

Toxicidad pulmonar por fármacos

F. Carrión Valero y J. Marín Pardo

Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia.

Introducción

Los efectos beneficiosos de los medicamentos van unidos al riesgo de que produzcan efectos indeseables, que pueden afectar a cualquier órgano y suponer un importante problema diagnóstico¹⁻⁴. Los fármacos son una causa frecuente de iatrogenia en el organismo y originan una morbilidad y mortalidad importantes, hasta en el 5% de los enfermos hospitalizados sometidos a tratamiento farmacológico⁵⁻⁷. En la actualidad se conocen alrededor de 100 fármacos que pueden producir reacciones adversas en el parénquima pulmonar, la pleura o las vías aéreas^{8,9}.

En los EE.UU., la morbilidad resultante de las enfermedades pulmonares inducidas por fármacos afecta a varios cientos de miles de personas cada año¹⁰. Muchas de estas enfermedades son reversibles si se reconocen precozmente. Para ello es necesario, junto al conocimiento adecuado de esta patología, un alto grado de sospecha clínica¹¹⁻¹⁴. De hecho, se ha estimado que menos del 5% de todas las enfermedades pulmonares inducidas por fármacos son reconocidas, porque a menudo los clínicos desconocen la magnitud de este problema¹⁵.

El sistema respiratorio, por su doble exposición al sistema circulatorio y al medio ambiente, representa un blanco excelente para la toxicidad por los fármacos. Además, los pulmones son capaces de alterar metabólicamente los medicamentos y, debido a su alta tensión de O₂, pueden incrementar la producción de radicales libres de O₂ y facilitar la aparición de reacciones tóxicas¹⁶.

Por otro lado, debido a que constantemente aparecen nuevos fármacos y se recomiendan nuevas combinaciones de ellos potencialmente tóxicos, cabe esperar que la frecuencia y severidad de las enfermedades pulmonares inducidas por los mismos vaya en aumento en los próximos años¹⁷⁻²⁵. Por ello, una actualización constante sobre el tema está plenamente justificada. En este sentido se centra esta revisión.

Mecanismos de toxicidad

Los mecanismos subyacentes en la mayoría de reacciones inducidas por fármacos son poco conocidos. Por

lo general, resulta de la combinación de un mecanismo tóxico directo del fármaco o de su metabolito y de un mecanismo inflamatorio o inmunológico²⁶.

La mayoría de fármacos son moléculas de peso molecular pequeño que, para estimular la síntesis de anticuerpos o la sensibilización de los linfocitos, necesitan activarse a través de la unión covalente a proteínas, carbohidratos o ácidos nucleicos²⁷. En algunos pacientes se han encontrado deficiencias enzimáticas genéticas en la patogenia de la enfermedad, como en el caso de la apnea por succinilcolina²⁸. Los cambios en la regulación de las enzimas del citocromo P450 también pueden tener un papel importante en las variaciones interindividuales de la toxicidad farmacológica²⁹.

Las enfermedades pulmonares inducidas por fármacos pueden manifestarse en la práctica clínica con distintos patrones, tal como se apunta en la tabla I. La neumonitis intersticial representa uno de los tipos de lesión pulmonar más frecuente³⁰. En la tabla II se presenta una clasificación de los principales fármacos responsables de enfermedad pulmonar inducida por los mismos.

Los pacientes presentan una sintomatología, exploración física, radiología y exploración funcional respiratoria inespecíficas y el diagnóstico puede resultar dificultoso. De hecho, el pulmón reacciona con un número limitado de formas frente a las diversas agresiones y, a menudo, es necesario establecer un diagnóstico diferencial con el efecto adverso de otras medicaciones que toma el paciente, las infecciones respiratorias o la extensión al pulmón de la enfermedad^{31,32}.

A pesar de esta diversidad, es posible establecer algunas generalizaciones respecto a tema³³:

1. El comienzo de la enfermedad puede ser insidioso o fulminante.
2. El tratamiento siempre incluye la retirada del fármaco potencialmente causal y medidas de soporte.
3. La adición de corticoides es, a menudo, inefectiva. La decisión de utilizarlos se basa en los datos disponibles para cada fármaco.

Por otro lado, ningún fármaco está completamente libre de ocasionar efectos secundarios. Aunque las actuales normas farmacológicas permiten prescribir medicamentos con confianza en su pureza, biodisponibilidad y eficacia³⁴, siempre es conveniente contrapesar esta potencial toxicidad con los beneficios esperados en cada caso particular.

Correspondencia: Dr. F. Carrión Valero.
Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.

Recibido: 8-12-99; aceptado para su publicación: 29-6-99.

(Arch Bronconeumol 1999; 35: 550-559)

Diagnóstico por la imagen

La radiografía de tórax es una exploración habitual de primera línea en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con sospecha de enfermedad pulmonar inducida por fármacos. Sin embargo, las limitaciones en su sensibilidad y especificidad hacen necesaria, en algunos casos, la utilización de otras técnicas de imagen³⁵. En este sentido, con el propósito de detectar la enfermedad en una etapa precoz o para diferenciar la toxicidad farmacológica de otras patologías, se ha empleado la TC³⁶ y la gammagrafía con galio 67. En el futuro, la RM espectroscópica puede facilitar, aún más, el proceso diagnóstico.

En una serie de 100 pacientes tratados con bleomicina por tumores testiculares, la TC fue capaz de detectar daño pulmonar en el 38% de los pacientes, frente al 15% de la radiografía convencional³⁷. Además, Bellamy et al³⁸ encontraron una relación inversa entre la capacidad de difusión pulmonar y la densidad radiológica, expresada en unidades Hounsfield. Sin embargo, aunque en ocasiones puede ayudar al diagnóstico³⁹, en muchos casos de toxicidad pulmonar por fármacos la TC es inespecífica y resulta difícil diferenciarla de otras causas de enfermedad parenquimatosa pulmonar^{40,41}.

La gammagrafía pulmonar con citrato de galio 67 ha sido utilizada en la evaluación de la actividad de procesos inflamatorios^{42,43}. En el caso de pacientes con sarcoma de Kaposi, se ha podido observar que una captación positiva precede a la sintomatología de toxicidad por bleomicina⁴⁴. Sin embargo, a menudo la exploración también puede resultar patológica en otras entidades y, por tanto, ser inespecífica. Además, resulta difícil la obtención de conclusiones definitivas, porque la mayoría de los estudios han sido realizados de manera retrospectiva^{35,45,46}.

TABLA I
Patrones de lesión pulmonar inducida por fármacos

Trastornos vasculares pulmonares
Edema pulmonar
Tromboembolia pulmonar
Vasculitis pulmonar
Hemorragia pulmonar
Hipertensión pulmonar
Respuestas adversas de las vías aéreas
Broncoespasmo
Bronquiolitis
Enfermedad pleural
Inflamación
Derrame
Enfermedad mediastínica
Adenopatías
Lipomatosis
Disfunción neuromuscular
Depresión del sistema nervioso central
Bloqueo neuromuscular
Lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos
Síndrome de enfermedad sistémica con participación pulmonar
Neumonitis intersticial y/o fibrosis
Aguda
Subaguda
Crónica

En estudios *in vitro* de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones⁴⁷, la evaluación del tejido pulmonar mediante RM espectrometría ha evidenciado diferencias significativas en los valores T2 del tejido fibrotico, en comparación a los controles. Si esta técnica pudiera aplicarse *in vivo*, sería útil en el manejo de los pacientes, al permitir diferenciar entre varias situaciones que se asocian con alteraciones en la distribución de agua dentro del pulmón, como neumonitis aguda, fibrosis, edema y hemorragia pulmonar⁴⁸.

