

DERRAMES PLEURALES INFLAMATORIOS NO INFECCIOSOS

ENFERMEDADES COLÁGENO-VASCULARES

Rosario Melchor Iñiguez

PATOLOGÍA PLEURAL RELACIONADA CON ASBESTO

Antonio Ventura Álvarez, Juan José Ruiz Martín, Javier de Miguel Díez

DROGAS Y DERRAME PLEURAL

Beatriz Jara Chinarro

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis son entidades clinicopatológicas caracterizadas por inflamación y lesión de los vasos sanguíneos, con compromiso de su luz e isquemia de los tejidos que suplen. El grupo es grande y variopinto, incluyendo enfermedades del tejido conectivo. La presentación clínica es fundamental para diagnosticar a estos pacientes. Trataremos sólo aquellas vasculitis que producen patología pleural.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Definición

El *lupus* eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de etiología desconocida en la que los tejidos y las células son lesionados por autoanticuerpos y complejos autoinmunes. El 90 % de los casos son mujeres, habitualmente en edad fértil⁽¹⁾. Es la conectivopatía donde la afectación pleural es más frecuente, con derrame pleural (DP) hasta en un 50 % de pacientes, llegando al 93 % en los casos de necropsias⁽²⁻⁴⁾. La pleuritis en el LES no es tan grave como la afectación renal o neurológica pero puede producir gran morbilidad⁽⁵⁾.

Patogénesis y etiología

En el LES hay hiperactividad de los linfocitos T y B, con una inadecuada regulación y producción continua de complejos inmunes y autoanticuerpos. Existe una predisposición genética clara; el complejo mayor de histocompatibilidad clases II y III está especialmente implicado y la mayoría de sujetos con déficit homocigotos de los componentes tempranos del complemento desarrollan LES o enfermedades *lupus-like*⁽¹⁾. Bajo esta influencia genética algunos individuos, a menudo estimulados por factores ambientales y altamente influidos por el sexo, desarrollan diferentes síndromes que cumplen los criterios diagnósticos de LES. La etiología es compleja y probablemente varía entre pacientes⁽¹⁾.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Hay pocos estudios. La biopsia pleural presenta inflamación crónica inespecífica, con linfocitos y células plasmáticas^(2,3,5). En alguna ocasión se han visto granulomas y cuerpos de hematoxilina. En toracoscopia se han descrito nódulos en la pleura visceral en los que se ha demostrado depósito de inmunoglobulinas⁽⁵⁾.

Clínica

Puede haber afectación de uno o más órganos en distinto grado y con curso variable; la mayoría de los pacientes presentan exacerbaciones con periodos de mayor o menor remisión entre ellas^(1,3). La pleuritis es la manifestación intratorácica más frecuente; un 70% de los enfermos con LES presentan dolor pleurítico y/o DP en algún momento de su vida^(5,6-8). La mayoría son mujeres que han desarrollado la enfermedad después de los 50 años y hasta en un 28% es la primera manifestación⁽⁵⁾. El síntoma más frecuente es el dolor pleurítico, presente en casi el 100% de los casos, seguido por fiebre, disnea y tos^(2,7,9). La mayoría tienen artritis o artralgias, pero la pleuritis suele dominar el cuadro clínico⁽⁷⁾.

Datos de laboratorio

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos en más del 95% de los pacientes⁽¹⁾. En el diagnóstico ayuda la presencia de otros anticuerpos como los anti-dsDNA (*double stranded DNA*), los anti-Sm (Smith) y antifosfolípidos⁽³⁾. La asociación de anti-dsDNA y complemento bajo refleja habitualmente actividad de la enfermedad. Puede haber anemia, hipoalbuminemia y descenso en las series blanca y plaquetaria, con velocidad de sedimentación globular (VSG) casi siempre elevada.

