

Apalutamida y enfermedad intersticial pulmonar, una asociación a tener en cuenta

Manuel Raya-Cruz^{ID}, Rocío Córdoba-Peinado, José Juan Moreno-Sánchez, José Luis Fernández-Reyes^{ID}, Francisco Gómez-Delgado^{ID}

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Jaén, Jaén, España

Recibido: 22/09/2023

Aceptado: 02/12/2023

En línea: 30/04/2024

Citar como: Raya-Cruz M, Córdoba-Peinado R, Moreno-Sánchez JJ, Fernández Reyes JL, Gómez-Delgado F. Apalutamida y enfermedad intersticial pulmonar, una asociación a tener en cuenta. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (abril); 9(1): 3-5. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n1a2>.

Cite this as: Raya-Cruz M, Córdoba-Peinado R, Moreno-Sánchez JJ, Fernández Reyes JL, Gómez-Delgado F. *Apalutamide and interstitial lung disease, an association to take into account.* Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (April); 9(1): 3-5. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n1a2>.

Autor para correspondencia: Manuel Raya-Cruz. manuelraya@hotmail.com

Palabras clave

- ▷ Enfermedad pulmonar intersticial
- ▷ Cáncer de próstata
- ▷ Apalutamida
- ▷ Receptor antiandrogénico

Keywords

- ▷ Interstitial lung disease
- ▷ Prostate cancer
- ▷ Apalutamide
- ▷ Antiandrogenic receptor

Resumen

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es un grupo heterogéneo de afecciones pulmonares cuya etiología es variada, aunque con frecuencia puede ser secundaria a tóxicos y/o fármacos. Apalutamida es un inhibidor selectivo de los receptores androgénicos con indicación en casos de cáncer de próstata resistente al tratamiento con bloqueo hormonal. Existen muy pocos casos descritos en la literatura sobre la enfermedad pulmonar intersticial asociada al fármaco. Presentamos un paciente en tratamiento con apalutamida que desarrolló una progresión muy rápida de una enfermedad pulmonar intersticial. Se realizó diagnóstico etiológico y se instauró tratamiento con dosis altas de corticoides, a pesar de lo cual el paciente falleció.

Abstract

Interstitial lung disease (ILD) is a heterogeneous group of lung conditions whose etiology is varied, although toxins or other drugs can frequently cause it. Apalutamide is a selective inhibitor of androgen receptors used in cases of prostate cancer resistant to treatment with hormone blockade. There are three cases of drug-associated ILD published to date. We present a patient under treatment with apalutamide who developed a very rapid progression of ILD. An etiological diagnosis was made and treatment with high doses of corticosteroids was established, however, the patient died.

Puntos destacados

- ▷ Apalutamida se utiliza en pacientes con neoplasia prostática metastásica.
- ▷ La EPI puede ser un efecto secundario indeseable y grave de apalutamida con una evolución tórpida a pesar del tratamiento.

Introducción

Apalutamida es un fármaco bloqueante del receptor de andrógenos con indicación en casos de cáncer de próstata resistentes a la castración química. Los ensayos clínicos llevados a cabo con este fármaco han demostrado efectos secundarios como fatiga, artralgias, pérdida de peso, exantema, prurito, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipotiroidismo, pero solo se han descrito 3 casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) secundaria a la apalutamida^{1,2} desde la autorización de comercialización por la Agencia Española del Medicamento³ el 4 de febrero de 2019.

Caso clínico

Antecedentes

Varón de 79 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial, hiperlipidemia, exfumador desde 2006 con un índice de 40 paquetes/año y consumi-

dor de 2 unidades de bebida estándar (UBE) semanal, sin otros antecedentes de interés. Fue diagnosticado en junio de 2021 de adenocarcinoma de próstata de alto riesgo (antígeno prostático específico [PSA] 45 ng/mL, Gleason 7 (3+4), cT2a) con evidencia de múltiples lesiones óseas metastásicas en el estudio de extensión, así como la evidencia de un leve patrón intersticial de predominio reticular y subpleural en bases pulmonares no conocido previamente (**figura 1**). En julio de 2021 se inició tratamiento combinado con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) triptoterina 22,5 mg semestral y tratamiento antiandrogénico con bicalutamida 50 mg diarios durante 30 días con posterior introducción de apalutamida 240 mg (4 comprimidos cada 24 horas vía oral).