Anatomía patológica

El pulmón reacciona frente a distintas agresiones con un número limitado de posibilidades, que pueden encontrarse en la enfermedad pulmonar inducida por fármacos (tabla III)⁴⁹. A menudo, estas lesiones se mezclan con otras enfermedades que pueden presentar los pacientes y el diagnóstico histopatológico de la toxicidad pulmonar resulta complejo.

En el caso de los fármacos citostáticos se han descrito diversos hallazgos histopatológicos que tienen interés diagnóstico y pronóstico. La presencia de fibrosis establecida se relaciona con mal pronóstico e implica irreversibilidad, mientras que una neumonía intersticial descamativa sugiere un pronóstico favorable y buena respuesta al tratamiento con corticoides. Con independencia del mecanismo de producción de la toxicidad pulmonar por distintos fármacos, los hallazgos histopa-

TABLA II
Fármacos que provocan enfermedad pulmonar intersticial

Citostáticos
Antibióticos
Nitrofurantoina
Sulfasalazina
Agentes antiinflamatorios
Aspirina
Sales de oro
Penicilamina
Metotrexato
Agentes cardiovasculares
Amiodarona
Tocainida
Celiprolol
Agentes hormonales
Nilutamida
Lupus eritematoso inducido por fármacos
Procainamida
Isoniazida
Hidralazina
Difenilhidantoína
Penicilamina
Antihipertensores
Hexametonio
Pentolinio
Mecamilamina
Otros
Oxígeno
Fármacos que inducen infiltrados pulmonares con eosinofilia
L-triptófano
Hidroclorotiazida
Metisergida
Practolol
Extractos de hipófisis

TABLA III
Enfermedad pulmonar inducida por fármacos.
Patrones histopatológicos

Neumonía intersticial inespecífica
Proliferación con atipias de neumocitos tipo II
Neumonía intersticial descamativa
Fibrosis
Eosinofilia
Neumonía intersticial linfocítica
Proteinosis alveolar
Bronquiolitis obliterante
Reacción granulomatosa
Vasculitis
Cambios específicos

TABLA IV
Relación de fármacos causantes de eosinofilia pulmonar

Ácido acetilsalicílico	Para-aminosaalilato
Azatioprina	Beclometasona diprionato
Bleomicina	Carbamazepina
Clorpropamida	Clorpromazina
Cromoglicato sódico	Contraceptivos orales
Estreptomina	Hidralazina
Imipramina	Isoniacida
Mefenesina	Metilfenidato
Metotrexato	Minociclina
Naproxen	Nitrofurantoina
Penicilina	Penicilamina
Salazopirina	Sales de oro
Derivados sulfa	Tetraciclinas
Tiazidas	Tiopramina
Tolazamina	Tolbutamina
Captopril	Cloroquina
Citostáticos	

tológicos encontrados suelen ser similares⁵⁰. Al principio hay destrucción de las células endoteliales y de los neumocitos tipo I, con formación de exudados alveolo-intersticiales. Se produce hiperplasia con presencia de atipias de los neumocitos tipo II, que sintetizan fosfolípidos y lecitina. Más tarde, la llegada de células inflamatorias facilitará la sustitución del tejido pulmonar normal por abundante tejido fibroso.

Muchos fármacos pueden ser causa de eosinofilia pulmonar⁵¹⁻⁵⁷, aunque en la mayoría de casos se trata de observaciones esporádicas (tabla IV). En particular, la nitrofurantoina es el fármaco que con mayor frecuencia ha sido descrito como factor etiológico de un buen número de cuadros de eosinofilia pulmonar por fármacos.

Entre los agentes causales de vasculitis pulmonar se incluyen los siguientes: hidralacina, fenilbutazona, propiltiouracilo, quinidina, promacina, derivados sulfa e hidantoínas⁵⁸.

La penicilamina se ha implicado en la patogenia de cuatro procesos pulmonares difusos: bronquiolitis obliterante, infiltrados intersticiales, síndrome de Goodpasture y broncospasmo^{59,60}. Hace ya casi 30 años que se asoció el uso de este fármaco con el desarrollo de bronquiolitis obliterante. Sin embargo, esta relación sólo se ha comprobado en pacientes con artritis reumatoide, de forma que no se han descrito casos similares cuando el fármaco se ha empleado en pacientes que sufrían otras patologías⁶¹. Se han considerado características diferen-

ciales de este tipo de bronquiolitis su curso rápidamente progresivo y la obstrucción constrictiva concéntrica en la anatomía patológica. Por lo general, la sintomatología aparece antes del año de haber empezado el tratamiento y, aparte de la retirada del fármaco, se han empleado corticoides y ciclofosfamida en su tratamiento⁶². Las sales de oro se han implicado también como causa de bronquiolitis obliterante en pacientes con artritis reumatoide o psoriásica⁶³.

La bronquiolitis obliterante con neumonía organizada se ha observado en pacientes tratados con agentes antiinflamatorios⁶⁴ (mesalazina, sulfasalazina, naproxeno y sulindaco), citostáticos (metotrexato, bleomicina y mitomicina), antimicrobianos (anfotericina B, minociclina y cefalosporinas), amiodarona⁶⁵ y acebutolol.

A pesar de esta complejidad, la biopsia de pulmón puede establecer un diagnóstico compatible con toxicidad pulmonar por fármacos en un contexto clínico adecuado pero, excepto en casos excepcionales, la histopatología no es específica de ningún agente farmacológico particular^{66,67}.

Como se puede apreciar, existe una gran variedad de fármacos causantes de reacciones pulmonares patológicas, capaces de inducir una mezcla de lesiones histológicas con numerosas estructuras afectadas. Como consecuencia, a menudo resulta dificultosa una visión global o una clasificación del tema. Por estas razones, realizamos un tratamiento individualizado de los fármacos o grupos terapéuticos más representativos, que en nuestra opinión son los que siguen: agentes citostáticos, amiodarona, nitrofurantoina, oxígeno, ácido acetilsalicílico y fármacos que provocan insuficiencia respiratoria aguda.

Toxicidad pulmonar en el tratamiento del cáncer

La toxicidad pulmonar inducida por el tratamiento oncológico constituye una entidad clínica poco conocida y mal definida, cuya frecuencia puede ser muy superior a la que se ha descrito hasta ahora^{68,69}. Además de la quimioterapia, el campo debe ampliarse a nuevas formas de tratamiento, como la hormonoterapia o los inmunomoduladores. Los fármacos empleados en el tratamiento sintomático o de la patología asociada también pueden ocasionar lesiones pulmonares⁷⁰.

En términos generales, la clínica de los pacientes es bastante homogénea, pudiéndose distinguir tres grupos⁷¹: a) los que tienen sintomatología aguda, compatible con una reacción de hipersensibilidad; b) los que sufren un edema agudo de pulmón no cardiogénico, y c) los que tienen clínica de neumonitis crónica o fibrosis pulmonar.

En la tabla V se han apuntado los principales fármacos empleados en el tratamiento del cáncer que pueden causar toxicidad pulmonar. Los citostáticos constituyen el grupo farmacológico que con mayor frecuencia ocasiona neumopatía intersticial, de forma que son responsables del 20% de los infiltrados pulmonares que presentan los sujetos inmunodeprimidos.

Entre los principales mecanismos patogénicos de lesión pulmonar inducida por citostáticos, se han señalado los siguientes:

TABLA V
Tratamiento del cáncer. Toxicidad pulmonar

Antibióticos: bleomicina, mitomicina, adriamicina, actinomicina, zinostatín
Nitrosureas: BCNU, CCNU, metil-CCNU, clorozotocina
Alquilantes: busulfán, ciclofosfamida, melfalan, ifosfamida, clorambucil
Antimetabólicos: metotrexato, ara-C, fludarabina, azatioprina
Alcaloides: vincristina, vinblastina, VR 16, VM 26
Miscelánea: asparaginasa, procarbamina
Hormonoterapia: tamoxifeno
Modificadores de la respuesta metabólica: GM-CSF, IL-2, TNF, BCG, INF, ciclosporina
Fármacos no antineoplásicos: salicilatos, metadona, fenitoína, flufenacina, haloperidol, carbamacepina

GM-CSF: factor estimulante del crecimiento de granulocitos y monocitos; IL-2: interleucina 2; BCG: bacilo de Calmette-Guérin; INF: interferones; TNF: factor de necrosis tumoral.

