

# Toxicidad pulmonar grave relacionada con la administración de gemcitabina

## *Fatal gemcitabine administration related pulmonary toxicity*

*Sr. Director:*

La Gemcitabina es un análogo de pirimidina utilizado como agente antineoplásico para el tratamiento de tumores sólidos: mama, páncreas, vejiga y cáncer de pulmón de células no microcíticas (CPNM), sólo o en combinación con otros agentes citostáticos. Al tener un buen perfil de seguridad, salvo la mielotoxicidad dosis limitante, se considera que su uso es seguro tanto en ancianos como en pacientes menos aptos para quimioterapia<sup>1</sup>.

La toxicidad pulmonar causada por gemcitabina es rara. Ha sido descrita en varios casos<sup>2</sup> y está definida en su ficha técnica. Un 23% de los pacientes tratados con gemcitabina desarrollan disnea durante el tratamiento, y sólo un 8% desarrolla disnea severa acompañada de cambios radiológicos<sup>3</sup>. Normalmente, se trata de una reacción reversible una vez suspendido su tratamiento, y suele responder con corticoterapia<sup>4</sup>. Sin embargo, existen casos que han terminado en fallecimiento<sup>5</sup>.

Describimos el caso de un paciente con cáncer de vejiga que tras el tratamiento adyuvante con cisplatino-gemcitabina desarrolló una toxicidad pulmonar grave que causó su fallecimiento.

### Descripción del caso

Hombre de 74 años con antecedentes de hipercolesterolemia en tratamiento farmacológico. Ex fumador de 60 cigarrillos/día. Diagnosticado en Enero de 2009 de un carcinoma urotelial de vejiga de alto grado pT3b pN1 M0, tratado mediante cistectomía radical, ureteroileostomía

cutánea bilateral y linfadenectomía bilateral. Entre Julio y Octubre de 2009 recibió 4 ciclos de quimioterapia adyuvante, esquema cisplatino EFG 70 mg/m<sup>2</sup> IV (dosis total 106,8 mg) día 1 + gemcitabina EFG 1000 mg/m<sup>2</sup> IV (dosis total 1557,5 mg) días 1 y 8 cada 21 días. En el último ciclo recibió carboplatino EFG 375 mg IV en lugar del cisplatino, como consecuencia de un tromboembolismo pulmonar visualizado en un TAC de reevaluación sin hallazgos de patrón pulmonar intersticial ni fibrótico. Además, se observó una recidiva retroperitoneal por lo que se descartó radioterapia concomitante.

A mediados de Diciembre de 2009 ingresó en la Unidad de Cuidados Paliativos a consecuencia de un aumento del dolor lumbar no controlado con AINES ni con paracetamol, todo ello acompañado de fiebre, leve aumento de la tos con expectoración blanquecina y disnea (saturación O<sub>2</sub>: 92%). Se realizó una RMN lumbar con el fin de descartar compresión medular y se observó aplastamientos vertebrales secundarios a osteoporosis, iniciándose tratamiento sintomático del dolor. Además, se objetivó neumonía por lo que se instauró tratamiento con corticoides en pauta descendente y antibióticos de amplio espectro durante 10 días. Fue dado de alta tras mejoría clínica y analítica.

Un mes después reingresó por un empeoramiento del estado general, con aumento de la disnea hasta hacerse de mínimos esfuerzos y reposo (saturación O<sub>2</sub>: 75%). Se realizó un TAC de tórax urgente, donde se observó un patrón pulmonar de aspecto reticular que sugería cambios fibróticos de nueva aparición secundario a medicación, no pareciendo linfagitis carcinomatosa dada su evolución. Además, se realizó un Ecocardiograma donde no se objetivó hipertensión pulmonar. Inició tratamiento con metilprednisolona 80 mg/8 horas IV durante 3 días siguiendo una pauta descendente durante el ingreso, oxigenoterapia continua con broncodilatadores y antibióticos de amplio espectro durante 10 días. Fue dado de alta con O<sub>2</sub> a domicilio (saturación O<sub>2</sub>: 90%), broncodilatadores inhalados y prednisona 40 mg/12 horas oral.

Dos meses después reingresó por un nuevo empeoramiento de la disnea (saturación O<sub>2</sub>: 82%), con tos, ex-

pectoración amarillenta sin fiebre y con una marcada ashenia acompañado de episodios de inatención. Se inició tratamiento con oxigenoterapia, broncodilatadores y metilprednisolona 40 mg/12 horas IV. Al no mejorar la insuficiencia respiratoria y empeorar su estado general, se interrumpió la corticoterapia y se inició sedación con morfina y midazolam EFG. El paciente falleció a los dos días de ingresar.

## Discusión

En los últimos años se han publicado diversos casos de toxicidad pulmonar relacionada con la administración de gemcitabina sola<sup>2,5,6</sup> o en combinación con otros agentes antineoplásicos<sup>2,7</sup>. Su frecuencia ha sido estimada en un 4% en análisis retrospectivos<sup>8</sup>, aunque en ensayos clínicos se ha observado una frecuencia mayor del 10% cuando se combina con taxanos y de más del 20% cuando se asocia con bleomicina<sup>2</sup>. Recientemente, se ha observado que la radioterapia concomitante con gemcitabina para el tratamiento del CPNM localmente avanzado se asocia a una mayor toxicidad pulmonar<sup>9</sup>. Además, se ha visto que el riesgo de una reacción pulmonar adversa parece ser mayor en pacientes con CPNM y metástasis pulmonares que con otros tipos de tumores.

