



Neumonitis por inhibidores del punto de control inmunitario

Diego Mauricio González Ramírez

Oncólogo clínico IDC las Américas Grupo AUNA, Medellín-Antioquia.

Coordinador de Área de Oncología.

Profesor adscrito al servicio de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

Marcela Bermúdez Castrillón

Oncóloga clínica, Hospital San Vicente Fundación,

Medellín – Antioquia

Qué debes repasar antes de leer este capítulo:

- Semiología pulmonar
- Mecanismo de acción de inmunoterapia en cáncer
- Reconocimiento de patrones de compromiso pulmonar en tomografía

¿Cuáles son los objetivos de aprendizaje?

- Identificar al paciente en riesgo de neumonitis inmunomediada grave
- Reconocer la neumonitis por inmunoterapia como diagnóstico diferencial importante de compromiso pulmonar nuevo en el paciente con cáncer
- Conocer las diferentes presentaciones radiológicas en que se puede manifestar la neumonitis por inmunoterapia
- Aprender las bases del manejo de este evento según las principales guías.

1. Introducción:

La oncología contemporánea ha atravesado una transformación radical en la última década, marcada por la transición desde los citotóxicos sistémicos no selectivos hacia terapias dirigidas y, más recientemente, hacia la inmunoterapia. Los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI, por sus siglas en inglés) representan la vanguardia de este cambio, ofreciendo respuestas duraderas y mejoras significativas en la supervivencia global en neoplasias históricamente letales. Hoy en día hay aprobación de este tipo de fármacos para más de 17 tipos de cáncer por la FDA [1]

El mecanismo de acción de estos fármacos se basa en la restauración de la competencia inmunológica del huésped. Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y su ligando (PD-L1) bloquean las señales co-inhibitorias que los tumores emplean para evadir la vigilancia inmunológica. Al "liberar los frenos" del sistema inmune, se potencia la actividad de los linfocitos T efectores contra las células neoplásicas. Sin embargo, esta activación inespecífica del sistema inmunológico conlleva un costo: la pérdida de la autotolerancia periférica y la aparición de eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario

(irAEs). Este tipo de toxicidades pueden ocurrir tan frecuentemente como entre el 70 al 80% de los pacientes, llevando a discontinuación de la terapia y hospitalizaciones frecuentes. [3][4]

Entre el espectro de toxicidades inmunomediadas, la neumonitis por inhibidores del punto de control (CIP, Checkpoint Inhibitor Pneumonitis) se erige como una entidad de particular preocupación para el médico internista, ya que se asocia con una morbilidad respiratoria significativa, interrupción del tratamiento oncológico y, crucialmente, una tasa de letalidad desproporcionadamente alta en comparación con otros irAEs. [1][2]

2. Epidemiología: Incidencia y Carga Real

Aunque los estudios clínicos han reportado una incidencia de CIP menor del 5%, los estudios de mundo real han mostrado que la incidencia puede variar del 5 al 19% en cohortes de cáncer de pulmón. [3,22]

En un estudio de cohorte multiinstitucional que incluyó a más de 13,000 pacientes, se determinó que el riesgo atribuible de neumonitis específicamente a los inhibidores de PD-1/PD-L1 es del 2.49% (IC 95%: 1.50% - 3.47%) durante el primer año de tratamiento, ajustado por las tasas basales de neumonitis por quimioterapia o radioterapia [3].

El impacto en la supervivencia es profundo. Los pacientes que desarrollan CIP presentan un riesgo de mortalidad significativamente mayor en comparación con los controles que reciben inmunoterapia sin desarrollar esta complicación:

Hazard Ratio (HR) de Mortalidad: 2.34 (IC 95%: 1.47 – 3.71) [3].

Riesgo Relativo (RR) de Ingreso en UCI: 3.59 (IC 95%: 2.31 – 5.57) [3].

3. Factores de Riesgo:

3.1. Factores Demográficos y Sociales

La susceptibilidad a la CIP está influenciada por características basales del paciente que sugieren un estado proinflamatorio

torio subyacente o una menor reserva fisiológica.

- **Edad Avanzada:** Se ha identificado como un factor de riesgo independiente, probablemente debido a la inmunosenescencia.
 - **Odds Ratio (OR):** 1.07 (IC 95%: 1.03 – 1.11; $P < 0.001$) por incremento de edad [34].
- **Sexo Masculino:** Los hombres presentan una mayor predisposición a desarrollar CIP en comparación con las mujeres.
 - **OR: 1.41** (IC 95%: 1.06 – 1.89; $P = 0.020$) [34]
- **Tabaquismo:** El historial de tabaquismo (actual o pasado) es un predictor robusto.
 - **OR: 1.92** (IC 95%: 1.27 – 2.91; $P = 0.002$) [34].
- **Raza:** Los pacientes asiáticos con cáncer de pulmón de células no pequeñas tiene mayor riesgo de desarrollar neumonitis. Riesgo incremental del hasta de un 50% en distintos estudios. [5][35][36].

3.2. Comorbilidades Pulmonares Preexistentes

La presencia de patología pulmonar previa es el determinante de riesgo más potente.

- **Anomalías Intersticiales Pulmonares (ILA):** La presencia de ILA subclínicas confiere el mayor riesgo documentado.
 - **OR: 8.30** (IC 95%: 4.70 – 14.66; $P < 0.00001$) [34]
- **Fibrosis Pulmonar y Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI):** La fibrosis establecida o antecedentes de EPI aumentan drásticamente la probabilidad de toxicidad.
 - **Fibrosis Pulmonar OR: 6.03** (IC 95%: 3.25 – 11.20; $P < 0.00001$) [34].
 - **EPI General OR: 5.68** (IC 95%: 3.67 – 8.78) [34].
- **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC):**
 - **OR: 3.41** (IC 95%: 1.45 – 7.99; $P = 0.005$) [34]

3.3. Factores Relacionados con el Tratamiento

La elección del fármaco y las terapias combinadas modifican sustancialmente el perfil de seguridad.