– *Alteración en el balance oxidación-antioxidación.*

Los sistemas oxidantes como anión superóxido, agua oxigenada o radical hidroxilo, sintetizados por granulocitos, macrófagos y eosinófilos, pueden producir oxidación de los ácidos grasos de la membrana celular y del ácido araquidónico y desencadenar reacciones inflamatorias⁷². En este sentido, se ha señalado que diferentes sistemas antioxidantes, como catalasas, glutatión, ceruloplasmina o superóxido dismutasa, son capaces de contrarrestar estas acciones^{73,74}.

– *Alteración del sistema inmunológico.* La quimioterapia, al modificar la respuesta inmunológica, puede facilitar la toxicidad pulmonar por fármacos.

– *Alteración del sistema de reparación de la matriz extracelular y del sistema proteolítico.* De esta forma se favorece la proliferación de fibroblastos o la activación de la acción proteolítica⁷⁵.

– *Otros mecanismos.* Se ha señalado que el metotrexato es capaz de facilitar la aparición de edema pulmonar no cardiogénico, por alteración del sistema nervioso en el hipotálamo y en la médula espinal⁷⁶.

El diagnóstico es por exclusión en pacientes que están recibiendo un fármaco tóxico conocido y muestran cambios histológicos compatibles con enfermedad pulmonar inducida por fármacos. Desafortunadamente, muchos patólogos son incapaces de diagnosticar esta entidad y, como resultado, muchas series de infiltrados pulmonares en el paciente inmunodeprimido no incluyen esta posibilidad.

Como medicamento representativo de este grupo, analizaremos con más detalle la bleomicina.

Toxicidad pulmonar por bleomicina

La bleomicina es un antibiótico citostático aislado de *Streptomyces verticillus* por Umezawa et al⁷⁷ en 1966, que se utiliza en el tratamiento de linfomas, tumores de cabeza y cuello y de testículo^{78,79}. Su afectación constituye el prototipo de enfermedad pulmonar inducida por fármacos⁸⁰.

Ejerce la acción antineoplásica por su capacidad de alterar el ADN y, consecuentemente, modificar el ARN y la síntesis proteica⁸¹. El fármaco se liga al hierro y es

reducido por el oxígeno, con la producción de radicales capaces de desarrollar fibrosis pulmonar y la muerte en algunos casos. En este sentido, en un reciente estudio experimental⁸², la administración de amifostina, una sustancia que facilita la eliminación de radicales libres, fue capaz de reducir la intensidad de la injuria pulmonar por bleomicina. Otras formas de toxicidad pulmonar por bleomicina incluyen la neumonía eosinófila⁸³, como expresión de neumonía por hipersensibilidad, que se ha descrito en pocos casos, y el síndrome de dolor torácico⁸⁴, que se ha observado durante la infusión continua de bleomicina.

En diversos estudios, la incidencia de toxicidad pulmonar por bleomicina varía ampliamente (3-40%), probablemente por la utilización de diferentes criterios diagnósticos y por la existencia de factores de riesgo adicionales⁸⁵. Entre los factores de riesgo de toxicidad pulmonar bleomicina se incluyen los siguientes:

1. Edad. Simpson et al⁸⁶ encontraron una edad media mayor entre los casos fatales de toxicidad pulmonar por bleomicina (55 frente a 33 años).

2. Dosis. Tanto en los modelos animales de experimentación como en las personas se ha observado una relación dosis-efecto, aunque con variaciones en la predisposición individual⁸⁷. En el caso de las personas, a partir de 450 unidades de bleomicina aumentan significativamente la incidencia y mortalidad por fibrosis pulmonar. En este sentido, hasta una dosis acumulada de 449 unidades existe toxicidad en el 3-5%, mientras que cuando es de 450-549 unidades, la incidencia de toxicidad es del 13%⁸⁸.

3. La radioterapia torácica. Aumenta la frecuencia de toxicidad pulmonar⁸⁹. En un estudio⁹⁰, 7 de 16 pacientes con cáncer de esófago que habían sido tratados con radioterapia (5.000-6.000 rads) y bleomicina (120-240 unidades) desarrollaron toxicidad pulmonar, y 4 fallecieron. Sin embargo, en los controles, que recibieron dosis menores de radioterapia y bleomicina, no se encontró toxicidad pulmonar. Resultados similares se han encontrado con otros regímenes de quimioterapia⁹¹.

4. Oxigenoterapia suplementaria. De forma aislada, tanto el oxígeno cuando se administra a alta concentración, como la bleomicina, pueden desarrollar toxicidad pulmonar por la producción de radicales libres de oxígeno. En modelos animales de experimentación, Tryka et al⁹² encontraron una mortalidad del 90% en hámsters tratados con bleomicina y oxígeno al 70%, mientras que en los que sólo recibieron bleomicina la mortalidad fue del 15%. Por otro lado, se ha apuntado que la hipoxia puede tener un papel protector contra la toxicidad por bleomicina en ratas⁹³.

5. Función renal alterada^{82,94}.

6. Poliquimioterapia. Por la sinergia para deplecionar el glutatión reducido y dañar las defensas antioxidantes⁹⁵.

La injuria inicial parece estar causada por los radicales libres de oxígeno, que además de dañar las membranas celulares y facilitar la peroxidación lipídica, pueden aumentar los valores de prostaglandinas y la síntesis de colágeno⁹⁶.

Un aspecto que ha suscitado interés ha sido el papel de la exploración funcional respiratoria en el diagnóstico precoz de la toxicidad pulmonar, porque una vez establecido el proceso, la mortalidad es alta. Sin embargo, como en la práctica los pacientes que desarrollan anomalías significativas en las pruebas de función pulmonar no justificadas por otra causa, no reciben bleomicina adicional, no es posible predecir en quiénes esta exploración hubiera sido de utilidad para prevenir la toxicidad pulmonar. Además, debido a la marcada variación en los valores de las pruebas funcionales respiratorias en diferentes estudios y a la existencia de otros factores de confusión (anemia, cirugía intercurrente), no se ha podido encontrar un patrón de cambios en la función pulmonar previo a la aparición de la enfermedad clínica⁹⁷. Por otro lado, aunque en un estudio⁹⁸ la alteración del patrón ventilatorio durante el ejercicio fue la prueba más sensible, a menudo los pacientes no están en condiciones clínicas de someterse a esta exploración.

Amiodarona

Es un derivado benzofurano con dos átomos de yodo, eficaz en el control de las arritmias supraventriculares y ventriculares resistentes a otras terapéuticas. Con frecuencia ocasiona efectos secundarios en diferentes órganos, que pueden provocar la supresión del fármaco hasta en el 82% de los pacientes después de 4 años de tratamiento⁹⁹, aunque en otros estudios la tolerancia ha sido mejor¹⁰⁰. La toxicidad pulmonar es una de las principales causas que limitan su uso, porque puede ocasionar un cuadro severo que determine, incluso, la muerte del paciente¹⁰¹.

A pesar de que fue introducida en el arsenal terapéutico en 1967 como medicamento antianginoso, la afectación pulmonar por amiodarona se describió por primera vez en 1980¹⁰², coincidiendo con el inicio de su empleo en los EE.UU. como fármaco experimental para las arritmias ventriculares, con dosis superiores a las que se utilizaban hasta entonces en Europa.

