

El papel de la ciclofosfamida en las enfermedades pulmonares infiltrativas difusas asociadas a enfermedades del tejido conectivo. Patrones en Tomografía computarizada de alta resolución, ¿respuesta o complicación?



Nalini María Bornot Román¹, Teresa Domínguez Cejas¹,
Laura Moya Romero¹, Javier Sánchez Hernández¹, Miguel Ángel Corral De La Calle¹, Percy
Alexander García Chaparro¹.

Servicio de Radiodiagnóstico del Complejo asistencial de Ávila, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles.

Objetivo docente

- **Identificar** los patrones de respuesta terapéutica y toxicidad pulmonar por ciclofosfamida (CFM) en la TCAR de pacientes con EPID-ETC.
 - **Proporcionar** claves radiológicas para diferenciar la progresión de la enfermedad de base frente a complicaciones iatrogénicas o infecciones oportunistas.
-

Introducción

- Las enfermedades del tejido conectivo (ETC) se refiere a un grupo heterogéneo de trastornos autoinmunes, que incluyen esclerosis sistémica, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, síndrome antisintetasa y enfermedad mixta del tejido conectivo.
 - La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) dada por cambios inflamatorios y fibróticos parenquimatosos, constituye la manifestación pulmonar más común de las ETC, con una morbilidad importante, especialmente derivada de las complicaciones asociadas a la artritis reumatoide y la esclerosis sistémica.
 - Clínicamente, suelen cursar con disnea progresiva y tos seca, requiriendo un abordaje multidisciplinar (radiología, neumología y reumatología) para su diagnóstico y seguimiento. El tratamiento se basa fundamentalmente en el uso de fármacos inmunosupresores, donde la ciclofosfamida juega un papel determinante en casos graves o progresivos.
-

Introducción

- La ciclofosfamida (CFM) es un inmunosupresor muy potente utilizado para inducir y mantener la remisión en enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Funciona como un agente alquilante que daña el ADN de los linfocitos, provocando su muerte y debilitando las respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares. Su alta toxicidad condiciona numerosos efectos adversos (mielosupresión, infecciones oportunistas, toxicidad vesical, etc.) destacándose, en este contexto, la toxicidad a nivel pulmonar.
 - La TCAR es la herramienta de elección para el seguimiento, planteando al radiólogo el desafío crítico de diferenciar con precisión entre la respuesta terapéutica esperada, la toxicidad pulmonar inducida por el propio fármaco o las complicaciones infecciosas derivadas de la profunda inmunosupresión.
 - Tanto la radiografía de tórax como la ecografía pulmonar pueden tener utilidad en el seguimiento de estos pacientes y en la detección de complicaciones.
-

1. Patrones Típicos de EPI-ETC en TCAR

El reconocimiento del patrón morfológico inicial es crucial, ya que determina el pronóstico y la agresividad del tratamiento. Los patrones identificables mediante TCAR, asociados con mayor frecuencia a las EPI-ETC son:

- **Neumonía Intersticial No Específica (NINE).**
 - **Neumonía Intersticial Usual (NIU).**
 - **Neumonía Organizativa (NO).**
 - **Otras manifestaciones:** El síndrome de Sjögren puede presentar **Neumonía Intersticial Linfocítica (NIL)** (quistes y VD), mientras que el LES suele manifestarse con afectación pleural o hemorragia alveolar
-

Neumonía Intersticial No Específica (NINE)

Es el patrón más frecuente y predominante. Sus características principales son:

- Opacidades en vidrio deslustrado.
 - Bronquiectasias/bronquiolectasias.
 - Reticulación leve.
 - Predominio en los lóbulos inferiores.
 - Distribución peribroncovascular y simétrica.
 - Ausencia de afectación de la región subpleural.
 - Panalización ausente o limitada y se presenta en fases avanzadas
-

Neumonía Intersticial No Específica (NINE)