Radiografía de tórax

Los DP lúpicos suelen ser bilaterales y de cantidad pequeña o moderada^(2,3,8). El hallazgo acompañante más frecuente es la cardiomegalia (35-50%); se atribuye habitualmente a derrame pericárdico⁽⁸⁾. Las complicaciones pulmonares del LES son muy diversas incluyendo neumonitis, disfunción diafragmática, nódulos cavitados, embolia de pulmón, hemorragia alveolar, bronquiolitis obliterante, infecciones oportunistas y toxicidad medicamentosa por los inmunosupresores⁽³⁾.

Diagnóstico

Se debe considerar siempre la posibilidad de LES ante un exudado pleural sin filiar. El

TABLA 1. Drogas productoras de ANA y síndrome lupus-like

Clorpromacina	Minociclina
Hidralacina	Procainamida
Isoniacida	Quinidina
Metildopa	

DP suele ser seroso o serosanguinolento y es prácticamente siempre un exudado^(5,5). El número de células varía de unos cientos a 15.000/mm³; con el tiempo el predominio es siempre linfocítico^(5,8). La glucosa es generalmente mayor de 80 mg/dl, la láctico deshidrogenasa (LDH) menor de 500 UI/L y el pH mayor de 7,3, a diferencia de la artritis reumatoide (AR)⁽⁹⁾ (Tabla 2), pero hasta en un 20% de pacientes el pH y la glucosa son bajos⁽⁵⁾. La presencia de ANA en líquido pleural (LP) con un título superior a 320, una relación de ANA LP/suero superior a 1, o un patrón homogéneo en la inmunofluorescencia apoya el diagnóstico de DP lúpico⁽⁷⁾. Sin embargo se pueden encontrar ANA también en los DP malignos, paramalignos y en otras conectivopatías. Además se ha visto que la relación LP/suero es poco sensible y poco específica, y que existe un solapamiento de patrones de los ANA (homogéneo y moteado) entre DP lúpicos y de otras etiologías⁽⁵⁾. En conclusión, el título de ANA en LP es un test muy sensible pero poco específico en el diagnóstico de LES. Cuando un paciente ya diagnosticado de LES presenta un exudado pleural con título de ANA inferior a 320 se debe descartar otra causa^(10,11).

Las células LE presentan alta especificidad^(2,3,5,8). Se encuentran tanto en el LES idiopático como en el secundario a drogas (Tabla 1) y se consideran diagnósticas⁽⁵⁾. La biopsia pleural no aporta gran ayuda al diagnóstico y se realiza cuando se sospechan otras causas. Los estudios con inmunofluorescencia de la misma pueden mostrar depósito de anticuerpos anti-IgG, anti-IgM y anti-C3^(12,13). Es impor-

TABLA 2. **Características típicas de DP en LES y AR**

	LES	AR
Sexo y edad	M, > 50	V, > 40
Primer síntoma de la enfermedad	28%	20%
Dolor pleurítico	casi 100%	50%
Localización	Bilateral	Unilateral
Cardiomegalia	Posible	Posible
Aspecto del LP	Seroso-sanguinolento	Amarillento-Turbio
Tipo de DP	Exudado	Exudado
BQ del LP:		
pH	> 7,30	< 7,20
Glucosa	> 80 mg/dl	< 30 mg/dl
LDH	< 500	> 500
Cristales de colesterol	-----	Frctes.
Citología del LP	Células LE	Macrófagos típicos y fondo amorfo
ANA en LP	> 320	-----
Biopsia pleural con aguja	No diagnóstica	No diagnóstica
Pleuroscopia	Nódulos en PV	PP granulosa

Abreviaturas: DP = derrame pleural. LP = líquido pleural. BQ = bioquímica. LES = lupus eritematoso sistémico. AR = artritis reumatoide. M = mujeres. V = varones. Frctes. = frecuentes. ANA = anticuerpos antinucleares. PV = pleura visceral. PP = pleura parietal.

tante recordar que los pacientes con LES pueden presentar DP por múltiples causas, principalmente infecciosas, lo que puede dificultar su diagnóstico.