Por lo general, la toxicidad pulmonar se manifiesta como neumopatía intersticial que afecta predominantemente a los lóbulos superiores, con una incidencia del 4-9%¹⁰³⁻¹⁰⁴. Sin embargo, a menudo es complejo distinguir este tipo de toxicidad de las manifestaciones clínicas y radiológicas de la insuficiencia cardíaca que con frecuencia presentan los pacientes.

El diagnóstico se establece por exclusión, en un contexto clínico apropiado. El pronóstico es difícil de establecer, en parte por las diferencias en el criterio diagnóstico y en la enfermedad de base de los sujetos tratados. Por estas razones, las tasas de mortalidad entre los pacientes con toxicidad pulmonar por amiodarona han oscilado entre el 0 y el 60%^{69,105}, según las series, con un 25% de promedio¹⁰⁶. La patología cardíaca subyacente puede ser la determinante del pronóstico. Así, en un estudio¹⁰⁷, durante el seguimiento de 15 pacientes con toxicidad pulmonar hubo 9 muertes, de las que sólo dos pudieron ser atribuidas a la amiodarona.

Debido a que la enfermedad se puede presentar como un proceso agudo, a menudo febril, o como una reac-

ción crónica, se ha sugerido la existencia de dos mecanismos de toxicidad, directo e indirecto¹⁰⁸. Con respecto a la evidencia de toxicidad directa, la amiodarona es un fármaco catiónico, anfifílico, que produce inclusiones laminares que contienen fosfolípidos en las células del parénquima pulmonar¹⁰⁹. Aunque hay dudas sobre su papel tóxico, en diversos estudios se ha podido comprobar que la acumulación de lisofosfolípidos provoca alteraciones de la membrana celular en modelos de enfermedad como isquemia-reperusión¹¹⁰ y formación de úlcera gástrica¹¹¹. También se ha implicado el papel de los oxidantes, la liberación de factor de necrosis tumoral alfa¹¹² o el efecto detergente, entre otros mecanismos patogénicos. Sin embargo, con independencia del mecanismo inicial, se ha señalado que un aumento del calcio libre citosólico puede ser el mediador intracelular último de la injuria celular^{113,114}.

Del análisis de los casos publicados, el único elemento común de riesgo es la dosis de mantenimiento mayor de 400 mg al día, lo que estaría de acuerdo con los resultados de los estudios en animales de experimentación que apuntan hacia una toxicidad directa del fármaco sobre el tejido pulmonar¹¹⁵⁻¹¹⁶. No obstante, aunque la mayoría de enfermos toman más de 400 mg al día de amiodarona, ni los valores séricos ni la dosis total acumulada correlacionan con la reacción pulmonar. También habrá que considerar como situaciones potencialmente peligrosas aquellas que aumentan la vida media del fármaco, como la obesidad. La falta de asociación entre la dosis acumulada de amiodarona y la exploración funcional respiratoria sugiere que la idiosincrasia individual puede desempeñar un papel en la aparición de la toxicidad pulmonar.

Desde el punto de vista histopatológico, los cambios son característicos y consisten en fosfolipidosis inducida por fármacos¹¹⁷. Los macrófagos alveolares tienen un citoplasma abundante y espumoso. Existe proliferación e hiperplasia de los neumocitos tipo II. Las paredes alveolares están engrosadas con infiltrado celular rico en linfocitos, células plasmáticas e histiocitos y, en menor grado, en polinucleares y eosinófilos. La amiodarona induce la formación de inclusiones laminares en diversos tejidos celulares. En el pulmón pueden aparecer en células epiteliales y endoteliales, histiocitos, macrófagos alveolares y fibroblastos. En modelos experimentales, la amiodarona ha sido capaz de causar la formación de estas inclusiones laminares en células endoteliales de la arteria pulmonar bovina¹¹⁸, aunque el mecanismo preciso de esta alteración no es bien conocido en la actualidad.

Aunque los hallazgos patológicos del pulmón de amiodarona son característicos, la demostración histológica de células espumosas e inclusiones laminares ultraestructurales no permite distinguir a los pacientes con toxicidad de los que no la tienen.

Por otro lado, recientemente se ha descrito una nueva complicación respiratoria de la ingesta crónica de amiodarona: el desarrollo de un cuadro de síndrome de distrés respiratorio agudo en el postoperatorio de cualquier tipo de intervención¹¹⁹, o después de exploraciones radiológicas como la angiografía¹²⁰, posiblemente mediado por radicales tóxicos de oxígeno.

Con respecto al tratamiento, se ha utilizado la prednisona de manera empírica. Sin embargo, los datos de la bibliografía no son concluyentes, de forma que se han comunicado casos con resolución espontánea y otros que han mejorado con diversas dosis de corticoides. También se ha comunicado la utilidad del óxido nítrico inhalado para mejorar la hipoxemia¹²¹.

A pesar de la amplia difusión de la amiodarona, todavía se desconocen aspectos fundamentales de su farmacología, o la existencia de alteraciones subclínicas pulmonares y su trascendencia clínica. En un estudio de 61 pacientes con el antecedente de infarto agudo de miocardio¹²², que recibían amiodarona sin síntomas de toxicidad, se encontraron 3 casos de neumonitis intersticial. Las pruebas funcionales respiratorias no demostraron más alteraciones en los sujetos que recibían amiodarona que en los controles (pacientes con la misma patología, pero que no recibían amiodarona), de forma que las alteraciones descritas (disminución de la PaO₂ media y valores bajos de la FVC, TLC o TLCO en algunos pacientes) parecían estar relacionadas con la patología cardiovascular subyacente o con el antecedente de tabaquismo de muchos pacientes.

Por estas razones, la realización sistemática de exploración funcional respiratoria no se ha demostrado rentable en el diagnóstico precoz de la toxicidad pulmonar por amiodarona¹²³. A pesar de ello, según nuestra opinión y la de otros autores¹⁰⁶, un deterioro no justificable por otras razones (disminución mayor del 25% de la TLC y la TLCO) debe alertar al clínico sobre la posibilidad de toxicidad pulmonar y, en el caso de ser posible, buscar alternativas terapéuticas.

Nitrofurantoína

Es un fármaco que fue muy utilizado en el tratamiento de las infecciones urinarias. Puede producir una enfermedad pulmonar aguda o crónica, con una frecuencia de un caso por cada 44.000 frascos vendidos¹²⁴, aunque ésta es mayor en el caso de la forma aguda.

La forma aguda se inicia entre 2 h y 7 días después de instaurar el tratamiento y suele mejorar al retirar el fármaco. La forma crónica se caracteriza por una sintomatología similar a la de la fibrosis pulmonar idiopática, acontece después de 6-12 meses de tratamiento y puede evolucionar hacia la insuficiencia respiratoria grave. En una amplia serie realizada en Suecia, el 0,5% de las formas agudas y el 8% de las formas crónicas resultaron fatales¹²⁵.

El mecanismo patogénico de la forma aguda es desconocido, aunque se ha apuntado la posibilidad de que las reacciones de hipersensibilidad de los tipos I, III y IV desempeñan un papel importante¹²⁶. En el caso de la forma crónica, se ha demostrado que la nitrofurantoína es capaz de generar radicales libres de oxígeno que pueden producir un daño oxidante crónico en las células del parénquima pulmonar¹²⁷.

Toxicidad pulmonar por oxígeno

La oxigenoterapia, cuando se administra a elevadas concentraciones, puede producir cambios significativos

en el parénquima pulmonar, hasta la fibrosis^{128,129}. En cuanto a la patogenia, se ha apuntado el exceso de producción de radicales libres de oxígeno tóxicos y la respuesta inflamatoria mediada por neutrófilos como causantes de la injuria inicial, que precede y contribuye a la proliferación de fibroblastos^{130,131}.

