



## CAPITULO 41

### ENFERMEDADES INTERSTICIALES DE CAUSA CONOCIDA

Dado que gran parte de las enfermedades intersticiales del pulmón son de mal pronóstico, debe hacerse siempre el mayor esfuerzo por detectar aquellas de causa conocida que son controlables. En este capítulo se analizarán sólo aquellas por hipersensibilidad y por drogas, que son relativamente frecuentes.

#### ALVEOLITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Es una reacción de hipersensibilidad ante agentes inhalatorios de origen ocupacional o doméstico (Tabla 41-1), siendo los más frecuentes las proteínas de deposiciones aviares y diversos hongos.

**TABLA 41-1**  
**INHALANTES ORGANICOS CAUSANTES DE**  
**ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA**

##### **HONGOS**

Aspergillus: hongos ambientales

Hongos que se desarrollan en:

- Heno húmedo: pulmón de granjero
- Equipos de refrigeración y aire acondicionado
- Criaderos de callampas
- Corteza de arce, alcornoque
- Fermentación de malta, quesos
- Graneros de trigo
- Pulpa de madera
- Saunas

##### **PROTEINAS ANIMALES**

- Deposiciones aviares: criadores de palomas, caturras, etc.
- Suero de aves: manipuladores de mataderos
- Plumas
- Orina de ratas: viveros de laboratorios
- Polvo de pituitaria: inhalado para tratamiento de diabetes insípida

##### **ENZIMAS**

- De *bacillus subtilis*: incorporadas a detergentes

La exposición a los alérgenos causales produce una sensibilización en los individuos susceptibles, con formación de anticuerpos del tipo precipitinas. Cuando éstas llegan a un nivel suficiente, producen reacciones inmunológicas de tipo III y IV de Coombs que se traducen en edema, infiltración celular y granulomas en el territorio intersticial.

Cuando la exposición significa inhalación de cantidades importantes de antígeno (limpieza de palomares, manipulación de heno contaminado por hongos, etc.), a las 6-12 horas se produce un cuadro febril con tos, disnea e imágenes radiográficas de condensación, debidas a edema y exudado intraalveolar que puede confundirse con una neumonitis infecciosa, Su repetición puede conducir a una fibrosis pulmonar. Generalmente la relación repetida con el antígeno es suficientemente evidente como para identificarla y evitar una nueva exposición.

En cambio, cuando se inhala menores cantidades, pero en forma repetida y frecuente (limpieza de jaulas caseras de aves, aire acondicionado contaminado, etc.), la inflamación alveolar es menos violenta y notoria, con desarrollo paulatino de granulomas y fibrosis intersticial, cuadro que entra en el diagnóstico diferencial de las enfermedades intersticiales difusas. La detección de la exposición, a través de una anamnesis dirigida, y el cuadro radiológico permiten un diagnóstico presuntivo, cuya confirmación a través de medición de precipitinas circulantes, lavado broncoalveolar, biopsia pulmonar, etc. es generalmente del dominio del especialista.

En cualquiera de las formas mencionadas pueden agregarse fenómenos obstructivos bronquiales reversibles, debidos a inflamación bronquial, y en los casos debidos a aspergillos pueden producirse bronquiectasias en ramas bronquiales gruesas.

El diagnóstico se basa en la sospecha e investigación anamnesis minuciosa de exposición al alérgeno causal; y su tratamiento con eliminación de la exposición y corticoides es generalmente eficaz.

En ocasiones, aunque el cuadro histológico sea claramente de hipersensibilidad, no es posible identificar un factor causal o no hay respuesta al tratamiento esteroideal. No existe acuerdo a cerca de su naturaleza y su manejo corresponde al especialista.

## DAÑO INTERSTICIAL Y ALVEOLAR POR DROGAS

Al igual que en el resto del organismo, las drogas administradas a un paciente con fines terapéuticos pueden actuar como un agente patógeno y producir en algunos individuos efectos nocivos en cualquier nivel del sistema respiratorio. Este capítulo se centrará en el compromiso a nivel alveolar e intersticial que es el que con mayor frecuencia obliga al diagnóstico diferencial con otras etiologías. Para tener una visión más global del problema se ha agregado al final del capítulo una revisión sumaria de los trastornos provocados por drogas en otros niveles del sistema respiratorio, algunos de los cuales se abordan en mayor profundidad en otros capítulos.

