

5. Cropp GJA, Berstein JL, Boushey HA. Guidelines for bronchial inhalation challenges with pharmacologic and antigenic agents. *ATS News Spring* 1980; 11-19.
6. Valencia Rodríguez A, Casan Clará P, Perpiñá Tordera, Sebastián Gil MD. Normativa para los tests de provocación bronquial inespecífica. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 36-44.

Toxicidad pulmonar por ciclofosfamida

Sr. Director: El primer caso de toxicidad pulmonar por ciclofosfamida fue descrito en 1967 por Andre et al¹. Desde entonces, se han publicado unos 20 casos bien documentados de esta entidad². Desafortunadamente, en la mayoría de las ocasiones los pacientes recibieron tratamiento conjunto con otros fármacos con potencial toxicidad pulmonar como la vincristina, el metotrexato, o fueron irradiados por padecer una enfermedad de Hodgkin, lo que dificulta la valoración de la contribución específica de la ciclofosfamida en la toxicidad pulmonar^{2,4}. Presentamos el caso de un sujeto diagnosticado de glomerulonefritis rápidamente progresiva tratado con ciclofosfamida y prednisona que desarrolló toxicidad pulmonar inducida por ciclofosfamida.

Varón de 52 años de edad, remitido a nuestro hospital, para valoración por infiltrados pulmonares bilaterales e insuficiencia respiratoria. Como antecedentes refería tabaquismo de 50 paquetes/año. Seis meses antes fue diagnosticado de insuficiencia renal crónica (creatinina sérica 1,8 mg/dl y BUN 30 mg/dl), objetivándose por biopsia renal una glomerulonefritis rápidamente progresiva sin evidenciar signos de vasculitis. Se instauró tratamiento con prednisona (90 mg/día) y ciclofosfamida (150 mg/día). A los 75 días del inicio del tratamiento, cuando recibía dosis de prednisona de 60 mg a días alternos, de ciclofosfamida de 30 mg a días alternos, junto con bolos mensuales de 1 g de ciclofosfamida, comenzó a presentar disnea progresiva, tos con escasa expectoración y sensación dis-

térmica con febrícula de 37,2 °C. En la exploración física destacaban crepitantes difusos en ambos campos pulmonares. El hemograma evidenció la presencia de 18.470 leucocitos con neutrofilia; hemoglobina de 12 g/dl y hematocrito del 37%. La bioquímica evidenció una creatinina de 3,2 mg/dl, BUN de 51 mg/dl, siendo el resto normal. La gasometría arterial respirando aire ambiente fue PO₂ de 60 mmHg, PCO₂ de 27 y pH de 7,37. La serología autoinmune (ANCAS, ANAS, anti-ADN, antimembrana basal) fue negativa. La radiografía de tórax y la TAC torácica evidenciaron un patrón intersticial bilateral difuso (fig. 1). Los estudios serológicos para atipias y virus fueron negativos. Los hemocultivos fueron también negativos. En el lavado broncoalveolar no se evidenciaron patógenos. La biopsia transbronquial demostró la existencia en los conductos alveolares de un material mixoide de carácter reparativo, en vías de organización junto con desestructuración alveolar, numerosas atipias celulares y engrosamiento intersticial (fig. 2). Ante la sospecha de toxicidad pulmonar por ciclofosfamida se aumentó la dosis de prednisona a 60 mg/día y se suspendió el primer fármaco. A los 2 meses se objetivó una mejoría clínica con desaparición de la tos y de la disnea, manteniendo cifras de creatinina de 1,54 con un BUN de 39 mg/dl. La TAC torácica evidenció una ligera mejoría persistiendo un patrón intersticial fino difuso y la biopsia transbronquial demostró cambios mínimos fibrosos e inflamatorios inespecíficos. Las pruebas funcionales respiratorias revelaron: TLC de 4,96 l (86%), FEV₁ de 2,81 l (98%), FVC de 3,52 (100%), FEV₁/FVC de 103%, DLCO_{sb} de 42% y KCO de 42%. La gasometría arterial respirando aire ambiente fue PO₂ de 87 torr, PCO₂ de 33 torr y pH de 7,4.