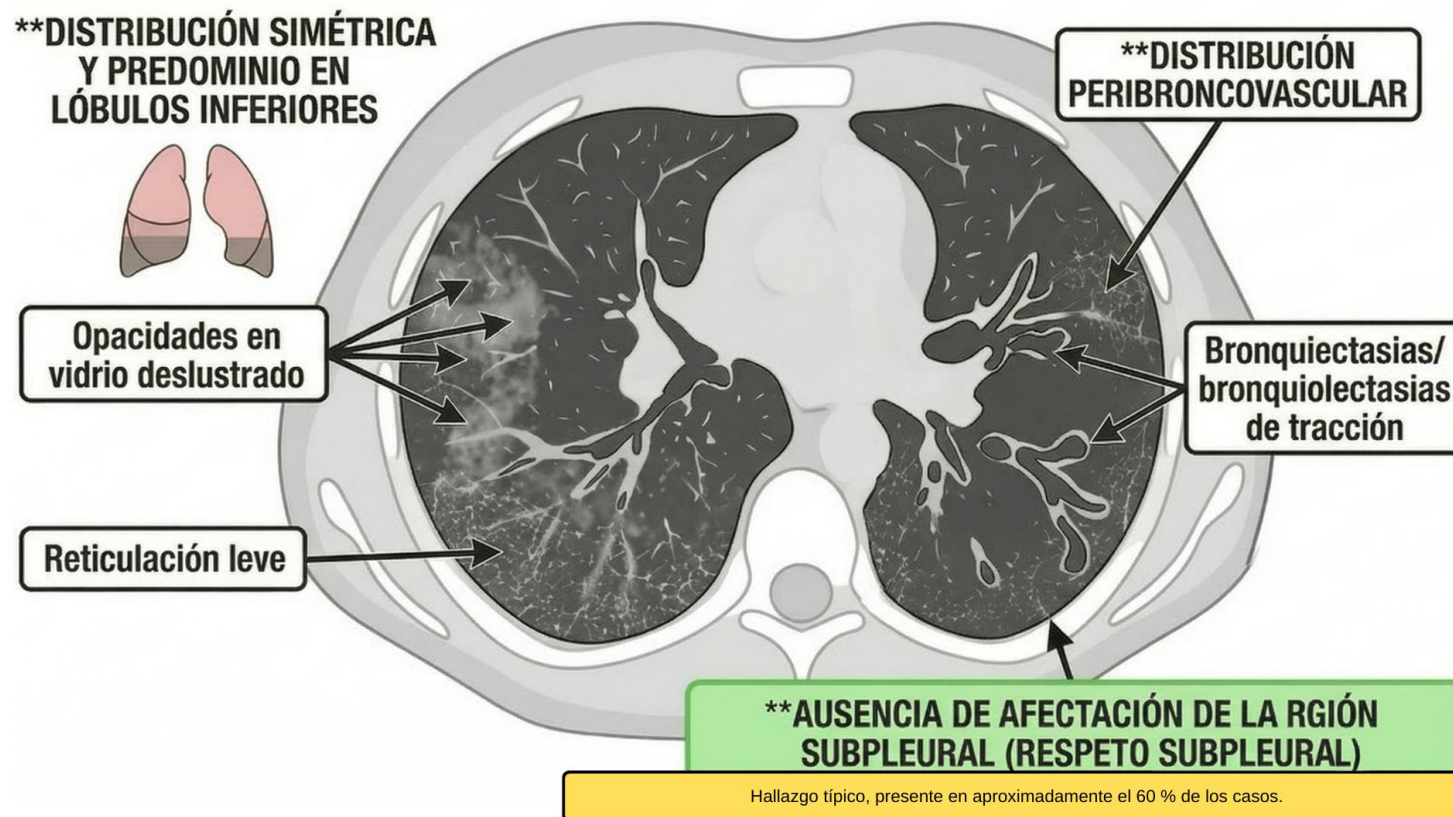


Fig.1 Representación esquemática del patrón de NINE a partir de los criterios diagnósticos radiológicos.