Los tipos de toxicidad pulmonar causados por gemcitabina incluyen desde neumonitis intersticial/fibrosis, daño alveolar difuso, síndrome de distrés respiratorio del adulto, edema pulmonar no cardiogénico, hemorragia alveolar, derrame pleural y neumonía eosinofílica aguda<sup>2</sup>. Se sabe que la gemcitabina produce en un 20% de los casos edema periférico<sup>1</sup>, el cual está relacionado con un aumento de la permeabilidad vascular, mecanismo que puede contribuir a la toxicidad pulmonar de ésta<sup>8</sup>.

En una revisión de daño pulmonar asociado a gemcitabina, se observó que síntomas como disnea, fiebre, y tos asociada con cambios radiológicos de nueva aparición: opacidad de aspecto vidrioso bilateral, opacidad reticular y finas líneas septales (0-5%)<sup>3</sup>, eran la presentación más común ocurriendo a los 48 días tras el inicio de la quimioterapia y principalmente en pacientes mayores de 65 años<sup>2</sup>. Clínicamente, estos pacientes mejoran una vez se ha instaurado un tratamiento empírico con corticoides<sup>4</sup>.

Ante la sospecha de toxicidad pulmonar y sabiendo que la mielotoxicidad es una reacción adversa típica de gemcitabina, es importante descartar cualquier causa infecciosa.

En nuestro caso, el paciente desarrolló una fibrosis pulmonar al mes y medio de finalizar su tratamiento con gemcitabina, sin haberse observado previamente cambios fibróticos pulmonares en su TAC de reevaluación. Mejoró los síntomas al comienzo de la terapia con corticoides, aunque finalmente el paciente falleció.

Siguiendo el algoritmo de Naranjo, se considera este caso de «probable» toxicidad pulmonar secundaria a

gemcitabina, existiendo una asociación temporal entre el inicio de la terapia y la aparición de los síntomas. Por tanto, en pacientes con insuficiencia respiratoria progresiva con infiltrados intersticiales de nueva aparición, habiendo descartado causa infecciosa y/o neoplásica y habiendo sido tratados previamente con gemcitabina, debemos valorar la posibilidad de una toxicidad pulmonar en relación con ésta. Es importante reconocerlo ya que la mayoría de los pacientes pueden responder a corticoterapia a altas dosis. Sólo en un reducido número de casos, como es éste, la evolución puede ser fatal con escasa respuesta al tratamiento esteroideo.

Esta reacción fue comunicada al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma a través del sistema de notificación de tarjeta amarilla.

## Bibliografía

1. Aapro MS, Martin C, Hatty S. Gemcitabine – a safety review. *Anti-cancer Drugs*. 1998;9:191-201.
2. Belknap SM, Kuzel TM, Yarnold PR, Slimack N, Lyons EA, Raisch DW, Bennett CL. Clinical features and correlates of gemcitabine-associated lung injury: Findings from the RADAR project. *Cancer*. 2006;106:2051-7.
3. Boisselle PM, Morrin MM, Huberman MS. Gemcitabine Pulmonary Toxicity: CT Features. *J Comput Assist Tomogr*. 2000; 24(6):977-80.
4. Vander Els NJ, Miller V. Successful treatment of gemcitabine toxicity with a brief course of oral corticosteroid therapy. *Chest*. 1998;114:1779-81.
5. Pavlakis N, Bell DR, Millward MJ, Levi JA. Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine. *Cancer*. 1997;80:286-91.
6. Ferreira Galvão FH, Medina Pestana JO, Capelozzi V.L. Fatal gemcitabine-induced pulmonary toxicity in metastatic gallbladder adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;65:607-10.
7. Binder D, Hübner R-H, Temmesfeld-Wollbrück B, Schlattmann P. Pulmonary toxicity among cancer patients treated with a combination of docetaxel and gemcitabine: a meta-analysis of clinical trials. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;5:
8. Joerger M, Gunz A, Speich R, Pestalozzi B.C. Gemcitabine-related pulmonary toxicity. *Swiss Med Wkly*. 2002;132:17-20.
9. Arrieta O, Gallardo-Rincón D, Villarreal-Garza C, Michel RM, Astorga-Ramos AM, Martínez-Barrera L, de la Garza J. High frequency of radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent radiotherapy and gemcitabine after induction with gemcitabine and carboplatin. *J Thorac Oncol*. 2009;4:845-52.

M. Gutiérrez García<sup>1\*</sup>, G. Flox Benítez<sup>2</sup>, M. Garrido Arévalo<sup>3</sup>, V. García Fernández<sup>4</sup>, A. López Martín<sup>5</sup>, S. Plaza Canteli<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, España. <sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, España. <sup>3</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, España. <sup>4</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, España. <sup>5</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, España. <sup>6</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, España.

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: gugarma@gmail.com (M. Gutiérrez García).

Recibido el 6 de julio de 2011; aceptado el 28 de febrero de 2012.  
DOI: 10.7399/FH.2012.36.6.39