

CARTAS AL DIRECTOR

Toxicidad pulmonar por maprotilina: a propósito de un caso

Sr. Director: La enfermedad pulmonar por fármacos representa un problema de magnitud creciente, como se refleja en el hecho de que afecta aproximadamente al 5% de los pacientes hospitalizados¹. Comunicamos un nuevo caso en que el agente responsable fue la maprotilina.

Se trata de una mujer de 33 años que consultó por tos no productiva y disnea de moderados esfuerzos de 3 semanas de evolución, junto con sensación distérmica. Entre sus antecedentes refería: alergia a penicilina, fumadora de 15 paquetes-año y síndrome depresivo, motivo por el cual recibía tratamiento con alprazolam desde hace 5 años, y en el último mes se asoció maprotilina a dosis de 50 mg/día. En la exploración física destacaba: temperatura axilar de 37,8 °C, 19 respiraciones/min, frecuencia cardíaca de 90 lat/min y tensión arterial 150/70 mmHg, junto con estertores crepitantes en la auscultación pulmonar. La analítica objetivaba $12 \cdot 10^9$ leucocitos/l (80% neutrófilos, 14% linfocitos, 2% eosinófilos) y unos valores gasométricos en sangre arterial, respirando aire ambiente, de pO_2 80 mmHg, PCO_2 28 mmHg, pH 7,49. Las pruebas de función hepática y renal, glucemia, iones y coagulación eran normales. En la radiografía posteroanterior y lateral de tórax se observó un patrón intersticial bilateral con áreas alveolares. Se inició tratamiento con eritromicina intravenosa a dosis de 4 g/día, y la paciente experimentó deterioro clínico y radiológico evidente en los primeros días de su ingreso. La TC torácica demostró una afectación en vidrio deslustrado con áreas parcheadas alveolares. Se practicó fibrobroncoscopia, con lavado broncoalveolar (LBA), cuya composición celular era: 65% macrófagos, 25% linfocitos (25% CD4, 38% CD8), 8% de neutrófilos y 2% eosinófilos. La citología y baciloscopia del LBA, serología para neumonías atípicas (*Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* spp. y virus sincitial respiratorio), así como las precipitinas contra proteínas de suero de ave resultaron negativas. En las pruebas de función pulmonar se obtuvieron los siguientes valores: FVC 1.200 ml (32%), FEV₁ 1.100 ml (36%), FEV₁/FVC 92% y DLCO 12 (50%). Al cuarto día del ingreso se decidió retirar la maprotilina y se suspendió la antibioterapia, detectándose una mejoría clínica, funcional (al alta hospitalaria 7 días después presentaba: FVC 2.870 ml [76%], FEV₁ 2.590 [85%], DLCO 24 [103%] y resolución paulatina del patrón radiológico.

La maprotilina es un antidepresivo tetracíclico empleado con relativa asiduidad, y entre sus efectos secundarios se ha descrito la toxicidad pulmonar. Pese a ello, ésta es infrecuente, comunicándose casos aislados, como se refleja en una revisión bibliográfica reciente, por el sistema MEDLINE, de todos los casos de lesión pulmonar por fármacos publicados entre 1980 y 1998².

Se desconoce con exactitud el mecanismo por el cual los medicamentos producen lesiones pulmonares, pero parece ser de tipo inmunológico o citotóxico, en algunos casos relacionados con la dosis y en otros no. La forma de presentación puede ser aguda o subaguda, con manifestaciones similares en todas las situaciones. La presunción clínica se establece con la aparición de tos y disnea en un paciente que recibe un fármaco sospechoso; a todo ello se añaden las alteraciones radiológicas y funcionales de este tipo de enfermedades (insuficiencia ventilatoria restrictiva con DLCO reducida). Todas estas características se constataban en esta paciente.

El diagnóstico es por eliminación y es necesario cumplir una serie de criterios³: la relación temporal entre la toma del fármaco y el inicio de la sintomatología; la exclusión de otras causas, fundamentalmente de tipo infeccioso o ambiental; y finalmente, la respuesta a la reintroducción de la medicina sospechosa, requisito que se obvia en muchas ocasiones dado el riesgo que conlleva. Habitualmente, la impresión inicial es de proceso neumónico, suele iniciarse tratamiento con antimicrobianos y es característica la falta de respuesta clínica al mismo, e incluso empeoramiento si se mantiene el medicamento "tóxico". El hallazgo en el LBA de una linfocitosis con inversión del cociente CD4/CD8 refuerza la presunción de toxicidad medicamentosa⁴. El caso expuesto creemos que cumple los requisitos para considerar a la maprotilina como causante del mismo, y que otras posibles etiologías están razonablemente descartadas, incluida la infecciosa. Por otra parte, todos los datos mencionados coinciden con los reflejados en otra ocasión en que el agente involucrado era este mismo fármaco: episodio subagudo con alveolitis linfocitaria en el LBA⁵.

