

# ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES INDUCIDAS POR FÁRMACOS Y RADIOTERAPIA

*Luis Gómez Carrera, Concepción Prados Sánchez, Rodolfo Álvarez-Sala Walter*

## RESUMEN

Dentro de las enfermedades producidas por iatrogenia, las que afectan al pulmón son unas de las más comunes. Virtualmente, cualquier fármaco es capaz de producir algún efecto secundario en el pulmón. Cada vez más fármacos se ven involucrados como causa de enfermedades pulmonares, pleurales o mediastínicas. Las manifestaciones clínicas son muy variadas y pueden abarcar cualquier forma de enfermedad del sistema respiratorio, incluidas casi todas las formas de enfermedad pulmonar intersticial.

El diagnóstico de estas enfermedades puede ser difícil, se basa en la relación temporal de la aparición de síntomas y alteraciones radiológicas con la administración del fármaco implicado y sobre todo en descartar meticolosamente cualquier otra posible etiología.

El tratamiento consiste, fundamentalmente, en la retirada del fármaco implicado y en la administración de corticoides en la mayoría de los casos.

También los tratamientos con radiaciones para el cáncer de pulmón, de mama o de linfomas, son una causa frecuente de patología pulmonar. La afectación pulmonar depende de la dosis total utilizada y del volumen pulmonar irradiado. Se distinguen dos formas clínicas de afectación pulmonar por radiaciones: la neumonitis actínica y la fibrosis por radiación.

## ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL POR FÁRMACOS

### Generalidades

Existen un gran número de fármacos que son capaces de producir patología del sistema

respiratorio, fundamentalmente del parénquima pulmonar, pero también de la pleura y del mediastino. Con la aparición de nuevos fármacos, la lista de sustancias potencialmente lesivas para el pulmón va en aumento. Actualmente existe una página web donde se pueden consultar qué fármacos y qué tipo de lesión pueden producir en el pulmón ([www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com)).

Durante la anamnesis sobre cualquier enfermedad pulmonar se debe preguntar e insistir en los fármacos administrados tanto de forma reciente como en el pasado, dado que la reacción adversa en el pulmón puede manifestarse meses o incluso años después de la exposición a la droga causante<sup>(1)</sup>.

Aunque los fármacos son capaces de producir cualquier enfermedad en el sistema respiratorio, afectando tanto a la vía aérea, al parénquima y a la pleura como a los músculos respiratorios, quizás una de las formas clínicas más frecuentes sea la afectación pulmonar intersticial<sup>(2)</sup>. Los fármacos como causa de enfermedad pulmonar intersticial (EPID) corresponden al 3% de todas las EPID<sup>(3)</sup>.

En general se puede manifestar como alguno de los siguientes síndromes<sup>(2,4)</sup>:

- Neumonitis aguda.
- Neumonitis crónica.
- Neumonitis por hipersensibilidad.
- Daño alveolar difuso.
- Síndrome vasculítico pulmonar.

La enfermedad intersticial inducida por fármacos puede adoptar casi cualquier patrón anatomopatológico de neumonitis intersticial descrito, incluyendo patrón de neumonía

intersticial usual (NIU), neumonía intersticial no específica (NINE), neumonía organizada criptogenética (NOC), neumonía intersticial descamativa (NID), neumonía linfocítica (NIL) y reacción granulomatosa<sup>(5)</sup>. Algunos fármacos también pueden producir daño alveolar difuso y otros hemorragia alveolar e incluso vasculitis pulmonar<sup>(5)</sup>.

Otro cuadro que se ha asociado a diversos fármacos es la aparición de infiltrados pulmonares con eosinofilia e incluso verdaderas neumonías eosinófilas<sup>(6)</sup>.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de estas enfermedades es, a veces, difícil. Se necesita un alto grado de sospecha y conocer que los fármacos usados pueden ser capaces de producir el cuadro. No existe ninguna prueba analítica que por sí misma pueda llegar al diagnóstico. El diagnóstico se basa en la relación temporal entre la exposición al fármaco sospechoso y la aparición de síntomas o alteraciones radiográficas<sup>(2)</sup> y, sobre todo, es fundamental excluir otras causas de enfermedad pulmonar como infecciones, infiltración tumoral o incluso fallo cardíaco<sup>(7)</sup>. A veces el diagnóstico es difícil porque la sintomatología aparece una vez suspendido el fármaco causante y es difícil relacionarlo con la enfermedad si no lo sospechamos. Para algunos fármacos se han desarrollado algoritmos que ayudan al diagnóstico<sup>(8)</sup>.

### **Radiología**

Las manifestaciones radiológicas de las enfermedades pulmonares inducidas por fármacos corresponden a las características del patrón histológico que ocasionen<sup>(9)</sup>. La tomografía de alta resolución es mucho más sensible que la radiografía para la caracterización de estas enfermedades.

La forma más frecuente de manifestarse<sup>(10)</sup> es la neumonía intersticial no específica (NINE), que radiológicamente se caracteriza por la aparición de infiltrados en vidrio deslustrado con opacidades reticulares irregulares periféricas de predominio en bases. La amiodarona es

uno de los fármacos que suele producir este patrón<sup>(11)</sup> y, a veces, aunque de forma muy característica, áreas de alta atenuación<sup>(9)</sup>.

