

Lesiones pulmonares inducidas por fármacos

M. Haro Estarriol, M. Conde Gali, X. Baldó Paró y M. Rubio Garay

Sección de Neumología y Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitari Doctor Josep Trueta. Girona. España.

Cualquier fármaco puede provocar una reacción o toxicidad pulmonar, y esta posibilidad debe ser siempre considerada ante un paciente con problemas respiratorios. Su incidencia real es desconocida y difícil de cuantificar, ya que se trata de formas esporádicas o idiosincrásicas que no suelen comunicarse, pues coinciden con el uso simultáneo de varios de estos medicamentos y el riesgo que supone la retirada en algunos de los casos. No existen signos o síntomas, estudios de laboratorio o patológicos definitivos específicos ni unos criterios consensuados únicos, y fácilmente puede producirse una superposición o confusión con otras enfermedades como las neoplasias, las infecciones, la insuficiencia cardíaca o las enfermedades pulmonares intersticiales. No obstante, el pulmón es uno de los órganos que con mayor frecuencia puede estar afectado por una reacción adversa a un fármaco, y esta posibilidad debe plantearse en aquellos pacientes con factores predisponentes, una forma clínica de presentación compatible y proceder a una retirada asociada al uso o no de corticoides para confirmarlo.

FÁRMACOS Y FACTORES PREDISPONENTES

La lista de fármacos con capacidad de provocar lesiones pulmonares es muy extensa y sigue un aumento progresivo asociado a la continua aparición de nuevos medicamentos (tabla I). La amiodarona produce una toxicidad pulmonar en el 6-8% de los pacientes que la reciben; la bleomicina, en el 10%; una sobredosis de heroína intravenosa, en el 30-40%, y la nitrofurantoina, en el 0,001-0,26%.

La tabla II refleja los principales factores predisponentes que deben considerarse en una lesión pulmonar por fármacos. Los citotóxicos aumentan su toxicidad en los pacientes de mayor edad y en los que reciben tratamientos concomitantes como la radioterapia al producirse efectos sinérgicos. Cualquier fármaco puede producir este tipo de lesiones, aunque en algunos es más frecuente y puede relacionarse con las dosis acumuladas o utilizadas, como en la amiodarona, el busulfán o la bleomicina, y con una sobredosis en la metadona, la heroína o el ácido acetilsalicílico. La oxigenoterapia a altas dosis aumenta la toxicidad de la bleomicina, la mitomicina o la ciclofosfamida; la insuficiencia renal prolonga el aclaramiento y favorece la toxicidad, y la presencia de una enfermedad pulmonar previa es considerada un factor de riesgo en los pacientes tratados con amiodarona o carmustina.

FORMAS CLÍNICAS

Existen múltiples síndromes o formas de presentación de la toxicidad pulmonar por fármacos (tabla III y IV), con una afectación parenquimatosa que puede aparecer de forma incompleta, combinada o asociarse a otras alteraciones de las vías aéreas, la pleura y el resto de las estructuras torácicas.

Enfermedad pulmonar alveolar o intersticial

La mayoría de los fármacos son capaces de producir una neumonitis por hipersensibilidad similar a la alveolitis alérgica extrínseca.

TABLA I Fármacos más frecuentemente implicados en la toxicidad pulmonar

Antibióticos	Amfotericina
Antisépticos	Estreptomina
	Etambutol
	Isoniazida
	Nitrofurantoina
	Minociclina y tetraciclinas
	Penicilina
	Sulfasalazina
Antidepresivos	Antidepresivos tricíclicos
Antipsicóticos	Fluoxetina y sertralina
	Haloperidol
Cardiovasculares	Amiodarona
	Bloqueadores beta
	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
	Lidocaína
	Tiazidas
	Tocainamida
Anticonvulsivantes	Carbamazepina
	Fenitoína
Drogas	Cocaína
	Drogas sintéticas
	Heroína
	Metadona
	Morfina
Antiinflamatorios	Ácido acetilsalicílico
	Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
	Colchicina
	Corticosteroides
	Indometacina
	Penicilamina
	Sales de oro
Citotóxicos	Azatioprina
	Bleomicina
	Busulfán
	Carmustina
	Ciclofosfamida
	Clorambucilo
	Melfalán
	Metotrexato
	Vinblastina
Miscelánea	Beta-miméticos
	Codeína
	Contraste intravenoso
	Dextrano intravenoso
	Interferón
	L-triptófano