En este sentido, se ha señalado que los metabolitos de oxígeno son capaces de impedir la función enzimática e inhibir la biosíntesis del ADN, proteínas y surfactante¹³² y que las preparaciones antioxidantes, como liposoma-encapsulado y polietileno glicol-conjugado, podrían minimizar la severidad de la toxicidad pulmonar¹³³.

El curso temporal de la toxicidad pulmonar por oxígeno en humanos, cuando se administra al 100%, incluye las siguientes etapas¹³³: a las 6 h, hay reducción de la velocidad del moco traqueobronquial; a las 14 h, aparecen síntomas de traqueobronquitis; a las 24-48 h, se producen cambios fisiopatológicos, como reducción de la FVC, TLCO y *compliance* pulmonar y anormalidades en el intercambio pulmonar de gases, como reducción de la PaO₂ y aumento del *shunt* intrapulmonar; a las 72-96 h aparecen cambios morfológicos en el pulmón, como edema e inflamación, y por encima de 96 h, aparece la fibrosis.

En modelos animales de experimentación¹³⁴, el tratamiento de la injuria pulmonar por oxígeno con surfactante, aunque ha facilitado una protección parcial de las células endoteliales y epiteliales, también ha aumentado la acumulación de fibroblastos en el pulmón.

En cualquier caso, mantener una PaO₂ menor de 120 mmHg y una FIO₂ menor del 40%, reducirá la probabilidad de desarrollar esta complicación de la oxigenoterapia.

Ácido acetilsalicílico

La sobredosis, aguda o crónica, de ácido acetilsalicílico puede provocar la aparición de un edema pulmonar no cardiogénico, cuando los valores séricos de salicilato superan los 40 mg/dl¹³⁵⁻¹³⁷. Se produce estimulación central de la respiración y aumento de la permeabilidad de la membrana alveolocapilar de los pulmones, por efecto directo. Además, también se ha postulado la posibilidad de un efecto indirecto, a través de la alteración en la función de las plaquetas o en las prostaglandinas¹³⁸. La edad avanzada y el tabaquismo se han apuntado como factores predisponentes.

Insuficiencia respiratoria aguda por fármacos

Por lo general, la aparición de insuficiencia respiratoria como expresión de toxicidad pulmonar inducida por fármacos, puede suceder por diversos mecanismos: edema agudo de pulmón, broncospasmo, hemorragia alveolar e hipoventilación alveolar.

En las tablas VI y VII quedan reflejados los principales fármacos que se han asociado con la aparición de edema agudo de pulmón y broncospasmo, respectivamente^{57,139,140}.

La incidencia de broncospasmo inducido por salicilatos oscila desde menos del 1% en la población general, hasta el 20% en alguna serie de pacientes asmáticos¹⁴¹.

TABLA VI
Toxicidad pulmonar. Principales fármacos
que causan edema pulmonar

Narcóticos
Salicilatos
Antiinflamatorios no esteroideos
Naloxona
Amiodarona
Tiazidas
Tocolíticos
Protamina
Citosina arabinósido
Metotrexato intratecal
Bleomicina
Dextrano
Medios de contraste
Fenotiacinas
Colchicina
Interleucina 2

TABLA VII
Toxicidad pulmonar. Principales fármacos
que causan broncospasmo

Salicilatos
Antiinflamatorios no esteroideos
Hidrocortisona
Bloqueadores beta, incluye colirio
Protamina
Metotrexato
Nitrofurantoína
Bloqueadores neuromusculares
Medios de contraste
Dipiridamol
Interleucina 2
Vimblastina

Los principales fármacos asociados con el desarrollo de hipoventilación alveolar central son los narcóticos, el alcohol y los sedantes¹⁴². Sin embargo, conviene recordar que a menudo otros medicamentos pueden contribuir al fallo respiratorio¹⁴³ (antihistamínicos, litio, cimetidina y lidocaína, entre otros). Considerar esta posibilidad en el manejo de los pacientes con insuficiencia respiratoria puede ser muy beneficioso para su control.

Por otro lado, aunque se han notificado más de 50 fármacos que pueden facilitar la aparición de bloqueo neuromuscular, los que con más frecuencia producen esta complicación son aminoglucósidos, polimixinas, colistina, antagonistas del calcio y D-penicilamina¹⁴⁵. Entre los diferentes mecanismos de acción, que en ocasiones actúan conjuntamente, se incluyen los siguientes: inhibir la síntesis, movilización o liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular; bloquear competitivamente la función de los receptores de la acetilcolina (efecto post-sináptico, curarizante); impedir la generación o propagación del potencial de acción a través del músculo, o prevenir el acoplamiento normal excitación-contracción.

En definitiva, la toxicidad pulmonar por fármacos, por su frecuencia y gravedad, representa un importante problema clínico que a menudo pasa desapercibido. Por esta razón, para facilitar el diagnóstico y mejorar el pronóstico de los pacientes, es necesario un alto grado de

sospecha clínica y el conocimiento adecuado de las complicaciones potenciales de los medicamentos que se prescriben.

BIBLIOGRAFÍA

- Koch-Weser J. Fatal reactions to drug therapy. *N Engl J Med* 1974; 291: 302-303.
- Cooper JAD Jr, White DA, Mattay RA. Drug-induced pulmonary disease. Part I. Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 321-340.
- Cooper JAD Jr, White DA, Mattay RA. Drug-induced pulmonary disease. Part II. Non-cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 488-505.
- Lantot KL, Naranjo CA. Comparison of the Bayesian approach and a simple algorithm for assessment of adverse drug events. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 692-698.
- Rosenow EC III. Drug-induced pulmonary disease. *Dis Mon* 1994; 40: 253-310.
- Santamauro JT, Stover DE, Jules Elysee K, Maurer JR. Lung transplantation for chemotherapy-induced pulmonary fibrosis. *Chest* 1994; 105: 310-312.
- Lourenco RV, Garrand CS. Neumopatía intersticial difusa. En: Stein JH, editor. *Medicina Interna* (2.ª ed.). Barcelona: Salvat. 1987; 682-689.
- Cannon GW. Methotrexate pulmonary toxicity. *Reum Dis Clin North Am* 1997; 23: 917-937.
- Rosenow EC III. Drug-induced lung diseases. En: Kelly WN, editor. *Textbook of internal medicine*. Philadelphia: JB Lippincott. 1989; 1.939-1.943.
- Edlavitch SA. Adverse drug event reporting. Improving the low U.S. reporting rates. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1.499-1.503.
- Albertson TE, Walby WF, Derlet RW. Stimulant-induced pulmonary toxicity. *Chest* 1995; 108: 1.140-1.149.
- Kreisman H, Wolkove N. Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy. *Semin Oncol* 1992; 19: 508-520.
- Stover DE, Zaman MB, Hadju, SI, Lange M, Gold J, Armstrong D. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. *Ann Intern Med* 1984; 101: 1-7.
- Cervantes F, Salgado C, Montserrat E, Rozman C. Fludarabine for prolymphocytic leukaemia and risk of interstitial pneumonitis. *Lancet* 1990; 336: 1.130.
- Rogers AS, Israel E, Smith CR, Levine D, McBean AM, Valiente C et al. Physician knowledge, attitudes, and behavior related to reporting adverse drug events. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1.596-1.600.
- Murray JF. *The normal lung* (2.ª ed.). Philadelphia: WB Saunders Co., 1986; 183-210.
- Feinberg L, Travis WD, Ferrans V, Sato N, Bernton HF. Pulmonary fibrosis associated with tocinide: report of a case with literature review. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 505-508.
- DeGeorge JJ, Ahn CH, Andrews PA, Brower ME, Choi YS, Chun MY et al. Considerations for toxicology studies of respiratory drug products. *Regul Toxicol Pharmacol* 1997; 25: 189-193.
- Ishizaki T, Sasaki F, Ameshima S, Shiozaki K, Takahashi H, Abe Y et al. Pneumonitis during interferon and/or herbal drug therapy in patients with chronic active hepatitis. *Eur Respir J* 1996; 9: 2.691-2.696.
- Bitton A, Peppercorn MA, Manrahan JP, Upton MP. Mesalazine-induced lung toxicity. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1.039-1.040.
- Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 335: 609-616.
- Marruchella A, Fiorenzano G, Marizzi A, Rossi G, Chiodera PL. Diffuse alveolar damage in a patient treated with gemcitabine. *Eur Respir J* 1998; 11: 504-506.
- Bearman SI, Overmoyer BA, Bolwell BJ, Taylor CW, Shpall EJ, Cagnoni RJ et al. High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood progenitor cell support for primary breast cancer in patients with 4-9 involved axillary lymph nodes. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 931-937.
- Reynolds RD, Smith RM. Nebulized bacteriostatic saline as a cause of bronchitis. *J Fam Pract* 1995; 40: 535-536.