Los citotóxicos, como la bleomicina, son los fármacos que, con mayor frecuencia, producen una neumonitis con patrón de neumonía intersticial usual (NIU), que en el TC de alta resolución se caracteriza por un infiltrado reticular de predominio en bases con engrosamiento de septos y formación de panal con bronquiectasias de tracción.

Cuando se produce una reacción de hipersensibilidad, como con el methotrexate, se observan infiltrados en vidrio deslustrado parcheados y nódulos centrolobulillares mal definidos.

La neumonía organizada se manifiesta por opacidades o consolidaciones parcheadas, de distribución periférica o peribroncovascular, a veces con dilataciones bronquiales en su interior<sup>(9)</sup>.

Algunos citotóxicos<sup>(12,13)</sup> y también la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos<sup>(14,15)</sup>, pueden inducir la aparición de un edema pulmonar no cardiogénico por daño alveolar difuso que se caracteriza por la aparición de infiltrados alveolointersticiales difusos y engrosamiento de septos interlobulares.

### **Lavado broncoalveolar**

La mayor importancia del lavado broncoalveolar (LBA) en el diagnóstico de estas enfermedades es que ayuda a descartar otras etiologías<sup>(16)</sup>, fundamentalmente infecciones<sup>(17)</sup>.

En general, el lavado broncoalveolar puede reflejar cualquier tipo de alveolitis (Tabla 1) dependiendo del tipo de manifestación pulmonar que se haya producido. Lo más frecuente en la afectación pulmonar por fármacos es que se produzca una alveolitis linfocítica con aumento de células CD8 + <sup>(18,19)</sup>, fundamentalmente en casos de neumonitis por hipersensibilidad. También es característico observar cambios tóxicos y atípicos de neutrófilos tipo II, sobre todo en neumonitis aguda con daño alveolar difuso.

**TABLA 1.** Predominio celular en el lavado broncoalveolar

Linfocitosis	Neutrofilia	Eosinofilia
Metotrexato	Bleomicina	Bleomicina
Azatiprina	Busulfán	Nitrofurantoína
Ciclofosfamida	Minociclina	Cotrimazol
Bleomicina	Amiodarona	Penicilina
Busulfán		Sulfasalazina
Vincristina		
Nitrofurantoína		
Amiodarona		

En la toxicidad pulmonar por amiodarona se pueden observar, de forma característica, macrófagos alveolares con citoplasma espumoso<sup>(20)</sup>, que reflejan el acúmulo de fosfolípidos en su interior. La ausencia de éstos podría excluir la toxicidad por el fármaco<sup>(16)</sup>.

### Toxicidad pulmonar por quimioterápicos

#### *Bleomicina*

Es un antibiótico polipeptídico que inhibe la síntesis de DNA. Su efecto adverso más importante es la toxicidad pulmonar, que puede aparecer en más del 20 % de los pacientes tratados<sup>(21)</sup>. Existen unos factores de riesgo que aumentan la frecuencia y gravedad de la toxicidad<sup>(22)</sup>:

- Dosis acumulada mayor de 450 U, la mortalidad puede llegar al 10 % cuando la dosis acumulada sobrepasa los 550 U. Aunque también pueden aparecer reacciones graves con dosis bajas.
- Edad mayor de 70 años.
- Asociación a radioterapia.
- Uso combinado con otros fármacos citotóxicos.
- Exposición a altas concentraciones de oxígeno.

Generalmente se manifiesta por disnea de esfuerzo progresiva, aunque existe una forma de presentación aguda por hipersensibilidad que cursa con fiebre y eosinofilia<sup>(22)</sup>. La disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) es quizás la prueba

más sensible para detectar la toxicidad por bleomicina, ya que puede estar alterada cuando existe toxicidad subclínica y puede predecir el deterioro clínico. La disminución progresiva de la DLCO debe hacer suspender el tratamiento con bleomicina<sup>(23)</sup>.

La tomografía computarizada es mucho más sensible que la radiografía simple para el diagnóstico<sup>(24)</sup>. Puede mostrar un patrón reticular o micronodular de predominio basal y subpleural, que puede llegar a un patrón fibrótico. En algunas ocasiones aparecen nódulos pulmonares, que simulan metástasis<sup>(22)</sup>. Estos nódulos suelen reflejar un patrón histológico de neumonía organizada.

Si los cambios ocurridos no han sido graves, el cuadro puede ser reversible al retirar el fármaco. Los corticoides pueden acelerar el curso de la recuperación, aunque si los cambios fibróticos son significativos la enfermedad puede progresar a pesar del tratamiento.

#### *Mitomicina C*

Es un antibiótico alquilante. La incidencia de toxicidad pulmonar oscila entre el 8 y el 39 %<sup>(22,25)</sup>. Produce una neumonitis similar a la originada por bleomicina. Se ha descrito un cuadro de edema pulmonar no cardiogénico asociado a síndrome hemolítico urémico con anemia hemolítica microangiopática y fallo renal<sup>(26)</sup>. La mortalidad de la afectación pulmonar puede superar el 90 %.

### **Busulfán**

Es un agente alquilante que se usa para el tratamiento de síndromes mieloproliferativos. La incidencia de complicaciones pulmonares es de alrededor de un 6 %, aunque en algunas series alcanza el 43 %<sup>(22)</sup>. La aparición de los síntomas puede ocurrir entre unas semanas a diez años de iniciado el tratamiento. La clínica tiene un curso insidioso con disnea, tos, fiebre, astenia y pérdida de peso. En la radiografía se puede ver un patrón reticular o reticulonodular, o incluso alveolointerstitial difuso de predominio en bases. Funcionalmente se caracteriza por un patrón ventilatorio restrictivo con disminución de la capacidad de transferencia gaseosa.