### ETIOLOGIA

Los medicamentos y tóxicos que se han asociado a patología pulmonar son más de 350 y siguen en aumento. La Tabla 41-2 es una lista parcial de aquellos sobre los cuales existe mayor evidencia de un rol patológico.

TABLA 41-2 DROGAS Y TOXICOS ASOCIADOS A ENFERMEDAD	
<i>Droga</i>	<i>Indicación</i>
<b>Por toxicidad y/o hipersensibilidad</b>	
Amiodarona	antiarrítmico
Baygon	insecticida
Bleomicina	antineoplásico
Busulfan	antineoplásico
Ciclosfosfamida	antineoplásico
Clorambucil	antineoplásico
Azatioprin	antineoplásico
Clorpropamida	hipoglicemiante
Colchicina	antigotoso

Cromoglicato	antiasmático
Dextrán	expandidor del plasma
Dilantín	anticonvulsivo
Etclorvinol	sedante
Fenilbutazona	antiinflamatorio
Heroína	narcótico
Hexametonio	hipotensor
Hidralazina	hipotensor
Imipramina	antidepresivo
Isoniacida	anti- TBC
Mecamilamina	hipotensor
Mefenesin	relajador muscular
Melphalan	antineoplásico
Methysergida	antijaqueoso
Metotrexato	antineoplásico
Nitrofurantoína	quimioterápico
Para-amino salicílico (PAS)	anti- TBC
Paraquat	herbicida
Penicilamina	quelante
Penicilina	antibiótico
Pentazocina	analgésico
Procarbazina	antineoplásico
Propoxifeno	analgésico
Sales de oro	antirreumáticos
Salicilatos	analgésicos
Sulfas	quimioterápicos
Tiazidas	diuréticos

### **Drogas productoras o activadoras de lupus eritematoso:**

Anticonceptivos	
Anticonvulsivantes	
Clortalidona	diurético
Clorpromazina	psicofármaco
D-Penicilamina	quelante
Estreptomina	antibiótico
Fenilbutazona	antiinflamatorio
Griseofulvina	antibiótico
Hidralazina	hipotensor
Isoniacida	anti TBC
Levodopa	anti-Parkinson
Metildopa	hipotensor
Metisergido	antijaqueoso
Metiltiouracilo	antitiroideo

Oxifenisatina	laxante
Penicilina	antibiótico
Practolol	bloqueador betaadrenérgico
Propiltiouracilo	antitiroideo
Quinidina	antiarrítmico
Reserpina	hipotensor
Sulfonamidas	quimioterápicos
Tetraciclina	antibiótico
Tolazamida	hipoglicemiante

No se debe pretender memorizar esta enumeración, siendo lo razonable consultarla para dirigir la anamnesis cuando se plantee la sospecha de esta etiología. En la página de Pneumotox en Internet se accede a una lista permanentemente actualizada en que se puede buscar por drogas o por cuadros clínicos, información que es acompañada de una calificación del grado de evidencia existente al respecto. Es importante resaltar cuán numerosas son las posibilidades de daño pulmonar por este mecanismo, y que son pocas las áreas de la terapéutica que estén exentas de este riesgo.

Dentro de esta lista es conveniente destacar algunas drogas por su frecuencia:

- **Furadantina:** este quimioterápico, usado en infecciones urinarias, es capaz de producir alveolitis aguda y crónica, tanto por toxicidad como por mecanismos inmunológicos. Aunque produce alteraciones en sólo una pequeña proporción de quienes la consumen, la cantidad de personas que la usa es tan alta que la furadantina es una de las causas más frecuentes de enfermedad pulmonar por drogas. Por su empleo rutinario y prolongado no es raro que los pacientes no la consideren como medicamento y no la mencionen si el interrogatorio no es bien dirigido.
- **Antineoplásicos:** por su alta toxicidad, producen daño hasta a cerca de la mitad de los pacientes tratados, por lo que existe mayor conciencia de su riesgo.
- **Amiodarona:** es un antiarrítmico cardíaco muy empleado por su eficacia. Altera el metabolismo de los lípidos en el pulmón, lo que conduce a su acumulación intracelular con formación de células espumosas características. Por su frecuente indicación es responsable de un importante número de neumopatías por drogas.

