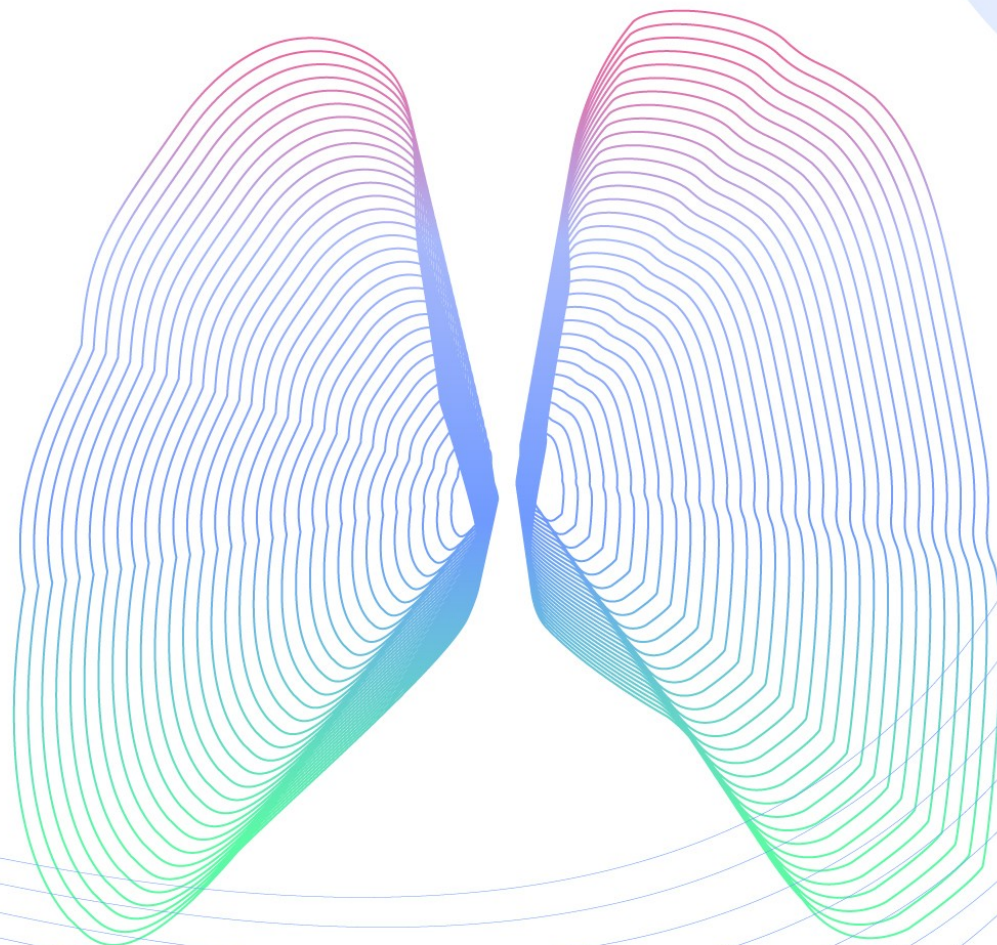


3^a Jornada sobre **Cáncer** de **Pulmón** y **Oncología** **Torácica** del **País Vasco**

VITORIA-GASTEIZ 20 de abril de 2026

Manejo multidisciplinar de la neumonitis inmunomediada

Larraitz Garcia Echeberria
Neumología Hospital Universitario de Cruces



Concepto de Neumonitis Inmunomediada

- ✓ Reacción adversa inflamatoria de tejido pulmonar provocada por la activación del sistema inmunitario al recibir fármacos de inmunoterapia
- ✓ Los fármacos más frecuentes implicados son los inhibidores del check-point (ICIs)
- ✓ El diagnóstico es de exclusión
- ✓ Puede aparecer de forma temprana o tardía (vigilancia proactiva)
- ✓ Implica suspensión temporal/definitiva de fármaco según grado de severidad
- ✓ Pilar del tratamiento: corticoides. Objetivo tratamiento: disminuir la inflamación/evitar fibrosis
- ✓ Formas agudas, crónicas y refractarias.



Neumonitis por ICIs : incidencia

Ensayos vs vida real

| | Cualquier grado | Grado ≥3 |
|---|-----------------|-------------|
| Anti-PD1 (Nivolumab, Pembrolizumab) | ~2.7 - 5.0% | ~0.8 - 1.1% |
| Anti-PD-L1 (Atezolizumab, Durvalumab) | ~1.0 - 2.0% | ~1.0% |
| Anti-CTLA4 (Ipilimumab) | < 1.0% | < 1.0% |
| Combinaciones de ICIs (PD-1/PD-L1 + CTLA-4) | ~10.0% | ~2.0 - 3.0% |

Incidencia base inferior (3-5%)

Pacientes súper-seleccionados (ECOG 0-1, sin enfermedad pulmonar intersticial [ILD] previa).

J Immunother Cancer 2022;10:1–12.

PLoS One 2016;11:1–16

JAMA Oncol 2016;2:1607–16.

| Diana Terapéutica | Cualquier grado | Grado ≥3 |
|---|-----------------|--------------|
| Anti-PD1 (Nivolumab, Pembrolizumab) | 5.0 - 12.0% | ~3.0% |
| Anti-PD-L1 (Atezolizumab, Durvalumab) | 3.0 - 5.0% | ~1.5 - 2.0% |
| Anti-CTLA4 (Ipilimumab) | ~1.0 - 2.0% | ~1.0% |
| Combinaciones de ICIs (PD-1/PD-L1 + CTLA-4) | 12.0 - 19.0% | ~5.0 - 7.0%+ |

Incidencia real multiplicada (5-19%+)

Inclusión de EPOC, enfisema, pacientes ancianos y radioterapia previa.

Cancer Med 2025;14:e70741.

J Immunother Cancer 2022;10:1–12.

Chest 2021;160:731–42.

Adyuvancia tras QT-RT



Ensayo PACIFIC



Mundo Real (RWE)



Fenómeno Clínico Clave: Radiation Recall Pneumonitis (RRP) - La inmunoterapia puede reactivar neumonitis por radiación meses o años tras finalizar la radioterapia.

El uso de consolidación con ICIs tras quimiorradioterapia torácica genera el mayor pico de incidencia