TABLA II Principales factores predisponentes en el desarrollo de lesiones pulmonares inducidas por fármacos

Edad
Idiosincrasia
Dosis de fármaco
Tipo de fármaco
Tratamientos concomitantes (quimioterapia o radioterapia)
Oxigenoterapia
Transfusión de componentes sanguíneos
Insuficiencia renal
Enfermedad pulmonar previa

Una tos poco productiva, fiebre o disnea relacionada con el fármaco, que se acompañan de infiltrados pulmonares habitualmente bilaterales, un patrón restrictivo con disminución de la transferencia de CO, una linfocitosis con predominio de CD8 en el lavado broncoalveolar y la normalización del cuadro tras la retirada del medicamento pueden ser suficientes para el diagnóstico tras excluir otras etiologías de presentación similar.

TABLA III Formas clínicas y patrones de afectación torácica por toxicidad con fármacos

Enfermedad intersticial parenquimatosa	Neumonitis por hipersensibilidad Neumonitis o alveolitis intersticial Infiltrados pulmonares y eosinofilia Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BONO) Neumonía intersticial descamativa (DIP) Neumonía intersticial linfocítica (LIP) Fibrosis pulmonar Calcificaciones pulmonares difusas Nódulos pulmonares Neumonía lipoidea
Edema pulmonar	Edema pulmonar cardiogénico Edema pulmonar no cardiogénico Edema pulmonar con distrés respiratorio y síndrome hemolítico-urémico
Hemorragia pulmonar	Hemorragia alveolar Síndrome de Goodpasture-like o pulmón-riñón
Otras afecciones parenquimatosas	Síndrome lúpico Infecciones oportunistas
Enfermedades de las vías aéreas	Broncospasmo o síndrome asmático Edema laríngeo y reacción anafiláctica Bronquiolitis obliterante
Enfermedades vasculares	Tromboembolismo pulmonar Hipertensión pulmonar Enfermedad venooclusiva pulmonar Vasculitis Embolismo graso Síndrome hemolítico-urémico
Enfermedades de la pleura	Derrame pleural Derrame pleural eosinofílico Derrame pleural y ascitis Engrosamiento pleural Pleuropericarditis con o sin derrame Hemotórax Neumotórax
Enfermedades del mediastino	Adenopatías hiliares o mediastínicas Hiperplasia tímica Linfadenopatía angioinmunoblástica like Lipomatosis mediastínica Mediastinitis esclerosante Neumomediastino Seudosarcooidosis
Miscelánea	Síndrome de tos crónica Dolor torácico Metahemoglobinemia y cianosis Disnea y acidosis metabólica Hipoventilación alveolar Incoordinación ventilatoria

En algunos casos es frecuente la presencia de una neumonitis o alveolitis inespecífica con una clínica más insidiosa, tos seca y una disnea progresiva que recuerda a otras enfermedades intersticiales. La radiografía y la tomografía computarizada reflejan un patrón intersticial difuso de predominio reticular, un patrón ventilatorio restrictivo con disminución de CO y un infiltrado de predominio mononuclear en las biopsias o el lavado broncoalveolar, asociado a zonas de fibrosis cuando aumenta el número de neutrófilos si no se retira el fármaco de forma precoz, y progresa de forma irreversible.

Los infiltrados pulmonares con eosinofilia son otra forma típica de presentación acompañada de una clínica inespecífica que recuerda a las neumonitis por hipersensibilidad, los infiltrados pulmonares alveolares periféricos de predominio superior (fig. 1) y la eosinofilia en sangre periférica (más de 350 eosinófilos/ μ l) o a nivel pulmonar detectada a través de las biopsias o el lavado broncoalveolar (porcentaje superior al 5% de las células obtenidas), que suelen resolverse tras la retirada del fármaco y sin recidiva si evitamos el uso del mismo fármaco.