Con respecto al tratamiento, no siempre es preciso administrar glucocorticoides, como ocurrió en nuestra enferma, en la que se produjo una mejoría clínica, radiológica y funcional sólo con la retirada del fármaco.

J.A. Gullón, R. Fernández e I.J. González

Sección de Neumología Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.

1. Enfermedades pulmonares inducidas por drogas y venenos. En: Fraser RG, Paré JAP, Paré PD, Fraser RS, Genereux GP, editores. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana S.A. 1992; 2255-2309.
2. Foucher P, Biour M, Blayac JP, Godard P, Sgro C, Kuhn M et al. Drugs that may injure the respiratory system. Eur Respir J 1997; 10: 265-279.
3. Cannon GW. Pulmonary complications of antirheumatic drug therapy. Semin Arthritis Rheum 1990; 6: 353-364.
4. Castellá J, Ancochea J, Llorente L, Puzo C, Sanchis J, Sueiro A et al. Lavado broncoalveolar. Normativa SEPAR. Arch Bronconeumol 1997; 33: 515-526.
5. Salmeron S, Brenot F, Rain B, Perchemaur M, Herve P, Simonneau G et al. Maprotiline and pulmonary alveolitis. Ann Intern Med 1988; 109: 758-759.

Introducción de un tubo de drenaje torácico en la vena cava

Sr. Director: La colocación de un tubo de tórax es un procedimiento invasivo frecuentemente utilizado en determinadas situaciones clínicas para "salvar vidas", pero no exento de riesgos y que precisa de una correcta técnica para su colocación¹. Presentamos una complicación inusual tras la colocación de un tubo en una paciente con un empiema.

Paciente de 77 años en la que, como antecedente de interés, destacaba un tumor *phyllodes* en la mama izquierda desde hacía 30 años. Acudió a nuestra consulta por presentar, desde 3 días antes, tos con expectoración amarillento-verdosa, disnea de reposo y dolor pleurítico en el hemitórax derecho. A la exploración presentaba cianosis central y taquipnea, tórax con abolición del murmullo en la base derecha, con crepitantes y soplo tubárico por encima de la abolición. En las pruebas complementarias resaltaban un hemograma con leucocitos 17.100/l (neutrófilos 92,8%, linfocitos 2,1%), hemoglobina 11,4 g/dl, y PaO_2 de 51 mmHg en la gasometría arterial basal. En la bioquímica del líquido pleural se observaba densidad de 1.015, pH 6,00, glucosa 30 mg/dl, LDH 66.000 U/l, colesterol 148 mg/dl, y triglicéridos 91 mg/dl. Citología del líquido pleural: leucocitos 234.000/l (neutrófilos 53%, linfocitos 45%). Los cultivos bacteriológicos del líquido pleural, en medio aerobio y anaerobio, la tinción de Ziehl y el cultivo de hongos fueron negativos. La citología fue negativa para células tumorales malignas. ECG: fibrilación auricular a 130 lat/min. Radiografía de tórax (RT): derrame pleural derecho con signos de pérdida de volumen. La tomografía computarizada (TC) confirmó un derrame pleural más atelectasia. Con el diagnóstico de empiema se instauró tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro y se colocó, en la línea media axilar derecha, en el quinto espacio intercostal, un tubo fino (8F, pleurocath-plastimed), conectado a un pleurovac. Hasta la extracción involuntaria del tubo por la paciente, al quinto día, se obtuvo 1,5 l de pus. Tras lo anterior se realizó una nueva TC de control, observándose todavía líquido y colapso, por lo que se decidió colocar un nuevo tubo. Dado que aparentemente no se había modificado nada, volvimos a colocarlo en el mismo punto. Al realizar la RT de control no se observó el tubo en el tórax, por lo que se efectuó una nueva TC (fig. 1). Se pudo comprobar que el tubo se había introducido en el hígado canalizando una vena suprahepática, progresando por ella para abocar a la vena cava. Consultamos con el servicio de cirugía general si podía retirarse el tubo extrayéndolo de una vez, poco a poco, o si se precisaba de cirugía. Se determinó que, como canalizaba la vena suprahepática, era posible extraerlo de una vez. La paciente acude actualmente a revisiones periódicas en buen estado, con una paquipleuritis residual.