Es característico el hallazgo de unas células mononucleares atípicas en el lavado broncoalveolar o el esputo que pueden ser útiles para el diagnóstico.

El pronóstico es muy malo. El único tratamiento reconocido es la retirada del fármaco. La mortalidad, a pesar del tratamiento con corticoides, es muy alta, llegando a superar el 80 %.

### **Ciclofosfamida**

Es un agente alquilante usado en el tratamiento de diferentes tumores sólidos y hematológicos y también como inmunosupresor en vasculitis y otras enfermedades inflamatorias.

La toxicidad pulmonar es una complicación rara, con una incidencia menor del 1 %, aunque puede estar infraestimada<sup>(22)</sup>. Esta incidencia aumenta por el uso concomitante de radioterapia, otros fármacos con toxicidad pulmonar y altas concentraciones de oxígeno.

Se distinguen dos patrones de presentación distintos<sup>(27)</sup>:

- Neumonitis aguda que ocurre de forma precoz, en los primeros seis meses de tratamiento. Cursa con disnea, tos y puede presentar fiebre. En general responde bien a la retirada del fármaco y al tratamiento con corticoides.
- Neumonitis tardía con fibrosis, que aparece en enfermos tratados durante meses o años con ciclofosfamida. Clínicamente se

manifiesta con disnea insidiosa y progresiva y tos crónica generalmente no productiva. El pronóstico es peor que en la forma precoz, ya que responde mal a la retirada de la ciclofosfamida y a los corticoides.

Radiológicamente, en ambas se pueden observar opacidades reticulares o nodulares periféricas, de predominio en lóbulos superiores. En el caso de neumonitis aguda también aparece vidrio deslustrado de predominio en lóbulos superiores. Es característico el engrosamiento pleural en zonas medias y superiores del pulmón.

### **Clorambucil**

Es un agente alquilante que se usa para el tratamiento de trastornos linfoproliferativos crónicos. La toxicidad pulmonar dosis dependiente y su incidencia baja, menor del 1 %. La forma de presentación es insidiosa, y aparece meses o años después de iniciar el tratamiento<sup>(22)</sup>. Produce una neumonitis y fibrosis similar a la producida por otros agentes alquilantes.

En la radiografía se observa un patrón reticular difuso de predominio basal. La TC puede mostrar micronódulos diseminados por ambos pulmones<sup>(28)</sup>. No se asocian nódulos acinares ni derrame pleural. En el lavado broncoalveolar encontraremos un aumento de linfocitos con disminución del cociente CD4/CD8.

El tratamiento consiste en la retirada del fármaco, en general con buena respuesta. También se pueden añadir corticoides, que son más efectivos si se instauran precozmente.

### **Melfalan**

Es un derivado de la mostaza nitrogenada, que se usa para el tratamiento del mieloma múltiple. La incidencia de toxicidad pulmonar es baja aunque podría estar subestimada<sup>(22)</sup>. La clínica puede iniciarse de uno a cuatro meses de iniciado el tratamiento, con un curso agudo o subagudo. Radiológicamente se manifiesta por un patrón reticular o nodular difuso.

### **Metotrexato**

Es un antagonista del ácido fólico usado en muchas combinaciones de tratamiento de tumores y también de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide. La incidencia de toxicidad pulmonar oscila entre un 4 %, cuando se usa como antiinflamatorio, al 7 %, cuando se usa en el tratamiento de tumores<sup>(4)</sup>.

Existen varias formas de presentación de la toxicidad pulmonar por metotrexato<sup>(29)</sup>:

- Neumonitis intersticial aguda.
- Fibrosis intersticial.
- Edema pulmonar no cardiogénico.
- Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada.
- Pleuritis y derrame pleural.

Además, el metotrexato favorece la aparición de infecciones pulmonares por gérmenes oportunistas, siendo el más frecuente el *Pneumocystis jiroveci*<sup>(22)</sup>.

El más frecuente es la neumonitis aguda producida por un mecanismo de hipersensibilidad. Existen unos factores de riesgo que aumentan la posibilidad de desarrollar toxicidad por metotrexato<sup>(8)</sup>, entre ellos:

- Edad mayor de 60 años.
- Afectación pulmonar por artritis reumatoide.
- Uso concomitante o previo de otros fármacos modificantes antirreumáticos.
- Hipoalbuminemia.
- Diabetes Mellitus.

El curso clínico puede ser agudo o, más frecuentemente, subagudo con disnea, tos no productiva, puede aparecer fiebre y dolor torácico. En un 50 % de las veces puede existir eosinofilia en sangre periférica. En la radiografía de tórax aparecen infiltrados reticulares difusos, consolidaciones parcheadas o nódulos acinares mal definidos. La TC es más sensible y puede mostrar vidrio deslustrado parcheado o difuso con áreas de consolidación y reticulación, nódulos centrolobulillares mal definidos. En ocasiones también se observa derrame pleural y adenopatías hiliares.

En el lavado broncoalveolar existe una linfocitosis con aumento de linfocitos CD4 y aumento del cociente CD4/CD8<sup>(30)</sup>, además pueden observarse atipias de las células epiteliales. Y, sobre todo, descarta otras etiologías como las infecciones.