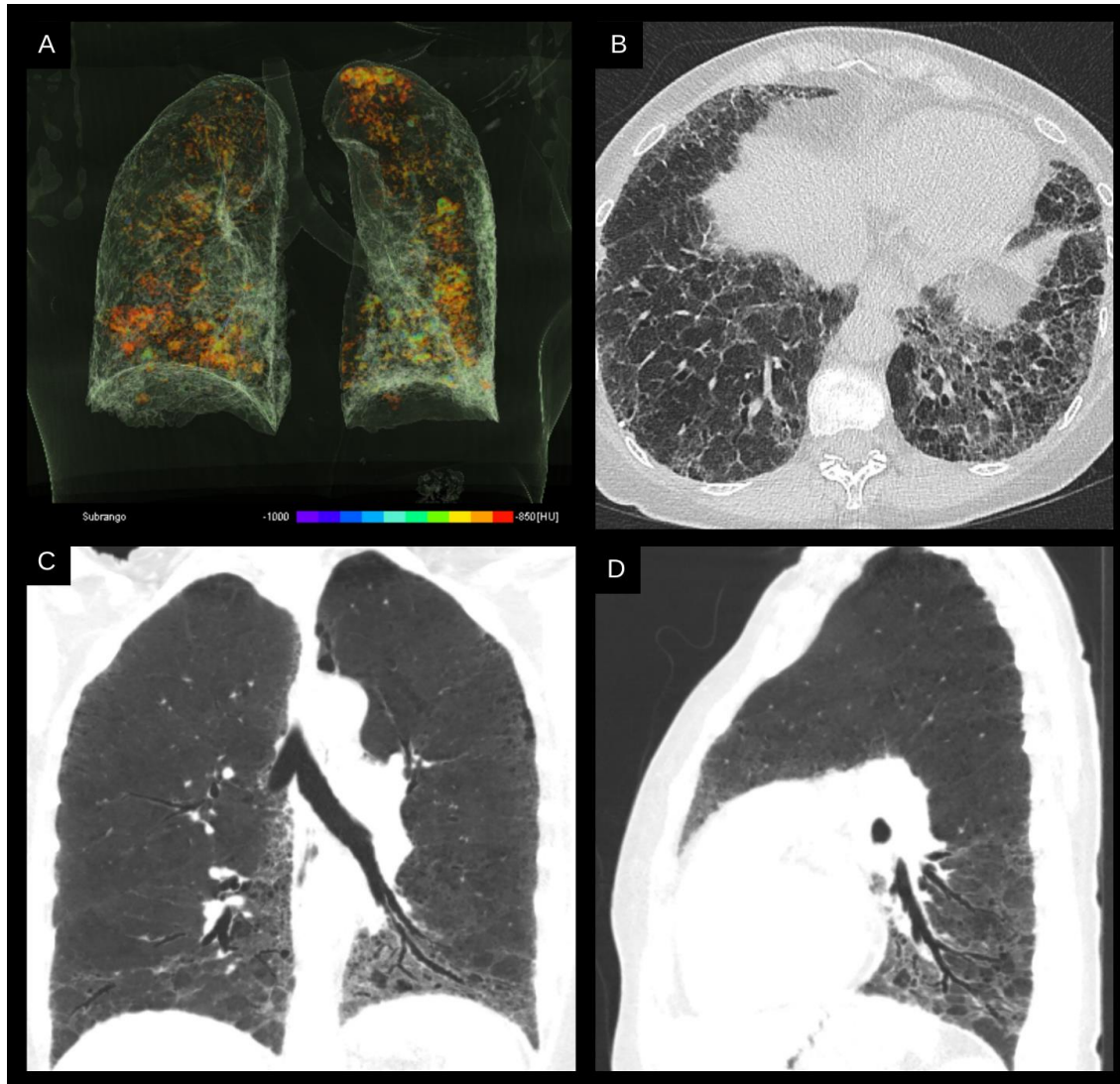
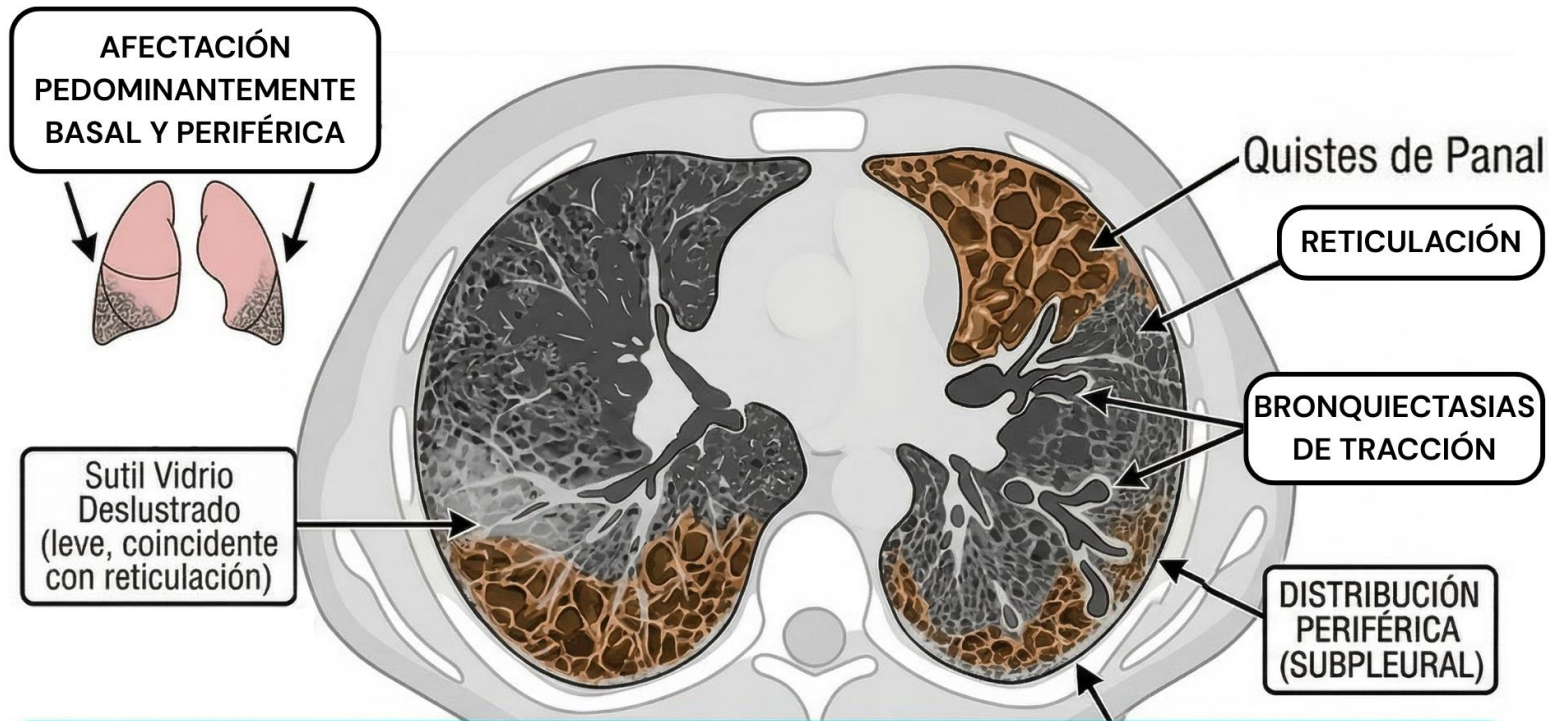


Figura 2. Afectación pulmonar intersticial en paciente de 64 años con esclerodermia. (A) Reconstrucción volumétrica (3D) con mapa de color que muestra la distribución periférica y basal de las áreas de mayor densidad (atenuación). (B) Corte axial de TCAR donde se observa reticulación subpleural bilateral, distorsión de la arquitectura y bronquiectasias por tracción, hallazgos compatibles con un patrón de Neumonía Intersticial No Específica (NINE) fibrosante. (C y D) Reconstrucciones coronal y sagital que evidencian la pérdida de volumen pulmonar y el gradiente apicobasal, con mayor concentración de opacidades en vidrio deslustrado y fibrosis en las regiones basales y peribroncovasculares.