- **Anti-PD-1 vs. Anti-PD-L1:** Existe una diferencia de clase significativa. Los inhibidores de PD-1 (ej. nivolumab,

pembrolizumab) tienen mayor riesgo que los inhibidores de PD-L1 (ej. atezolizumab, durvalumab).

- **OR: 3.10** (IC 95%: 1.64 – 5.87; $P = 0.0005$) a favor de mayor riesgo con anti-PD-1 [34]
- **Fármaco Específico:** En comparaciones directas, el uso de Pembrolizumab se ha asociado con mayor riesgo frente a Nivolumab.
 - **OR: 2.89** (IC 95%: 1.56 – 5.35; $P = 0.0007$) [34].
- **Terapia Combinada:** La combinación de inmunoterapia (anti-CTLA-4 + anti-PD-1/L1) multiplica el riesgo frente a la monoterapia.
 - **Riesgo Relativo (RR): 2.92** (IC 95%: 1.60 – 5.33) [34].
 - La incidencia puede alcanzar el 10% en combinaciones frente al 3% en monoterapia [34].
- **Radioterapia Torácica Previa:** El antecedente de radiación torácica sensibiliza el parénquima pulmonar.
 - **OR: 2.12** (IC 95%: 1.47 – 3.06; $P < 0.00001$) [34].
 - Algunos estudios sugieren un OR aún mayor para cualquier historial de radioterapia (OR 3.46) [24,34].

3.4. Factores Tumorales

- **Histología:** En cáncer de pulmón, el carcinoma de células escamosas se asocia con mayor riesgo que el adenocarcinoma.
 - **OR: 1.59** (IC 95%: 1.22 – 2.08; $P = 0.0007$) [34]
- **Estadio y Carga Tumoral:**
 - **Estadio III vs. IV:** Los pacientes en estadio III (localmente avanzado) tienen mayor riesgo, probablemente por el uso concomitante de radioterapia curativa a altas dosis. **OR: 2.43** (IC 95%: 1.30 – 4.56) [34]
 - **Carga Metastásica:** Tener más de 2 sitios metastásicos incrementa el riesgo (OR: 2.77) [34]
- **Expresión de PD-L1:** Una expresión tumoral elevada (mayor del 50%) se correlaciona con mayor toxicidad.
 - **OR: 3.59** (IC 95%: 1.23 – 10.50; $P = 0.02$) [34]

Tabla 1. Resumen de factores de riesgo

Factor de Riesgo	Categoría	Estimador (OR/HR/RR)	IC 95%
Anomalías Intersticiales (ILA)	Pulmonar	OR 8.30	4.70 – 14.66
Fibrosis Pulmonar	Pulmonar	OR 6.03	3.25 – 11.20
Anti-PD-1 (vs Anti-PD-L1)	Tratamiento	OR 3.10	1.64 – 5.87
Terapia Combinada	Tratamiento	RR 2.92	1.60 – 5.33
Radioterapia Torácica Previa	Tratamiento	OR 2.12	1.47 – 3.06
Tabaquismo	Demográfico	OR 1.92	1.27 – 2.91
Carcinoma Escamoso	Tumoral	OR 1.59	1.22 – 2.08
Eosinofilia Basal	Biomarcador	OR 3.03	1.88 – 4.87

Referencia: [24, 34]

4. Fisiopatología de la Neumonitis por Inhibidores del Punto de Control Inmunitario (ICIs)

La neumonitis asociada a inhibidores del punto de control inmunitario (CIP) es una toxicidad pulmonar inmunomediada de etiología compleja. Su desarrollo se fundamenta en la interrupción de los mecanismos de autotolerancia que normalmente protegen el parénquima pulmonar del daño inflamatorio [28,29].

El bloqueo terapéutico de los "checkpoints" reactiva la respuesta antitumoral, pero de forma colateral desencadena la CIP a través de cuatro mecanismos principales: A. Activación T aberrante y células Th17.1 promoviendo un estado hiperinflamatorio [28,29]. B. Autoinmunidad inducida y mimetismo molecular. C. Liberación de citocinas proinflamatorias. Se han detectado niveles elevados de IL-6, IL-17 y TNF-alfa en el tejido pulmonar afectado [28,29]. La IL-17 es crítica para el

reclutamiento de neutrófilos, lo cual se asocia directamente con los grados más severos de la enfermedad (Grados 3-5) [28,22]. El daño tisular directo y reclutamiento de monocitos proinflamatorios hacia el espacio alveolar, los cuales liberan especies reactivas de oxígeno y metaloproteinasas lo que degradan la membrana alvéolo-capilar, facilitando el desarrollo de daño alveolar difuso [28,29].

5. Manifestaciones Clínicas

La presentación clínica de la CIP es heterogénea y a menudo inespecífica, lo que representa un desafío diagnóstico mayor. Los síntomas suelen imitar procesos infecciosos o progresión tumoral. Un subgrupo relevante de pacientes (~7% - 10%) permanece asintomático en el momento del diagnóstico (Grado 1), siendo la neumonitis un hallazgo incidental en tomografías computarizadas (TC) de reevaluación oncológica [5].

En la exploración física existe a menudo una disociación clíni-

co-radiológica. Es frecuente que la magnitud de los hallazgos auscultatorios sea sutil en comparación con la extensión de las opacidades observadas en la tomografía computarizada (TC). Aunque el murmullo vesicular suele estar conservado en fases iniciales, se pueden auscultar crépitos en el 30% - 40% de los pacientes sintomáticos [6]. Suelen ser inspiratorios, secos y basales, correlacionándose con áreas de vidrio deslustrado o fibrosis incipiente. [5].

5.1 Sintomatología Predominante

Basado en las series clínicas más grandes (Naidoo et al., Suresh et al.), la frecuencia de presentación de síntomas es la siguiente:

- **Disnea:** Es el síntoma cardinal, presente en el 53% - 80% de los pacientes al diagnóstico [5,6].
- **Tos:** Generalmente seca y no productiva, reportada en aproximadamente el 35% - 45% de los casos [5].
- **Fiebre:** Menos común, afectando al 12% de los pacientes, lo que a menudo confunde el cuadro con neumonía bacteriana o viral.
- **Dolor Torácico:** Presente en un 7% - 10% de los casos.