No es rara la aparición de una bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BONO), en la que se produce una inflamación de la luz de los bronquiolos y su ocupación o la alveolar por unos seudopólipos de tejido conectivo de granulocitos de forma característica. Una clínica inespecífica de predominio respiratorio, un patrón alveolar difuso o localizado, intersticial o mixto (fig. 2), un lavado broncoalveolar con aumento de todas las líneas celulares con poco

TABLA IV Formas de presentación y principales fármacos implicados

Neumonitis por hipersensibilidad	AINE Ampicilina Azatioprina Carbamazepina Hidantoínas Hidralazina	Isoniazida Metotrexato Nitrofurantoína Penicilina Salazopirina
Neumonitis o fibrosis	Amiodarona Azatioprina Bleomicina Busulfán Ciclofosfamida Clorambucilo	Metotrexato Nitrofurantoína Penicilamina Sales de oro Salazopirina
Edema pulmonar no cardiogénico	Ácido acetilsalicílico Anfotericina Ciclofosfamida Codeína Colchicina Heroína Clorpromazina Hidantoínas Hidralazina Isoniazida Metildopa Nitrofurantoína Amiodarona Anticoagulantes Cocaína Nitrofurantoína Penicilamina Quinidina Amiodarona Bleomicina Ciclosporina	Ibuprofeno Metotrexato Morfina Nitrofurantoína Terbutalina Tiazidas Penicilamina Procainamida Quinidina Sales de oro Tetraciclinas Tiazidas
Síndrome lúpico	Ácido acetilsalicílico Amiodarona Antidepresivos Cocaína Heroína	Nitrofurantoína Penicilina Sulfonamidas Terbutalina
Hemorragia pulmonar	Ácido acetilsalicílico Ampicilina Atenolol Bleomicina	Carbamazepina Cimetidina Indometacina Tartrazina

predominio de alguna de ellas (linfocitos, neutrófilos y eosinófilos) y biopsias pulmonares endoscópicas con una histología característica son suficientes para establecer el diagnóstico y retirar el fármaco.

Otras formas de afección pulmonar de predominio intersticial, como la neumonitis intersticial descamativa, la neumonía intersticial linfocitaria o la neumonía lipoidea, son menos frecuentes, y su confirmación definitiva suele precisar la realización de una biopsia pulmonar.

Edema pulmonar

Una miocardiopatía o alteración de la función cardíaca de origen farmacológico puede provocar una insuficiencia cardíaca o edema pulmonar cardiogénico. El edema no cardiogénico puede presentarse a los pocos minutos u horas de la ingesta de un fármaco, de forma similar al edema pulmonar de origen cardiológico, aunque habitualmente no presenta signos de insuficiencia cardíaca derecha ni cardiomegalia. Una tos inespecífica, un aumento progresivo de la disnea, la auscultación de estertores difusos bilaterales, una radiografía con un patrón alveolointersticial difuso, una restricción con descenso de la transferencia de CO, hipoxemia marcada o insuficiencia respiratoria y una resolución sin lesiones residuales al retirar al fármaco aumentan la posibilidad de este diagnóstico, especialmente si no existe una cardiopatía de base y se ha administrado una sobredosis previa de ácido acetilsalicílico, colchicina, heroína, metadona o propoxifeno.

Hemorragia pulmonar

La asociación de una hemoptisis, anemia (caída de 1-3 g/dl de la hemoglobina o de más de un 2% del hematocrito en 24 h) e infiltrados pulmonares puede ser secundaria a un síndrome hemorrágico pulmonar por fármacos. Este cuadro recuerda a la he-



Figura 1 Radiografía de tórax. Patrón alveolar bilateral parcheado de predominio superior en un paciente con eosinofilia pulmonar por antidepresivos.



Figura 2 Radiografía de tórax. Patrón alveolointerstitial bilateral de predominio derecho en un paciente con una bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BONO) por amiodarona.

morragia pulmonar producida en el síndrome de Goodpasture pero sin anticuerpos antimembrana basal, marcadores de vasculitis o depósitos de inmunocomplejos en las muestras del riñón o el pulmón. La amiodarona, la penicilamina o la nitrofurantoína son fármacos capaces de asociarse a este cuadro que se confirma con la biopsia pulmonar endoscópica o el lavado broncoalveolar, con una apariencia hemática macroscópica (fig. 3) y la presencia de hemosiderófagos (macrófagos cargados de hemosiderina) en el estudio citológico tras 48 h de inicio del sangrado y hasta 16 días de su finalización.

Enfermedades de las vías aéreas

La inflamación exclusiva de los bronquiolos o bronquiolitis pero que respeta el resto del espacio intersticial y alveolar produce una disminución de la luz bronquial hasta su oclusión y distorsión residual tras un proceso de cicatrización irreversible después de la inhalación de gases o tóxicos y de fármacos como la sulfasalazina, las sales de oro o la penicilamina. Puede evitarse cuando se detecta de forma precoz y se retira ante la presencia de una sintomatología respiratoria inespecífica, una radiografía anormal o con insuflación, un patrón obstructivo rápidamente progresivo y la presencia de neutrofilia en el lavado broncoalveolar.