El Escenario Paliativo: Cáncer Avanzado / Metastásico

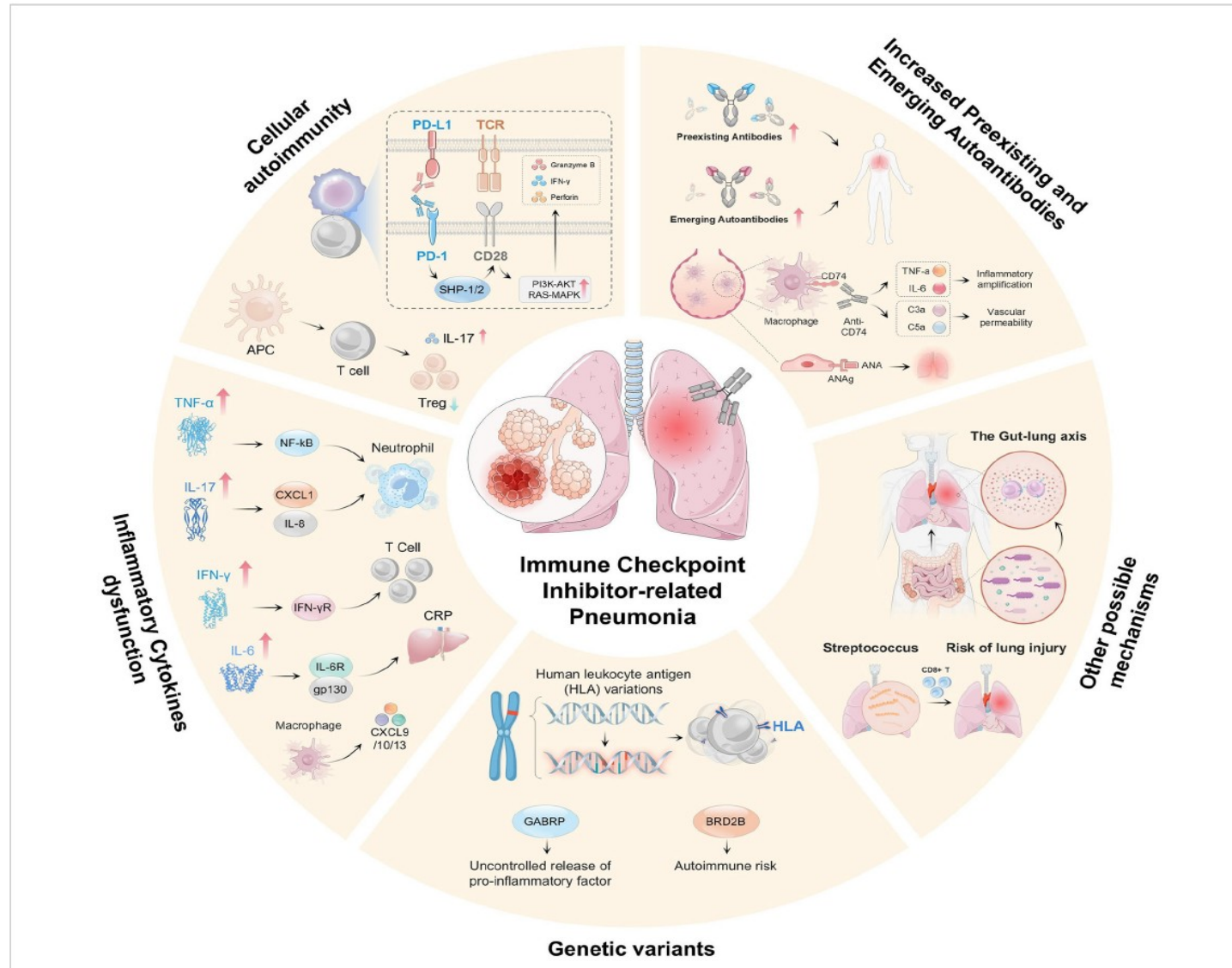


En el contexto paliativo, las tasas de RWE son sistemáticamente **superiores** debido a que los pacientes presentan mayor carga tumoral, múltiples líneas previas de tratamiento, y comorbilidades y comorbilidades respiratorias crónicas (EPOC/Enfisema) no excluidas en la práctica diaria.

J. Immunother. Cancer 10 (6) (2022).

BMJ 363:k4226

Neumonitis Inmunomediada: mecanismos



✓ Disfunción células T

- hiperactivación linfocitos T
- desequilibrio Th1/Th17
- agotamiento de las LTreg

✓ Factores humorales y autoAC

- Ac antiproteína-B surfactante
- autoAC preexistentes/emergentes

✓ Cascada de citoquinas inflamatorias

IL-6/ TNF- α / IL-17/ TFG β

✓ Predisposición genética

HLA-B35 y HLA-DRB11

Neumonitis Inmunomediada: Factores de riesgo

✓ Paciente

- Hábitos, demografía y etnia
- Enfermedades pulmonares preexistentes
- Estado funcional
- Condiciones inmunológicas

✓ Tumor

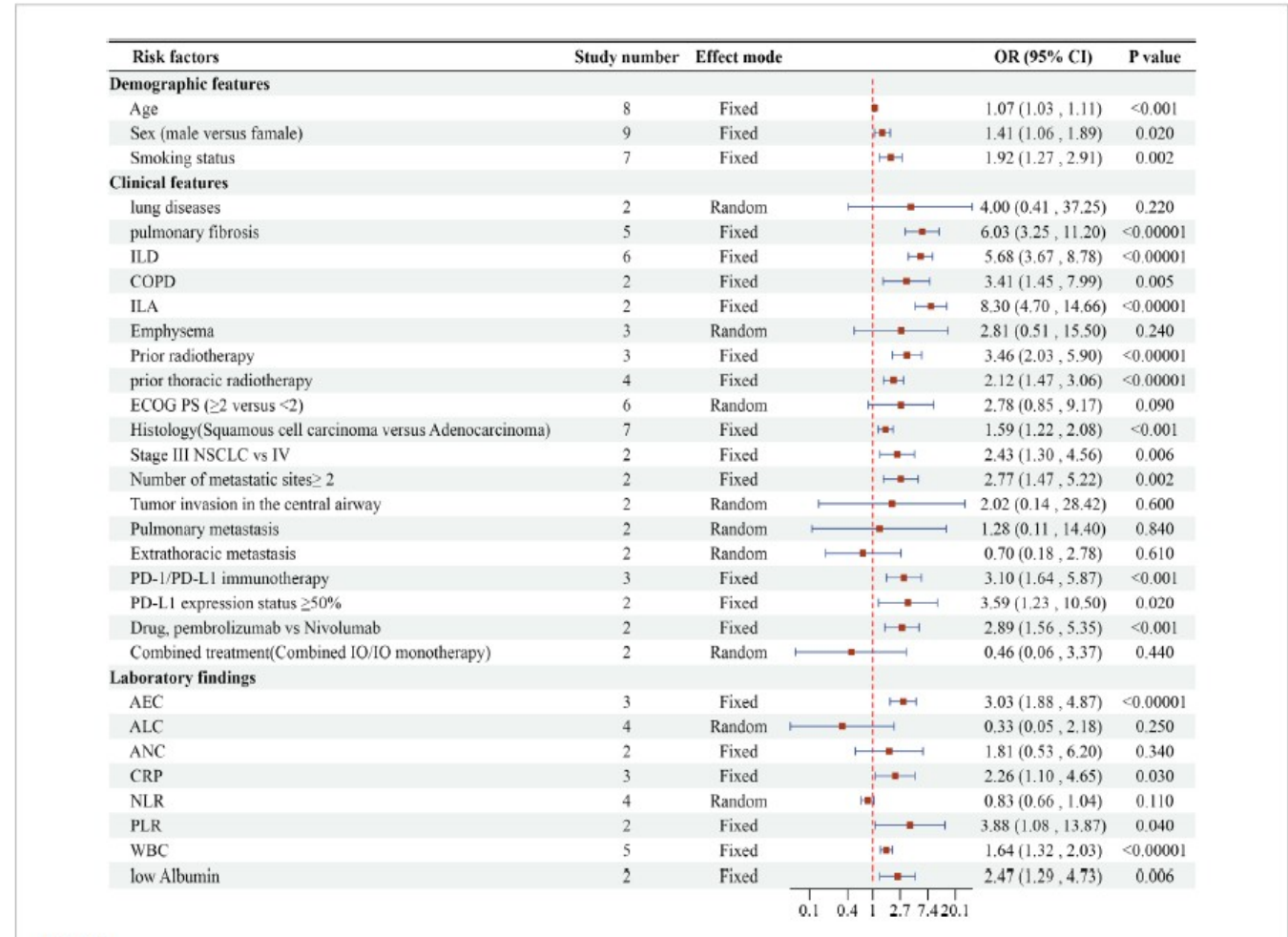
- Tipo de cáncer
- Histología y nivel de expresión PD-L1
- Localización y estadio

✓ Tratamiento

- Régimen de ICIs /intención del tratamiento
- Radioterapia (recall)
- Otras terapias

✓ Biomarcadores de laboratorio

- Elevación eosinófilos.
- Aumento de PCR y la relación plaquetas-linfocitos (PLR).
- Niveles bajos de albúmina .



Neumonitis Inmunomediada: Factores de riesgo



Histología

Carcinoma Escamoso (OR 1.59) > Adenocarcinoma.

Mayor expresión de PD-L1.



Estadio

Estadio III (OR 2.43) > Estadio IV.

Mayor carga tumoral local.



Demografía y Hábitos Tóxicos

Tabaquismo (OR 1.92)

Sexo Femenino (OR 1.41)

Edad Avanzada (OR 1.07)



Fármaco

Anti-PD-1 (OR 3.10) > Anti-PD-L1 > Anti-CTL4

Aumento del riesgo con combinación.



Radioterapia

Historia de RT torácica previa (OR 2.12).



