

Correspondencia

Dr. Miguel Penizzotto
Sarmiento 847
(3460) Curuzú Cuatiá Corrientes
e-mail: penitato@curuzu.net

Recibido: 19/08/2008 - Aceptado: 28/11/2008

Drogas asociadas a enfermedad pleural

Autores Miguel Penizzotto¹, Daniel Pascansky²

¹Médico Neumólogo, Sanatorio San Roque Curuzú Cuatiá (Corrientes) - Sección Clínica AAMR

²Médico Neumólogo, Hospital Ramos Mejía Bs As. Coordinador Sección Clínica AAMR

Resumen

Está bien documentado que las drogas pueden producir enfermedades de la pleura. Si bien hay alrededor de treinta drogas a las que se las relaciona claramente con afectación pleural, también hay que considerar que toda droga puede, potencialmente, comprometer la pleura y, si no hay otra causa evidente de enfermedad pleural, se debe tener presente esta causa. El daño puede darse en forma independiente en la pleura o coexistir con el del parénquima pulmonar. La mayoría de los casos se resuelve al suspender la droga y, en otras ocasiones, se deben agregar esteroides. En este artículo se realiza un agrupamiento de las drogas que producen esta patología, una descripción y las características de cada una de ellas, y el manejo terapéutico adecuado de las que más frecuentemente se hallan involucradas.

Palabras clave: drogas, pleura, exudado, pleuritis lúpica, eosinofilia pleural

Abstract. Associated drugs to pleural disease

It's well known that drugs can produce pleural diseases. There are about thirty drugs which are associated with them, but any drug, potentially, may cause pleural disease. Pleural damage may happen as an independent form or coexists with pulmonary parenchyma injury. Most cases are resolute when drug is discontinued, but every times we have to add steroids. In this article we group them, their characteristics are described, and we give a treatment guide of more common drugs which cause pleural diseases.

Key words: drugs, pleura, exudates, lupus pleuritis, pleural eosinophilia

Introducción

Hay innumerables publicaciones que describen la toxicidad de la drogas a nivel del parénquima pulmonar, pero son escasos los reportes que expliquen la patología que estas producen a nivel pleural. Sin embargo, está claramente demostrado que hay distintas drogas que pueden comprometer la pleura^{1,2,4,5}. El propósito de este artículo es hacer una descripción de las drogas que producen esta afectación, las características de cada una y el manejo terapéutico ante esta situación, con el objetivo de difundir una entidad que, si bien no es frecuente, no es valorada en su justa medida en los pacientes que presentan patología pleural.

Generalidades

Para entender mejor la relación entre las drogas, y cómo estas pueden afectar la pleura, es importante tener presente estos principios básicos³:

- Cualquier droga es considerada potencialmente productora de derrame pleural.
- Existen más de treinta drogas que se asocian claramente a toxicidad pleural.
- La producción de toxicidad puede estar dada por reacción directa y única de la pleura, o darse al mismo tiempo que el daño del parénquima pulmonar.
- El cuadro clínico puede ser totalmente asintomático y cursar sólo con derrame o con engrosamiento pleural.

- Se demuestra que una droga produce toxicidad pleural cuando un paciente es expuesto a ella y se produce la enfermedad de la pleura, al suspenderse remite y la reacción recurre cuando se lo vuelve a exponer al mismo fármaco.

Mecanismo de Acción

Si bien no está absolutamente aclarado, se postula que las drogas pueden afectar la pleura básicamente por tres diferentes mecanismos²:

- Hipersensibilidad o reacción alérgica.
- Efecto tóxico directo.
- Inducción química - inflamación

A fin de un mejor ordenamiento podemos agrupar las drogas que afectan la pleura de la siguiente manera¹:

Cardiovasculares

- Atenolol, y otros beta bloqueantes
- Amiodarona
- Clonidina
- Espironolactona
- Minoxidil

Drogas ergolínicas

- Bromocriptina
- Metisergida

Agentes esclerosantes

- Morruato de Sodio
- Alcohol Absoluto

Drogas quimioterápicas

- Bleomicina
- Mitomicina
- Procarbacin
- Metrotrexate
- Ciclofosfamida
- Carmustina-(BCNU)⁶

Drogas que producen eosinofilia pleural

En este grupo se encuentran una serie de drogas que afectan la pleura produciendo un líquido con evidente aumento de los eosinófilos. No obstante, para catalogar al cuadro como EOSINOFILIA PLEURAL debe tenerse en cuenta lo siguiente:

- Presencia de > 10% de eosinófilos en el líquido.
- Puede, o no, asociarse a eosinofilia sistémica.

- No es patognomónico de toxicidad por drogas.
- Se deben descartar otras patologías que se asocian al aumento de eosinófilos en el líquido pleural.
- Luego de descartar dichas patologías se puede hablar de eosinofilia pleural inducida por drogas.