La ciclofosfamida es un agente citotóxico ampliamente utilizado en el tratamiento de procesos malignos e inflamatorios como colagenopatías autoinmunes, glomerulonefritis y en la granulomatosis de Wegener¹⁻³. La incidencia de toxicidad pulmonar es reducida, probablemente inferior al 1%⁵ y el riesgo parece ser dosis-dependiente, aunque se han descrito casos que desarrollaron una fibrosis intersticial tras la administración de tan sólo

150 mg del fármaco³. Varios estudios sugieren que la administración concomitante de oxígeno produce un efecto sinérgico en la inducción de la toxicidad pulmonar. La radioterapia igualmente parece tener un efecto sinérgico². El mecanismo por el que se produce la toxicidad pulmonar no es completamente conocido, aunque se sospecha que el fármaco puede actuar de forma directa originando alteraciones estructurales y/o de forma indirecta desencadenando mecanismos inmunológicos⁶. Los hallazgos patológicos en la toxicidad pulmonar por ciclofosfamida consisten en exudados intraalveolares en vías de organización, fibrosis y la presencia de células epiteliales alveolares citológicamente atípicas⁶. La evolución de la enfermedad pulmonar es más a menudo subaguda que crónica, aunque el intervalo de tiempo entre la instauración del tratamiento y el desarrollo de los síntomas es muy variable, oscilando de semanas a años. Los síntomas principales consisten en tos y disnea de esfuerzo, y en un 50% de los casos puede existir un proceso febril. Malik et al⁷ describieron dos formas clínicas de presentación. La neumonitis de comienzo precoz (aparece entre el primer y sexto mes desde la instauración del tratamiento), que es reversible y responde al tratamiento con corticoides, y una forma de comienzo más tardío que cursa con engrosamiento pleural, fibrosis pulmonar y presenta una evolución progresiva a pesar del tratamiento esteroide. El estudio de la función ventilatoria suele revelar la existencia de un trastorno ventilatorio restrictivo y una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono. La radiografía de tórax suele demostrar un patrón reticulonodular difuso de predominio basal, a veces con un componente de los espacios aéreos. El diagnóstico de la toxicidad pulmonar por ciclofosfamida es por exclusión⁶. La interrupción del tratamiento con ciclofosfamida junto con la administración de corticoides produce la reversión de las lesiones en aproximadamente el 50% de los pacientes⁶. En el paciente el tratamiento concomitante con corticoides no evitó el desarrollo de una fibrosis pulmonar; sin embargo, el diagnóstico precoz con la supresión de la ciclofosfamida produjo una mejoría clínica y radiológica significativa. Creemos que la realización pre-

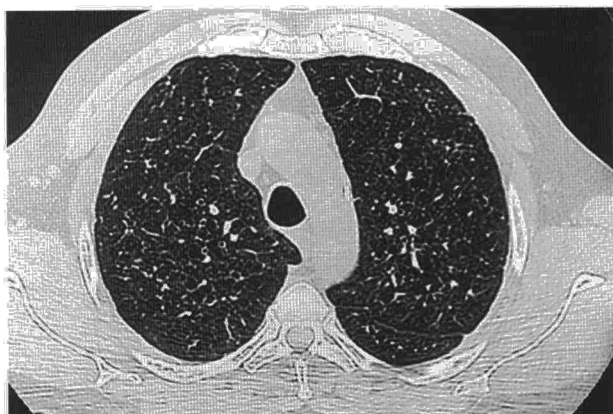


Fig. 1. TAC torácica. Evidencia un patrón intersticial bilateral difuso.

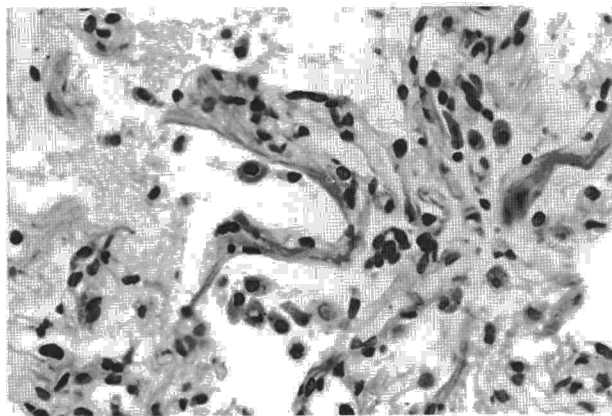


Fig. 2. Biopsia transbronquial que demuestra la existencia en los conductos alveolares de un material mixoide de carácter reparativo, en vías de organización junto con desestructuración alveolar, numerosas atipias celulares y engrosamiento intersticial (hematoxilina-eosina, x250).