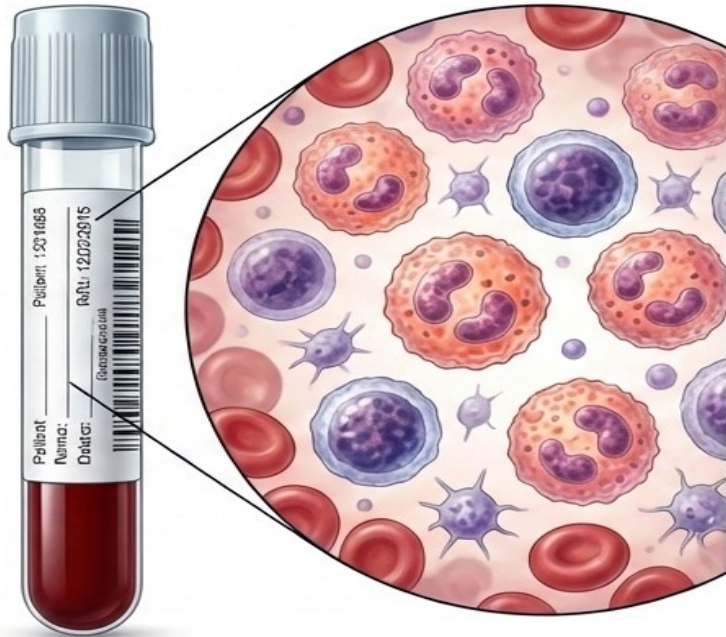
Comorbilidades Respiratorias

Anomalías Intersticiales (ILA) (OR 8.30)

Fibrosis Pulmonar / EPI (OR 6.03)

EPOC (OR 3.41)

Neumonitis Inmunomediada: Biomarcadores de riesgo



1. **Eosinófilos Absolutos (AEC): OR 3.03**
Relacionado con activación Th2.
2. **Ratio Plaquetas/Linfocitos (PLR): OR 3.88**
3. **Proteína C Reactiva (PCR): OR 2.26**
4. **Hipoalbuminemia: OR 2.47**

Un aumento de **eosinófilos** ($\geq 3.0\%$) o PCR basal elevada sugiere una predisposición a la hiperactivación inmune.

El Abordaje Diagnóstico Fundamental: Exclusión y Confirmación

Sospecha clínica

- Síntomas inespecíficos
- Relación temporal compatible

Radiología (TAC)

- patrones radiológicos compatibles
- exclusión de progresión tumoral

Pruebas funcionales respiratorias

- espirometría
- DLCO
- test de marcha 6'

Broncoscopia (LBA)

- Linfocitosis (CD8+/cociente CD4/8 invertido)
- Subpoblaciones linfocitarias/citocinas
- Papel dx diferencial





ONCOLOGÍA MÉDICA

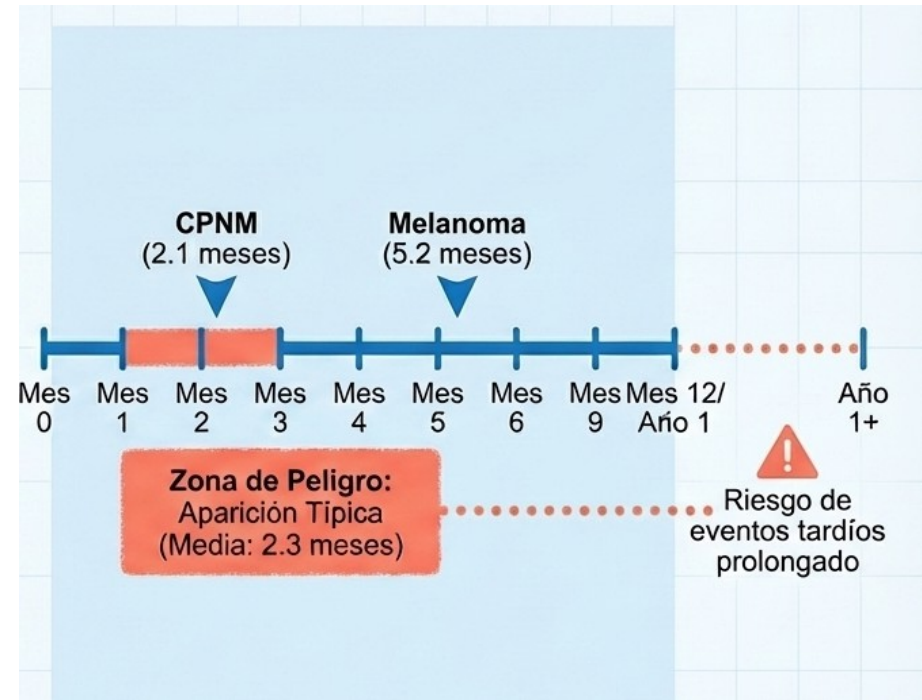
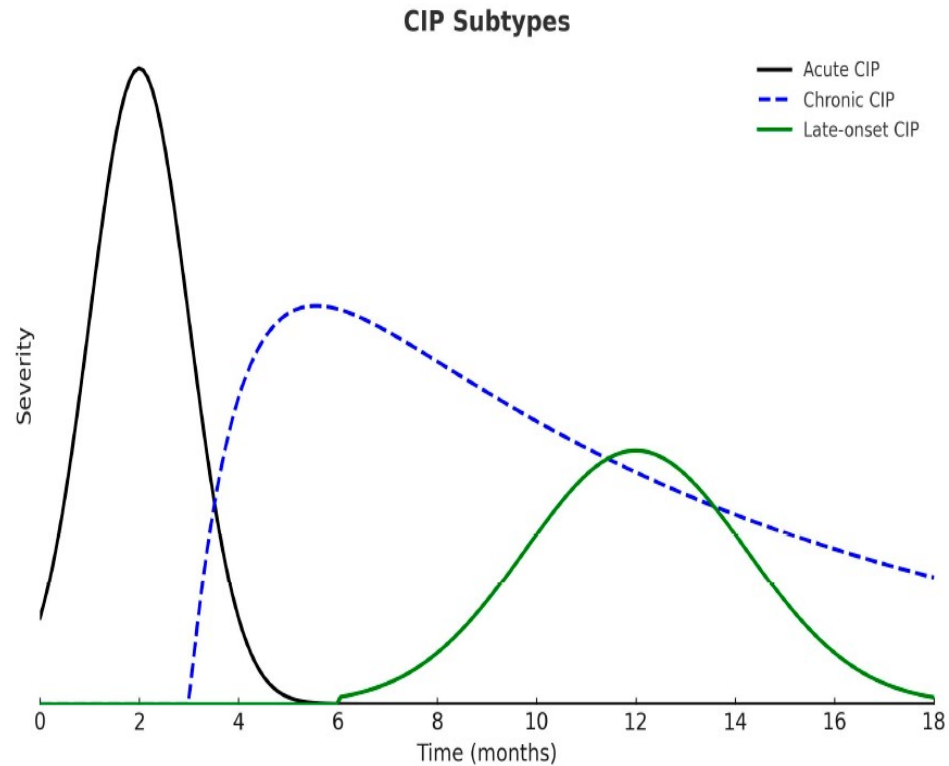
RADIOLOGÍA

NEUMOLOGÍA

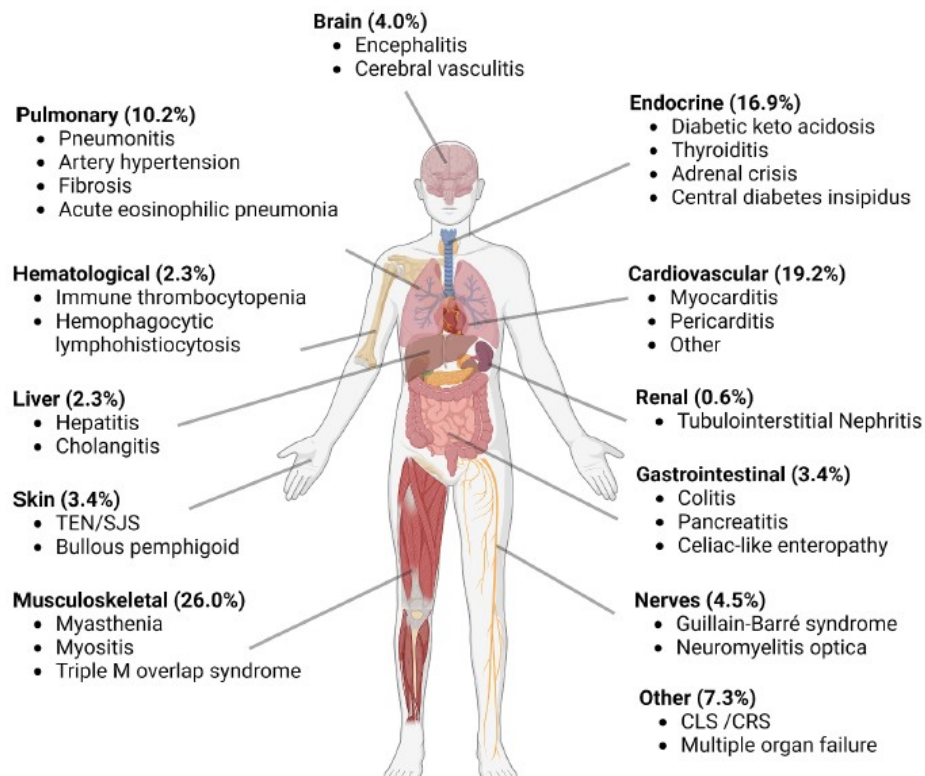
El paso más importante es la exclusión y diagnóstico diferencial.