## MECANISMOS PATOGENICOS

Las drogas afectan al pulmón a través de dos tipos básicos de mecanismos: tóxicos e inmunológicos. Los efectos tóxicos son dosis-dependientes, mientras que los inmunológicos no lo son. Entre los primeros mecanismos, cabe mencionar los desequilibrios entre oxidantes y antioxidantes, desbalance entre génesis y lisis de colágena, interferencias en el metabolismo lipídico, etc. Los trastornos inmunológicos incluyen formación de anticuerpos contra las drogas o sus metabolitos, anticuerpos contra las propias proteínas pulmonares alteradas por las drogas, alteración de las subpoblaciones de linfocitos, etc.

Debe tenerse presente que el hallazgo de anticuerpos contra una droga sólo significa que el sujeto la ha utilizado y que se ha sensibilizado a ella, sin que se pueda asegurar que este mecanismo sea necesariamente el causante de la enfermedad pulmonar del paciente.

Tanto los efectos tóxicos como inmunológicos dependen de la susceptibilidad individual en parte genética lo que explica por qué sólo parte de los expuestos

individuos, en parte genética, lo que explica por qué solo parte de los expuestos desarrollan problemas detectables. Además influye la concomitancia de otros agentes, como oxígeno o radioterapia, que pueden potenciar el efecto tóxico de una droga.

## HISTOPATOLOGIA

Las alteraciones histológicas varían según el agente causal, y, en general, no son lo suficientemente específicas para diferenciar entre drogas o para distinguirlas de lesiones causadas por otros agentes patógenos. El patrón histológico puede corresponder a alveolitis aguda, neumonitis crónica fibrosante, granulomatosis, edema pulmonar, hemorragias, trombosis, atipias celulares y sobreinfección por gérmenes oportunistas. Existen, sin embargo, algunas fisonomías características, como es la de la amiodarona que produce acumulaciones intracelulares de cuerpos lamelares de surfactante. De lo expuesto se deduce que la biopsia pulmonar, salvo escasas excepciones, no hace el diagnóstico positivo de neumopatía por drogas, sino que sirve más bien para descartar otras enfermedades.

## DIAGNOSTICO

El cuadro clínico es tan variado como los substratos histopatológicos y carece de elementos que sugieran por sí mismos la etiología medicamentosa. Cabe advertir que la fiebre es relativamente corriente, lo que junto a la presencia de sombras pulmonares induce a falsos diagnósticos de infección. A estas dificultades diagnósticas debemos agregar algunos otros factores:

- a) Con frecuencia los pacientes no mencionan los medicamentos que usan en forma rutinaria y contestan negativamente la pregunta genérica de si toman "algún remedio". A menudo, sólo el interrogatorio dirigido, mencionando al menos los agentes más frecuentes, logra obtener la información.
- b) Es corriente que el paciente consuma simultáneamente varios medicamentos.
- c) Muchas veces, la enfermedad para la cual se usa la droga puede originar un compromiso pulmonar igual al que podría producir el medicamento. Por ejemplo, en el caso de sombras pulmonares en un paciente en tratamiento antineoplásico, siempre cabe la posibilidad de que las lesiones en cuestión sean producto de invasión neoplásica, de una infección facilitada por la inmunosupresión producida por la enfermedad o por el tratamiento, o de efectos tóxicos de la droga antitumoral.

De lo expuesto se deduce que el diagnóstico de neumopatía por drogas necesita de una actitud de sospecha metódica ante cualquier enfermedad difusa, sin olvidar que las lesiones también pueden ser localizadas, aunque con menor frecuencia. La anamnesis medicamentosa dirigida es, por lo tanto, indispensable y puede hacerse desde un doble punto de partida:

- Obtener del paciente una enumeración de los medicamentos consumidos y consultar en una lista actualizada si éstos se asocian al cuadro clínico del paciente.
- Partir con el tipo de alteración pulmonar presente, buscar los medicamentos que pueden producirla e interrogar sobre éstos al paciente.