Dada la dificultad que puede entrañar el diagnóstico, se han propuesto unos criterios para definir éste<sup>(31)</sup>:

Criterios mayores:

1. Histopatología con evidencia de pneumonitis por hipersensibilidad sin organismos patógenos.
2. Evidencia radiológica de infiltrados alveolares o intersticiales.
3. Hemocultivos (si fiebre) y cultivos de esputo negativos para organismos patógenos.

Criterios menores:

1. Dificultad respiratoria de menos de 8 semanas.
2. Tos no productiva.
3. Saturación de oxígeno  $\leq 90\%$ .
4. DLCO  $\leq 70\%$  del valor teórico para la edad.
5. Leucocitos  $< 15\ 000\ \text{cel}/\text{mm}^3$ .

Se considera neumonitis por metotrexato definida si se cumple el criterio 1, o los criterios mayores 2 ó 3 y, al menos, tres criterios menores, y caso probable si se dan los criterios mayores 2 y 3 y dos criterios menores.

El tratamiento consiste en la retirada del fármaco y el uso de corticoides, teniendo en general un pronóstico favorable.

### **Citosina arabinosido (Ara-C)**

Se ha asociado al desarrollo de cuadros de distrés respiratorio con edema pulmonar no cardiogénico, con una alta mortalidad. Histológicamente se observa un acúmulo de material proteináceo intralveolar, sin atipias ni infiltrado mononuclear<sup>(22)</sup>.

### **Gencitabina**

Es un análogo de la pirimidina. Se usa en el tratamiento del cáncer de pulmón, pancreático, ovario y mama. Puede producir, por un mecanismo de idiosincrasia, un cuadro de disnea intensa con infiltrados pulmonares que

pueden condicionar una insuficiencia respiratoria grave. La retirada del fármaco suele resolver el proceso. En casos graves se pueden añadir corticoides<sup>(52)</sup>.

### ***Carmustina (BCNU)***

Es un fármaco del grupo de las nitrosúreas. La incidencia de toxicidad pulmonar por este fármaco puede llegar al 20 % de los pacientes tratados y alcanza el 50 % si la dosis total supera los 1.500 mg/m<sup>2</sup> <sup>(22)</sup>. Puede existir un efecto sinérgico con ciclofosfamida y radioterapia.

La toxicidad puede aparecer de forma precoz, con un cuadro agudo de disnea y tos no productiva, con crepitantes pulmonares que, en algunos casos, puede evolucionar a un síndrome de distrés respiratorio. Radiológicamente se caracteriza por la aparición de infiltrados reticulares difusos o infiltrados alveolares nodulares o difusos. En casos más agudos y graves puede aparecer imagen de edema pulmonar. Histológicamente se puede observar fibrosis intersticial con distintos grados de edema y formación de membranas hialinas. El tratamiento es la retirada del fármaco, siendo la respuesta a los corticoides escasa y variable.

Otra forma de presentación es más tardía, puede aparecer incluso meses o años después de haberse terminado el tratamiento. Aparece fibrosis de predominio en lóbulos superiores, sin datos anatomopatológicos de inflamación. El curso de la enfermedad es progresivo y tiene una mala respuesta a los corticoides.

### ***Etopoxido***

La incidencia de toxicidad pulmonar es muy baja, la mayor parte de las veces ocurre tras tratamientos prolongados. Se produce un cuadro de edema pulmonar no cardiogénico con alteraciones de los neumocitos tipo II<sup>(22)</sup>.

### ***Paclitaxel***

Puede producir neumonitis intersticial. Aunque la incidencia de estos cuadros no está bien establecida, oscila entre el 10 y el 68 %<sup>(22)</sup>.

### ***Docetaxel***

Puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad. En asociación con gencitabina se ha descrito toxicidad pulmonar grave<sup>(53)</sup>.

## **Toxicidad pulmonar por fármacos no citotóxicos**

### ***Fármacos cardiovasculares***

#### ***Amiodarona***

Es un fármaco antiarrítmico benzofurano yodado de naturaleza anfílica. Además de tener una gran afinidad lipídica es un potente inhibidor de la fosfolipasa que induce a la acumulación de lípidos en los tejidos.

Se metaboliza en el hígado pasando a desetilamiodarona, que es un metabolito activo. Ambas se acumulan en los tejidos. Las concentraciones de amiodarona y desetilamiodarona en pulmón pueden llegar a ser hasta 500 veces más altas que en suero<sup>(54,55)</sup>.

La incidencia de toxicidad pulmonar por amiodarona oscila entre el 1 al 15 % de la población tratada<sup>(55)</sup>. Es más frecuente en hombres y su incidencia aumenta con la edad. También se ha relacionado un aumento de la prevalencia con el uso de dosis altas de forma mantenida. Otros factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad pulmonar son la exposición a altas concentraciones de oxígeno, la ventilación mecánica y la cirugía cardíaca o pulmonar<sup>(55)</sup>.

Se puede manifestar clínicamente de dos formas distintas. Una aguda, que tiene un inicio brusco, con disnea, a veces fiebre, y que puede desarrollar un fracaso respiratorio en unas horas. Otra forma, la más frecuente, de curso subagudo, más insidioso, típica de la neumonitis crónica. Radiológicamente, en la forma aguda se pueden ver imágenes de condensación acinares y, en la crónica, infiltrados intersticiales reticulares difusos. Existe una forma hiperaguda, que se manifiesta como un síndrome de distrés respiratorio que ocurre únicamente tras cirugía pulmonar o cardíaca<sup>(55)</sup>.