Checkpoint Inhibitor Pneumonitis: Key Insights for Pulmonologists

Candela Serra ^{1,*}, Mariana Benegas ², Xavier Alsina-Restoy ³, Nuria Roger-Casals ¹
and Fernanda Hernández-González ³



From ICI to ICU: A systematic review of patients with solid tumors who are treated with immune checkpoint inhibitors (ICI) and admitted to the intensive care unit (ICU)

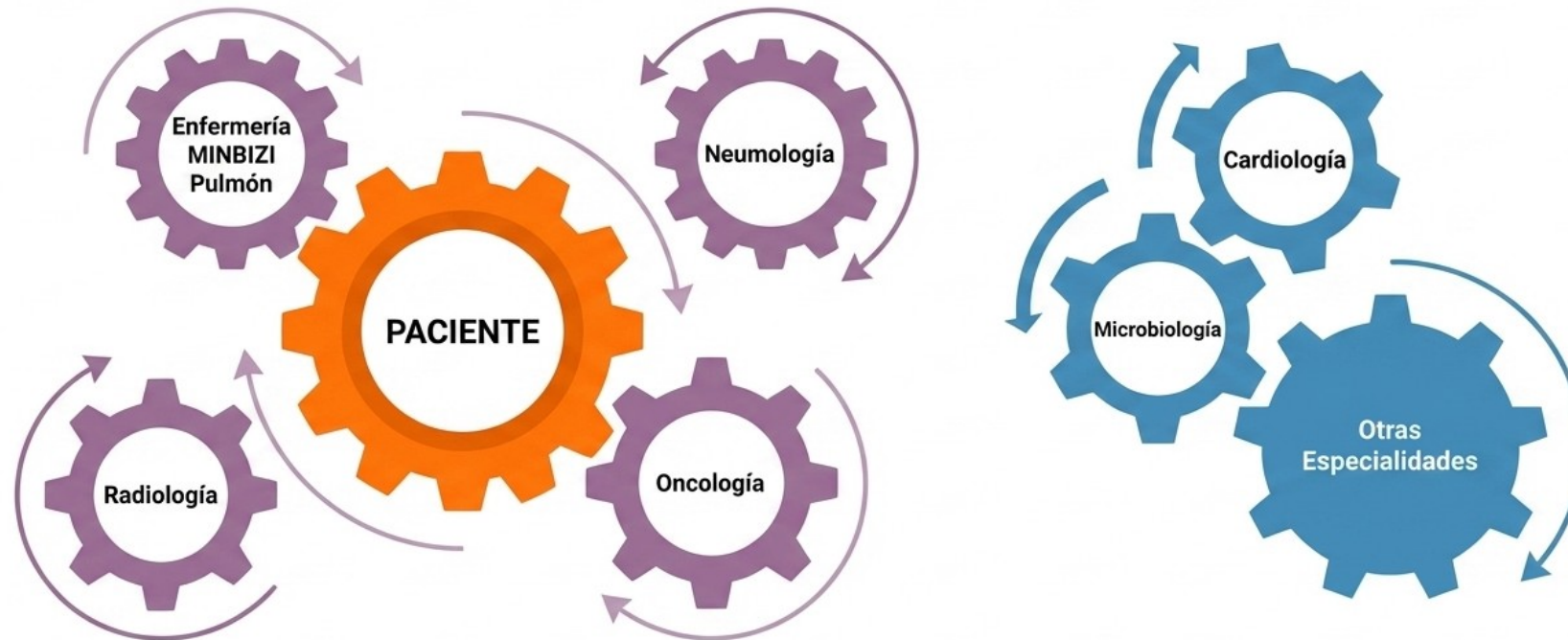
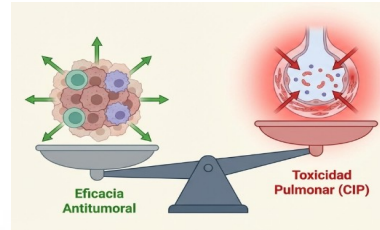


Review Article

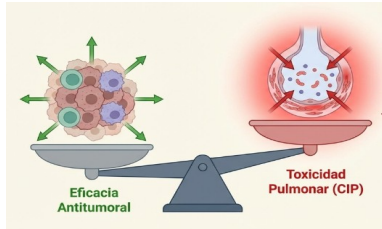
Immune Checkpoint Inhibitors and Interstitial Lung Disease: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Diagnosis, and Management

| Molecular target | ICI | Most frequent irAEs | Class-level toxicity profile |
|------------------|------------------------------------|---|---|
| CTLA-4 | Ipilimumab | Colitis ++, dermatitis, hypophysitis, hepatitis | Highest incidence of irAEs and grade ≥ 3 irAEs among ICIs; predominantly gastrointestinal and endocrine toxicities |
| PD-1 | Nivolumab, Pembrolizumab | Pneumonitis ++, thyroid dysfunction, dermatitis, fatigue, arthralgia | Lower incidence of severe irAEs compared with CTLA-4; pulmonary and endocrine toxicities predominate |
| PD-L1 | Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab | Pneumonitis +, dermatitis, hypothyroidism, fatigue; infusion reactions (avelumab) | Intermediate toxicity profile; pneumonitis notable, especially with thoracic radiotherapy or combination regimens |
| LAG-3 | Relatlimab | Fatigue, rash, arthralgia; rarely pneumonitis and myocarditis | Limited data; overall lower frequency of irAEs, interpretation confounded by concomitant PD-1 blockade |

Evaluación basal y sospecha diagnóstica precoz



Evaluación basal y sospecha diagnóstica precoz



✓ Factores de riesgo

✓ TAC basal

✓ Estudio funcional:

- espiro/DLCO

- 6` WT

✓ Biomarcadores serológicos

✓ Otros: Quantiferon

EDUCACION AL PACIENTE

ESTABLECER SOSPECHA

✓ Aparición y/o empeoramiento síntomas

- tos seca

- disnea

- febrícula

- hipoxia

✓ Estudio funcional
periódicos: descenso de
DLCO

✓ Suspender temporalmente ICIs

✓ Iniciar **ALGORITMO DIAGNOSTICO de EXCLUSION**

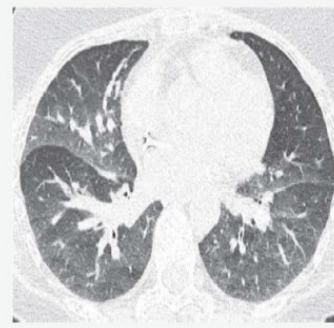
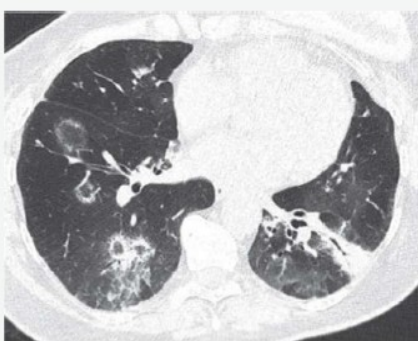
-TAC+estudio funcional

-Valorar FBS/LBA


-Otras pruebas


✓ **EVALUAR SEVERIDAD**


PATRONES RADIOLOGICOS TIPICOS




OP-like (Neumonía Organizada)

 Frecuencia: 30-40%.


 Gravedad: Leve-Moderada.

 Hallazgo: Opacidades parcheadas peribroncovasculares, "Signo del halo invertido".


NSIP-like (Neumonía Intersticial No Específica)


 Frecuencia: 15-25%.


 Gravedad: Moderada.

 Hallazgo: Vidrio deslustrado simétrico, lóbulos inferiores, bronquiectasias por tracción.


HP-like (Neumonitis por Hipersensibilidad)


 Frecuencia: 10-20%.


 Gravedad: Moderada-Grave.

 Hallazgo: Nódulos centrolobulillares, atenuación en mosaico.

DAD/AIP (Daño Alveolar Difuso)

 Frecuencia: 5-10%.

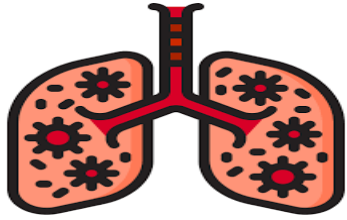
 Gravedad: Crítica (Alta mortalidad).