En octubre de 2021 acudió a urgencias por inicio de disnea progresiva hasta hacerse de moderados esfuerzos. Se realizó radiografía de tórax que mostró un patrón intersticial bilateral (**figura 2A**), iniciándose tratamiento con prednisona 60 mg durante 3 días en pauta descendente (reducción a 30 mg durante 3 días y 15 mg durante 3 días), y terapia inhalada con furoato de fluticasona/vilanterol 184/22 mcg, 1 inhalación cada 24h. En diciembre de 2021 acudió a valoración en consulta de Urología, donde destacaba exantema cutáneo generalizado y persistencia de la disnea por lo que se realizó radiografía de tórax donde se evidenció un empeoramiento del patrón intersticial (**figura 2B**). Se retiró apalutamida durante dos semanas, con persistencia de la disnea y mejoría del exantema por lo que se reinició apalutamida con una dosis menor (180 mg cada 24 horas vía oral).

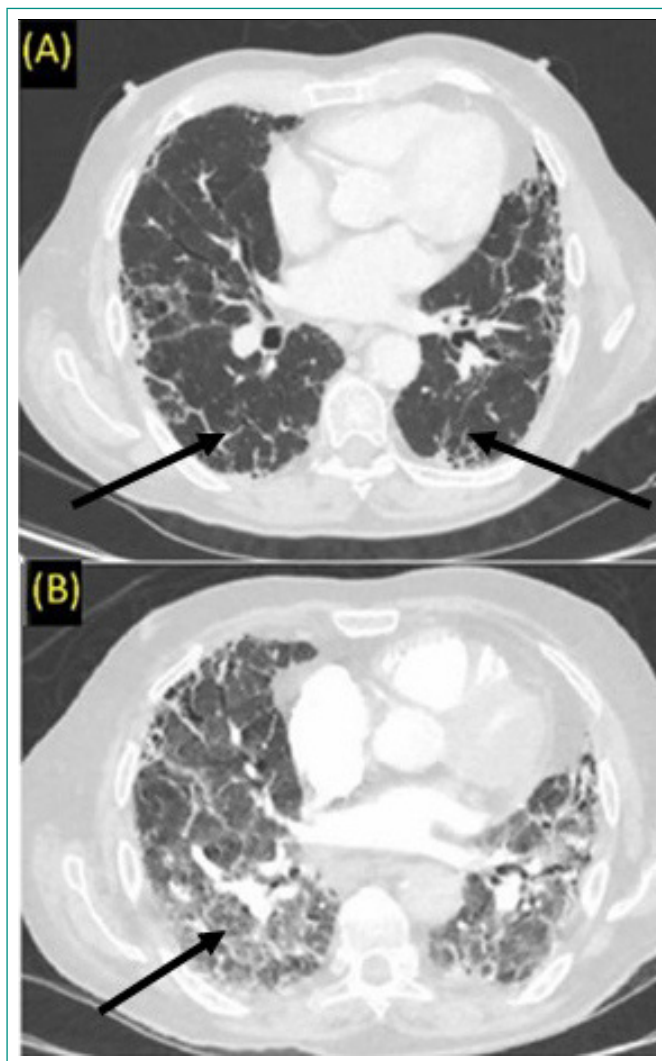


Figura 1. (A) TAC pulmonar previo al inicio del tratamiento. (B) Angio-TAC torácico al ingreso.