Se han descrito numerosas complicaciones tras la colocación de un tubo de tórax. Éstas van desde la laceración del diafragma y del pulmón, el neumotórax, el sangrado de la arteria intercostal, el edema e infarto pulmonar y la fístula arteriovenosa traumática hasta la

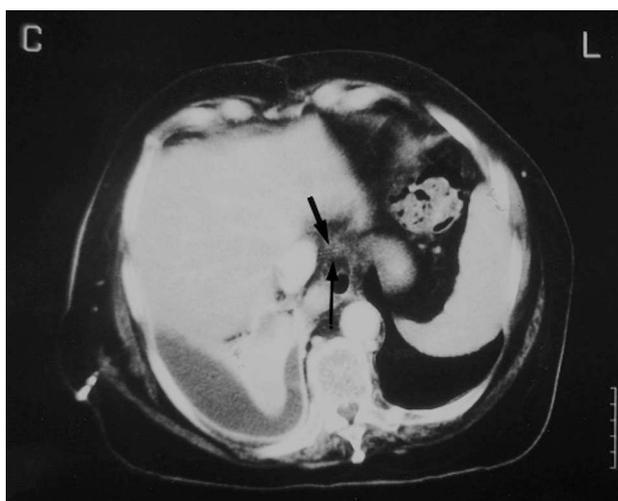


Fig. 1. Tomografía computarizada torácica en la que se observa un derrame derecho y la punta de un catéter en la luz de la vena cava (flechas negras).

lesión de órganos intraabdominales^{1,2}, la perforación de la aurícula derecha, del ventrículo derecho y del tronco de la arteria pulmonar^{2,4}, así como la entrada en la vena hepática⁵. Seguramente hay muchas más complicaciones que no han sido comunicadas. Nosotros presentamos la introducción involuntaria en la luz de la vena cava, por canalización de una vena suprahepática al atravesar el hígado. Probablemente, la causa fue una mayor elevación diafragmática y hepática por la pérdida de volumen pulmonar y/o la retirada del pus (aunque anteriormente había sido colocado en ese mismo espacio intercostal). Aunque se realizó una TC de control, ésta y la RT precisan de una interpretación cuidadosa antes de insertar el tubo y, quizá, ser guiados siempre, en ese momento, por TC o por ecotórax, siguiendo al pie de la letra el procedimiento (técnica) de inserción de un tubo de tórax¹. Otra duda que se plantea al introducir el tubo en una estructura vascular no deseada es si, al retirarlo, puede tener un desenlace fatal por una hemorragia masiva. Se debe retirar una vez que el paciente está preparado para anestesia general y toracotomía^{4,6}. Debe valorarse cada caso, en función del estado hemodinámico del paciente en cada momento. La retirada no debe ser necesariamente quirúrgica⁵. Presentamos esta complicación con el fin de que estas situaciones se tengan en cuenta y puedan evitarse en lo posible.

J.I. de Granda Orive**, T. Peña Miguel
y M. Bobillo de Lamo*
Servicios de Neumología y *Radiología.
Hospital Militar de Burgos.
**Actualmente Servicio de Neumología.
Hospital Militar Gómez-Ulla. Madrid.

1. Miller KS, Sahn SA. Chest tubes: indications, technique, management and complications. *Chest* 1987; 91: 258-264.
2. Meisel S, Ram Z, Priel I, Nass D, Lieberman P. Another complication of thoracostomy-perforation of the right atrium. *Chest* 1990; 98: 772-773.
3. Kopec S, Conlan A, Irwin R. Perforation of the right ventricle. A complication of blind placement of a chest tube into the postpneumectomy space. *Chest* 1998; 114: 1213-1215.

4. Kralingen KW, Stam J, Rauwerda J. Complications of thoracostomy. *Chest* 1991; 100: 886.
5. Weissberg D, Fintsi Y. Complications of thoracostomy. *Chest* 1991; 100: 886-887.
6. Reuben CF. Complications of thoracostomy. *Chest* 1991; 100: 886.