 Hallazgo: Vidrio deslustrado extenso, "Crazy paving", consolidación dependiente.



Neumonitis por Recuerdo de Radiación (RRP): Patrón geográfico con bordes estrictos confinados al campo de irradiación previo (aparece meses/años después). Frecuencia hasta 18.8% en consolidación.

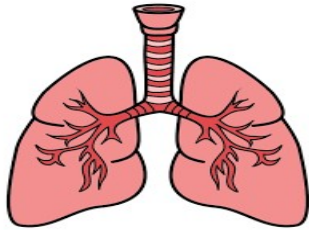
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL



INFECCIONES

Bacterianas
Fungicas
Virales

Examen fisico / Anamnesis
Broncoscopia: LBA y BAS
Panel PCR virus y cultivos micro(esputo/sangre/orina)
Otros



Pleura: neumotórax/ derrame
TEP
Exacerbaciones asma/ EPOC
Hemorragia alveolar

Examen fisico / Anamnesis
TAC/ ecografía torácica
Broncoscopia
Estudio funcional respiratorio



Edema agudo pulmón
Derrame pericardico/taponamiento
Miocarditis(EA)
Isquemia/arritmias

Examen físico/Anamnesis
ECG / Marcadores miocárdicos/ Pro-BNP
Ecocardiograma
Otras



Neumonitis radica
Fenómeno recall

TAC

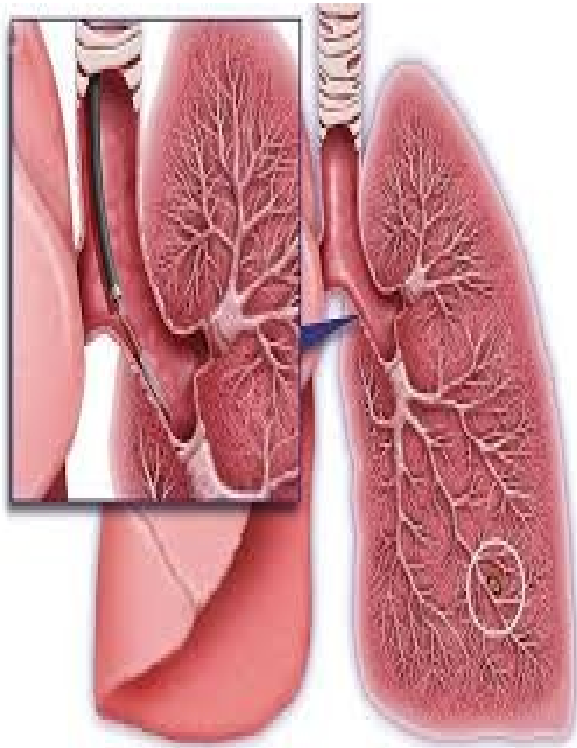


Progresión tumoral
Neoplasias sincronicas

TAC
Broncoscopia/ EBUS/ Biopsias trasparietal/ otros

Papel de Broncoscopia en Neumonitis Inmunomediada

Perfil celular y diagnóstico de exclusión



✓ Descartar infecciones oportunistas

- BAS: gram, auramina, PCR-TB/ cultivo Lowestein

- LBA: virus, bacterias, hongos, galactomanano

✓ Descartar progresión tumoral

✓ Descartar hemorragia alveolar difusa

✓ Recuento celular

Hallazgos Sugerentes de CIP:

- Linfocitosis marcada (hasta 60%).
- Predominio de células T CD8+ o cociente CD4/CD8 invertido.
- Elevación de citoquinas (IL-6, IL-17a) y macrófagos M1.

El Panel de Biomarcadores:

El Panel de Biomarcadores: Indicadores de Daño e Inflamación

Marcadores de Daño Epitelial

KL-6 (Glucoproteína)

Umbral Diagnóstico: **≥ 500 U/mL**
o aumento de 1.35 a 1.52x sobre nivel basal.



Alta especificidad predictiva de daño celular.

SP-D

Umbral: **≥ 110 ng/mL**



Sinergia: Combinado con KL-6 eleva especificidad al 96.6%.

Marcadores Inflamatorios

Interleucina-6 (IL-6)

 Elevación correlaciona directamente con gravedad de CIP y peor pronóstico.

Eosinófilos (AEC)

Umbral: **$\geq 3.0\%$** antes del segundo ciclo.



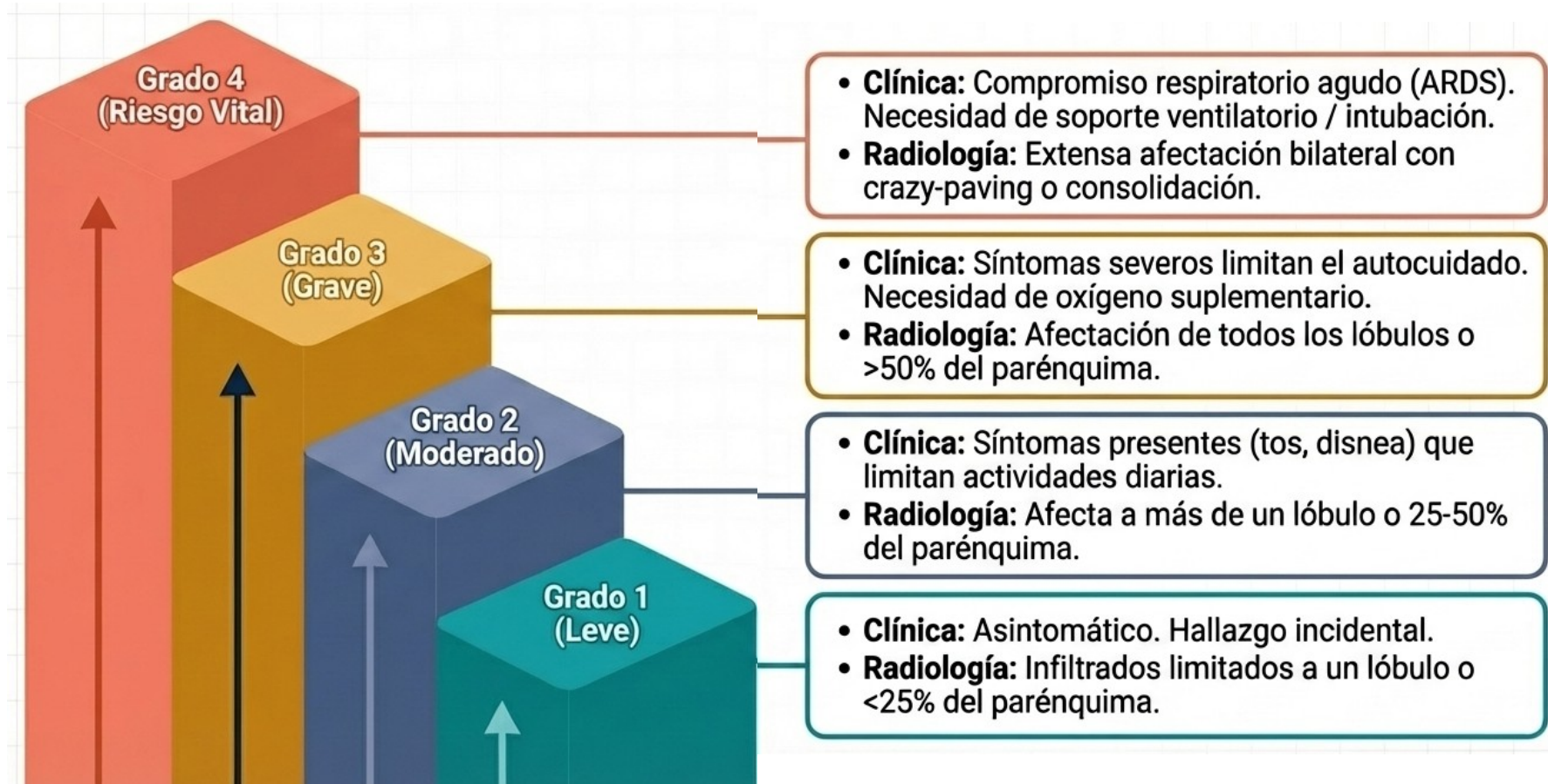
Predictor temprano de toxicidad.

