia respiratoria grave secundaria a neumonía comunitaria sin germen aislado vs toxicidad pulmonar por citostáticos asociada a síndrome de distrés respiratorio del adulto. Se descartan interacciones con la medicación crónica del paciente. Los resultados de los estudios microbiológicos (sangre y esputo), así como las serologías para microorganismos atípicos fueron todos negativos. La tomografía computarizada de tórax muestra un componente de neumonitis intersticial difusa. Ante estos resultados, y dado el curso clínico del paciente, se decide iniciar tratamiento corticoterápico a dosis altas (prednisona 1mg/kg/día), bajo sospecha de toxicidad pulmonar a citostáticos. La evolución del paciente fue tórpida, siendo éxitus tras 17 días de ingreso en UCI.

Comentarios

El diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial iatrogénica reside en la asociación temporal entre la exposición y el desarrollo de infiltrados pulmonares².

No existe ningún test diagnóstico o biopsia tisular que pueda confirmar dicho diagnóstico. Por ello, es importante realizar un diagnóstico diferencial contemplando las posibles causas de infección pulmonar¹ y así poder excluir otras causas².

Entre los antineoplásicos relacionados con toxicidad pulmonar destaca la bleomicina, con una tasa de mortalidad del 1-3 %^{1,3,4}. Aún así, no pueden descartarse otros agentes antineoplásicos que, ayudados por el estado inmunodeprimido del paciente, propicien el desarrollo de una enfermedad pulmonar. (Tabla 1).

Tanto raltitrexed (neumonía intersticial subaguda) como oxaliplatino (fibrosis pulmonar, daño alveolar difuso) pueden causar toxicidad pulmonar en grado 1 (<10 casos)⁴.

En un ensayo clínico fase II en CCR metastásico que englobaba 32 pacientes en tratamiento con raltitrexed, uno de ellos desarrolló enfermedad pulmonar intersticial grado 4⁵, aunque no detallaba el tiempo de exposición. Se han descrito infiltrados pulmonares bilaterales en un paciente que recibió 8 ciclos de raltitrexed 3 mg/m² adyuvante por un CCR. El paciente presentaba al ingreso disnea, tos y fiebre. Se descartó etiología infecciosa y el diagnóstico de exclusión apuntó a una toxicidad de carácter iatrogénico por el antineoplásico⁶.

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar para oxaliplatino en CCR tratado con 5-FU y oxaliplatino (FOLFOX). En un caso, la exposición a un solo ciclo de 5-FU 2.000mg/m² combinado con 85mg/m² de oxaliplatino provocó enfermedad pulmonar granulomatosa habiéndose descartado también cualquier etiología infecciosa⁷. En otro caso, la neumonitis se alcanzó tras el sexto ciclo del esquema FOLFOX. También los síntomas fueron inespecíficos y el diagnóstico de exclusión apuntó como posible causa al antineoplásico⁸.

En todos los casos, los pacientes reversionaron la situación siendo tratados con corticoterapia verificándose la situación radiológicamente. La base de datos Pneumotox, recoge datos sobre toxicidad pulmonar relacionada con medicación y su grado de frecuencia, que oscila desde 0 a 5, siendo 5 toxicidad muy probable⁴ (>200 casos).

Conclusión

Ante la presencia de sintomatología inespecífica respiratoria en un paciente tratado con quimioterapia debería tenerse en consideración, y habiéndose descartado otras posibles causas, la toxicidad iatrogénica siempre

que en el tratamiento se haya incluido alguno de los fármacos anteriormente descritos.

Bibliografía

1. Schwaiblmair M et al. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J.* 2012;6:63-74
2. Camus et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration.* 2004 Jul-Aug;71(4):301-26
3. Froudarakis M et al. Revisiting bleomycin from pathophysiology to safe clinical use.. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013 Jul;87(1):90-100
4. The Drug-Induced Respiratory Disease Website. Disponible en <http://www.pneumotox.com/>. Acceso abril 2014
5. Decoster L, Neyns B, Akouaouach H, Fontaine C, Schallier D, De Grève JL. Efficacy of infusional biomodulated 5-fluorouracil in metastatic colorectal cancer after raltitrexed failure. *Anticancer Res.* 2004 May-Jun;24(3b):2037-40.
6. Schallier D et al Raltitrexed-related pulmonary toxicity. *Acta Oncol.* 2000;39(4):537-8
7. Wildner Det al. Granulomatous lung disease requiring mechanical ventilation induced by a single application of oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal cancer: a case report. *Case Rep Oncol Med.* 2013;2013:68394
8. Garrido M et al. Cryptogenic organizing pneumonitis during oxaliplatin chemotherapy for colorectal cancer: case report. *Chest.* 2007 Dec;132(6):1997-9

Montserrat Carreres-Prieto¹, David López-Sisamón² y Laura Layos-Romero³

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

²Unidad Farmacia Oncológica. Institut Català Oncologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona.

³Servicio de Oncología Médica. Institut Català Oncologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: montsecarrere@gmail.com (Montserrat Carreres Prieto).

Recibido el 22 de septiembre de 2014; aceptado el 20 de enero de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2015.39.2.8109

Tabla 1. Principales fármacos antineoplásicos relacionados con toxicidad pulmonar^{2,4}

| | | | |
|----------------|----------------|------------------|-------------|
| Anagrelida | Docetaxel | Lomustina | Ritodrina |
| Azatioprina | Etopósido | Melfalán | Tretinoína |
| Bicalutamida | Fludarabina | 6-Mercaptopurina | Topotecán |
| Bleomicina | 5-FU | Metotrexato | Vinblastina |
| Busulfán | Fotemustina | Mitomicina C | Vincristina |
| Carmustina | Gemcitabina | Mitoxantrona | Vindesina |
| Ciclofosfamida | Hidroxiurea | Oxaliplatino | Vinorelbina |
| Citarabina | Ifosfamida | Paclitaxel | |
| Clorambucilo | Irinotecán | Procarbazina | |
| Cladribina | L-asparaginasa | Raltitrexed | |