Neumonía Intersticial Usual (NIU)

- Reticulación.
 - Bronquiectasias de tracción y quistes de panal (distribución periférica y con predominio basal).
 - Vidrio deslustrado (poco extenso coincidente con áreas de reticulación).
-

Neumonía Intersticial Usual (NIU)



HALLAZGOS CLAVE DEL PATRÓN NIU: PRESENCIA DE QUISTES DE PANAL (HONEYCOMBING), RETICULACIÓN EXTENSA Y BRONQUIECTASIAS DE TRACCIÓN, CON DISTRIBUCIÓN PREDOMINANTEMENTE SUBPLEURAL Y BASAL.

Fig.3 Representación esquemática del patrón de NIU a partir de los criterios diagnósticos radiológicos.

Neumonía Intersticial Usual (NIU)

Se han descrito 3 signos cuya presencia aumenta la sospecha de una conectivopatía en el contexto de un patrón NIU:

- 1- **Signo del lóbulo superior anterior** (los hallazgos fibróticos se sitúan en la región anterior de los lóbulos superiores, con mínima afectación de las regiones posteriores de dichos lóbulos).
- 2- **Panalización exuberante** (cuando ocupa más del 70% de la extensión de los hallazgos fibróticos).
- 3- **Signo del borde recto** (delimitación nítida entre la fibrosis de los lóbulos inferiores y el pulmón sano en el eje craneocaudal).



Fig.4 Representación esquemática de los signos de que hacen sospechar conectivopatía asociados al patrón NIU en el TCAR (1,2,3, respectivamente).

Neumonía organizativa (NO)

- Consolidaciones bilaterales de distribución periférica o peribronquial, más frecuentes en los lóbulos inferiores.
- Patrón perilobulillar (opacidades poligonales limitando los lobulillos pulmonares secundarios).
- Signo del halo invertido.

Otras manifestaciones incluyen lesiones nodulares o pseudonodulares, opacidades en vidrio deslustrado y el signo del halo.