Proteína C Reactiva (CRP) y Autoanticuerpos

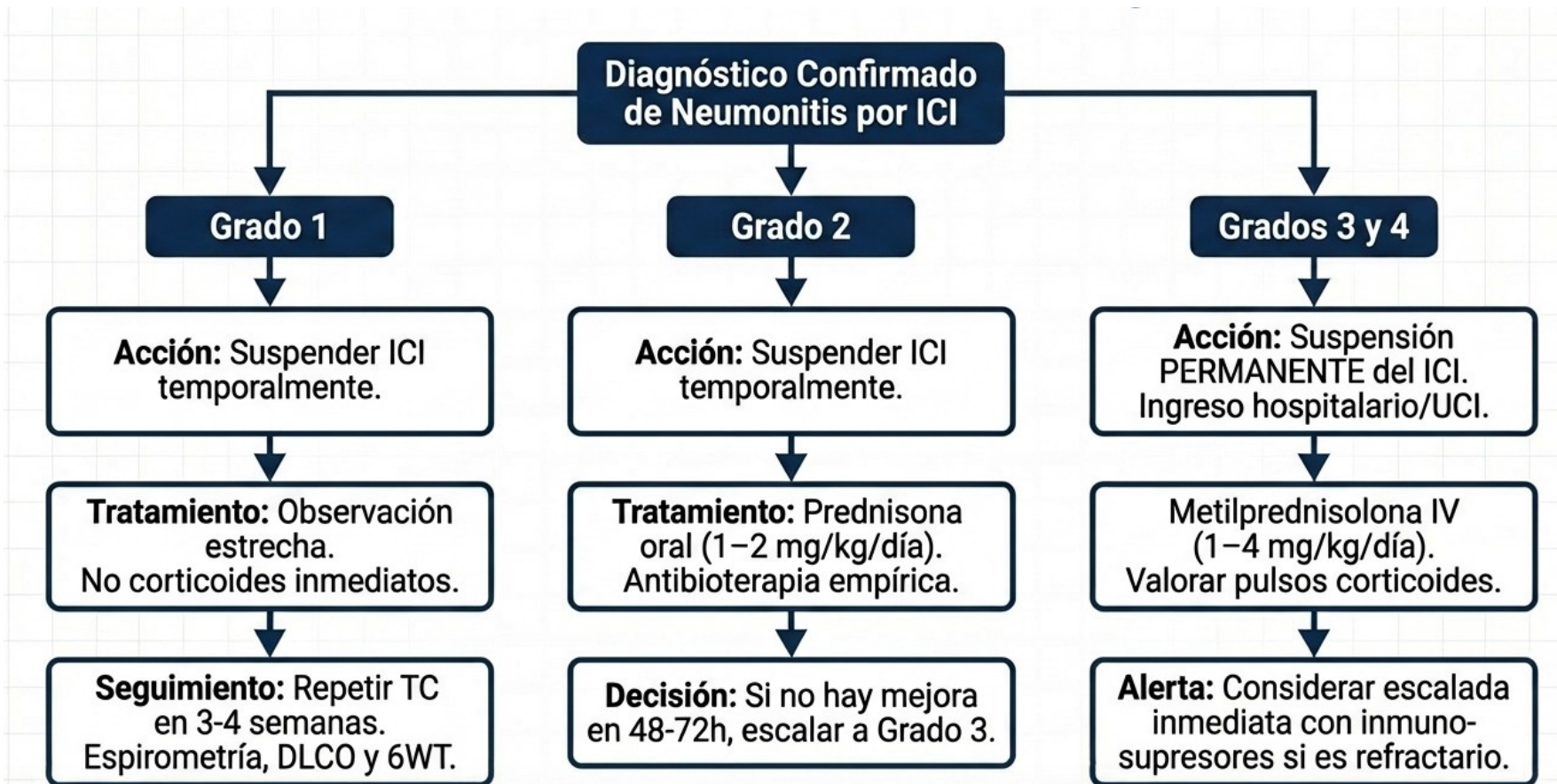
Elevación de CRP en diagnóstico.
Presencia de Anti-CD74 sugiere patogenia activa.



Escala de Gravedad Clínica: Clasificación CTCAE v 5.0



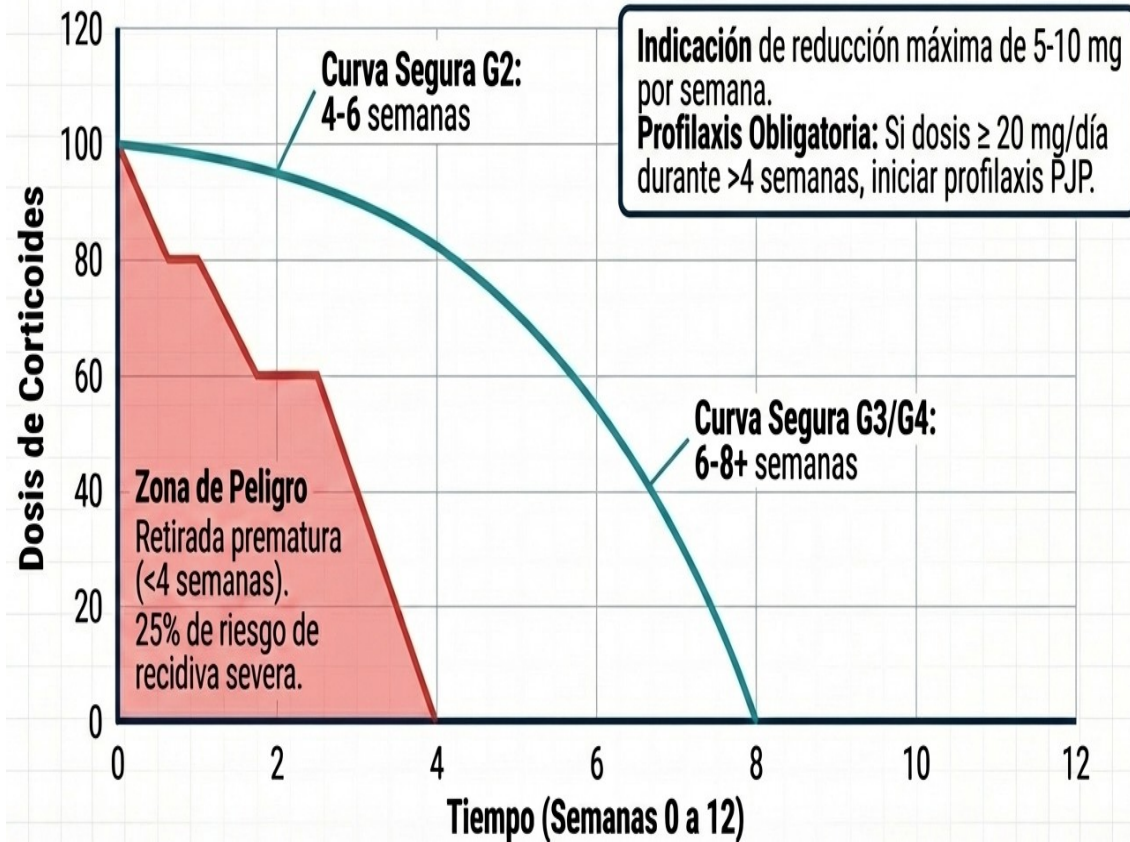
Manejo terapéutico neumonitis aguda



Tratamiento Soporte

Antibióticos empíricos si no se descarta infección.
Oxigenoterapia.
VMNI / VMI

El Arte del Tapering: Curvas de Descenso y Riesgo de Recidiva



⚠ Regla de Oro:

Nunca avanzar al siguiente escalón sin confirmación de estabilidad clínica, radiológica (TC) y oximétrica.

✓ Riesgo de reducción rápida

- duración inferior a 4 semanas
- reducciones 15mg/día en etapas tempranas

✓ Profilaxis ATB necesaria (Pneumocystis)

- tapering prolongada
- dosis ≥ 20 mg/día más de 4 semanas
- mantenimiento mientras tome corticoides

✓ Vigilancia proactiva

- educar los pacientes síntomas y/o signos
- pulsox domiciliario?
- re-estratificar riesgo de los pacientes
- descartar cronicidad/ recurrencias
- seguimiento TAC/PFR

✓ Suplementación calcio y vitamina D

✓ Bomba protones/ Control glucémico

Manejo terapéutico: corticoides sistémicos vs pulsos

Terapia Estándar de Alta Potencia

- **Dosificación:** 1–2 mg/kg/día (Oral o IV).
- **Indicaciones:** CIP Grado 2 y Grado 3 inicial.
- **Mecánica de Descenso:** Tapering lineal de 4 a 8+ semanas tras estabilidad.
- **Objetivo:** Supresión inmunológica controlada y sostenida.