Enfermedad actual, exploración física y pruebas complementarias

En febrero de 2022 consultó en el Servicio de Urgencias por disnea, presentando una TA de 118/78 mmHg, FR: 23rpm y SpO₂ basal: 88% con mejoría hasta 95% tras inicio de oxigenoterapia con cánula nasal a 2 lpm. En la exploración física destacaban crepitantes secos bilaterales y en la analítica se evidenció elevación discreta de dímero-D (847 ng/mL). Asimismo, se realizó radiografía de tórax (figura 2C), un electrocardiograma que presentaba QRS ancho con bloqueo de rama derecha de nueva aparición y una ecocardiografía con dilatación de cavidades derechas. También se realizó angiotomografía axial computerizada (TAC) (figura 1B) mostrando un patrón pulmonar en panel de abeja junto con áreas en vidrio deslustrado, en relación con EPI en fase fibrótica.

Se realizaron pruebas analíticas: hemograma con leucocitos $7,41 \times 10^3 \mu\text{L}$ con 770 linfocitos, serie roja normal con macrocitosis leve (103,4 fL), y en la bioquímica destacó proteína C reactiva de 73,4 mg/L con creatinina sérica de 1,22 mg/dL. El perfil hepático y el ionograma eran normales. Se realizaron también pruebas microbiológicas: frotis nasofaríngeo con *polimerasa-chain-reaction* (PCR) para virus respiratorio sincitial (VRS), virus influenza, SARS-Cov2, serología para virus inmunodeficiencia humana (VIH), virus hepatotropos (VHB, VHC y VHA), *Treponema pallidum* y bacterias atípicas (*Coxiella burnetti*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* y *Legionella pneumophila*) con resultado negativo en todos los casos.

Por otro lado, se completó el estudio con anticuerpos antinucleares (ANA), anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), factor reumatoide (FR), subclases de IgG y enzima convertidora de angiotensina (ECA) con resultados dentro de la normalidad. También se realizaron marcadores tumorales (CEA, Ca 125, Ca 15,3 y Ca 19,9) y despistaje de enfermedad hematológica (proteinograma, cadenas ligeras en sangre, morfología de sangre periférica e inmunoglobulinas) sin hallazgos patológicos.

Evolución

Durante el ingreso se suspendió la toma de apalutamida y se inició tratamiento con metilprednisolona intravenosa de 125 mg al día y antibioterapia empírica