La rápida respuesta al tratamiento esteroideo es característica

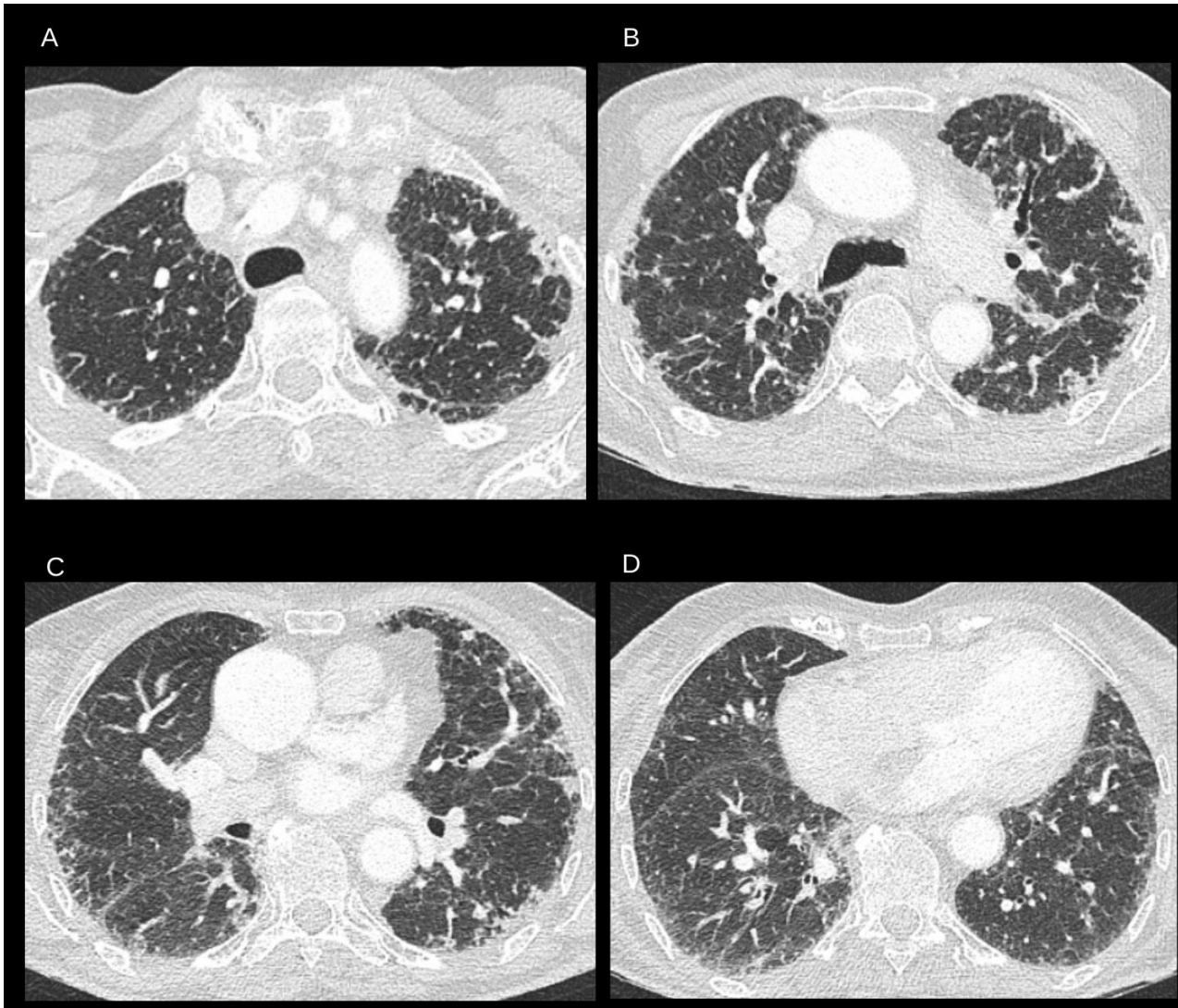


Figura 5. TCAR de tórax en cortes axiales de paciente de 72 años con perfil autoinmune mixto (ANA+ y AMA+). (A, B) Se aprecian marcados engrosamientos pleuroparenquimatosos cicatriciales en vértices pulmonares con pérdida de volumen y (B) bronquiectasias de tracción de aspecto crónico. (C, D) Extenso patrón reticular periférico y subpleural asociado a discreta distorsión arquitectural con irregularidad pleural, y opacidades en vidrio deslustrado con predilección peribroncovascular bibasal. Se observan opacidades alveolares periféricas parcheadas con broncograma aéreo (mayor en LSI), hallazgos compatibles con una EPID de patrón indeterminado (patrón combinado NINE y NO).

Neumonía Intersticial Linfocítica (NIL)

- Apariencia variable.
 - Opacidades en vidrio deslustrado de predominio basal.
 - Quistes aéreos de pared fina con distribución peribroncovascular.
-

Respuesta Terapéutica Esperable

- La eficacia de la ciclofosfamida se evalúa mediante la comparación evolutiva de estudios de TCAR, buscando signos de **estabilización o regresión** de los hallazgos inflamatorios:
 - **Herramientas de seguimiento:** Se recomienda el uso de escalas semicuantitativas para evaluar la extensión de la enfermedad, dado que pequeños cambios visuales pueden correlacionarse con mejorías significativas en las pruebas de función pulmonar (PFP).
-

Respuesta Terapéutica Esperable

Fase inflamatoria (reversibilidad)

- Disminución o resolución de las áreas en vidrio deslustrado y de las consolidaciones (típico en NINE y NO).

Fase Fibrótica (Estabilización)

- El objetivo terapéutico fundamental en pacientes con fibrosis establecida es la estabilización de la enfermedad.
 - Se considera éxito terapéutico la ausencia de progresión tanto en la panalización como en las bronquiectasias de tracción en un periodo de 6 a 12 meses.
-

Progresión vs. Toxicidad vs. Infección

- Ante la aparición de nuevas opacidades en un paciente con EPID-ETC tratado con ciclofosfamida (CFM), el radiólogo debe realizar una exclusión sistemática basada en patrones y tiempos de evolución.
 - La toxicidad pulmonar por ciclofosfamida es poco frecuente pero grave, manifestándose a menudo como un patrón de **neumonía intersticial aguda/DAD**.
 - Diferenciarlo de una infección por *Pneumocystis* es el mayor reto, ya que ambos pueden presentarse como vidrio deslustrado difuso de nueva aparición.
-

Progresión

- Hallazgos: Incremento de los signos de fibrosis "secos": más **panalización**, aumento del calibre de las **bronquiectasias de tracción** y mayor distorsión de la arquitectura.
 - **Evolución:** El patrón de NINE (típico de las ETC) puede evolucionar hacia un patrón de NIU ("fenotipo fibrosante progresivo"), lo que indica fracaso de la CFM.
-