Histológicamente se caracteriza por la presencia de macrófagos alveolares con citoplasma espumoso, cargados de lípidos y también un infiltrado inflamatorio con linfocitos, leucocitos, células plasmáticas y proliferación de neumocitos tipo II. Al microscopio electrónico se observan en los macrófagos alveolares cuerpos laminares típicos de las fosfolípidosis.

En el lavado broncoalveolar se puede obtener un aumento de neutrófilos, de linfocitos o de ambos, con un predominio de linfocitos CD8. También se pueden ver macrófagos con citoplasma espumoso típicos, que sólo indican exposición y no toxicidad, pero su ausencia hace improbable el diagnóstico<sup>(16)</sup>.

Funcionalmente, la prueba más sensible y que más precozmente se altera es la capacidad de difusión de monóxido de carbono. Aunque no es una prueba específica, su normalidad sirve para descartar la afectación pulmonar<sup>(55)</sup>.

El tratamiento consiste en la supresión del fármaco. La evolución suele ser buena, con mejoría de los síntomas y de las alteraciones funcionales y radiológicas en unos meses. En casos graves se pueden añadir corticoides. El pronóstico depende también de lo avanzado de la enfermedad.

#### *Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina*

Captopril y perindopril se han asociado, aunque de forma muy infrecuente, con el desarrollo de neumonitis<sup>(36,37)</sup>.

#### *Procainamida*

Puede desarrollar un síndrome “lupus-like”, con pleuritis y enfermedad pulmonar intersticial<sup>(38)</sup>.

#### *Tocainida*

Este antiarrítmico se ha asociado a la aparición de neumonitis intersticial que puede evolucionar a fibrosis. Histológicamente se caracteriza por una alveolitis neutrofílica con neumonía organizada. En general remite al suspender el tratamiento. En casos graves puede ser necesario usar corticoides<sup>(39)</sup>.

### **Antiinflamatorios y antirreumáticos**

#### *Aspirina (AAS) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE)*

Dosis terapéuticas de aspirina pueden provocar broncoespasmo en asmáticos con hipersensibilidad al fármaco. La intoxicación aguda por dosis elevadas puede producir edema de pulmón no cardiogénico por un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar, en un 30% de los casos. El tratamiento consiste en medidas de soporte respiratorio y cardiocirculatorio. En general, el pronóstico es bueno<sup>(40)</sup>.

Tanto la aspirina como otros antiinflamatorios no esteroideos pueden ser causa de infiltrados pulmonares con eosinofilia, que tienen buena respuesta al retirar el fármaco aunque, en ocasiones, sea necesario el tratamiento con corticoides<sup>(6,40)</sup>.

#### *D-Penicilamina*

Es un derivado de la penicilina. Tiene una acción antiinflamatoria. Se usa en el tratamiento de la artritis reumatoide, aunque actualmente está disminuyendo su uso.

Puede provocar varios cuadros pulmonares:

- Síndrome pulmonar-renal<sup>(40)</sup>: con clínica similar al síndrome de Goodpasture. Es la complicación más rara pero más severa del tratamiento con penicilamina. Se manifiesta de forma aguda con disnea, hemoptisis y hematuria y puede desarrollarse fracaso renal e insuficiencia respiratoria. En las técnicas de imagen se pueden ver infiltrados alveolares difusos. Tiene una mortalidad muy alta, de casi el 50%, a pesar del tratamiento con corticoides a dosis altas en combinación con ciclofosfamida y, a veces, plasmaféresis.
- Neumonitis crónica: aparece en el 3% de los pacientes tratados con penicilamina. Tiene un curso insidioso con tos, disnea y crepitantes a la auscultación. En la radiología se pueden ver infiltrados reticulares difusos. Funcionalmente aparece un patrón restrictivo con disminución de la difusión.

Tiene un buen pronóstico, en general con buena evolución al suspender el fármaco, aunque en algún caso puede ser necesario el tratamiento con corticoides.

- Cuadro de hipersensibilidad<sup>(6)</sup>: con disnea, fiebre, infiltrados pulmonares y eosinofilia, que suceden de forma precoz una vez iniciado el tratamiento.
- Bronquiolitis obliterante: similar al que aparece asociada a artritis reumatoide.

### *Sales de oro*

Usadas en el tratamiento de la artritis reumatoide. La incidencia de toxicidad pulmonar es baja, menor del 1 %<sup>(41)</sup>. Clínicamente se manifiesta con disnea, tos, crepitantes, puede aparecer eritema cutáneo y eosinofilia en sangre periférica. En la radiografía se pueden ver infiltrados intersticiales o alveolointersticiales difusos. En el lavado broncoalveolar existe una marcada linfocitosis con predominio de CD8<sup>(40)</sup>.

Suele evolucionar favorablemente al suspender el fármaco, los corticoides se usan en casos de progresión a pesar de haber retirado las sales de oro.

### *Tratamientos biológicos*

Etanercept, leflunomida, infliximab son nuevos agentes biológicos usados en el tratamiento de la artritis reumatoide. Todos ellos aumentan el riesgo de infecciones pulmonares, sobre todo tuberculosis.