La desaturación de oxígeno es un signo de alarma crítico. Al momento de la presentación, aproximadamente el 31% de los pacientes presentan hipoxia objetivable, lo cual es un predictor de severidad y necesidad de hospitalización inmediata [6]. Suele encontrarse normal en reposo en grados leves/moderados.[8].

5.2. Cronología de Aparición

El tiempo de inicio de la neumonitis es variable, pero los datos sugieren patrones temporales definidos:

- **Mediana de Inicio:** Se sitúa típicamente en 2.5 a 2.8 meses (aprox. 8-12 semanas) tras el inicio del tratamiento [5,7].
- **Rango:** El rango es extremadamente amplio, reportándose casos desde los 9 días hasta 19.2 meses o más tras el inicio.
- **Inicio Tardío:** Es crucial notar que la neumonitis puede manifestarse semanas o incluso meses después de la suspensión del tratamiento (fase washout), requiriendo vigilancia continua y alto índice de sospecha.
- **Combinación:** En terapias combinadas, el inicio tiende a ser más precoz que en monoterapia.

5.3 Formas Clínicas de Presentación

La CIP se manifiesta a través de tres fenotipos clínicos principales que dictan la urgencia y el manejo.

- **Forma Asintomática o Incidental (Grado 1)** Representa una proporción significativa de los casos, estimada entre el 25% y el 30% de todos los diagnósticos de neumonitis [9].
 - **Detección:** Se identifica exclusivamente en TC de reevaluación oncológica rutinaria.
 - **Características:** El paciente niega disnea o tos nueva. Funcionalmente, la espirometría y la DLCO (Capacidad de Difusión de Monóxido de Carbono) suelen estar preservadas o con descensos marginales (<10% del basal).

Importancia Clínica: aunque benigna inicialmente, requiere vigilancia estrecha, ya que un 20% - 25% de estos casos pueden progresar a formas sintomáticas si no se monitorean adecuadamente [5]. No requiere suspensión inmediata del fármaco según guías recientes, pero sí retraso de dosis y reevaluación en 2-3 semanas.

- **Neumonitis Subaguda (Fenotipo "COP-like")** Es la forma de presentación más clásica, abarcando el 50% - 60% de los casos sintomáticos.
 - **Cronología:** Inicio insidioso a lo largo de 2 a 4 semanas.
 - **Clínica:** Tos seca persistente que empeora progresivamente y disnea de esfuerzo que evoluciona a disnea de reposo. Puede haber febrícula vespertina.
 - **Correlación Radiológica:** Se asocia fuertemente al patrón de Neumonía Organizativa (OP), con consolidaciones peribronquiales migratorias.
 - **Respuesta:** Suele tener una excelente respuesta a corticosteroides orales (Prednisona 1 mg/kg), con resolución de síntomas en días y radiológica en semanas [10].
- **Insuficiencia Respiratoria Aguda (Fenotipo "ARDS-like")** Es la forma más temida y letal, aunque menos frecuente (<10% de los casos), pero responsable de la mayoría de las muertes por toxicidad pulmonar [11].
 - **Cronología:** Inicio abrupto (< 7 días), a veces fulminante tras la primera o segunda dosis.
 - **Clínica:** Disnea severa, taquipnea marcada, hipoxemia refractaria ($Pa/Fi < 300$) y fiebre alta.

- Fisiopatología: Histológicamente corresponde a Daño Alveolar Difuso (DAD). Se produce una tormenta de citoquinas localizada en el pulmón.
- Manejo: Requiere ingreso inmediato en UCI, soporte ventilatorio (a menudo intubación orotraqueal) y dosis altas de metilprednisolona (1-2 mg/kg o bolos de 1g/día) e inicio temprano de inmunosupresores de segunda línea (Infliximab/Tocilizumab) si no hay respuesta en 48h.

6. Abordaje y diagnóstico Diferencial Temprano

El diagnóstico de CIP es, por definición, un diagnóstico de exclusión. Dado que los pacientes oncológicos están inmunocomprometidos y tienen un estado de hipercoagulabilidad, el descarte de otras entidades es prioritario antes de iniciar inmunosupresión agresiva.

6.1 Etiología Infecciosa (La gran simuladora)

Es el principal diagnóstico diferencial. Hasta un 23% de los pacientes sospechosos de CIP tienen finalmente una infección [12].

- Neumonía Bacteriana: Generalmente presenta consolidación lobar única, leucocitosis con desviación izquierda y procalcitonina elevada (la cual suele ser normal en CIP).
- Neumonía Viral (Influenza/COVID-19): Indistinguible radiológicamente de la CIP (ambas presentan vidrio deslustrado bilateral). La PCR viral es obligatoria en el algoritmo diagnóstico actual.
- Pneumocystis jirovecii (PJP): Crítico. Pacientes que han recibido quimioterapia previa o dosis altas de esteroides están en riesgo. La imagen de "vidrio deslustrado" y quistes es muy similar a la CIP. La medición de Beta-D-Glucano y LDH (elevada) ayuda al diagnóstico diferencial [13].
- Progresión Tumoral y Linfangitis Carcinomatosa
 - Linfangitis: Se presenta como engrosamiento septal nodular (patrón "arrosariado"). A diferencia de la CIP, suele ser asimétrica y a menudo se asocia a derrame pleural maligno.
 - Pseudoprogresión: Aunque rara en pulmón (<2-5%), consiste en un aumento inicial del tamaño tumoral

o aparición de nuevas lesiones por infiltración de células T, seguido de respuesta. Clínicamente el paciente suele estar estable, a diferencia del deterioro observado en la CIP [8].

- Causas Cardiovasculares
 - Edema Pulmonar / Insuficiencia Cardíaca: Los ICI pueden causar miocarditis (rara, <1%) que precipite fallo cardíaco. La presencia de cardiomegalia, derrame pleural bilateral, líneas B de Kerley prominentes y elevación de NT-proBNP orientan hacia causa cardiogénica y no neumonitis [9].
 - Embolismo Pulmonar (TEP): El cáncer es un estado protrombótico. La disnea súbita con radiografía de tórax "limpia" debe hacer sospechar TEP. La angio-TC es necesaria para el descarte.