Terapia de Pulsos (Dosis Ultra-Altas)

- **Dosificación:** Valorar según grado 125/250 mgr/día IV durante 3 días hasta 500–1000 mg/día.
- **Indicaciones:** CIP Refractaria (G2-3-4), cuadros fulminantes o miocarditis
- **Mecánica de Descenso:** Conversión a 1 mg/kg/día oral, seguido de tapering prolongado (>8-12 semanas).
- **Objetivo:** Freno de emergencia ante riesgo vital inminente.

Indicaciones Críticas para Pulsos

- Neumonitis Refractaria (G3-4) / Amenaza de Daño Alveolar Difuso.
- Miocarditis Inmunomediada (Estándar 1ª línea).
- Toxicidades Neurológicas Críticas (GBS, Encefalitis - 1g/día x 3-5 días).
- Nefritis/AKI Grado 3 empeorando (250-500 mg x 3 días).

Corticosteroid-resistant immune-related adverse events: a systematic review

Eveline Daetwyler ¹, Till Wallrabenstein ^{1,2}, David König ¹,
Laura C Cappelli,³ Jarushka Naidoo,⁴ Alfred Zippelius ^{1,5}, Heinz Läubli ^{1,5}

Table 3 Diagnostic and therapeutic recommendations for steroid-resistant pneumonitis

| | Guidelines | | | |
|--|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | ESMO(2022) ¹ | ASCO (2021) ³ | SITC(2021) ² | NCCN(2023) ⁴⁰ |
| Diagnostic procedures | | | | |
| High resolution chest-CT, if not previously done | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Bronchoalveolar lavage, if not previously done | ✓ | ✓ | | ✓ |
| Refer to or consult with specialist | ✓ | ✓ | | ✓ |
| Treatment options | | | | |
| (1) First choice of additional immunosuppressive treatment. | | | | |
| (2) Other options of immunosuppressive treatment. | | | | |
| (*) No treatment sequence mentioned. | | | | |
| Continue intravenous steroids | ✓(x) | ✓(x) | | ✓ |
| Escalate after 48 hours if no improvement | | ✓(x) | | ✓ |
| Immunoglobulin (intravenous) | ✓(1) | ✓(*) | ✓(*) | ✓(*) |
| Mycophenolate mofetil (peroral) | ✓(2) | ✓(*) | ✓(*) | ✓(*) |
| Cyclophosphamide (intravenous) | ✓(2) | ✓(*) | ✓(*) | |
| Infliximab (intravenous) | ✓(1) | ✓(*) | ✓(*) | ✓(*) |
| Tocilizumab (intravenous) | ✓(1) | | ✓(*) | |
| Consider upfront tocilizumab or infliximab in addition to steroid treatment in case of life-threatening symptoms | ✓(x) | | | |

Evolución de neumonitis inmunomediada



Manejo terapéutico neumonitis crónica

De la inflamación a la fibrosis

Definición: Persistencia o empeoramiento tras intentar reducir esteroides, requiriendo >12 semanas de terapia inmunosupresora.

PILAR 1: Agentes Ahorradores de Esteroides (Primera Opción)

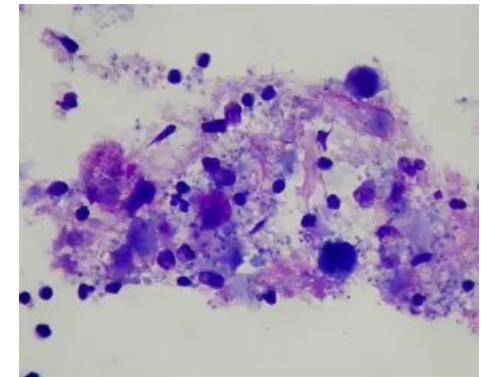
- **Fármaco:** Micofenolato de Mofetilo (MMF) (0.5 - 1g cada 12h).
- **Objetivo:** Control duradero, reducir proliferación linfocitaria y minimizar toxicidad por corticoides a largo plazo.

PILAR 2: Moduladores Biológicos (Dependencia a Corticoides)

- **Fármacos:** Infliximab o Tocilizumab.
- **Objetivo:** **Rescate** en casos **dependientes** que requieren dosis bajas prolongadas para mantener la estabilidad.

PILAR 3: Terapias Antifibróticas (Control Estructural)

- **Fármacos:** Pirfenidona / Nintedanib.
- **Indicación:** Cuando la TCAR muestra daño estructural persistente (bronquiectasias por tracción, pérdida de volumen, reticulación).
- Clave en intención curativa para preservar **mayor caída de función pulmonar** y reducir exacerbaciones.



Manejo terapéutico neumonitis refractaria

La Ventana Crítica: 48 a 72 Horas

Infliximab (Anti-TNF- α)

Dosis: 5 mg/kg IV.

Perfil: Primera opción habitual. Rápida acción.

Alerta: Riesgo de reactivación de Tuberculosis; requiere IGRA previo. Contraindicado en hepatotoxicidad.

Tocilizumab (Anti-IL-6R)

Dosis: 8 mg/kg IV.

Perfil: Alta eficacia (79.4% mejoría). Menor riesgo de infecciones oportunistas que Anti-TNF.

Micofenolato de Mofetilo (MMF)

Dosis: 0.5–1 g c/12h.

Perfil: Ahorrador de esteroides clave. Acción más lenta, ideal para transición a manejo crónico.

Inmunoglobulinas (IVIG)

Dosis: 2 g/kg (repartidos).

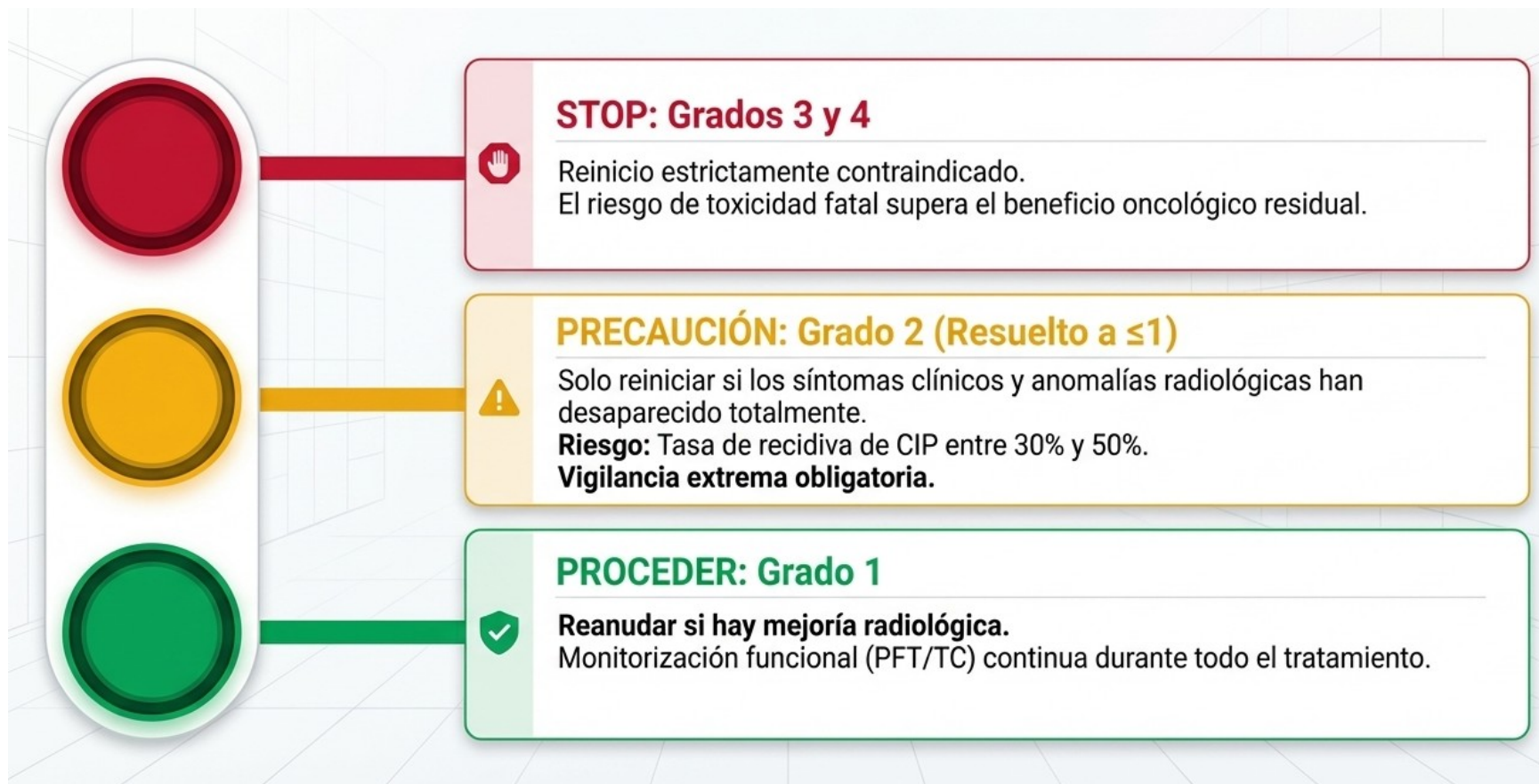
Perfil: Perfil de seguridad superior ante infecciones concurrentes. Vital si coexisten toxicidades neurológicas (MG, GBS).