Hay que tener en cuenta también las causas más frecuentes de eosinofilia pleural:

- Neumotórax
- Hemotórax
- Micosis
- Parásitos
- Linfoma Hogkin
- Tromboembolismo de pulmón
- Infarto pulmonar

Drogas que pueden dar eosinofilia pleural

- Nitrofurantoina
- Isotretinoína
- Propiltiuracilo
- Acido Valproico
- Dantrolene
- Bromocriptina
- Acyclovir
- Clozapina
- D-penicilamina
- FECG
- Itraconazol
- L-Tryptofano
- Mesalamina
- Simvastatina
- Troglitazone
- Inmunoglobulina endovenosa
- Diltiazem⁷

Drogas que producen pleuritis lúpica

En este grupo se incluyen un número de drogas que han sido relacionadas con enfermedad pleural indirectamente producida dentro del síndrome similar al lupus (lupus like). Se ha demostrado que más de setenta drogas tienen relación con la pleuritis lúpica. Sólo dos han sido estudiadas en forma detallada^{8, 9, 10, 11}. El primer caso de este síndrome fue descrito en 1945 con sulfadiazina. Pueden actuar provocando el cuadro, o exacerbando un LES preexistente.

Características del líquido

- Similar al LES
- Exudado con ph y glucosa normal o bajos
- Recuento celular 200-15.000

- ANA mayor comparado con plasma 1:250
- Puede haber células LE
- Anti DNA e hipocomplementemia es 1%
- No hay enfermedad renal

Drogas que más comúnmente producen pleuritis lúpica

- Procainamida
- Hidralazina

El probable mecanismo de aumento de producción estaría dado porque hay personas que son acetiladores lentos y que, al tomar estas drogas, estimularían la formación de metabolitos no acetilados que interactuarían con el sistema inmunológico desencadenando un síndrome similar al lupus.

Otras drogas de uso frecuente que pueden dar pleuritis lúpica

- Clorpromazina
- Metildopa
- Quinidina
- Penicilamina
- Carbamazepina
- Diclofenac
- Ibuprofeno
- Isoniazida
- Penicilina

- Estreptomicina
- Agentes Anti TNF

Minoxidil¹³

- Antihipertensivo poco utilizado como tal, pero frecuentemente utilizado en el tratamiento de la alopecia androgénica.
- Puede presentar como efecto colateral derrame pleural y/o pericárdico.
- Líquido pleural de color amarillento con proteínas elevadas (>4g/dl).
- Se resuelve al discontinuar la droga.

Amiodarona^{14,15,16}

- Produce reacciones adversas pulmonares en aproximadamente 6% de los pacientes.
- En la pleura puede producir engrosamiento, y menos frecuentemente derrame.
- Es dosis dependiente (> 400mg/día).
- Se puede generar desde la segunda semana de tratamiento.
- Se puede manifestar con tos seca, disnea, pérdida de peso y en algunos casos fiebre.
- Usualmente el compromiso pulmonar coexiste con la afectación del parénquima.
- El líquido es un exudado con pocas células.
- El tratamiento se basa en la suspensión de la droga y corticoides

Drogas de mayor uso que producen afectación pleural

Droga	Característica del líquido	Tratamiento
Minoxidil	Amarillo con proteínas elevadas	Suspender
Amiodarona	Exudado con escasas células	Suspender y ¿corticoides?
Alcohol absoluto	Habitualmente derecho	Suspender
Morruato de sodio	Habitualmente derecho	Suspender
Metisergida	Claro o sanguinolento con escasas células	Suspender
Bromocriptina	Exudado con abundantes linfocitos	Suspender
Bleomicina	Exudado	Suspender y corticoides
Procarbazina	Exudado	Suspender
Mitomicina	Exudado	Suspender y ¿corticoides?
Metotrexate	Exudado	Suspender y corticoides
Ciclofosfamida	Exudado	Suspender y corticoides
Acido Valproico	Eosinofilia	Suspender
Propiltiouracilo	Eosinofilia	Suspender
Isotretinoin	Eosinofilia	Suspender
Nitrofurantoina	Eosinofilia	Suspender y corticoides
Drantolene	Exudado unilateral	Suspender
Hidralacina	Exudado	Suspender y corticoides

*Alcohol Absoluto y Morruato de Sodio*¹⁷

- Son agentes esclerosantes muy usados para várices esofágicas.
- Son las drogas que más frecuentemente producen derrame pleural.
- El derrame es más frecuente del lado derecho.
- Generalmente se resuelve en una semana en forma espontánea.

Metisergida

- Antagonista de la serotonina usado para la migraña.
- Produce fibrosis pleural.
- Se manifiesta por fiebre, disnea, pérdida de peso y dolor torácico.
- Puede dar un derrame claro, o sanguinolento, con bajo recuento celular.
- La biopsia muestra un infiltrado mononuclear y fibroblastos.
- Se trata suspendiendo la droga aunque no se cura en todos los casos.