7. Patrones Radiológicos

La heterogeneidad radiológica es la norma. Sin embargo, los estudios de cohortes retrospectivos han permitido categorizar la presentación en cinco patrones mayores. Es crucial notar que hasta en un 12% de los casos pueden coexistir patrones mixtos [5].

7.1 Patrón de Neumonía Organizativa (OP / COP-like)

Este es el fenotipo predominante en la literatura occidental y se asocia generalmente con un curso clínico subagudo y buena respuesta a esteroides.

- **Frecuencia:** Representa el 60% - 65% de todos los casos de CIP [5,15].
- **Morfología:**
 - **Consolidaciones:** Áreas parcheadas de aumento de densidad que borran los vasos y bronquios, a menudo con broncograma aéreo visible.
 - **Vidrio Deslustrado (GGO):** Opacidades peribroncovasculares o perilobulillares que rodean las consolidaciones.
- **Signo del Halo Inverso (Atoll Sign):** Presente en aproximadamente el **15% - 20%** de estos casos. Consiste en un área central de vidrio deslustrado rodeada por un anillo denso de consolidación en forma de media luna o anillo completo. Es altamente sugestivo de OP [16].
- **Distribución:** Periférica (subpleural) y peribroncovascular. Una característica distintiva es la naturaleza migratoria

de los infiltrados en TCs seriadas si no se trata.

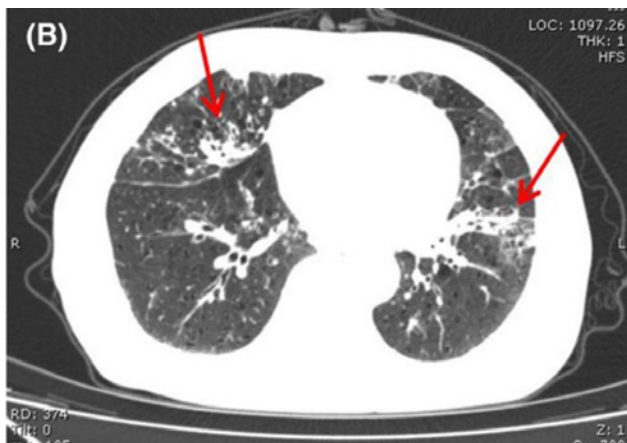


Figura 1: consolidaciones multifocales subpleurales en lóbulos medio e inferior (flechas) [37]

7.2 Patrón de Neumonía Intersticial No Específica (NSIP-like)

Es el segundo patrón en frecuencia y suele ser un diagnóstico diferencial difícil con la toxicidad pulmonar por quimioterapia convencional.

- **Frecuencia:** Estimada en un 15% - 19% [14].
- **Morfología:**
 - Predominio de opacidades en **vidrio deslustrado** extensas y homogéneas.
 - **Reticulación fina:** Engrosamiento de septos interlobulillares superpuesto al vidrio deslustrado.
 - **Bronquiectasias de tracción:** Signo de fibrosis incipiente, indicando pérdida de volumen pulmonar.
- **Distribución:** Bilateral y simétrica, con predilección clara por los **lóbulos inferiores**. A diferencia de la NSIP idiopática, el respeto subpleural inmediato es menos constante en la CIP [14].



Figura 2: Imagen basal (A) Imagen 3 meses después de ICI (B) mostrando opacidades basales reticulares y en vidrio esmerilado [37].

7.3 Patrón de Neumonitis por Hipersensibilidad (HP-like)

Este patrón mimetiza la respuesta pulmonar a alérgenos inhalados y es más común con inhibidores de PD-1 que con anti-CTLA-4.

- **Frecuencia:** 10% - 15% de los casos [15].
- **Morfología:**
 - **Nódulos Centrolobulillares:** Micronódulos (<5mm) mal definidos ("fluffy"), profusos y difusos.
 - **Vidrio Deslustrado:** A menudo tenue.

- **Atenuación en Mosaico:** Áreas de atrapamiento aéreo visibles en la TC en espiración, causadas por bronquiolitis constrictiva asociada.
- **Distribución:** Puede ser difusa o mostrar predominio en campos superiores y medios.



Figura 3: Opacidades sutiles en vidrio esmerilado en lobulos superiores, mosaico de atenuación [21]

7.4 Patrón de Daño Alveolar Difuso (DAD / AIP-like)

Es la manifestación radiológica de la insuficiencia respiratoria aguda y el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Se asocia con el peor pronóstico.

- **Frecuencia:** 5% - 10%, pero responsable de >50% de la mortalidad [6].
- **Morfología:**
 - **Fase Exudativa:** Opacidades en vidrio deslustrado extensas, bilaterales y confluentes.
 - **Crazy-Paving (Pavimentación loca):** Reticulación superpuesta a vidrio deslustrado geográfico.
 - **Consolidación Dependiente:** Opacidades densas en las zonas posteriores (por gravedad) con colapso alveolar.
- **Evolución:** Rápida progresión (en 24-48h) hacia "pulmón blanco" si no se interviene.
- **Correlación Histopatológica:** Membranas hialinas y edema intraalveolar masivo.