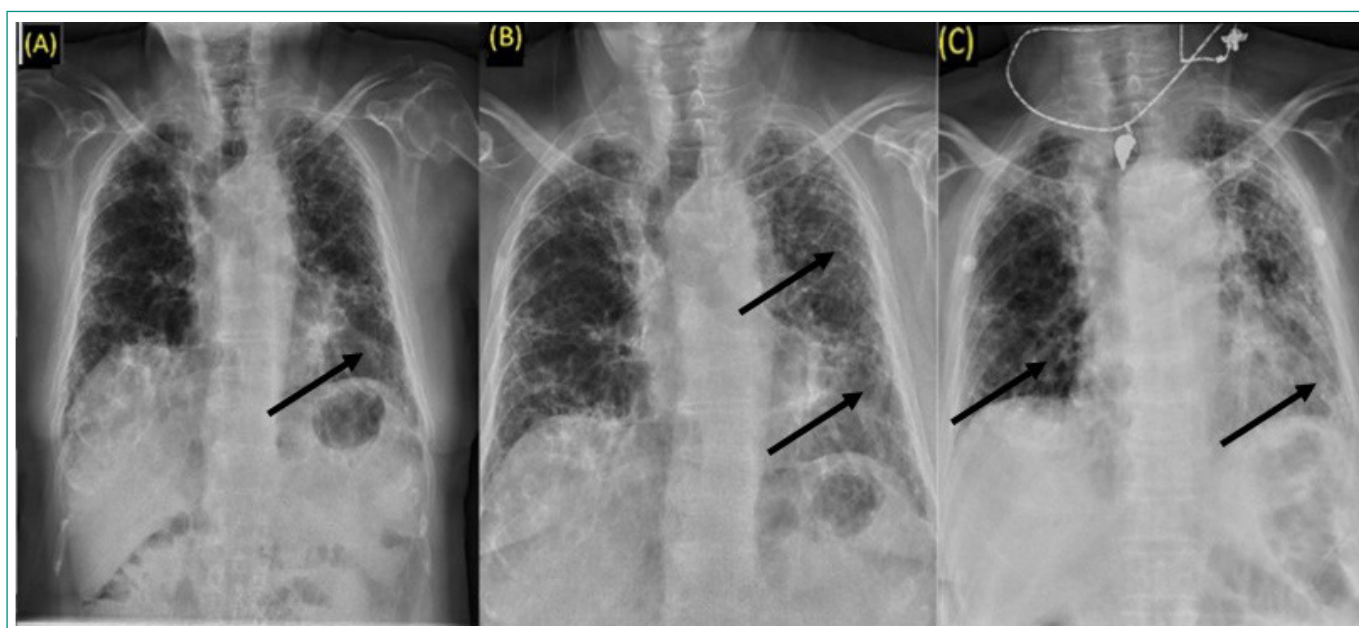


Figura 2. (A) Radiografía de tórax al comienzo de disnea. (B) RX de tórax con empeoramiento de disnea. (C) Radiografía de tórax al ingreso.

con levofloxacino 500 mg y ceftriaxona 2 g al día, a pesar de lo cual presentó mala evolución con persistencia de la disnea. En la exploración física se mantuvieron los crepitantes secos y precisó aumento progresivo de las necesidades de oxigenoterapia, falleciendo a los 4 días de ingreso. Se consideró no ser tributario de ventilación mecánica ni ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Diagnóstico

Enfermedad pulmonar intersticial aguda secundaria a apalutamida.

Discusión y conclusiones

La EPI secundaria a fármacos suele ocurrir entre la segunda y la tercera semana desde la introducción del fármaco. En el trabajo de Kobe *et al.*¹ se objetivó una media de 12 semanas desde el inicio del fármaco y en el de Kirishima *et al.*² la media fue de 5 semanas desde el inicio. En nuestro caso, los síntomas respiratorios comenzaron a las 12 semanas del inicio de tratamiento con apalutamida. Asimismo, no se han descrito factores predisponentes a la EPI inducida por antiandrogénicos, aunque en líneas generales se sabe que la edad avanzada, la enfermedad pulmonar preexistente, antecedentes de tabaquismo, enfermedad renal crónica, dosis de fármaco, sexo masculino, consumo de alcohol y diabetes son factores de riesgo de padecer una EPI secundaria⁴. De entre los factores mencionados, nuestro paciente presentaba una edad avanzada (79 años), EPI preexistente con bronquiectasias, consumo de alcohol, sexo masculino y enfermedad renal crónica.

La eficacia de apalutamida para el tratamiento del cáncer de próstata de alto riesgo no metastásico se ha evaluado demostrando de forma significativa mejoría en la supervivencia global. De los dos ensayos clínicos realizados, en uno de ellos se observaron efectos secundarios en forma de disnea en 2 pacientes de los 803 (0,2%) tratados en el grupo de apalutamida, ambos clasificados como grado 2 o menor⁵. Y en el otro ensayo clínico ninguno de los 524 pacientes en el grupo de la apalutamida desarrolló síntomas respiratorios⁶.

Para el proceso diagnóstico, el TAC de alta resolución (TACAR) continúa siendo el *gold standard* para el diagnóstico de la EPI. Los criterios radiológicos propuestos por *Fleischner Society*³ como: nuevas opacidades a nivel del parénquima pulmonar, la asociación temporal con el medicamento y la exclusión de otras causas permiten establecer de forma fehaciente el diagnóstico de EPI secundaria a fármacos, como ocurría en nuestro caso. Asimismo, existen múltiples patrones radiológicos que orientan al diagnóstico de EPI secundaria, sin embargo, ninguno es patognomónico; entre ellos destaca, la neumonía intersticial específica, la neumonía organizada, el patrón en vidrio deslustrado, la neumonitis por hipersensibilidad y el daño alveolar difuso. Los hallazgos radiológicos en nuestro caso fueron descritos como un patrón en vidrio deslustrado que, si bien se presentaba de forma leve y previa al tratamiento, empeoró de forma ostensible tras el inicio de tratamiento con apalutamida (**figura 1A**).