La radiología no permite diferenciar el daño por drogas del producido por otras enfermedades, pero determinados patrones se asocian con mayor frecuencia con determinadas drogas. La concordancia entre este aspecto y los datos de la anamnesis medicamentosa permite dar más fuerza a la sospecha diagnóstica.

Planteada la posibilidad de una enfermedad pulmonar por droga, debe suspenderse la droga sospechosa, monitorizar la evolución y, si la sintomatología es muy intensa, indicar un tratamiento que pueda acelerar la recuperación de las lesiones. Por ser la inflamación el sustrato más corriente, los corticoides suelen emplearse, aunque por razones obvias es difícil demostrar que el efecto observado no se debe a la suspensión de la droga causante del cuadro. Esta conducta no debe interferir en la cobertura de otras posibles etiologías.

En el caso de las drogas antineoplásicas, cuya alta toxicidad permite prever de partida la posibilidad de daño pulmonar, es aconsejable evaluar el estado respiratorio antes de

empezar el tratamiento con espirometría, gases en sangre y radiografía. Esta información base permite detectar precozmente un eventual daño pulmonar. Similar conducta sería recomendable con la amiodarona.

Si el paciente mejora con la suspensión, la sospecha diagnóstica se refuerza, pero sólo se tiene certeza cuando la mejoría es permanente. La confirmación diagnóstica más concluyente es la reaparición de las alteraciones si el paciente tiene contacto nuevamente con la droga, procedimiento que obviamente no puede indicarse.

En resumen, la responsabilidad del clínico general es considerar sistemáticamente la posibilidad de que la enfermedad pulmonar que enfrenta se deba a drogas, realizar la investigación anamnésica adecuada, suspender la droga sospechosa y solicitar la ayuda especializada que corresponda, si la situación es grave o la evolución no es favorable.

## **COMPROMISO DE OTROS NIVELES DEL SISTEMA RESPIRATORIO**

### **TRASTORNOS A NIVEL DE LOS CENTROS RESPIRATORIOS**

El problema más frecuente es la depresión de los centros respiratorios, que puede producirse por :

- Sobredosis accidental de anestésicos o concomitancia de otros factores depresores no detectados o considerados. El diagnóstico y manejo de la situación corresponde usualmente al anestesista.
- Sobredosis de hipnóticos o sedantes, generalmente por intento suicida. El compromiso de conciencia y la hipoventilación más los antecedentes de ingesta de medicamentos hacen evidente el diagnóstico. El tratamiento de los casos graves, propio de un servicio de urgencia o un intensivo, incluye interferir con la absorción digestiva (carbón activado, lavado gástrico), uso de antagonistas de la droga cuando existen y, básicamente, monitorización y mantención de la ventilación (medición de gases en sangre; ventilación mecánica).
- Administración de una concentración terapéutica excesiva de oxígeno en insuficiencia respiratoria hipercápnica crónica, problema abordado en el capítulo 59.

## **ALTERACIONES A NIVEL DE SINAPSIS NEUROMUSCULARES RESPIRATORIAS**

Se observan como consecuencia de la prolongación del efecto de drogas curarizantes empleadas en anestesia, corrientemente debido a la existencia de otras condiciones que

empleadas en anestesia, comúnmente debido a la existencia de otras condiciones que afectan la placa motora. Su manejo corresponde al área anestesiológica y neurológica. Los antibióticos aminoglucósidos pueden tener efectos similares por lo cual su uso, actualmente muy restringido, debe evitarse en pacientes con insuficiencia respiratoria.