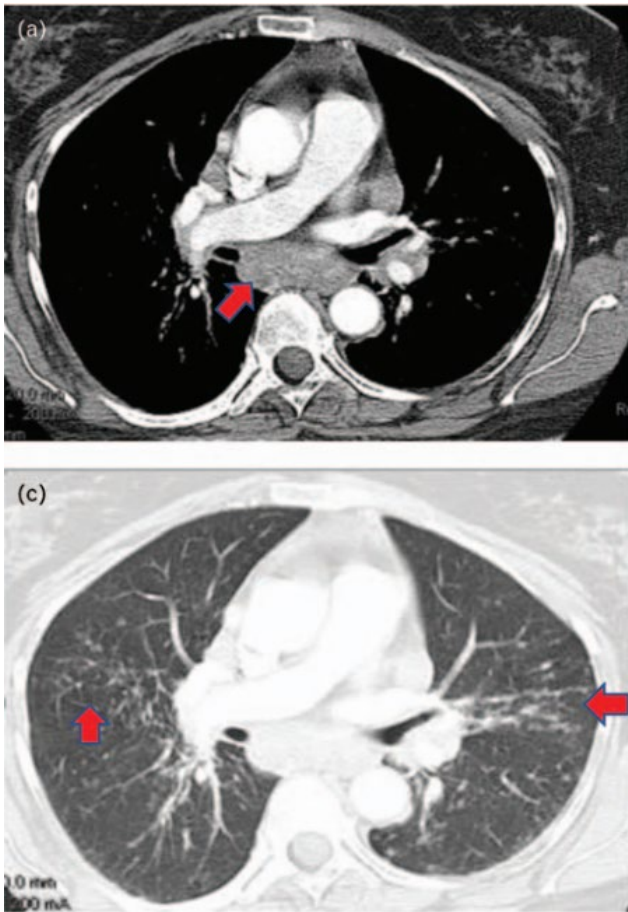


Figura 4: Extensas consolidaciones y vidrio esmerilado con broncograma aéreo bilateralmente [21]

7.5. Reacción Sarcoide-like (Granulomatosa)

Es una manifestación única de la inmunomodulación, a menudo confundida con progresión metastásica ganglionar.

- **Frecuencia:** 5% - 7% [17].
- **Morfología:**
 - **Adenopatías:** Agrandamiento de ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos simétricos, generalmente no necróticos.
 - **Nódulos Perilinfáticos:** Pequeños nódulos a lo largo de las cisuras y haces broncovasculares
- **Diferenciación:** A diferencia de la metástasis, las adenopatías suelen ser simétricas y pueden calcificarse con el tiempo. El Galaxy Sign (conglomerado de nódulos) puede estar presente.



consolidación con márgenes rectos y geométricos que respetan estrictamente el portal de radiación previo.

Valor Pronóstico de los Patrones Radiológicos

Estudios recientes (Tunariu et al., 2020) han intentado correlacionar el patrón de la TC basal con la supervivencia y la respuesta a esteroides:

Figura 5: Adenopatía hiliar y micronódulos de distribución perilinfática (flechas) [21]

7.6. Fenómenos Radiológicos Especiales

- **6.1. Neumonitis por Recuerdo de Radiación (Radiation Recall Pneumonitis - RRP)** Fenómeno inflamatorio agudo confinado estrictamente a un campo de radioterapia previo, desencadenado por la administración posterior de ICI.
 - **Incidencia:** 8% - 10% en pacientes con RT previa [18].
 - **Estimador de Tiempo:** Puede ocurrir meses o años después de la RT, pero la media es de ~9 semanas tras iniciar el ICI.
 - **Imagen:** Opacidades en vidrio deslustrado o

Tabla 2. Pronóstico según el patrón radiológico

Patrón Radiológico	Respuesta a Esteroides	Pronóstico (Mortalidad Estimada)
COP / OP	Excelente (>85% resolución)	Bajo riesgo (<5% mortalidad)
NSIP	Buena	Riesgo intermedio
HP	Moderada/Buena	Riesgo intermedio
DAD / AIP	Pobre (<30% resolución completa)	Alto riesgo (50% - 60% mortalidad)

Referencia: [20]

Perla Clínica: La presencia de **bronquiectasias de tracción** al diagnóstico es un predictor independiente de mala respuesta a esteroides y mayor riesgo de neumonitis crónica o fibrosis residual [10].

8. Clasificación de Severidad (CTCAE)

El manejo clínico se dicta estrictamente por el grado de severidad según los Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0):

Tabla 3. Clasificación según severidad

Grado	Descripción Clínica	Intervención Clave
Grado 1	Asintomático. Hallazgos radiológicos (confinados a un lóbulo o <25% del parénquima).	No requiere esteroides. Monitorización estrecha (cada 2-3 días).
Grado 2	Sintomático (disnea, tos) pero no interfiere con actividades de la vida diaria (AVD). Afectación multilobar o 25-50%.	Suspender ICI. Prednisona 1 mg/kg/día.

Continúa en la siguiente página.

Tabla 3. Clasificación según severidad (Continuación)

Grado 3	Sntomas severos. Limita AVD. Requiere oxígeno suplementario. Afectación de todos los lóbulos o >50%.	Hospitalización. Suspender ICI permanentemente. Prednisona/Metilprednisolona 1-2 mg/kg/día.
Grado 4	Amenaza vital. Requiere soporte ventilatorio (intubación o VNI).	Manejo en UCI. Bolos de Metilprednisolona 1g/día + Infliximab/Micofenolato si refractario.
Grado 5	Muerte.	--

9. Papel del Lavado Broncoalveolar (BAL)

El BAL es la piedra angular en el diagnóstico diferencial, especialmente en neumonitis de Grado ≥ 2 o cuando la presentación radiológica es atípica. No existe un hallazgo patognómico, pero ciertos patrones apoyan fuertemente el diagnóstico tras la exclusión de infecciones.

1. Indicaciones:

- Todo paciente con síntomas respiratorios nuevos o infiltrados pulmonares (Grado ≥ 2) debe someterse a broncoscopia flexible con BAL antes de iniciar o escalar la inmunosupresión, siempre que la estabilidad clínica lo permita [21].
- Pacientes con fiebre asociada a infiltrados pulmonares, para descartar neumonía bacteriana, *Pneumocystis jirovecii* (PJP) o infecciones virales (incluyendo CMV y virus respiratorios estacionales).

2. Hallazgos Citológicos y Celulares:

- **Alveolitis Linfocítica:** Es el hallazgo más consistente en CIP. Se define comúnmente como un recuento de linfocitos >15% en el fluido del BAL. Estudios recientes sugieren que la mediana de linfocitos en CIP oscila entre **20% y 35%** [22,32].
- **Inmunofenotipo:** A diferencia de la sarcoidosis (donde la relación CD4/CD8 suele ser >3.5), la CIP muestra un patrón variable. Sin embargo, en neumonitis inducida por anti-PD-1/PD-L1, se observa frecuentemente un

predominio de linfocitos T CD4+ con una relación CD4/CD8 normal o ligeramente elevada. En neumonitis por anti-CTLA-4, algunos reportes indican un aumento de CD8+ [24].

