

## Fármacos que alteran a nivel respiratorio

La enfermedad pulmonar inducida por drogas se sospechó desde 1880. Se pueden producir manifestaciones clínicas que involucran a todos los componentes del aparato respiratorio, incluyendo las vías aéreas, parénquima, pleura, circulación pulmonar, mediastino, cuerdas vocales y músculos respiratorios, manifestaciones que van desde simple tos y disnea, hasta síndromes tan variados como broncoespasmo, edema pulmonar o enfermedad tromboembólica, que pueden acompañarse de alteraciones en la radiografía de tórax. Su frecuencia es variable, desde muy baja como las vasculitis por antagonistas del receptor de leucotrieno, hasta elevada como la tos secundaria a los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA).

La lista de enfermedades, medicamentos y drogas es larga, por lo que sólo se mencionan los cuadros clínicos que se presentan con más frecuencia y las sustancias de uso más común, que pueden producirlas. Es muy importante subrayar que la base del diagnóstico reside en una historia clínica cuidadosa que revele el uso de sustancias con potencial dañino, algunas prescritas por el médico, otras, producto de la automedicación y algunas difícilmente confesadas por ser ilícitas.

Son poco diagnosticadas por falta de información o bajo índice de sospecha, pues no hay datos clínicos, de laboratorio, radiográficos, fisiológicos ni histológicos inequívocos o patognomónicos y el diagnóstico se hace por exclusión de otras patologías, como infección o tumor, pero el diagnóstico puede ser difícil en el caso de neoplasias malignas, en donde el paciente recibe numerosos medicamentos.

### **Tos aislada**

Es la más común de las manifestaciones producidas por enfermedad pulmonar inducida por drogas. Puede ser secundaria a broncoespasmo o a enfermedad pulmonar inducida por medicamentos; los IECA (captopril, enalapril, "los priles") inducen tos seca en el 5 al 35% de los pacientes que los toman.

### **Broncoespasmo**

Silbidos, disnea, tos, broncoespasmo, obstrucción bronquial. Agentes usados para quimioterapia (QT), bloqueadores beta (propranolol, metoprolol), ácido acetilsalicílico (en el 1% de sanos y 20% de asmáticos), analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como diclofenaco, naproxeno, ketorolaco; corticoesteroides, dipiridamol, oro, medios de contraste, opiáceos (cocaína, heroína), marihuana, nitrofurantoina, penicilamina y protamina.

### **Reacciones por hipersensibilidad**

Caracterizadas por curso agudo con tos, disnea, fiebre, rash, mialgias, eosinofilia e infiltrados pulmonares, o un cuadro subagudo o crónico de febrícula, diaforesis

nocturna, tos seca y pérdida de peso. Prácticamente cualesquier droga o medicamento las puede causar, en especial QT, antibióticos betalactámicos, sulfas, isoniacida, nitrofurantoina, AINE, fenitoina, estatinas.

### **Hipoventilación alveolar**

Por depresión de los centros respiratorios o bloqueo de la función de los músculos respiratorios; producen hipoxemia e hipercarbia. Sedantes, hipnóticos, aminoglicósidos, cocaína, opiáceos, polimixinas, amiodarona, captopril, corticoesteroides, diuréticos, isoniacida, fenitoina y procainamida.

### **Edema pulmonar no cardiogénico**

Disnea progresiva y tos seca que evolucionan en pocas horas; estertores, hipoxemia, opacidades acinares bilaterales difusas. QT, amiodarona, sobredosis de ácido acetilsalicílico y AINE, cocaína, sobredosis de opiáceos (heroína), sobredosis de sedantes e hipnóticos, tocolítics (terbutalina, ritodrina).

### **Derrame pleural**

Puede presentarse en forma aguda como parte de una reacción de hipersensibilidad o como parte de una enfermedad autoinmune. QT, amiodarona, anticoagulantes, bromocriptina, metisérgida, nitrofurantoina, agentes esclerosantes esofágicos, ácido retinoico.

### **Tromboembolia pulmonar**

Anticonceptivos (de 15 a 30 por 100,000 pacientes tratados), estrógenos, fenitoina, esteroides.