coz de una broncoscopia con biopsia transbronquial en aquellos sujetos que reciben tratamiento con ciclofosfamida y desarrollan una enfermedad intersticial pulmonar difusa permite descartar otros procesos que pueden complicar el curso del tratamiento y obviar en ocasiones la realización de una biopsia pulmonar a cielo abierto. El hallazgo en el parénquima pulmonar de lesiones compatibles con una neumonía organizada junto con la presencia de células atípicas debe de hacernos sospechar esta entidad en un contexto clínico adecuado.

A. Solé, P.J. Cordero y F. Vera*
 Servicios de Neumología
 y Anatomía Patológica. Hospital
 Universitario La Fe. Valencia.

1. Andre R, Rochant H, Dreyfus B et al. Fibrose interstitielle diffuse du paumon au cours d'une maladie de Hodgkin traitee par des doses elevees d'endoxan. Bull Soc Med Hop (Paris) 1957; 118: 1.133-1.141.
2. Cooper JAD Jr, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 321-340.
3. Spector JI, Zimble H, Ross JS. Early-onset cyclophosphamide induced interstitial pneumonitis. JAMA 1979; 242: 2.852-2.853.
4. Topilaw AA, Rothenberg SP, Cottrell TS. Interstitial pneumonia after prolonged treatment with cyclophosphamide. Am Rev Respir Dis 1973; 108: 114-117.
5. Collins C, Mortimer J, Livingstone RB. High-dose cyclophosphamide in the treatment of refractory lymphomas and solid tumor malignancies. Cancer 1989; 63: 227-232.
6. Twhig KJ, Matthay RA. Pulmonary effects of cytotoxic agents other than bleomycin. Clin Chest Med 1990; 11: 31-54.
7. 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.

Neumonectomía por aspergilosis pulmonar invasiva en un paciente inmunodeprimido

Sr. Director: El tratamiento de las neoplasias hematológicas con quimioterapia y trasplante de médula ósea origina períodos de inmunodepresión en el paciente, lo que se asocia a una elevada incidencia de aspergilosis pulmonar invasiva (API) (el 20% según Wong et al¹) con una mortalidad entre el 67 y el 83%. La API puede manifestarse como lesiones cavitadas similares a las de los aspergilomas, con cavidades de paredes gruesas rodeadas de parénquima enfermo y zonas de infarto pulmonar hemorrágico. El principal tratamiento para esta infección es la farmacoterapia, no considerándose la cirugía como tratamiento precoz, y se ha reservado clásicamente para los pacientes con hemoptisis, para evitarla o para impedir una activación de la API potencialmente mortal, condicionada por

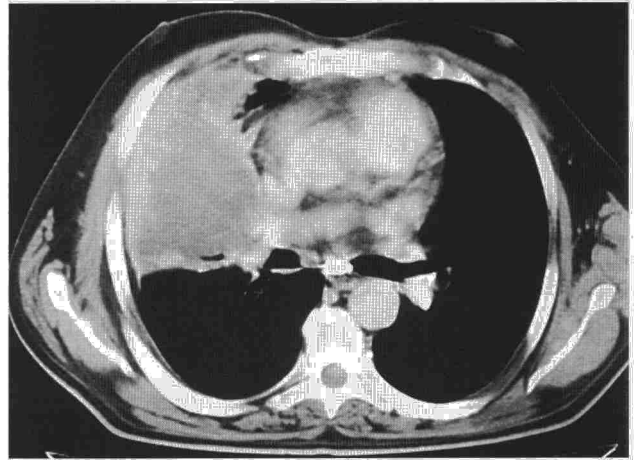


Fig. 1. TC torácica. Condensación heterogénea de todo el lóbulo medio y parénquima adyacente, que engloba el hilio pulmonar.

la inmunodepresión propia de la quimioterapia^{2,3}. Presentamos un caso tratado quirúrgicamente con esta última excepcional indicación.