El ácido acetilsalicílico o los antiinflamatorios no esteroideos pueden empeorar la sintomatología en el 4-20% de los asmáticos, apareciendo un cuadro agudo de broncospasmo de extrema gravedad y potencialmente fatal. Los bloqueadores beta sistémicos o tópicos oculares también han sido relacionados con este tipo de síntomas, así como algunos mucolíticos inhalados, e incluso los beta-miméticos.

Otras enfermedades torácicas

La aparición de tos de una duración superior a las 3 semanas ha sido relacionada con la administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Esto ocurre en el 3-20% de los pacientes que la toman, con un inicio variable (desde el inicio hasta pasado más de un año de su administración); el control de la tos mejora de forma significativa a los pocos días de su retirada, y desaparece después de aproximadamente 10 días.



Figura 3 Lavado broncoalveolar bilateral hemático en un paciente tratado con penicilamina.

El uso sistemático de drogas o sustancias ilícitas se ha relacionado con la aparición de vasculitis o hipertensión pulmonar. La afectación pleural es más rara que la parenquimatosa y puede ocurrir de forma aislada. Esta posibilidad debe ser siempre considerada en el diagnóstico de un derrame pleural inespecífico, especialmente en pacientes que toman procainamida, hidralazina o fármacos relacionados con un síndrome lúpico (fig. 4), y hay que retirarlos para evitar una fibrosis pleural u otras complicaciones.

DIAGNÓSTICO

La figura 5 presenta los principales procedimientos aconsejados en el estudio de la toxicidad pulmonar por fármacos. La historia clínica es fundamental y debe reflejar el antecedente de la administración del fármaco (tipo, dosis y duración) asociado a los factores de riesgo (tablas I y II). Una reacción inmediata facilita su relación, aunque, en algunos pacientes, una exposición durante varios meses



Figura 4 Tomografía computarizada torácica. Derrame pleural bilateral en un paciente con un síndrome lúpico por hidralazina.

festación más frecuente, precoz y característica. No obstante, no es rara la presencia de un patrón obstructivo en los fármacos asociados a una bronquiolitis obliterante o un síndrome asmático.

A pesar de que la broncoscopia no proporciona un diagnóstico específico, consideramos que es una exploración imprescindible por su capacidad de exclusión de otras enfermedades de presentación similar y para orientar este diagnóstico por unos hallazgos compatibles. Las biopsias pulmonares endoscópicas y el lavado broncoalveolar suelen ser insuficientes para el diagnóstico, y demuestran la presencia de una inflamación secundaria a una alveolitis linfocitaria o eosinofílica e incluso neutrofílica en las fases más agudas o iniciales. Es característica la presencia de un mayor porcentaje de linfocitos con un marcado predominio de CD8 (disminución del cociente CD4/CD8) que ayuda a distinguirlos de la sarcoidosis, acompañados de macrófagos espumosos por acumulación intracelular de fosfolípidos, la presencia de autofluorescencia en la toxicidad por amiodarona y la posibilidad de un aspecto hemático cuando existe una hemorragia alveolar que confirmará la identificación de los hemosiderófagos (fig. 3). La gammagrafía con galio67 o la resonancia nuclear magnética no son útiles en estos pacientes, mientras la gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión puede diagnosticar un fenómeno tromboembólico y el ecocardiograma identificar una afección pericárdica, una miocardiopatía asociada o una hipertensión pulmonar.

TRATAMIENTO

El reconocimiento o sospecha de toxicidad pulmonar por un determinado fármaco obliga a su sustitución o retirada. En la mayoría de los casos esta medida es suficiente, junto con el tratamiento de soporte (oxigenoterapia, fluidoterapia...) y los esteroides en las formas más graves, de mayor riesgo o repercusión funcional. La dosis y la duración de los esteroides no está claramente definida, aunque dependerá de la evolución, de la respuesta y del tiempo de eliminación del fármaco retirado. En la toxicidad pulmonar por amiodarona se aconseja una dosis inicial de prednisona de 40-60 mg/día durante 4-6 semanas, que se reducirá progresivamente hasta retirarla a los 4-6 meses por un elevado porcentaje de recidivas con la eliminación precoz. ■