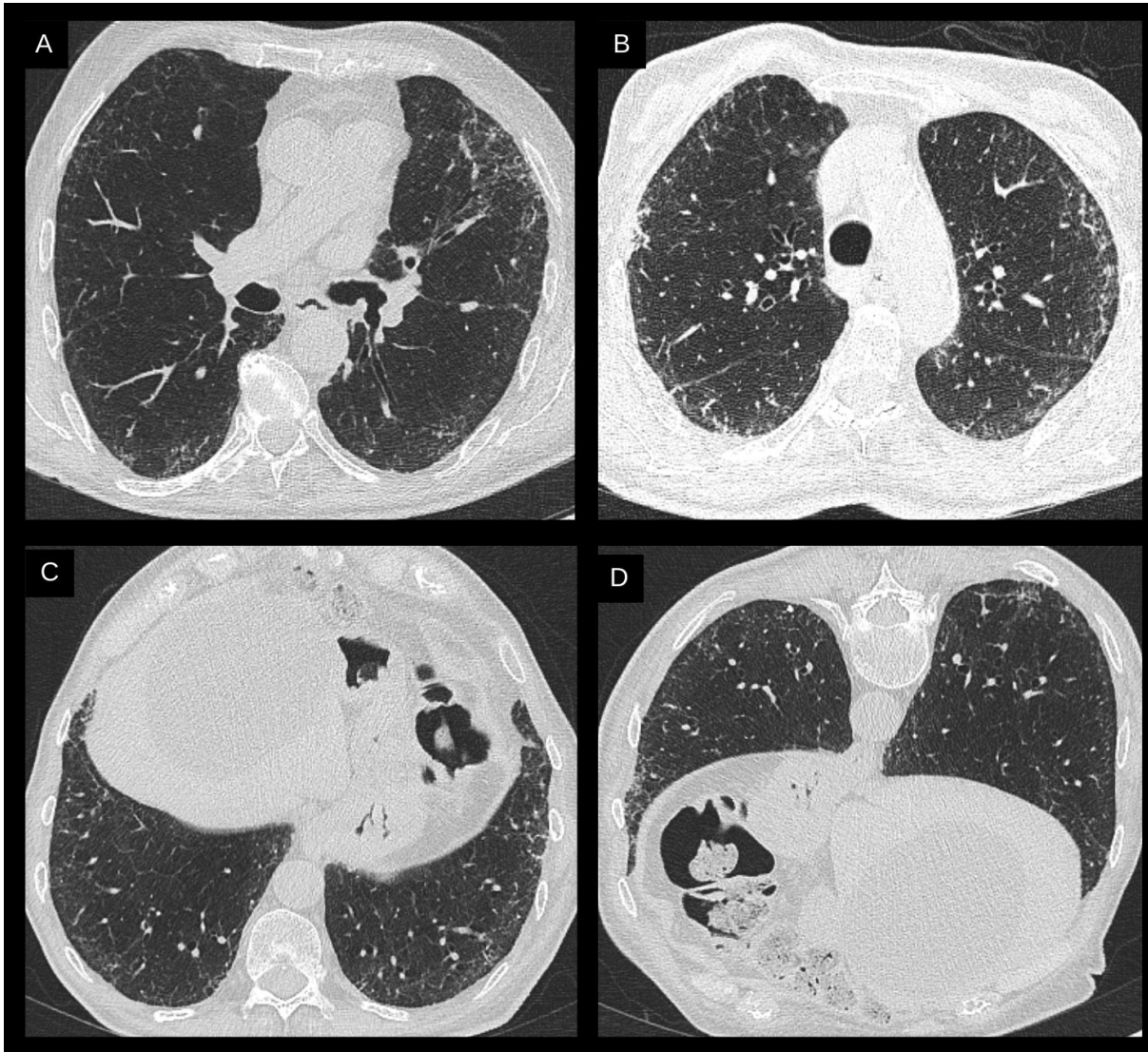


Figura 6. TCAR de tórax en paciente con sospecha de EPID. (A, B) Cortes axiales en decúbito supino que muestran opacidades reticulares subpleurales y en vidrio deslustrado, predominantemente en las regiones declives basales bilaterales, hallazgos que plantean el diagnóstico diferencial entre fibrosis pulmonar y atelectasias gravitacionales. (C, D) Cortes axiales correspondientes realizados en posición de prono, donde se observa la persistencia de los hallazgos descritos, sin resolución de las opacidades basales. Esta persistencia de la reticulación subpleural y el vidrio deslustrado parcheado tras la maniobra de prono confirma el diagnóstico de fibrosis, siendo la distribución y la morfología altamente sugestivas de un patrón de Neumonía Intersticial No Específica (NINE) fibrótica.

Toxicidad pulmonar por CFM

- El diagnóstico de toxicidad pulmonar suele ser de exclusión; debe establecerse la relación temporal entre la instauración del tratamiento y la aparición de síntomas y hallazgos radiológicos.
 - **Forma Aguda/Subaguda:** Patrón de **Daño Alveolar Difuso (DAD)**. Se observa un aumento brusco del vidrio deslustrado (VD) difuso, a menudo con un componente de **Neumonía Organizativa (NO)** (consolidaciones parcheadas).
 - **Forma Crónica:** Fibrosis progresiva persistente e irreversible, difícil de distinguir de la evolución natural de la enfermedad de base.
-

Toxicidad pulmonar por CFM

- **Clave TCAR:** Aparición de VD en zonas previamente no afectas o una "exacerbación" que no responde a la escalada terapéutica.
 - Los patrones de afectación más frecuentes son daño alveolar difuso, edema pulmonar, neumonitis por hipersensibilidad y neumonía eosinófila.
 - DAD: opacidades en vidrio deslustrado combinadas con consolidaciones o patrón en empedrado. Distribución es simétrica y gravitacional. Puede evolucionar a fibrosis (generalmente en semanas) con reticulación y bronquiectasias de tracción de predominio anterior y superior
-