3. Microbiología (Criterios de Exclusión):

- El BAL tiene una alta sensibilidad para detectar *Pneumocystis jirovecii* (PCR o tinción de plata), infecciones fúngicas (*Aspergillus*) y virales. Un BAL negativo para patógenos en presencia de alveolitis linfocítica eleva significativamente la probabilidad pre-test de CIP [21,24].

10. Papel de la Biopsia Pulmonar

La biopsia (transbronquial, criobiopsia o quirúrgica por VATS) no es rutinaria debido a su invasividad y riesgo de complicaciones (neumotórax, sangrado) en pacientes con reserva respiratoria comprometida. Se reserva para situaciones de alta incertidumbre clínica.

1. Indicaciones:

- Casos refractarios a esteroides donde el diagnóstico es dudoso.
- Sospecha fuerte de linfangitis carcinomatosa que no puede confirmarse por citología del BAL.
- Presentación clínica fulminante o atípica que no encaja con patrones radiológicos clásicos de CIP.

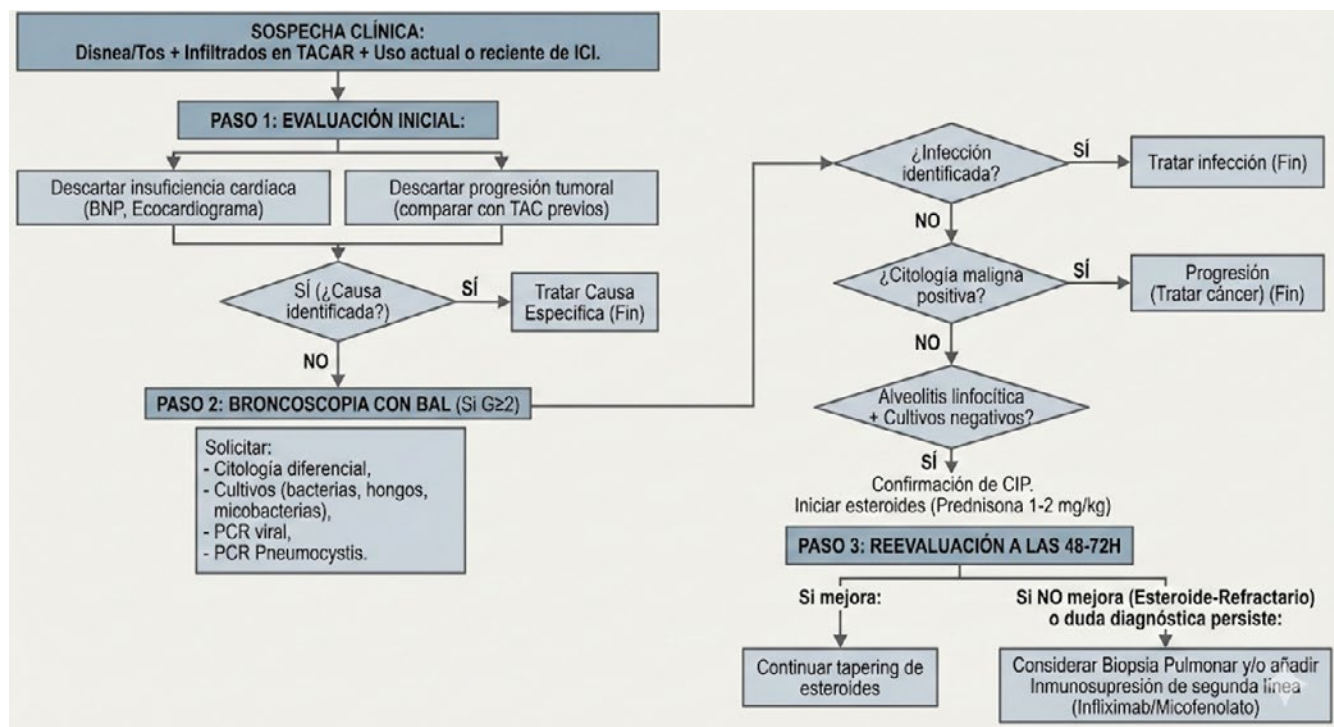
2. Patrones Histopatológicos: La histología de la CIP es heterogénea y a menudo refleja el patrón radiológico. Los ha-

Neumonitis por inhibidores del punto de control inmunitario

llazgos más comunes incluyen [22,25]:

- **Neumonía Organizativa (OP):** Tapones de tejido de granulación (cuerpos de Masson) en los conductos alveolares y bronquiolos, con inflamación intersticial linfocitaria leve. Es el patrón más frecuente y generalmente responde bien a esteroides.
- **Daño Alveolar Difuso (DAD):** Presencia de membranas hialinas, edema intraalveolar y proliferación de fibroblastos. Correlaciona con la presentación clínica más grave (SDRA) y tiene peor pronóstico.
- **Neumonitis Intersticial Inespecífica (NSIP) Celular:** Engrosamiento de los septos alveolares por infiltrado linfocitario y células plasmáticas, con arquitectura pulmonar preservada.
- **Reacción Granulomatosa:** Granulomas mal formados, no necrotizantes, que pueden mimetizar sarcoidosis ("reacción sarcoide-like").

11. Algoritmo Diagnóstico Integrado



Construido en base a: [21,23].

11. Manejo de la Neumonitis por Inhibidores del Checkpoint Inmunitario

El manejo de la neumonitis asociada a ICI requiere un equilibrio delicado entre el control de la respuesta inflamatoria autoinmune y la preservación de la eficacia antitumoral. El reconocimiento temprano es crítico, dado que la neumonitis es la causa más común de muerte relacionada con toxicidad por anti-PD-1/PD-L1, representando aproximadamente el 35% de las fatalidades por eventos adversos inmunomediados (irAEs). El pilar terapéutico se fundamenta en la estratificación por gravedad según los criterios CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), la suspensión del fármaco y el uso escalonado de inmunosupresores.