El etanercept se ha asociado a neumonitis granulomatosa<sup>(42,43)</sup>, con buena respuesta a los corticoides.

Además, se han descrito algunos casos de neumonitis, que pueden ser fatales, asociados al tratamiento con infliximab<sup>(44,45)</sup>; como factores de riesgo para desarrollar la neumonitis se barajan el que exista enfermedad pulmonar previa por la artritis reumatoide y el tratamiento conjunto con metotrexato.

También la leflunomida puede provocar neumonitis graves, sobre todo si ya existía enfermedad pulmonar previa por otros fármacos o por la propia artritis<sup>(46)</sup>.

## **Antibióticos**

### *Nitrofurantoína*

Es un antibiótico que se ha empleado en las infecciones urinarias. La incidencia de complicaciones pulmonares por nitrofurantoína es baja. Se han descrito dos formas de presentación de toxicidad pulmonar.

Una aguda, que es la más frecuente, mediada por un mecanismo de hipersensibilidad. Aparece a las horas o pocos días de iniciado el tratamiento. Provoca un cuadro de tos, disnea, fiebre, exantema, acompañado frecuentemente de eosinofilia periférica y pulmonar, que se puede manifestar en el lavado broncoalveolar<sup>(6)</sup>. Radiológicamente se manifiesta por infiltrados alveolointersticiales parcheados o difusos de predominio en bases. Suele responder bien a la suspensión del tratamiento.

La forma crónica aparece tras tratamientos prolongados. Tiene un curso más insidioso con un cuadro similar a la fibrosis pulmonar idiopática. El pronóstico de esta forma crónica es peor que la aguda, aunque se han descrito casos de recuperación al cesar el tratamiento<sup>(47)</sup>.

### *Sulfasalazina*

Es un antibiótico usado en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. La incidencia de toxicidad pulmonar es baja. Suele producir una neumonitis por hipersensibilidad<sup>(48)</sup> que se caracteriza por un cuadro de disnea, tos, fiebre y eosinofilia periférica en un 50 % de los casos. Histológicamente puede aparecer una neumonitis intersticial, a veces con fibrosis y también en algunos casos se manifiesta como una neumonía eosinófila o eosinofilia pulmonar. Por tanto, en el lavado broncoalveolar podemos encontrar un aumento de cualquiera de las series celulares. Funcionalmente se suele observar una alteración ventilatoria restrictiva, aunque en algún caso se puede encontrar obstrucción. En la radiografía se observan infiltrados difusos y en el TC infiltrados en vidrio deslustrado, que pueden ser difusos o parcheados. La evolución del



cuadro suele ser favorable al retirar el fármaco y solo en algunas ocasiones se requiere tratamiento con corticoides.

Aunque con menos frecuencia también se han descrito bronquiolitis obliterante con neumonía organizada asociadas al tratamiento con sulfasalazina.

## Otros

### *Hidroclorotiazida*

La frecuencia de toxicidad pulmonar por este fármaco es muy pequeña. Se han descrito algunos casos de edema pulmonar no cardiogénico<sup>(40)</sup>, mediado posiblemente por una reacción de hipersensibilidad, ya que aparece a los pocos minutos de iniciarse el tratamiento y puede recidivar con las nuevas administraciones. El tratamiento se basa en la retirada del fármaco, soporte respiratorio si es necesario y corticoides, en general con buena respuesta.

## ENFERMEDAD PULMONAR PRODUCIDA POR RADIACIÓN

Desde el inicio del uso de las radiaciones en medicina se conoce su posible toxicidad pulmonar. La enfermedad pulmonar por radiación se puede producir por la radioterapia para el cáncer de pulmón, cáncer de mama y linfomas. El pulmón reacciona a las radiaciones en todos los enfermos que las reciben, sin embargo, el posible daño pulmonar depende tanto de factores del propio paciente como del mismo tratamiento radioterápico. En general la radiación produce cambios no sólo en la zona irradiada sino también en zonas más alejadas. Así, en algunos enfermos, la radiación les puede provocar daño difuso en el pulmón y desarrollar una neumonitis difusa con síndrome de distrés respiratorio<sup>(49)</sup>.

La incidencia de neumonitis sintomática por radiación está alrededor del 10 %<sup>(2)</sup>, aunque pueden existir alteraciones radiográficas en un 45 % de los pacientes, incluso permaneciendo asintomáticos.

## Factores de riesgo

Muchos factores pueden influir en el desarrollo de daño pulmonar por radiación. Unos dependen del tipo de tratamiento, otros a posible sinergia con otros tratamientos concomitantes y también a características del propio paciente.

La probabilidad de pneumonitis se relaciona directamente con el volumen pulmonar irradiado<sup>(2)</sup>, es infrecuente si se irradia menos del 20 % y casi con toda seguridad se producirá si se irradia más del 50 % del pulmón. También la dosis total se relaciona con el riesgo de producirse fibrosis, dosis menores de 20 G y no suelen provocar daño pulmonar. Fraccionar la dosis también reduce el riesgo, al permitir una cierta reparación tisular entre las dosis.

El tratamiento concomitante con citotóxicos aumenta el riesgo de daño pulmonar, por un efecto sinérgico de toxicidad. Los agentes que se han implicado en este aumento de riesgo son bleomicina, busulfán, ciclofosfamida, mitomicina, metotrexate y vincristina. También el interferón gamma aumenta la probabilidad de toxicidad pulmonar.