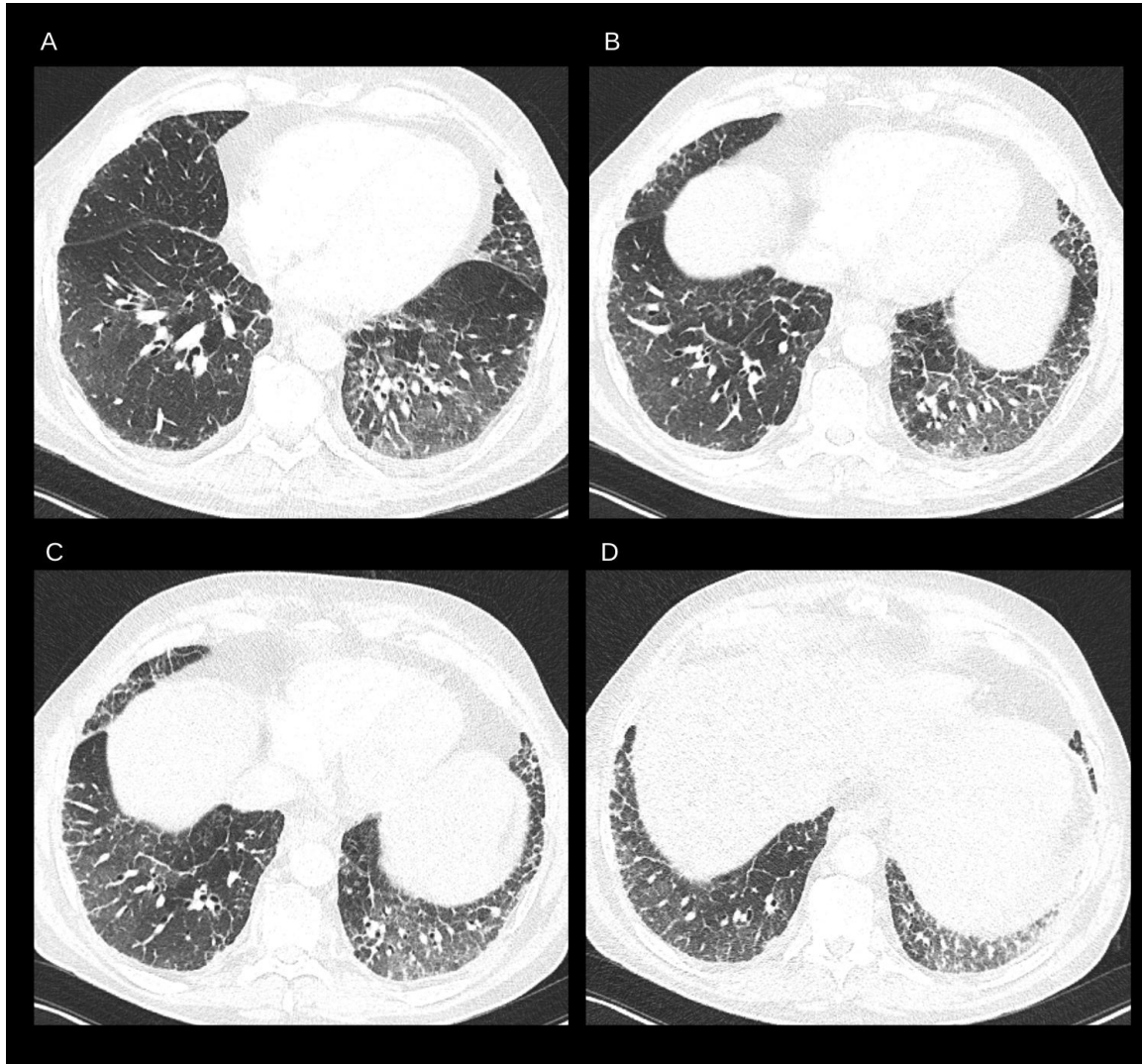


Figura 7. TCAR de tórax en cortes axiales que muestra un **patrón de edema intersticial**. Se identifica un engrosamiento liso y difuso de los septos interlobulillares, asociado a áreas parcheadas de atenuación en **vidrio deslustrado** de distribución gravitacional en ambos lóbulos inferiores. Destaca el engrosamiento de los manguitos peribroncovasculares y la presencia de líneas septales que dibujan la arquitectura lobulillar. Estos hallazgos son compatibles con una fase de trasudado intersticial, precediendo típicamente a la ocupación alveolar franca.

Infección Oportunista (*Pneumocystis jirovecii*)

- La linfopenia profunda inducida por la CFM es el principal factor de riesgo.
 - **Patrón TCAR:** Típicamente presenta VD difuso, predominio perihilar o parcheado, con preservación relativa de la periferia.
 - **Signos de sospecha:** Presencia de pequeños **quistes aéreos (neumatocelos)** de pared fina o la aparición de un **neumotórax espontáneo** (*Erasmus et al.*).
 - **Diferencial clínico:** La fiebre alta y la elevación de la LDH apoyan la infección frente a la toxicidad farmacológica.
-