Tratamiento Soporte

Antibióticos empíricos si no se descarta infección.
Oxigenoterapia.
VMNI / VMI

- **Ciclofosfamida:** Fármaco de rescate crítico.
- **Plasmaféresis:** Para eliminación mecánica de citocinas proinflamatorias y moléculas de ICIs circulantes en riesgo vital inminente.

El Dilema del 'Rechallenge': ¿Reiniciar Tratamiento?

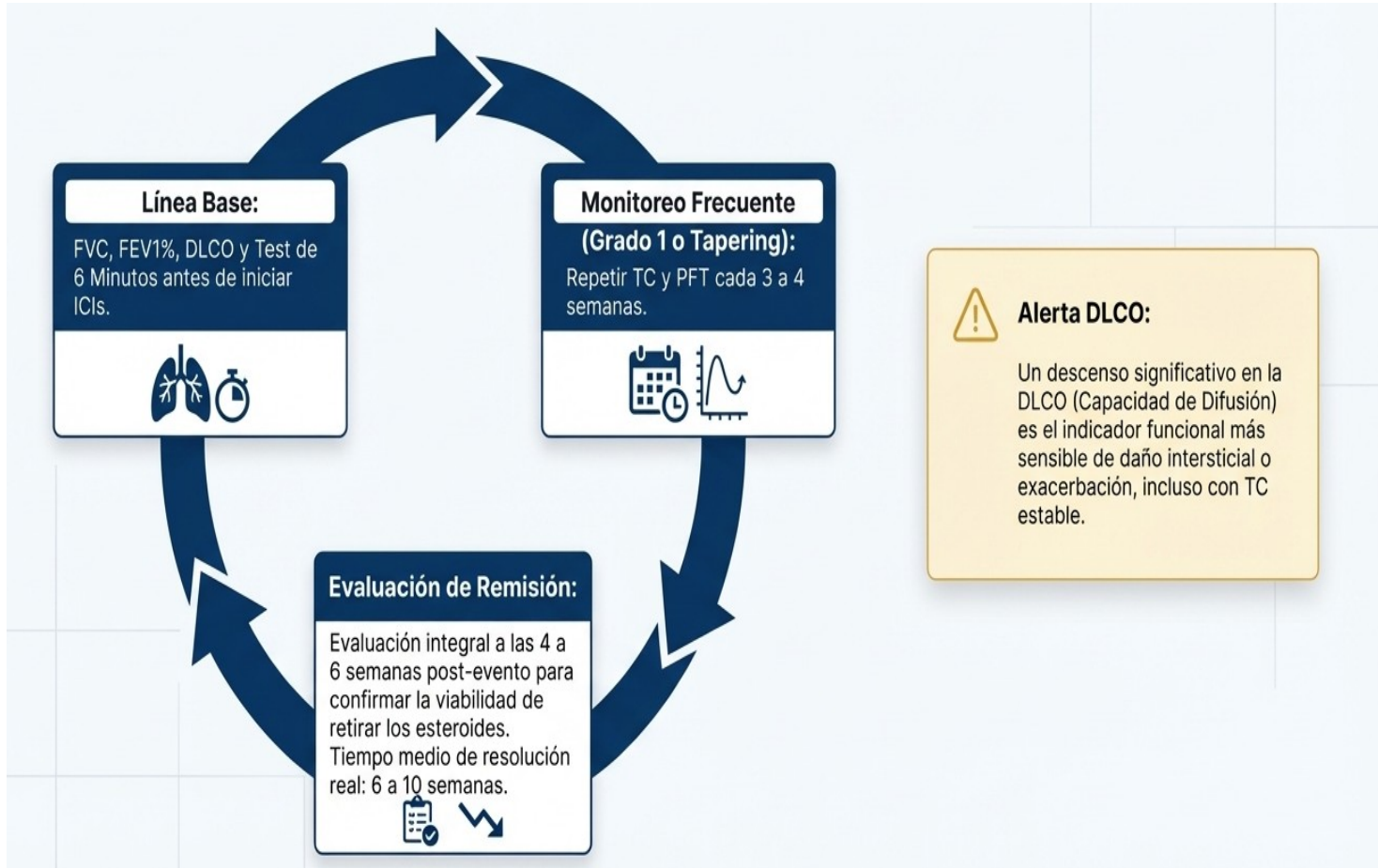


PROTOCOLO DE VIGILANCIA OBLIGATORIO

- TACAR frecuentes cada 4-6 semanas.
- Monitorización estricta de síntomas, DLCO, FVC y 6'WT. Caídas de DLCo (incluso sin síntomas) es alerta de recurrencia inminente.

Exploración funcional respiratoria

Individualizar el plan de seguimiento



- ✓ Contexto oncológico/intención tratamiento
- ✓ Estratificar riesgo de pacientes
- ✓ Neumonitis crónica requiere mas seguimiento en tiempo /prolongar intervalos progresivamente
- ✓ Rechallenge / recidivas
- ✓ Toxicidad tardía
- ✓ Secuelas

Contexto Oncológico: Intención de Tratamiento y Reexposición



Intención Curativa (Adyuvancia)

Estrategia: Tolerancia cero a toxicidad irreversible.

Manejo: Umbral muy bajo para suspensión definitiva de ICIs. La prioridad es preservar la función pulmonar para no retrasar cirugía curativa.



Intención Curativa (Neoadyuvancia)

Estrategia: Tolerancia cero a toxicidad irreversible.
Manejo: Umbral muy bajo para suspensión definitiva de ICIs. La prioridad es preservar la función pulmonar para no retrasar cirugía curativa.



Intención Paliativa (Enfermedad Avanzada)

Estrategia: Equilibrio de riesgo. Se balancea el control del tumor frente a la calidad de vida.

Manejo: Seguimiento más flexible en Grados 1.



Rechallenge (Reexposición al Fármaco)

¿Cuándo?: Solo en pacientes con G1-G2 totalmente resuelta, sin alternativas viables, y con evidencia de beneficio tumoral previo.

Contraindicación Absoluta: Nunca reexponer tras un episodio de Grado 3 o 4 (riesgo de mortalidad por recurrencia masiva).

Abordaje MDT en neumonitis inmunomediada

Una complicación potencialmente mortal en el que el enfoque colaborativo permite un diagnóstico y tratamiento preciso



Neumología Oncología

Trinomio de Especialistas Clave

Oncología, Neumología y Radiología deben liderar la interpretación de imágenes y pruebas funcionales.

El Valor del Abordaje Colaborativo



Diagnóstico Crítico por Exclusión

El MDT es vital para distinguir la CIP de infecciones, progresión tumoral o toxicidad por radiación.



Reducción de la Mortalidad

La detección temprana mediante vigilancia conjunta reduce el riesgo de eventos fatales de Grado 3-4.



Coordinación en Decisiones Invasivas

El equipo consensúa la necesidad de broncoscopia, lavado broncoalveolar (BAL) o biopsias en casos dudosos.

Algoritmo de Decisión y Seguimiento

Vigilancia Continua y Detección Temprana

| Pillars | Pilar de Seguimiento |
|---------|--|
| | Evaluación Clínica (Semanal/Quincenal): - Monitorizar sat. O ₂ y disnea |
| | TCAR (Cada 3-4 semanas): - Confirmar resolución o detectar fibrosis |
| | Pruebas Funcionales (DLCO) (Basal y Seguimiento): - Detectar recidivas antes de síntomas |



Gestión de Casos Refractarios

Consenso en el Reinicio (Rechallenge)

Seguimiento a Largo Plazo



Monitorización Continua y Reevaluación Regular por el MDT para Prevenir Recidivas y Manejar Complicaciones Crónicas