Otros factores de riesgo para el desarrollo de neumonitis actínica son la edad elevada y la patología pulmonar previa, la disminución de la función pulmonar y la irradiación pulmonar previa<sup>(2)</sup>.

## Histopatología

Las alteraciones anatomopatológicas que se producen en el pulmón van variando a lo largo del tiempo según el momento evolutivo de la enfermedad.

Inicialmente se produce daño de pequeños vasos y capilares, que conduce a un estado hiperémico, con congestión mucosa y aumento de la permeabilidad capilar que lleva a un edema pulmonar con daño alveolar agudo, presencia de membranas hialinas e hiperplasia y atipia de células epiteliales tipo I.

Posteriormente se produce una fase exudativa, que se caracteriza por engrosamiento del endotelio y del epitelio alveolar con obs-

trucción de capilares y microtrombosis. Los alveolos están ocupados por membranas hialinas y por células descamativas con marcada hiperplasia y atipias de neumocitos tipo II.

A esta fase le puede seguir otra de resolución de los exudados alveolares y disolución de las membranas hialinas o bien iniciarse el depósito de colágeno por fibroblastos con engrosamiento del intersticio que, posteriormente, conducirá a la fibrosis.

Dentro de todo el proceso inflamatorio que dirige a la aparición de neumonitis y fibrosis se han implicado numerosas moléculas que actúan como mediadores en este proceso<sup>(50)</sup>. Así se ha visto que está aumentado el factor transformador de crecimiento beta (TGF-beta) que induce el depósito de colágeno. También existe una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa) e interleuquina 1-alfa (IL-1a). El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que es un potente mitógeno de fibroblastos, también está sobrerregulado.

### Manifestaciones clínicas

La neumopatía por radiación comprende varias formas clínicas, que se relacionan con las alteraciones histopatológicas que sufre el pulmón tras la radiación.

### Neumonitis por radiación

Aparece entre uno y tres meses desde la radioterapia. Clínicamente se manifiesta con tos seca aunque, en ocasiones, puede ser productiva, disnea, y es frecuente la fiebre. Radiológicamente aparecen condensaciones con pérdida de volumen en la zona irradiada, la TC de alta resolución es más sensible y puede diagnosticar más precozmente la neumonitis, con un patrón en vidrio deslustrado. Funcionalmente se produce un patrón restrictivo y una disminución de la capacidad de difusión, que es la prueba de función respiratoria más útil para valorar la gravedad de la lesión<sup>(50)</sup>. También podría ser útil, para valorar la evolución, la prueba de la marcha de 6 minutos.

### Fibrosis pulmonar

Es el resultado del daño crónico producido por la radiación. Generalmente sucede tras un episodio de neumonitis, aunque puede aparecer sin sintomatología previa de neumonitis. Los pacientes pueden permanecer asintomáticos por un tiempo, pero posteriormente aparecerá disnea de diversa importancia junto a cambios fibróticos en la zona donde anteriormente existió la neumonitis. Si la fibrosis progresa se puede llegar a un fallo respiratorio crónico y desarrollo de *cor pulmonale*.

### Neumonía organizada y neumonía eosinófila

Además de neumonitis y fibrosis pulmonar por radiación, se han descrito cuadros de neumonía organizada<sup>(51)</sup>, que se caracterizan por la aparición de opacidades migratorias que se desarrollan semanas o meses después de la radiación.

También se han descrito casos de neumonía eosinófila en mujeres con asma tratadas con radioterapia por cáncer de mama<sup>(52)</sup>.

### Tratamiento

Lo más importante es prevenir su aparición programando la radioterapia de forma que se disminuya en lo posible el campo pulmonar irradiado, con la menor dosis posible e intentando fraccionarla. Si a pesar de esto aparece la neumonitis, el tratamiento de elección son los corticoides a dosis de 60 mg/día durante varias semanas con disminución posterior de la dosis de forma progresiva.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Camus P. Drug history and remote exposure to drug . A cause of lung disease? Eur Respir J. 2000; 16: 381-4.
2. Camus P, et al. Interstitial Lung Disease Induced by Drugs and Radiation. Respiration. 2004; 71: 301-26.
3. Thomeer MJ, et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. Eur Respir J. 2001; 18: 114s-118s.
4. Cooper JAD. Drug Induced Lung Disease. Adv Int Med. 1997; 42: 231-68.