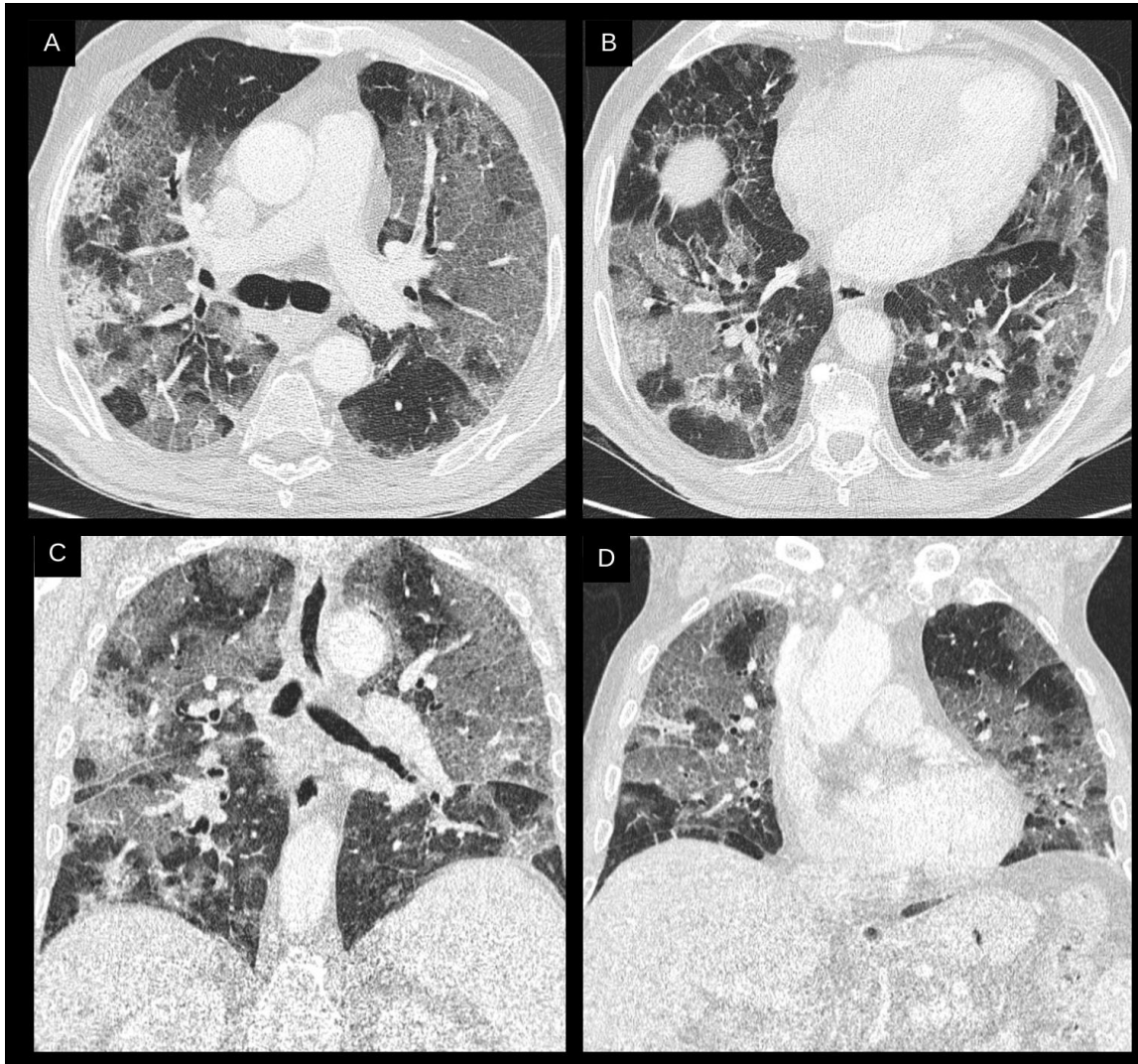


Figura 8. TCAR de tórax en cortes axiales (A, B) y reconstrucciones coronales (C, D) que muestran un patrón en "empedrado" (*crazy paving*) bilateral y difuso. Se observa un engrosamiento liso de los septos inter e intralobulillares superpuesto a áreas de vidrio deslustrado con distribución predominantemente peribroncovascular y en campos superiores. Es reseñable la presencia del signo del bronquio negro patente a través de las zonas de mayor atenuación. Estos hallazgos son altamente sugestivos de daño alveolar difuso, requiriendo un diagnóstico diferencial estrecho entre causas infecciosas (especialmente oportunistas).

Conclusiones

- La interpretación radiológica en el seguimiento de pacientes con EPID-ETC tratados con ciclofosfamida es fundamental para reconocer los patrones de respuesta, toxicidad y/o infección oportunista en la TCAR.
 - Diferenciar con precisión entre una evolución favorable y las posibles complicaciones del tratamiento contribuye a optimizar tanto el manejo clínico como la toma de decisiones.
 - La TCAR es la herramienta esencial para monitorizar la EPID-ETC bajo tratamiento con CFM. Es crítico reconocer que la aparición de nuevas opacidades (patrones DAD o NO) puede indicar toxicidad o infección en lugar de progresión. Una interpretación precisa, que integre los hallazgos radiológicos con la clínica y el tiempo de exposición al fármaco, es fundamental para optimizar la toma de decisiones terapéuticas.
-

Bibliografía

1. Barnes H, Holland AE, Westall GP, et al. Cyclophosphamide for connective tissue disease associated interstitial lung disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018;1:CD010908.
 2. Van Gemert JP, van den Berk IAH, et al. Cyclophosphamide for interstitial lung disease-associated acute respiratory failure: mortality, clinical response and radiological characteristics. BMC Pulm Med. 2021;21(1):249.
 3. Hernández Muñiz S, Olivera Serrano MJ, et al. Enfermedad intersticial asociada a conectivopatías y vasculitis. Radiología. 2022;64:250-264.
 4. Giménez-Palleiro A, Mazzini SP, Franquet T. Patrones básicos en la TCAR de la enfermedad pulmonar intersticial difusa. Radiologia. 2022;64. doi:10.1016/j.rx.2022.10.003.
 5. Zheng B, Marinescu DC, Hague CJ, et al. Lung imaging patterns in connective tissue disease-associated interstitial lung disease impact prognosis and immunosuppression response. Rheumatology (Oxford). 2024;63(10):2734-2740.
 6. Cereser L, Passarotti E, et al. Chest high-resolution computed tomography in patients with connective tissue disease: pulmonary conditions beyond "the usual suspects". Curr Probl Diagn Radiol. 2022;51(5):759-767.
 7. Ahuja J, Arora D, Kanne JP, et al. Imaging of Pulmonary Manifestations of Connective Tissue Diseases. Radiol Clin North Am. 2016. doi:10.1016/j.rcl.2016.05.005.
 8. Jee AS, Corte TJ. Current and Emerging Drug Therapies for Connective Tissue Disease-Interstitial Lung Disease (CTD-ILD). Drugs. 2019;79(14):1511-1528.
 9. Feng Y, Chen J, Yang X, et al. Efficacy and safety of oral versus intravenous cyclophosphamide in treatment of connective tissue disease-related interstitial lung disease. Int J Rheum Dis. 2024;27(10):e15354.
 10. Furnaro LF, Sepúlveda PP. Patrones radiológicos en enfermedades pulmonares intersticiales. Rev Med Clin Condes. 2024;35(3-4):255-261.
 11. Margallo Iribarnegaray J, et al. Enfermedad pulmonar intersticial difusa. Open Respir Arch. 2023;5(2):100248.
 12. Serra G, Brun AL, Ialongo P, et al. Thoracic involvement in connective tissue diseases: radiological patterns and follow-up. JBR-BTR. 2015;98(1):3-19.
-