Varón de 45 años sin antecedentes neumológicos de interés. Diagnosticado de carcinoma de *cavum* en 1994, fue tratado con radioterapia, estando en remisión completa en 1997. En mayo de dicho año fue diagnosticado de leucemia aguda no linfoblástica tipo M2 de la FAB (grupo cooperativo francoamericano-británico), con anomalía cromosómica asociada (delección del cromosoma 7). Se trató con el protocolo ICE (idarrubicina, citarabina, etopósido). Durante su ingreso para el segundo ciclo de intensificación, desarrolló un cuadro febril coincidiendo con una pancitopenia grave (hemoglobina de 6,5 g/dl; leucocitos $0,020 \times 1.000/\mu\text{l}$; plaquetas $3 \times 1.000/\mu\text{l}$), que requirió tratamiento antibiótico empírico con imipenem, teicoplanina y anfotericina B. El paciente sufrió una reacción adversa a la anfotericina B, por lo cual ésta se sustituyó por fluconazol. Al persistir el cuadro febril se cambió el tratamiento por trimetoprim-sulfametoxazol, teicoplanina y el mencionado fluconazol. En la radiografía de tórax se apreciaba una condensación en el lóbulo medio derecho (LMD) y el lóbulo superior del mismo lado, con un pequeño derrame pleural derecho. Se realizó una TC torácica (fig. 1), en la que se encontró una tumoración que ocupaba el LMD con gran componente necrótico central y áreas periféricas irregulares. Existía una infiltración de la porción inferior del hilio derecho con obliteración del bronquio del lóbulo medio; asimismo, un derrame pleural derecho y un engrosamiento de la porción derecha del pericardio. En la fibrobroncoscopia realizada se observó una infiltración y obstrucción del bronquio del LMD a expensas de la masa que ocupaba dicho lóbulo. En las muestras obtenidas del cepillado y el aspirado bronquial se obtuvieron estructuras filamentosas PAS positivas compatibles con hifas. Sin embargo, no se observaron estructuras micóticas de las muestras obtenidas de la punción transtorácica. Ante estos resultados se inició un tratamiento con anfotericina B liposomal que siguió en el hospital de día de hematología durante un mes. Ante la persistencia de la imagen radiológica y el riesgo de reactivación del proceso fúngico

tras el trasplante autólogo de médula ósea que precisaba el paciente, se propuso realizar un tratamiento quirúrgico, antes del cual se sometió al enfermo a una ergometría. Se realizó un test inframaximal con baja capacidad de trabajo y umbral anaeróbico en relación a hipertensión pulmonar en esfuerzo y trastorno ventilación-perfusión, con unos resultados de FEV₁ posneumonectomía derecha de 0,9 l y VO₂ máximo (consumo máximo de oxígeno) de 16 ml/min/kg. La intervención consistió en una toracotomía posterolateral derecha encontrando adherencias pleurales fibrosas, un LMD indurado por lesiones que alcanzaban el hilio pulmonar y sobrepasaban ambas cisuras, por lo que se realizó una neumonectomía derecha. Durante el período postoperatorio no se presentaron complicaciones. El estudio anatomopatológico de la pieza operatoria se informó como una masa encapsulada de 8 cm que correspondía a aspergilosis pulmonar necrosante. En las revisiones periódicas realizadas por el Servicio de Hematología, el paciente precisó de varias transfusiones de plaquetas por trombopenia y petequias. Asimismo, sufrió un cuadro aislado de infección respiratoria, que cedió al tratamiento prescrito (antibióticos, mucolíticos y fluidoterapia). A los 11 meses de la resección pulmonar, el enfermo se encuentra estable desde el punto de vista respiratorio. La neoplasia hematológica está controlada.

La infección pulmonar por el hongo *Aspergillus* puede encontrarse de tres formas: como aspergilosis broncopulmonar alérgica, una condición alérgica como su propio nombre indica; como aspergiloma clásico, que consiste en el crecimiento del hongo en una cavidad preexistente, y como API, que ocurre casi exclusivamente en los pacientes inmunodeprimidos⁴. La API es la segunda causa más común de infección fúngica en este tipo de enfermos. Su pronóstico es aún pobre en los enfermos con leucemia, a pesar del tratamiento antifúngico. Las tasas de mortalidad están entre el 50 y el 60% cuando ocurre durante la neutropenia inducida por el tratamiento quimioterápico y puede ser mayor del 90% cuando lo hace durante el trasplante de médula ósea⁵. Varios factores se han implicado en el posible desarrollo futuro de la infección, como el grado y la duración de la neutropenia, la respuesta de la enfermedad