Bromocriptina^{18,19, 20}

- Derivado ergotamínico con actividad agonista de la dopamina usado para el parkinson y la acromegalia.
- 6% de los paciente desarrollan engrosamiento pleural o derrame, que puede asociarse con infiltrados en el parénquima.
- Puede comenzar luego de un año y hasta cuatro después del comienzo del tratamiento.
- Puede inducir el desarrollo de un exudado con predominio de linfocitos y en algunos casos eosinófilos
- El derrame se trata suspendiendo la droga.
- El engrosamiento pleural con corticoides.

*Bleomicina*²¹

- Droga antitumoral que se usa en forma local como agente esclerosante pleural.
- Reacciones adversas pulmonares en 6% a 10% de los pacientes que pueden llegar a ser muy graves.
- Más frecuente en mayores de 70 años.
- Cursa con fibrosis pleural que puede coexistir con neumonitis intersticial.
- Raramente produce derrame pleural.
- Se trata con corticoides y suspendiendo la droga, con regular respuesta.

Procarbazina

- Agente usado en la enfermedad de Hodgkin.
- Produce fiebre, disnea, tos y eosinofilia.
- A nivel pulmonar puede inducir el desarrollo de derrame pleural.
- Se resuelve al suspender la droga.

Metotrexate^{22, 23}

- Antineoplásico muy usado en enfermedades autoinmunes y psoriasis.
- Puede producir fiebre, tos, disnea, infiltrado intersticial y engrosamiento pleural y/o derrame.
- El mecanismo de afectación está relacionado a una reacción de hipersensibilidad.
- El compromiso pleural generalmente se auto-limita pero pueden ser necesarios corticoides.

Mitomicina

- Antineoplásico usado en Ca de pulmón, mama y tubo digestivo.
- Puede dar fibrosis pulmonar y a nivel pleural engrosamiento, o derrame.
- Se trata suspendiendo la droga más el agregado de corticoides.

*Ciclofosfamida*²⁴

- Inmunosupresor usado en enfermedades malignas y no malignas.
- Puede producir toxicidad pulmonar temprana o tardía.
- La afectación pleural se suele dar como manifestación de toxicidad tardía.
- Generalmente produce engrosamiento pleural y muy raramente derrame.
- El tratamiento consiste en la suspensión de la droga con el agregado de corticoides.

*Acido Valproico*²⁵

- Droga muy usada en el tratamiento de la epilepsia.
- Escasos reportes de derrame pleural con eosinofilia.
- Se resuelve al suspender la droga.

*Propiltiouracilo*²⁶

- Droga para el hipertiroidismo.
- Raros casos de derrame con eosinofilia pleural.
- Se resuelve al suspender la droga.

Isotretinoín^{27,28}

- Retinoide muy usado en el tratamiento del acné.
- Derrame pleural eosinofílico.
- Se resuelve al suspender la droga dentro de los tres meses.

*Nitrofurantoina*²⁹

- Antibiótico usado para el tratamiento de la infección urinaria.
- Puede producir reacciones pulmonares agudas, subagudas y crónicas.
- Afecta a entre el 5% y 25% de los que la toman.
- Puede afectar la pleura además del parénquima.
- El líquido del derrame muestra predominio de eosinófilos.
- Se debe suspender la droga inmediatamente a la presentación de los efectos adversos.
- Hay que adjuntarles corticoides.
- La respuesta depende de la dosis y el tiempo que se tomó.

*Dantrolene*³⁰

- Droga relajante muscular.
- Puede producir derrame pleural que coexiste con fiebre, dolor torácico y disnea.
- Es un exudado habitualmente unilateral.
- Predominio de eosinófilos.
- Deja secuelas si no se suspende la droga rápidamente.

*Hidralacina*¹⁰

- La prevalencia del síndrome es del 2% al 20%.
- Una dosis mayor a 200 mg/d está asociada con una mayor posibilidad de desarrollar la enfermedad.
- Es más común en mujeres.
- Coexiste con fiebre, mialgias y artritis.
- Es frecuente el compromiso renal.

Conclusiones

- Las drogas que producen enfermedad pleural son poco comunes en relación con las que dan enfermedad del parénquima pulmonar.
- Hay numerosas drogas que se conocen como potencialmente productoras de enfermedad pleural y hay que tenerlas presentes.
- Pueden ocurrir en ausencia de compromiso del parénquima pulmonar.
- Se debe considerar siempre en el diagnóstico diferencial de una afectación pleural.

- Cuando un paciente presenta una enfermedad pleural de causa no determinada, si está tomando una droga nueva, se debe pensar en esta como causa de la afectación pleural, hay que considerar suspender ese fármaco y eventualmente instaurar un tratamiento si la situación así lo indicara.