5. Flieder DB, Travis WD. Pathologic characteristic of drug-induced lung disease. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 37-46.
6. Allen JN. Drug induced eosinophilic lung disease. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 95-104.
7. Camus P. Drug induced infiltrative lung disease. En: Schwarz MI, King TE, eds. *Interstitial lungdisease.* 4ª edición. Londres: BC Decker; 2003. p. 485-534.
8. Alarcon GS, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter, case-control study. *Methotrexate-lung Study Group. Ann Intern Med.* 1997; 127: 356-64.
9. Lindell RM, Hartman TE. Chest imaging in iatrogenic respiratory disease. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 15-24.
10. Rossi SE, et al. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestation. *Radiographics.* 2000; 20: 1245-59.
11. Kuhlman JE, et al. Amiodarone pulmonary toxicity: CT findings in symptomatic patients. *Radiology.* 1990; 177: 121-5.
12. Cooper JA, et al. Drug induced pulmonary disease. Part 1: cytotoxic drug. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 133: 321-4.
13. Haupt HM, et al. Ara-C lung: non cardiogenic pulmonary edema complicating cytosine arabinoside therapy of leukaemia. *Am J MRD.* 1981; 70: 256-61.
14. Reed CR, Glauser FL. Drug induced noncardiogenic pulmonary edema. *Chest* 1991; 100: 1120-4.
15. Cooper JA, et al. Drug induced pulmonary disease. Part 2: noncytotoxic drugs. *Am Rev respire Dis.* 1986; 133: 488-505.
16. Costabel U, et al. Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 25-35.
17. Camus P, Costabel U. Drug induced Respiratory Disease in Patients with Hematological Diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005; 26: 458-81.
18. Israel Biet D, et al. The clinical role of BAL in drug induced pneumonitis. *Eur Respir Rev.* 1992; 2: 97-9.
19. Akoun GM, et al. Bronchoalveolar lavage cell data in 19 patients with drug-associated pneumonitis. *Chest.* 1991; 99: 98-104.
20. Coudert B, et al. Amiodarone pneumonitis: bronchoalveolar lavage finding in 15 patients and review of the literature. *Chest.* 1992; 102: 1005-12.
21. Jules-Elysee K, et al. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med.* 1990; 11: 1-20.
22. Limper AH. Chemotherapy-induced lung disease. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 53-64.
23. Wolkowicz J, et al. Bleomycin-induced pulmonary function abnormalities. *Chest.* 1992; 101: 97-101.
24. Mills P, et al. Computed tomography of pulmonary bleomycin toxicity. *Semin Ultrasound CT MR.* 1990; 11: 417-22.
25. Linette DC, et al. Mitomycin induced pulmonary toxicity: case report and review of the literature. *Ann Pharmacother.* 1992; 26: 481-4.
26. Sheldom R, Slaughter D. A syndrome of microangiopathic hemolytic anemia, renal impairment and pulmonary edema in chemotherapy-treated patients with adenocarcinoma. *Cancer.* 1986; 58: 1428-36.
27. Malik SW, et al. Lung toxicity with ciclofosfamide use: two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 1851-6.
28. Crestani BJ, et al. Chlorambucil-associated pneumonitis. *Chest.* 1994; 105: 634-9.
29. Cannon RS, et al. Methotrexate Pulmonary Toxicity. *R Dis Clin N Am.* 1997; 23: 37.
30. Schnabel A, et al. Bronchoalveolar lavage cell profile in methotrexate induced pneumonitis. *Thorax.* 1997; 52: 337-9.
31. Kremer JM, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1829-37.
32. Gupta N, et al. Gemcitabine-induced pulmonary toxicity: case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol.* 2002; 25: 96-100.
33. Dunsford ML, et al. Severe pulmonary toxicity in patients treated with combination of docetaxel and gemcitabine for metastatic transitional cell carcinoma. *Ann Oncol.* 1999; 18: 943-1007.
34. Martin WJ. Mechanism of Amiodarone Pulmonary Toxicity. *Clin Chest Med.* 1990; 11: 131-9.
35. Philippe C, et al. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 65-75.
36. Benard A, et al. Perindopril-associated pneumonitis. *Eur Respir J.* 1996; 9: 1314-6.
37. Kidney JC, et al. Captopril and lymphocytic alveolitis. *BMJ.* 1989; 299: 981.

38. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology*. 2005; 209: 135-47.
39. Feinberg L, et al. pulmonary fibrosis associated with tocainida: report of a case with literature review. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 141: 505-8.
40. Lock BJ, et al. Infiltrative lung disease due to noncytotoxic agents. *Clin Chest Med*. 2004; 25: 47-52.
41. Zitnik RJ, Cooper JAD. Pulmonary disease due to antirheumatic agents. *Clin Chest Med*. 1990; 11: 139-50.
42. Peno-Green L, et al. Lung injury linked to etanercept therapy. *Chest*. 2002; 122: 1858-60.
43. Phillips K, Weinblatt M. Granulomatous lung disease occurring during etanercept treatment. *Arthritis Reum*. 2005; 53: 618-20.
44. Ostor AJ, et al. Pulmonary complications of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006; 33: 622-8.
45. Villaneuve E, et al. Interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy. *J Rheumatol*. 2006; 36: 1189-93.
46. Martin N, et al. Hipersensitivity pneumonitis associated with leflunomide therapy. *J Rheumatol*. 2007; 34: 1934-7.
47. Sheeham RE, et al. Nitrofurantoin –induced lung disease: Two cases demonstrating resolution of apparently irreversible CT abnormalities. *J Comp Assisted Tomography*. 2000; 24: 259-61.
48. Parry SD, et al. Sulphasalazine and lung toxicity. *Eur Respir J*. 2002; 19: 256-64.
49. Abratt RP, et al. Pulmonary Complications of radiation therapy. *Clin Chest Med*. 2004; 25: 167-77.
50. Tsoutsou PG, et al. Radiation pneumonitis and fibrosis: mechanism underlying its pathogenesis and implications for future research. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2006; 66: 1281-93.
51. Crestani B, et al. Migratory bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after unilateral radiation therapy for breast carcinoma. *Eur Respir J*. 1995; 8: 318-21.
52. Cottin V, et al. Chronic eosinophilic pneumonia after radiation therapy for breast cancer. *Eur Respir J*. 2004; 23: 9-13.