25. Maya MR, Carrión F, Díaz J. Broncoespasmo paradójico en la exploración funcional respiratoria. Arch Bronconeumol 1999; 35: 51.
26. Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, Specks U. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1.851-1.856.
27. Wood AJJ, Oates JA. Reacciones adversas a los fármacos. En: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS et al, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna, vol 1 (12.ª ed.). Madrid: Interamericana/McGraw-Hill, 1991; 443-450.
28. Vidal Pla R. Enfermedades pulmonares ocupacionales producidas por fármacos y sustancias químicas. En: Agustí Vidal A, editor. Neumología básica. Madrid: Idepsa, 1986; 178-184.
29. Park BK, Pirmohamed M, Kitteringham NR. The role of cytochrome P450 enzymes in hepatic and extrahepatic human drug toxicity. Pharmacol Ther 1995; 68: 385-424.
30. Reed JC. Chest radiology (4.ª ed.). St. Louis: Mosby, 1997; 227-248.
31. Reed JC. Chest radiology (4.ª ed.). St. Louis: Mosby, 1997; 295-313.
32. Aronchick JM, Gefter WB. Drug-induced pulmonary disease: an update. J Thorac Imaging 1991; 6: 19-29.
33. Mortenson RL, Bogin RM, King TE Jr. Interstitial lung disease. En: Mitchell DM, editor. Recent advances in respiratory medicine. Edimburgo GH: Churchill Livingstone 1991; 163-184.
34. Rau JL Jr. Respiratory care pharmacology (4.ª ed.). St. Louis: Mosby, 1994; 1-31.
35. Taylor CR. Diagnostic imaging techniques in the evaluation of drug-induced pulmonary disease. Clin Chest Med 1990; 11: 87-94.
36. Patz EF Jr, Peters WP, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity following high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation: CT findings in 20 cases. J Thorac Imaging 1994; 9: 129-134.
37. Bellamy EA, Husband JE, Blaquiére RM, Law MR. Bleomycin-related lung damage: CT evidence. Radiology 1985; 156: 155-158.
38. Bellamy EA, Nicholas D, Husband JE. Quantitative assessment of lung damage due to bleomycin using computed tomography. Br J Radiol 1987; 60: 1.205-1.209.
39. Kuhlman J, Teigen C, Ren H, Hrusban HR, Hutchins GM, Fishman K et al. Amiodarone pulmonary toxicity: CT findings in symptomatic patients. Radiology 1990; 177: 121-125.
40. Stein MG, Demarco T, Gamsu G, Finkbeiner W, Golden JA. Computed tomography: pathologic correlation in lung disease due to tocinide. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 458-460.
41. Rimmer MJ, Dixon AK, Flower CD, Sikora K. Bleomycin lung: computed tomographic observations. Br J Radiol 1985; 58: 1.041-1.045.
42. Bekerman C, Hoffer PB, Bitran JD, Gupta RG. Gallium-67 citrate imaging studies of the lung. Semin Nucl Med 1980; 10: 286-301.
43. Coleman DL, Hattner RS, Luce JM, Dodek PM, Golden JA, Murray JF. Correlation between gallium lung scans and fiberoptic bronchoscopy in patients with suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immune deficiency syndrome. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 1.166-1.169.
44. Kramer EL, Sanger JJ, Garay SM, Greene JB, Tiu S, Banner H et al. Gallium-67 scans of the chest in patients with acquired immunodeficiency syndrome. J Nucl Med 1987; 28: 1.107-1.114.
45. Specht HD, Brown PH, Haines JE, McNeill M. Gallium-67 lung index computerization in interstitial pneumonitis. J Nucl Med 1987; 28: 1.826-1.830.
46. Dake MD, Hattner R, Warnock ML, Golden JA. Gallium-67 lung uptake associated with amiodarone pulmonary toxicity. Am Heart J 1985; 109: 1.114-1.116.
47. Taylor CR, Sostman HD, Gore JC, Smith GW. Proton relaxation times in bleomycin-induced lung injury. Invest Radiol 1987; 22: 621-626.
48. Vinitski S, Pearson MG, Karlik ST, Morgan WK, Carey LS, Perkins G et al. Differentiation of parenchymal lung disorders with *in vitro* proton nuclear magnetic resonance. Magn Reson Med 1986; 3: 120-125.
49. Smith GJW. The histopathology of pulmonary reactions to drugs. Clin Chest Med 1990; 11: 95-117.
50. Jones AW. Bleomycin lung damage: the pathology and nature of the lesion. Br J Dis Chest 1978; 72: 321-326.
51. Morell F. Eosinofilia pulmonar. En Agustí A, editor. Neumología básica. Madrid: Idepsa, 1986; 200-205.
52. Watters LC. Chronic alveolar filling disease. En: Schwarz MI, King TE Jr, editores. Interstitial lung disease (2.ª ed.). St. Louis: Mosby, 1993; 327-328.
53. Tazelaar HD, Myers JL, Drage CW, King TE, Aguayo S, Colby TV. Pulmonary disease associated with L-tryptophan-induced eosinophilic myalgia syndrome. Clinical and pathologic features. Chest 1990; 97: 1.032-1.036.
54. Hoefnagel JJ, van Leeuwen RL, Mattie H, Bastiaens MY. Bijwerkingen van minocycline in de behandeling van acne vulgaris. Ned Tijdschr Geneesk 1997; 141: 1.424-1.427.
55. Wong PC, Yew W, Wong CF, Choi HY. Ethambutol-induced pulmonary infiltrates with eosinophilia and skin involvement. Eur Respir J 1995; 8: 866-868.
56. Fernández R, Gullón JA, Riesgo C, Molinos L, Martínez J. Toxicidad pulmonar aguda por carbamazepina: a propósito de un caso. Arch Bronconeumol 1994; 30: 471-472.
57. Andersson RG, Persson K. ACE inhibitors and their influence on inflammation, bronchial reactivity and cough. Eur Heart J 1994; 15 (Supl C): 52-56.
58. Fauci AS, Haynes BF, Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. Ann Intern Med 1978; 89: 660.
59. Romero S, Hernández L, Gil J. Bronchiolitis obliterante. En: Caminero JA, Fernández L, editores. Actualizaciones SEPAR, vol 2. Barcelona: JR Prous S.A., 1996; 27-49.
60. Geddes DM, Corrin B, Brewerton DA, Davies RJ, Turner-Warwick M. Progressive airway obliteration in adults and its association with rheumatoid arthritis. Q J Med 1977; 44: 427-444.
61. Wells AU, Du Bois RM. Bronchiolitis in association with connective tissue disorders. Clin Chest Med 1993; 14: 655-666.
62. King TE. Bronchiolitis obliterans. Lung 1989; 167: 69-93.
63. Schwartzman KJ, Bowie DM, Yeaton C, Fraser R, Sutton DE, Levy RD. Constrictive bronchiolitis obliterans associated with chrysotherapy. Ann Rheum Dis 1983; 42: 593-596.
64. Hollingsworth HM. Drug-related bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. En: Epler GR, editor. Diseases of bronchioles. New York: Raven Press, 1994; 367-376.
65. Valle JM, Álvarez D, Antúnez J, Valdés L. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone: a rare aetiology. Eur Respir J 1995; 8: 470-471.
66. Ripollés F, Redón J, Martínez B, Pascual JM, Gandía MC, García J. Toxicidad pulmonar por amiodarona. Mejoría espontánea sin tratamiento corticoideo. An Med Intern (Madrid) 1985; 2: 71-74.
67. Dean PJ, Groshart KD, Porterfield JG, Iansmith DH, Golden EB Jr. Amiodarone-associated pulmonary toxicity. A clinical and pathologic study of eleven cases. Am J Clin Pathol 1987; 87: 7-13.
68. De Castro J, Viches Y, González M. Toxicidad pulmonar en el tratamiento del cáncer. Med Clin (Barc) 1995; 105: 661-668.
69. Jimeno JM, Díaz-Rubio E. Tratamiento semanal con antraciclina a bajas dosis: un análisis de las bases farmacológicas, actividad clínica y efectos secundarios. Neoplasia 1987; 4: 165-174.
70. Arning M, Heer-Sonderhoff AH, Wehmeier A, Schneider W. Pulmonary toxicity during infusion of liposomal amphotericin B in two patients with acute leukemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14: 41-43.
71. Sanz J, Ondiviela R, Ortiz J, Fernández F. Edema pulmonar no cardiogénico como complicación de un síndrome hemolítico-urémico inducido por mitomicina C. Neoplasia 1990; 7: 69-71.
72. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. Lab Invest 1982; 47: 412-426.
73. Antón LM, Harguindey S, Vereá H. Superóxido dismutasa como bloqueante de toxicidad pulmonar por bleomicina. Neoplasia 1989; 6: 215-221.
74. Phan SH, Fantome JC. Inhibition of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. Am Rev Respir Dis 1981; 124: 428-434.
75. Absher M, Hildebran J, Trombley L, Woodcock-Mitchell J, Marsh J. Characteristics of cultured lung fibroblasts from bleomycin-treated rats. Comparison with *in vitro* exposed normal fibroblasts. Am Rev Respir Dis 1984; 129: 125-129.