### **Hipertensión pulmonar**

Mitomicina, supresores del apetito (anfetaminas, fenfluramina, dexfenfluramina, 0.005%), anticonceptivos, estrógenos.

### **Vasculitis pulmonar**

Busulfán, cocaína, heroína, nitrofurantoina, antagonistas del receptor de leucotrieno (zafirlukast, montelukast, 1 caso por 15 a 20,000 pacientes-año tratados) .

### **Neumonitis crónica, fibrosis**

QT, amiodarona, cocaína, heroína, fenitoina, nitrofurantoina, estatinas, antidepressivos tricíclicos, oro, penicilamina.

### **Bronquiolitis obliterante y neumonía organizada**

De diagnóstico difícil; se debe diferenciar de la forma primaria. Aparecen tos, disnea, estertores, obstrucción bronquial y restricción pulmonar, infiltrados pulmonares bilaterales, irregulares. QT, amiodarona, carbamazepina, fenitoína, amfotericina B, cocaína, oro, penicilamina, nitrofurantoina, ticlopidina.

Los opioides, en general, inhiben el reflejo de la tos por sus efectos sobre el sistema nervioso central, y algunos de ellos son empleados como antitusígenos, con potencial de producir depresión respiratoria y sus consecuencias.

Merecen atención especial drogas como la cocaína, la heroína, el crack y otras, capaces de producir hipoventilación alveolar con retención de CO<sub>2</sub>, broncoespasmo, broncoaspiración y neumonía, edema pulmonar no cardiogénico, barotrauma (neumotórax, neumomediastino, neumoperitoneo), endocarditis, embolias sépticas, granulomatosis por cuerpo extraño, hemorragia alveolar, neumonitis, fibrosis, infecciones asociadas a virus de inmunodeficiencia humana, por mencionar las más frecuentes.

El uso agudo de marihuana puede asociarse a cuadros severos por irritación físicoquímica (tos, broncoespasmo); la inhalación crónica puede producir bronquitis, broncoespasmo, alteraciones de las pruebas funcionales pulmonares y tiene potencial carcinogénico.

Existen otros síndromes y enfermedades raras como el lupus eritematoso sistémico (5 al 12% de los casos pueden ser inducidos por medicamentos como hidralazina, isoniacida, QT, procainamida, penicilamina), hemorragia alveolar (amiodarona, anticoagulantes, amfotericina B, nitrofurantoina, cocaína, crack), mediastinitis (agentes esclerosantes del esófago), calcificación pulmonar (antiácidos, calcio, dosis altas de vitamina D), lipomatosis y anormalidades mediastinales (corticoesteroides, fenitoína); la fenitoína también puede producir adenopatía periférica y "pseudolinfoma" mediastinal).

Las imágenes radiográficas inducidas por medicamentos y drogas pueden ser bilaterales difusas como las producidas por infecciones, neoplasias primarias o por metástasis hematógenas o linfógenas, edema y hemorragia, o por fibrosis de diversas etiologías, incluyendo por radioterapia. También pueden ser localizadas, como las producidas por infecciones, neoplasias y embolias pulmonares.

Cada día crece la lista de medicamentos y drogas que pueden inducir alteraciones pulmonares, también en otros aparatos y sistemas, por lo que el médico general debe pensar en ellas cuando prescriba algunas de las que maneja frecuentemente (antibióticos beta lactámicos, sulfas, ácido acetilsalicílico, AINE, IECA, corticoesteroides, betabloqueadores, diuréticos, aminoglicósidos, fenitoína, sedantes, hipnóticos, nitrofurantoina, estatinas), o pueda referir al paciente cuando acuda con alguna de las condiciones mencionadas en presencia de medicamentos de uso especializado (QT, isoniacida, amiodarona, oro, penicilamina, anticoagulantes, etc.) o drogas ilícitas.

En general, el tratamiento inicial es de soporte, la supresión del agente sospechoso, manejo sintomático, y probablemente un curso de prueba con corticoesteroides en algunos sujetos; pero también puede ser necesario el manejo especializado para los casos complejos.