12.1. Principios Generales y Evaluación Inicial

Antes de iniciar inmunosupresión, es imperativo descartar diagnósticos diferenciales, incluyendo neumonía infecciosa, progresión tumoral (linfangitis) o toxicidad por radiación previa.

- **Profilaxis:** En pacientes que recibirán el equivalente a ≥ 20 mg de prednisona por más de 4 semanas, se debe iniciar profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii* (ej. trimetoprim-sulfametoxazol) para prevenir infecciones oportunistas.
- **Monitoreo:** Se recomienda oximetría de pulso en reposo y deambulación, y tomografía de tórax de alta resolución (TACAR). [7][8][33].

12.2. Abordaje Terapéutico Escalonado por Grados (CTCAE)

Grado 1: Neumonitis Asintomática

Definida como hallazgos radiológicos incidentales (ej. opacidades en vidrio esmerilado) sin síntomas clínicos.

- **Manejo del ICI:** Se recomienda **suspender temporalmente (hold)** el tratamiento con ICI según las guías de ASCO, aunque se puede considerar continuar con monitoreo estricto en casos seleccionados bajo guías ESMO si la toxicidad es leve.
- **Intervención:** No se indican corticosteroides. Monitorización clínica y radiológica cada 3-4 semanas. Si hay evidencia de progresión radiológica o aparición de

síntomas, tratar como Grado 2. [7][8][33].

Grado 2: Neumonitis Sintomática Leve/Moderada

Presencia de disnea o tos que no interfiere con las actividades de la vida diaria (AVD).

- **Manejo del ICI:** **Suspender temporalmente** el ICI hasta que la toxicidad resuelva a Grado ≤ 1 .
- **Corticosteroides:** Iniciar **Prednisona oral 1 – 2 mg/kg/día** o su equivalente.
- **Desescalamiento (Tapering):** La reducción de dosis debe ser lenta, realizada en un periodo de **4 a 6 semanas**. Un desescalamiento rápido (< 4 semanas) se asocia con altas tasas de recurrencia de la neumonitis o "fenómeno de rebote". [7][8][33].

Grado 3-4: Neumonitis Severa o Amenazante para la Vida.

Grado 3: Síntomas severos, limitación de AVD, necesidad de oxígeno. Grado 4: Insuficiencia respiratoria, indicación de intubación.

- **Manejo del ICI:** **Discontinuación permanente** del tratamiento.
- **Hospitalización:** Ingreso hospitalario inmediato; considerar UCI para Grado 4.
- **Corticosteroides:** Iniciar **Metilprednisolona IV 1 – 2 mg/kg/día** (ASCO) o **hasta 2-4 mg/kg/día** (ESMO).
- **Evolución:** Si hay mejoría clínica en 48 horas, traslapar a prednisona oral e iniciar un desescalamiento prolongado de ≥ 6 a 8 semanas. [7][8][33]

12.3. Manejo de Neumonitis Refractaria a Esteroides

Se define como la ausencia de mejoría clínica o radiológica tras **48 a 72 horas** de tratamiento con dosis altas de corticosteroides.

- **Infliximab:** Inhibidor del TNF- α . Dosis de **5 mg/kg IV** (repetir a los 14 días si es necesario). Es la opción de segunda línea más respaldada.
- **Micofenolato Mofetilo (MMF):** Dosis de **1 g oral dos veces al día**.
- **Inmunoglobulina Intravenosa (IVIg):** Dosis de **2 g/kg** total administrada en 2 a 5 días, usualmente

reservada para pacientes con contraindicaciones a otros inmunosupresores.

- **Tocilizumab:** Antagonista del receptor de IL-6. Estudios recientes (2024-2025) sugieren su eficacia en neumonitis refractaria, administrado a **8 mg/kg**, debido al rol de la IL-6 en la tormenta de citoquinas alveolar. [7][8][33].

12. Complicaciones

La complicación más temida es la progresión rápida a insuficiencia respiratoria aguda que requiere ventilación mecánica. A diferencia de los ensayos clínicos, estudios de "vida real" han reportado tasas de mortalidad alarmantemente altas. En una cohorte multicéntrica, se observó que hasta un 27% de los pacientes con neumonitis fallecieron durante el tratamiento del evento adverso, lo que subraya la gravedad de esta toxicidad en la práctica clínica habitual. La neumonitis severa (Grado 3-4) se asocia consistentemente con un mal pronóstico y una alta letalidad si no se maneja agresivamente. [31]

Adicionalmente, dentro de las secuelas más temidas está la fibrosis pulmonar, pues la neumonitis puede evolucionar hacia cambios fibróticos irreversibles, especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial preexistente o aquellos que tuvieron una presentación inicial severa. [32].

Conclusión

La neumonitis inmunomediada representa un desafío diagnóstico y terapéutico, constituye una de las complicaciones más relevantes asociadas al uso de inmunoterapia, debido a su impacto potencial en la morbimortalidad del paciente oncológico. La presentación clínica frecuentemente inespecífica y la superposición radiológica con entidades comunes en el paciente oncológico—como infecciones, progresión tumoral, toxicidad por radioterapia o exacerbación de enfermedades pulmonares preexistentes—hacen imprescindible un alto índice de sospecha y un abordaje diagnóstico sistemático. En este sentido, debe considerarse un diagnóstico de exclusión, sustentado en una evaluación integral que combine la valoración clínica, estudios de imagen, pruebas complementarias y cuando esté indicado, procedimientos invasivos, con el objetivo de descartar causas alternativas.

El manejo terapéutico requiere una estratificación adecuada de la gravedad, que permita definir la instauración precoz de tratamiento inmunosupresor. La intervención temprana se

asocia con una mayor tasa de resolución clínica y con la reducción del riesgo de complicaciones graves.