Lo reversible en obstrucción crónica al flujo aéreo

Sr. Director: Leímos con especial atención el editorial aparecido en ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA del pasado mes de septiembre de 1999 que hace referencia al papel de los corticoides en la EPOC¹. El repaso al tema es exhaustivo. Sin embargo, quisiéramos verter aquí algunos comentarios para la discusión, seguramente con ánimo de echar un poco de leña al fuego en este tema, tan polémico. Inician los autores su exposición diciendo que la EPOC es una entidad de raíces diversas, abarcando incluso la bronquitis asmática. Ese concepto, la bronquitis asmática, se considera "puente" entre la EPOC y el asma evolucionado ya desde hace casi 20 años cuando lo popularizó B. Burrows. Los autores, basándose en la premisa de que los análisis citológicos de vía aérea y la afectación de parénquima separan asma de EPOC, dicen que en el asma no hay discusión en aplicar corticoides, pero en la EPOC hay dudas. Sin embargo, en nuestra opinión es difícil discriminar, tras varios años de obstrucción crónica al flujo aéreo, cuándo un paciente tiene EPOC o tiene asma o tiene más de uno que de lo otro, entendiendo lo primero como enfisema-bronquitis, y asma como la inflamación de vía aérea asociada a estado atópico. La ATS tampoco tiene claro los límites entre las entidades cuando duda de esos conceptos en sucesivas entregas de sus "Standards for the diagnosis", y así en 1987 separa claramente EPOC de asma, pero 9 años después introduce en el diagrama de Venn, en oscuro, en el grupo de las EPOC, los sectores 6, 7 y 8, que son pacientes con asma que no remite totalmente².

La imbricación de los dos procesos es, pues, confusa y pensamos que se debe dar más importancia al factor asma del que se le viene dando hasta ahora. Y esto se resalta por la contribución de dos trabajos de reciente aparición, uno que demuestra que el asma, tanto en fumadores como no fumadores, es un factor decisivo en el descenso del FEV₁³, y el otro que enseña que el enfisema centrilobular está presente en sujetos asmáticos, más asiduamente en fumadores, y que esta frecuencia aumenta con la edad⁴. A medida que se estudia más la obstrucción crónica al flujo aéreo desde el punto de vista patológico es más evidente que la obstrucción de vía aérea en el adulto se desarrolla desde varios procesos patológicos, deshaciendo la obsesión por asignar una sola vía etiológica en cualquier momento de la evolución de la obstrucción crónica al flujo aéreo. Y así, en el asma del adulto de comienzo tardío, Reed et al⁵ de la Clínica Mayo enumeran las cuatro bases anatómicas de la irreversibilidad que se producen a largo plazo: a) remodelación de vía aérea; b) bronquiectasias; c) fibrosis pulmonar postinfecciosa, y d) enfisema y bronquitis crónica. Según estas consideraciones el asma es una enfermedad que puede causar con los años afectación permanente en el parénquima pulmonar, ya sea directamente, a través de la remodelación pulmonar, o bien indirectamente por la mayor frecuencia relativa de infecciones broncopulmonares.

Pero como se menciona en el editorial, la cuestión principal es identificar las poblaciones con EPOC que se beneficiarían de corticoterapia. Al respecto no se entiende muy bien cuando los autores comentan que los hallazgos de Chanez et al⁶, que demuestran en pacientes con EPOC una relación entre respuesta favorable a los corticoides y la presencia de hallazgos sugestivos de asma en biopsias bronquiales no son un criterio asequible en la práctica clínica. Es posible que se refieran a que, sin ser cuantiosos, los datos de "asma asociada" a EPOC es difícil que figuren en cualquier protocolo de pacientes obstruidos con un índice de consumo tabáquico significativo porque se produciría un choque conceptual inaceptable. Parámetros como la IgE sérica total y la cifra de eosinófilos en sangre disminuyen rápidamente tras suministrar corticoterapia en altas dosis en urgencias una medicación que ya es utilizada universalmente en la reagudización de la EPOC. Nuestra opinión es que en cada paciente con obstrucción crónica al flujo aéreo, incluso los enfisemas graves, debe ser investigada cada parte que contribuya a la irreversibilidad por lo que pueda tener de práctico, en lo que de reversible pueda tener. Por ejemplo, demostrar bronquiectasias en la TAC de tórax y tratar las infecciones recurrentes, revierten agudamente la función pulmonar. Pero trabajos como el de Chanez et al apuntan claramente a que en la EPOC el componente de asma es el único reversible a largo plazo con corticoterapia. La cuantía de la reversibilidad dependerá de la magnitud del componente asmático en un momento dado de la evolución.

Abundando más en la conexión de las dos entidades, se ha demostrado que en la EPOC, independientemente del humo del tabaco, la hiperreactividad bronquial, es un importante predictor de pérdida acelerada del FEV₁^{3,7}. La hiperreactividad bronquial, a su vez, es el