Referencias

1. Morelock Sy, Sahn Sa. Drugs and the pleura. *Chest* 1999; 116: 212-21.
2. Schaefer C, Prokop M, Galanski M. Drug-induced changes in the lungs. *Radiologe* 1990 30: 564-73.
3. Huggins JT, Sahn Sa. Drug-induced pleural disease. *Clin Chest Med*. 2004; 25: 141-53.
4. Cooper JA, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease: Part I. Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 321-40.
5. Cooper JA, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease: II. Noncytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 488-505.
6. Krishnan KS, Chaudhary V, Al-Janadi A, Ramanarayanan J, D´Silva KJ. BCNU toxicity presenting with large pericardial and pleural efusión. *Ann Transplant* 2008; 13: 44-47.
7. Raptis L, Pappas G, Katsanou A, Kotsouka F, Petrakis D, Akritidis N. Diltiazem-Induced Eosinophilic pleural Effusion. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 600-2.
8. Yung RL, Richardson BC. Drug-induced lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 61-85.
9. Cush JJ, Goldings EA. Drug-induced lupus: clinical spectrum and pathogenesis. *Am J Med Sci* 1985; 290: 36-45.
10. Cameron HA, Ramsey LE. The lupus syndrome induced by hydralazine: a common complication with low dose treatment. *Br Med J* 1984; 289: 410-2.
11. Miller W (Jr). Pleural and Mediastinal Disorders Related to Drug Use. *Seminars in Roentgenology XXXI*; 1995: 35-48.
12. Good JT, King TE, Antony VB, *et al.* Lupus pleuritis: clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibody titers. *Chest* 1983; 84: 714-8.
13. Webb DB, Whale RJ. Pleuropericardial effusion associated with minoxidil administration. *Postgrad Med J* 1982; 58: 319-20.
14. Gonzalez-Rothi RJ, Hannan SE, Hood I, *et al.* Amiodarone pulmonary toxicity presenting as bilateral exudative effusions. *Chest* 1987; 92: 179-82.
15. Kuhlman JE, Teigen C, Ren H, *et al.* Amiodarone pulmonary toxicity: CT findings in symptomatic patients. *Radiology* 1990; 177: 121-125.
16. Carmichael LC. Lymphocytic pleural exudate in a patient receiving amiodarone. *Br J Clin Pract* 1996; 50: 228-30.
17. Parikh SS, Amarapurkar DN, Dhawan PS, *et al.* Development of pleural effusion after sclerotherapy with absolute alcohol. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 404-5.
18. Melmed S, Braunstein GD. Bromocriptine and pleuropulmonary disease. *Arch Intern Med* 1989; 149: 258-9.
19. Bhatt MK, Keenan SP, Fleetham JA, *et al.* Pleuropulmonary disease associated with dopamine agonist therapy. *Ann Neurol* 1991; 30: 613-6.

20. Pfitzenmeyer P, Foucher P, Dennewald G, *et al.* Pleuropulmonary changes induced by ergoline drugs. *Eur Respir J* 1996; 9: 1013-19.
21. Bauer KA, Skarin AT, Balikian JP, *et al.* Pulmonary complications associated with combination chemotherapy programs containing bleomycin. *Am J Med* 1983; 74: 557-63.
22. Abu-Shakra M, Nicol P, Urowitz MB. Accelerated nodulosis, pleural effusion, and pericardial tamponade during methotrexate therapy. *J Rheumatol* 1994; 21: 934-37.
23. Urban C, Nirenberg A, Caparros CB, *et al.* Chemical pleuritis as the cause of acute chest pain following high-dose methotrexate treatment. *Cancer* 1983; 51: 34-37.
24. Malik, SW, Myers JL, DeRemee RA, *et al.* Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1851-56.
25. Kaufman J. Eosinophilic pleural effusions associated with valproic acid administration. *South Med J* 1996; 88: 881-2.
26. Middleton KL, Santella R, Couser JI (Jr). Eosinophilic pleuritis due to propylthiouracil. *Chest* 1993; 103: 955-6.
27. Milleron BJ, Valcke J, Akoun GM, *et al.* Isotretinoin-related eosinophilic pleural effusion [letter]. *Chest* 1996; 110: 1128.
28. Bunker CB, Sheron N, Maurice PD, *et al.* Isotretinoin and eosinophilic pleural effusion. *Lancet* 1989; 1: 435-6.
29. Holmberg L, Bowman G. Pulmonary reactions to nitrofurantoin: 447 cases reported to the Swedish Adverse Drug Reaction Committee 1966 - 1976. *Eur J Respir Dis* 1981; 62: 180-9.
30. Mahoney JM, Bachtel MD. Pleural effusion associated with chronic dantrolene administration. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 587-9.