Bibliografía

1. Eli P. Darnell¹ & Meghan J. Mooradian^{2,3} & Erez N. Baruch^{4,5} & Melis Yilmaz³ & Kerry L. Reynolds^{2,3} Immune-Related Adverse Events (irAEs): Diagnosis, Management, and Clinical Pearls. *Curr Oncol Rep.* 2020 Mar 21;22(4):39.
2. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov* 2018;8:1069–86.
3. Tiu BC, Zubiri L, Iheke J, et al. Real-world incidence and impact of pneumonitis in patients with lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a multi-institutional cohort study. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2022;10:e004670.
4. Arnaud-Coffin P, Mailliet D, Gan HK, et al. A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors. *Int J Cancer* 2019;145:639–48.
5. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):709-17.
6. Suresh K, Voong KR, Shankar B, Forde PM, Ettinger DS, Marrone KA, et al. Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Immunotherapy: Incidence and Risk Factors. *J Thorac Oncol.* 2018;13(12):1930-9.
7. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv119-iv142.
8. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brasil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1714-68.
9. Sears CR, Peikert T, Possick JD, Naidoo J, Nishino M, Patel SP, et al. Knowledge Gaps and Research Priorities in Immune Checkpoint Inhibitor-related Pneumonitis. An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(6):e1-e9.

10. Watanabe S, Ota T, Hayashi M, et al. Pneumonitis associated with supplementary anti-PD-1 therapy in patients with non-small cell lung cancer. *Respir Investig*. 2017;55:385-388.
11. Chuzi S, Tavora F, Cruz M, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *Cancer Immunol Immunother*. 2017;66:1-9.
12. Delaunay M, Prévot G, Collot S, et al. Management of pulmonary toxicity associated with immune checkpoint inhibitors. *Eur Respir Rev*. 2019;28:190012.
13. Cadranet J, Canellas A, Matton L, Darrason M, Parrot A, Naccache JM, et al. Pulmonary complications of immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer. *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):190058.
14. Delaunay M, Cadranet J, Lusque A, Meyer N, Gounant V, Moro-Sibilot D, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700050.
15. Johkoh T, Lee KS, Nishino M, et al. Chest CT Diagnosis of Drug-Induced Lung Disease. *Radiology*. 2021;298(3):550-563.
16. Godoy MC, Viswanathan C, Marchiori E, et al. The reversed halo sign: update and differential diagnosis. *Br J Radiol*. 2012;85(1017):1226-1235.
17. Tirumani SH, Ramaiya NH, Keraliya A, et al. Radiographic Profiling of Immune-Related Adverse Events in Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(10):1185-1192.
18. Shibaki R, Akamatsu H, Fujimoto M, et al. Nivolumab induced radiation recall pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2017;106:13-16.
19. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3541-3543.
20. Tunariu N, Ackermann CJ, Chiappino D, et al. Radiological features of drug induced interstitial lung disease associated with immune checkpoint inhibitors. *Eur Radiol*. 2020;30:4234-4243.
21. Shannon VR. Pneumonitis associated with immune checkpoint inhibitors among patients with non-small cell lung cancer. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(3).
22. Wang H, Guo X, Zhou J, Li Y, Duan L, Si X, et al. Clinical diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated pneumonitis. *Thorac Cancer*. 2019;10(10):1753-60.
23. Lin MX, Zang D, Liu CG, Han X, Chen J. Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis: research advances in prediction and management. *Front Immunol*. 2021. Feb 15;15:1266850.
24. Gomatou G, Tzilas V, Kotteas E, Syrigos K, Bouros D. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Pneumonitis. *Respiration*. 2020;99(11):932-42.
25. Yin J, Wu Y, Yang X, Gan L, Xue J. Checkpoint Inhibitor Pneumonitis Induced by Anti-PD-1/PD-L1 Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer: Occurrence and Mechanism. *Front Immunol*. 2022. Apr 7;13:830631.
26. Li C, Faiz SA, Boysen-Osborn M, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-associated Pneumonitis: A Narrative Review. *West J Emerg Med*. 2025. Mar;26(2):210-218.
27. Yerolatsite M, Torounidou N, Amylidi AL, Rapti IC, Zarkavelis G, Kampletsas E, Voulgari PV. A Systematic Review of Pneumonitis Following Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors and Radiotherapy. *Biomedicines*. 2025 Apr 12;13(4):946.
28. Franken A, Van Mol P, Vanmassenhove S, Donders E, Schepers R, Van Brussel T, et al. Single-cell transcriptomics identifies pathogenic T-helper 17.1 cells and pro-inflammatory monocytes in immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *J Immunother Cancer*. 2022;10(10):e005323.
29. Chen Y, Xu L, Zou S, Chen J, Xu X. Risk factors and mechanisms of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *Hum Vaccin Immunother*. 2025;21(1):2564554.
30. Darnell EP, Mooradian MJ, Baruch EN, Yilmaz M, Reynolds KL. Immune-Related Adverse Events (irAEs): Diagnosis, Management, and Clinical Pearls. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(4):39.
31. Atchley WT, Alvarez C, Saxena-Beem S, Schwartz TA, Ishizawa RC, Patel KP, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Pneumonitis in Lung Cancer: Real-World Incidence, Risk Factors, and Management Practices Across Six Health Care Centers in North Carolina. *Chest*. 2019;155(2):271-279.
32. Lin M-X, Zang D, Liu C-G, Han X, Chen J. Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis: research advances in prediction and management. *Front Immunol*. 2024. Feb 15;15:1266850.
33. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021. Dec 20;39(36):4073-4126

34. Zhou X, Xu Y, Ying Y, Chen R, Wang Z, Lv X. Risk factors for checkpoint inhibitor pneumonitis in lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2025;16:1607170.
35. Wu J, Hong D, Zhang X, et al. PD-1 inhibitors increase the incidence and risk of pneumonitis in cancer patients in a dose-independent manner: a meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:44173
36. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-29.
37. Hu Q, Wang S, Ma L, Sun Z, Liu Z, Deng S, Zhou J. Radiological assessment of immunotherapy effects and immune checkpoint-related pneumonitis for lung cancer. *J Cell Mol Med*. 2024 Mar;28(5):e17895.