En cuanto al resto de pruebas complementarias, no existen hallazgos de laboratorio específicos. Se están realizando estudios para identificar biomarcadores como el marcador Krebs von den Lungen-6 (KL-6) y la proteína surfactante sérica A y D (SP A-D) que se encuentran elevadas en los pacientes con EPI secundaria a fármacos⁷. En los casos publicados previamente de EPI secundaria a apalutamida, ambos marcadores se encontraban elevados, sin embargo, estos marcadores han sido ampliamente estudiados en otras patologías como la exacerbación de la fibrosis pulmonar primaria y la neumonía por SARS-CoV2 siendo más indicativos de daño pulmonar agudo que de un subtipo específico de EPI.

Por otro lado, la broncoscopia también tiene utilidad ya que puede apoyar los hallazgos radiológicos y, sobre todo, ayudar en la exclusión de otras causas de

EPI (infecciones o malignidad), siendo esto particularmente relevante cuando el paciente toma tratamiento inmunosupresor o se trata de un paciente inmunodeprimido. La biopsia pulmonar no está indicada de forma rutinaria para evaluar la EPI secundaria a fármacos, ya que sus hallazgos no son específicos de ningún patrón de EPI⁸. En nuestro caso el estado de gravedad del paciente no hizo posible la toma de muestras para el lavado broncoalveolar (LBA). Tampoco se pudieron determinar los niveles plasmáticos de la proteína KL-6 y SP A-D al no estar disponibles en nuestro centro, aunque, como acabamos de mencionar, constituyen marcadores de daño pulmonar agudo y no orientan hacia una causa etiológica específica.

En conclusión, nuestro caso presentó una afectación pulmonar intersticial grave y rápidamente progresiva atribuida al inicio de apalutamida con mala evolución a pesar del tratamiento instaurado.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

Bibliografía

1. Kobe H, Tachikawa R, Masuno Y, Matsunashi A, Murata S, Hagimoto H, *et al.* Apalutamide-induced severe interstitial lung disease: a report of two cases from Japan. *Respir Investig.* 2021; 59(5): 700–705. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2021.05.006> (último acceso ene. 2024).
2. Kirishima F, Shigematsu Y, Kobayashi K. Interstitial lung disease induced by apalutamide therapy for castration-resistant prostate cancer: a report of a rare case. *IJU Case Rep* 2022; 5(3): 153–155. doi: <https://doi.org/10.1002/iju5.12420> (último acceso ene. 2024).
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (Elreada. Autorizado 04/02/2019). Ministerio de Sanidad. CIMA. Accesible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1181342001> (último acceso ene. 2024).
4. Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, Kameda H, Kusumoto M, Genma A, *et al.* Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. The Japanese Respiratory Society Committee for formulation of Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Investig.* 2013; 51(4): 260–277. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2013.09.001> (último acceso ene. 2024).
5. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Stéphane O. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1408–1418. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1715546> (último acceso ene. 2024).
6. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, *et al.* Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381: 13–24. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1903307> (último acceso ene. 2024).
7. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, Oldroyd A, Johns C, Hayton C, *et al.* Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med.* 2018; 7(10): 356. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm7100356> (último acceso ene. 2024).
8. Johkoh T, Lee KS, Nishino M, Travis WD, Ryu JH, Lee HY, *et al.* Chest CT diagnosis and clinical management of drug-related pneumonitis in patients receiving molecular targeting agents and immune checkpoint inhibitors: a position paper from the Fleischner Society. *Radiology.* 298(3): 550–566 doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203427> (último acceso ene. 2024).