## **ALTERACIONES DE LOS MUSCULOS RESPIRATORIOS**

El compromiso muscular respiratorio por drogas de mayor interés es la miopatía corticoidal, ya que estos medicamentos son de amplio uso en clínica. Afecta especialmente los músculos proximales de las extremidades, pero también puede comprometer los músculos respiratorios, provocando disnea, que es el síntoma que se persigue reducir con la administración de corticoides. En su forma crónica aparece usualmente con dosis de 40 o más miligramos diarios, a las semanas o años de su uso. Los pacientes experimentan dificultades para incorporarse desde la posición sentada o al hacer esfuerzos con los brazos en alto. La aparición o aumento de disnea, hace sospechar el compromiso muscular respiratorio, que se comprueba midiendo la presión inspiratoria máxima. Se han invocado múltiples mecanismos patogénicos pero no existe consenso al respecto. El diagnóstico diferencial cae en el área neurológica, siendo corriente iniciar el proceso con la suspensión o reducción de la dosis del corticoide. La regresión se observa en algunas semanas. Con mucho menor frecuencia puede presentarse una forma aguda, muy probablemente de naturaleza inmunológica, con rabdomiolisis y que se puede producir a los pocos días de administración del corticoide.

## **ALTERACIONES DE LA HEMOGLOBINA.**

Algunas drogas alteran la estructura de de la Hb transformándola en metahemoglobina o sulfohemoglobina , menos eficaces para el transporte de oxígeno.

## **COMPROMISO DE LAS VIAS AEREAS**

### **Crisis obstructivas**

Varias drogas se han incriminado en la provocación de crisis obstructivas, pero las más significativas son los betabloqueadores, indicados en arritmias cardíacas, y los antiinflamatorios no esteroideos.

Los primeros betabloqueadores que aparecieron no eran cardiosselectivos de manera que, al interferir con los receptores adrenérgicos bronquiales, eran causa frecuente de obstrucción bronquial en pacientes con asma o con EPOC. Los actuales medicamentos son de alta cardiosselectividad y se han calificado como inocuos en pacientes con asma leve o moderada, pero de todas maneras no se recomienda su uso prolongado y se contraindican en asma grave y EPOC avanzada

El primer antiinflamatorio que se identificó como causante de asma fue la aspirina y de ahí nació el nombre de asma por aspirina, caracterizada por rinitis, pólipos nasales y crisis asmáticas frecuentemente severas (Capítulo 35). Posteriormente se han registrado casos con otros antiinflamatorios de manera que estos agentes deben considerarse rutinariamente en la identificación de gatillantes en el asma. Estas drogas, en pacientes susceptibles, siguen un camino metabólico anómalo que termina en la producción de leucotrienos. En caso de ser necesario usar antiinflamatorios se recomienda el paracetamol o los inhibidores de la cicloxigenasa 2 como el celecoxib.

Con menor frecuencia algunas drogas pueden producir bronquiolitis obliterante

### **Tos persistente**

El uso de inhibidores de la angiotensina para la hipertensión arterial (captopril, enalapril) por períodos que varían entre pocos días y un año, se complica hasta en un

...compañía, por procesos que duran unas pocas semanas y, en otros, se complacen hasta en un 20% con tos seca persistente como síntoma único. La droga actuaría interfiriendo en el metabolismo de kininas y tromboxano. Por su frecuencia y relativa especificidad ésta es una de las asociaciones de más fácil diagnóstico, siempre que la anamnesis medicamentosa sea correcta. La suspensión del medicamento conduce a la reducción de la tos en unos 3-4 días y su desaparición en alrededor de 10 a 20

De lo expuesto se deduce que al mismo tiempo que se considera las propiedades terapéuticas de una droga para indicarla, debe tenerse presente sus posibles efectos indeseados y adoptar las medidas para su detección oportuna.

## VINCULOS PROGRAMATICOS

- **Pneumotox :**

*Página web que mantiene una lista actualizada con evidencia calificada de drogas asociadas a trastornos del sistema respiratorio.*

[www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com)

## EXTRAPROGRAMATICOS

- [Drug-induced lung disease.](#)  
[M Ozkan, R A Dweik, and M Ahmad Cleveland Clinic Journal of Medicine 2001; 68\(9\):782-785](#)
- [Pulmonary Drug Toxicity: Radiologic and Pathologic Manifestations](#)  
[RadioGraphics 2000; 20:1245-1259](#)