76. Colice GL, Matthay MA, Bass E, Matthay RA. Neurogenic pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 941-949.
77. Umezawa H, Maeda K, Takeuchi T. New antibiotics bleomycin A and B. *J Antibiotic* 1966; 19: 200-209.
78. Zamora P, Vicente J, González Barón M. Antibióticos antineoplásicos. En: González M, editor. *Oncología Clínica: fundamentos y patología general*. Madrid: McGraw-Hill, 1992; 248-258.
79. Lehne G, Lote K. Pulmonary toxicity of cytotoxic and immunosuppressive agents. *Acta Oncológica* 1990; 28: 113-124.
80. Waid-Jones MI, Coursin DB. Perioperative considerations for patients treated with bleomycin. *Chest* 1991; 99: 993-999.
81. Kuo MT, Haidle CW. Characterization of chain breakage in DNA induced by bleomycin. *Biochem Biophys Acta* 1974; 335: 109-114.
82. Nici L, Santos-Moore A, Kuhn C, Calabresi P. Modulation of bleomycin induced pulmonary toxicity in the hamster by antioxidant amifostine. *Cancer* 1998; 83: 2.008-2.014.
83. Yousem SA, Lifson JD, Colby TV. Chemotherapy-induced eosinophilic pneumonia: Relation to bleomycin. *Chest* 1985; 88: 103-106.
84. White DA, Schwartzberg LS, Kris MG, Bosl GJ. Acute chest pain syndrome during bleomycin infusions. *Cancer* 1987; 59: 1.582-1.585.
85. Jules-Elysee K, White DA. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 1990; 11: 1-20.
86. Simpson AB, Paul J, Graham J, Kaye SB. Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991-95: a review of patients with germ cell tumours. *Br J Cancer* 1998; 78: 1.061-1.066.
87. Lazo JS, Catravas JD, Gillis CN. Reduction in rabbit serum and pulmonary angiotensin-converting enzyme after subacute bleomycin treatment. *Biochem Pharmacol* 1981; 18: 2.577-2.584.
88. Blum RH, Carter SK, Agre K. A clinical review of bleomycin. A new antineoplastic agent. *Cancer* 1973; 31: 903-914.
89. Gobbi PG, Pieresca C, Frassoldati A, Carotenuto M, Di Renzo N, La Sala A et al. Vinblastine, bleomycin, and methotrexate chemotherapy plus extended-field radiotherapy in early, favorably presenting, clinically staged Hodgkin's patients: the Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Experience. *J Clin Oncol* 1996; 14: 527-533.
90. Nygaard K, Smith-Erichsen N, Hatlevoll R et al. Pulmonary complications after bleomycin, irradiation and surgery for esophageal cancer. *Cancer* 1978; 41: 17-22.
91. Van der Wall E, Schaake-Koning CC, Van Zandwijk N, Baars JW, Schornagel JH, Richel DJ et al. The toxicity of radiotherapy following high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell support in high-risk breast cancer: a preliminary analysis. *Eur J Cancer* 1996; 32: 1.490-1.497.
92. Tryka AF, Skornik WA, Godleski JJ, Brain JD. Potentiation of bleomycin-induced lung injury by exposure to 70% oxygen. Morphologic assessment. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 1.074-1.079.
93. Berend N. Protective effect of hypoxia on bleomycin lung toxicity in the rat. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 307-308.
94. Kawai K, Hinotsu S, Tomobe M, Akaza H. Serum creatinine level during chemotherapy for testicular cancer as a possible predictor of bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28: 546-550.
95. Todd NW, Peters WP, Ost AH, Roggli VL, Piantadosi CA. Pulmonary drug toxicity in patients with primary breast cancer treated with high-dose combination chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1.264-1.270.
96. Panganamala RV, Brownlee NR, Sprecher H, Cornwell DG. Evaluation of superoxide anion and singlet oxygen in the biosynthesis of prostaglandins from eicosa-8,11,14-trienoic acid. *Prostaglandins* 1974; 7: 21.
97. Luursema PB, Star-Kroesen MA, van der Mark THW, Sleyler DT, Koops HS, Peset R. Bleomycin-induced changes in the carbon monoxide transfer factor of the lungs and its components. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 880-883.
98. Comis RL. Detecting bleomycin pulmonary toxicity: a continued conundrum. *J Clin Oncol* 1990; 8: 765-767.
99. Mason JW. Drug-therapy: amiodarone. *N Engl J Med* 1987; 316: 455-466.
100. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Muñoz A, Schwartz PJ et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction. *Lancet* 1997; 349: 667-674.
101. Manresa F, Cequier A, Escarabill J, Pérez-Ayuso MJ, Sabater X, Gausi C. Amiodarone and lung function. *Lancet* 1983; 2: 1.367.
102. Rotmensch HH, Liron M, Tupilski M, Laniado SH. Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy. *Am Heart J* 1980; 100: 412-413.
103. Roca J, Heras M, Rodríguez-Roisín R, Magriñá J, Xaubet A, Sanz G. Pulmonary complications after long term amiodarone treatment. *Thorax* 1992; 47: 372-376.
104. Golstein I, Topilsky M, Segev D, Isakov A, Heller I. Very early onset of acute amiodarone pulmonary toxicity presenting with hemoptysis. *Chest* 1997; 111: 1.446-1.447.
105. Rotmensch HH, Belhassen B, Swanson BN, Shoshani D, Spielman SR, Greenspon AJ et al. Steady-state serum amiodarone concentrations: relationships with antiarrhythmic efficacy and toxicity. *Ann Intern Med* 1984; 101: 462-469.
106. Fulkerson WJ Jr, Gockerman JP. Enfermedad pulmonar inducida por fármacos. En: Fishman AP, editor. *Tratado de neumología*, vol 1 (2.ª ed.). Barcelona: Doyma, 1991; 736-754.
107. Kennedy JJ, Myers JL, Plumb VJ, Fulmer JD. Amiodarone pulmonary toxicity. Clinical, radiologic, and pathologic correlations. *Arch Intern Med* 1987; 147: 50-55.
108. Wilson BD, Lippmann ML. Susceptibility to amiodarone-induced pulmonary toxicity: relationship to the uptake of amiodarone by isolated lung cells. *Lung* 1996; 174: 31-41.
109. Parra O, Ruiz J, Ojanguren I, Navas JJ, Morera J. Amiodarone-toxicity: recurrence of interstitial pneumonitis after withdrawal of the drug. *Eur Respir J* 1989; 2: 905-907.
110. Corr PB, Gross RW, Sobel BE. Amphiphatic metabolites and membrane dysfunction in ischemic myocardium. *Circ Res* 1984; 55: 135-154.
111. Duane WC, McHale AP, Sievert CE. Lysolecithin-lipid interactions in disruption of the canine gastric mucosal barrier. *Am J Physiol* 1986; 250: 275-279.
112. Reinhart PG, Gairola CG. Amiodarone-induced pulmonary toxicity in Fischer rats: release of tumor necrosis factor alpha and transforming growth factor beta by pulmonary alveolar macrophages. *J Toxicol Environ Health* 1997; 52: 353-365.
113. Futamura Y. Amiodarone induces two different types of disorders in mouse alveolar macrophages. *Jpn J Pharmacol* 1997; 74: 21-28.
114. Futamura Y. Toxicity of amiodarone on mouse pulmonary endothelial cells cultured with or without alveolar macrophages. *J Toxicol Sci* 1996; 21: 253-267.
115. Martin WJ. Mechanisms of amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 1990; 11: 131-138.
116. Donado JR, López A, Echave JM. Toxicidad pulmonar recurrente por amiodarona tras retirada del fármaco y tratamiento con corticoides. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 426-428.
117. Marchlinski FE, Gansler TS, Waxman HL, Josephson ME. Amiodarone pulmonary toxicity. *Ann Intern Med* 1982; 97: 839-845.
118. Martin WJ II, Howard DM. Amiodarone-induced lung toxicity: *in vitro* evidence for the direct toxicity of the drug. *Am J Pathol* 1985; 120: 344-350.
119. Kay GN, Epstein AE, Kirklin JK, Diethelm AG, Grayban G, Plumb VJ. Fatal postoperative amiodarone pulmonary toxicity. *Am J Cardiol* 1988; 62: 490-492.
120. Wood DL, Osborn MJ, Rooke J, Holmes DR. Amiodarone pulmonary toxicity. Report of two cases associated with rapidly progressive fatal adult respiratory distress syndrome after pulmonary angiography. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 601-603.
121. Fellahi JL, Texereau J, Chironi G, Qanadli SD, Jardin F. Prise en charge d'une pneumopathie toxique grave a l'amiodarone par le monoxyde d'azote inhalé. *Rev Pneumol Clin* 1997; 53: 210-221.
122. Heras M, Roca J, Sanz G, Rodríguez-Roisín R, Navarro F, Magriñá M, Agustí-Vidal A, Betriu A. Alteraciones subclínicas producidas por el tratamiento prolongado con amiodarona. *Rev Esp Cardiol* 1987; 40: 44-50.
123. Kundenchuck PJ, Pierson DJ, Greene HL, Graham EL, Sears GK, Trobaugh GB. Prospective evaluation of amiodarone pulmonary toxicity. *Chest* 1984; 86: 541-548.