Bibliografía general

Camus P. Respiratory disease induced by drugs. *Eur Respir J* 1997;10:260-4.
 Castro J, Vilches Y, González M. Toxicidad pulmonar del tratamiento del cáncer. *Med Clin (Barc)* 1995;105:661-8.
 Cooper JAD, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease (Part 1): cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:321-40.
 Cooper JAD, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease (Part 2): noncytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:488-505.
 Foucher P, Biour M, Blayac JP, et al. Drugs that may injure the respiratory system. *Eur Respir J* 1997;10:265-79.
 Foucher P, Camus P and the GEPLI. The drug-induced lung diseases. *Pneumotox on line* 2002. Disponible en: www.pneumotox.com
 Lázaro MT, Ferreiro MJ, Ussetti P, Estada J. Enfermedad pulmonar inducida por fármacos. *Medicine (ed. española)* 1997;77:1748-51.
 Limper AH, Rosenow EC. Drug-induced interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 1996;2:396-404.
 Llorente JL. Pulmón y fármacos. *Medicine (ed. española)* 1989;3:1177-81.
 Morelock SY, Sahn SA. Drugs and the pleura. *Chest* 1999;116:212-21.
 Özkan M, Dweik RA, Ahmad M. Drug-induced lung disease. *Cleve Clin J Med* 2001;68:782-95.
 Rosenow EC, Limper AH. Drug-induced pulmonary disease. *Semin Respir Infect* 1995;10:86-95.
 Rosenow EC, Myers JL, Swensen SJ, Pisani RJ. Drug-induced pulmonary disease. An update. *Chest* 1992;102:239-50.

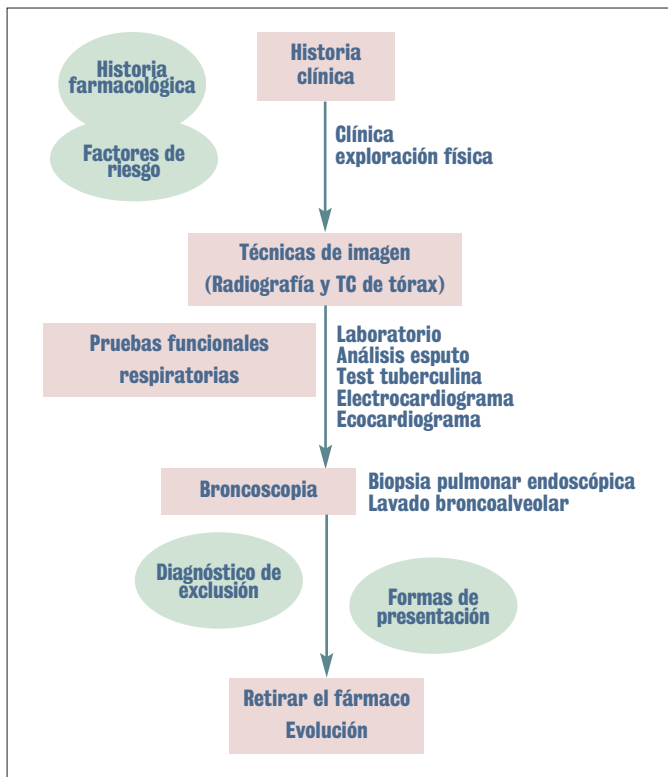


Figura 5 Esquema diagnóstico de la toxicidad pulmonar por fármacos.

no excluye esta posibilidad. La mayoría de los pacientes presentan una clínica y una exploración física inespecíficas que dependerán de la forma de presentación.

La radiografía de tórax es normal o inespecífica en hasta el 32% de los casos, aunque es más frecuente la presencia de patrones específicos que quedan mejor definidos en la tomografía computarizada torácica. La leucocitosis, el incremento de la velocidad de sedimentación globular o la proteína C reactiva son frecuentes e inespecíficos, y no es rara la presencia de eosinofilia y, en los pacientes con un síndrome lúpico, la elevación de los anticuerpos antinucleares o antihistonas. Las pruebas funcionales respiratorias son más sensibles que la radiografía, aunque inespecíficas y similares a otras enfermedades intersticiales. Una alteración ventilatoria restrictiva con disminución de la transferencia de CO es la mani-