124. Sovijarvi ARA, Lemola M, Stenius B, Idanpaan-Heikkila J. Nitrofurantoin-induced acute, subacute and chronic pulmonary reactions. *Scand J Resp Dis* 1977; 58: 41-50.
125. Holmberg L, Boman G, Bottiger LE, Eriksson B, Spross R, Wessling A. Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med* 1980; 69: 733-738.
126. Rosenow EC III. Drug-induced pulmonary disease. En: Murray JF, Nadel JA, editores. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1988; 1.681-1.702.
127. Fraser RG, Peter Paré JA, Paré PD, Fraser RS, Genereux GP. *Diagnosis of diseases of the chest*, vol IV (3.ª ed.). Philadelphia: WB Saunders Co., 1991; 2.434-2.437.
128. Zigelbaum GL, Peter Paré JA. *Manual de cuidados intensivos respiratorios*. Barcelona: Salvat, 1985; 259-275.
129. Xaubet A. Concepto y etiología. En: Xaubet A, Jordana M, editores. *Fibrosis pulmonar*. Barcelona: Doyma, 1991; 1-3.
130. Martin WJ II, Gadek JE, Hunninghake GW, Crystal RG. Oxidant injury of lung parenchymal cells. *J Clin Invest* 1981; 68: 1.277-1.288.
131. Hasby DM, Fox RB, Harada RN, Repine JE. Reduction of edema of acute hyperoxic lung injury by granulocyte depletion. *J Appl Physiol* 1982; 52: 1.237-1.244.
132. Gross N, Smith D. Impaired surfactant phospholipid metabolism in hiperoxic mouse lungs. *J Appl Physiol* 1981; 51: 1.198-1.203.
133. Jackson RM. Molecular, pharmacologic and clinical aspects of oxygen-induced lung injury. *Clin Chest Med* 1990; 11: 73-86.
134. Fracica PJ, Caminiti SP, Piantadosi CA, Duhaylongsod FG, Crapo JD, Young SL. Natural surfactant and hyperoxic lung injury in primates II. Morphometric analyses. *J Appl Physiol* 1994; 76: 1.002-1.010.
135. Heffner JE, Sahn SA. Salicylate-induced pulmonary edema: clinical features and prognosis. *Ann Intern Med* 1981; 95: 405-409.
136. Bowers RE, Brigham KL, Owen PJ. Salicylate pulmonary edema: the mechanism in sheep and review of the clinical literature. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 261-268.
137. Zitnik RJ, Cooper AD. Pulmonary disease due to antirheumatic agents. *Clin Chest Med* 1990; 11: 139-150.
138. Rosenow EC III, Martin WJ II. Drug-induced interstitial lung disease. En: Schwarz MI, King TE Jr, editores. *Interstitial lung disease* (2.ª ed.). St Louis: Mosby, 1993; 255-270.
139. Parsons PE. Respiratory failure as a result of drug overdoses and poisonings. *Clin Chest Med* 1994; 15: 93-102.
140. Shiota Y, Wilson JG, Matsumoto H, Munemasa M, Okamura M, Hiyama J et al. Adult respiratory distress syndrome induced by a Chinese medicine, Kamisyoyo-San. *Intern Med* 1996; 35: 494-496.
141. Meeker DP, Wiedemann HP. Drug-induced bronchospasm. *Clin Chest Med* 1990; 11: 163-175.
142. Aldrich TK, Prezant DJ. Adverse effects of drugs on the respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1990; 11: 177-189.
143. McCarren J. Drug-induced lung disease. En: Bordow RA, Moser KM, editores. *Manual of clinical problems in pulmonary medicine*. Boston: Little Brown Co., 1986; 343-350.
144. Kaeser HE. Drug-induced myasthenic syndromes. *Acta Neurol Scand* 1984; 70 (Supl 100): 39-47.