Tratamiento

En los casos de pleuritis lúpica con sintomatología leve y sin actividad sistémica se pueden utilizar ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroides^(3,5); la dosis se aumenta según la respuesta clínica. En casos más severos se usan los corticoides orales comenzando con 10 a 40 mg de prednisona al día (o 20 a 80 mg cada dos días), con descenso en función de la disminución de los síntomas^(2,5); la mejoría clínica y radiológica es rápida y completa en la mayoría de pacientes. Se utilizan otros inmunosupresores como azatioprina o ciclofosfamida en caso de mala respuesta a los corticoides o afectación sisté-

mica acompañante, por ejemplo, renal. Las inmunoglobulinas, con o sin ciclosporina A, pueden ser eficaces en casos graves con afectación multiorgánica^(14,15). Si hay mala respuesta al tratamiento, sobre todo cuando el DP es grande, se puede drenar y hacer pleurodesis⁽¹⁶⁾. En el *lupus* secundario a drogas la pleuritis se resuelve habitualmente de forma rápida una vez suspendida la droga causante⁽⁵⁾ (Tabla 1).

ARTRITIS REUMATOIDE

Definición

La AR es una enfermedad crónica multisistémica de origen desconocido caracterizada por una sinovitis simétrica de articulaciones periféricas, con cambios articulares típicos y curso variable⁽¹⁷⁾. Afecta a mujeres tres veces más que a hombres. El 80% desarrollan la enfermedad

entre los 35 y 50 años de edad⁽¹⁷⁾. En un 80 % hay presentes nódulos subcutáneos^(9,18).

Patogénesis y etiología

Existe una predisposición genética, con varios genes aparentemente implicados, así como factores ambientales que intervienen en el desarrollo de la enfermedad⁽¹⁷⁾. La causa es desconocida, se han implicado agentes infecciosos como el *Mycoplasma* y algunos virus (Epstein-Barr, citomegalovirus y otros).

Anatomía patológica

En toracoscopia la pleura visceral aparece inflamada de forma difusa e inespecífica. En contraste la pleura parietal suele estar engrosada, con superficie ligeramente inflamada y una apariencia arenosa típica, con numerosas vesículas de unos 0,5 mm de diámetro⁽¹⁹⁾. Microscópicamente las zonas nodulares son típicas, con células en empalizada, necrosis fibrinosa, linfocitos y células plasmáticas⁽¹⁹⁾; la lámina normal de células mesoteliales es reemplazada por una capa de células epitelioides pseudoestratificadas, macrófagos y material necrótico^(20,21). Este tipo de inflamación es una réplica de la que ocurre en los nódulos reumatoides y en la sinovitis de esta misma enfermedad.

Clínica

La mayoría de pacientes empiezan de forma insidiosa con cansancio, anorexia, debilidad generalizada y síntomas vagos musculoesqueléticos semanas o meses antes de que aparezca la sinovitis⁽¹⁷⁾. La afectación pleural ocurre en un 2-3 % de los pacientes^(8,21). Aunque la enfermedad es más frecuente entre las mujeres, la afectación pleural tiene predilección por los varones por razones desconocidas. La edad media es de 52 años^(20,21) y casi no existe por debajo de los 39^(18,19). La mayoría han sufrido la enfermedad durante años, pero hasta en un 20 % el DP antecede a la artritis, habitualmente en unos pocos meses^(2,19). Muchas veces se asocia a episodios de exacerbación de la artritis y en ocasiones a pericarditis⁽⁸⁾.

La presencia de DP en un paciente con AR puede pasar desapercibida por la ausencia de síntomas, llegando a ser en el 50 % en una serie⁽²⁰⁾. En alguna ocasión aparece de forma brusca asociándose dolor y fiebre. A medida que la cantidad de líquido aumenta es más probable que haya disnea⁽⁸⁾.

Radiografía de tórax

El DP reumatoide tiende a mantenerse sin grandes cambios radiológicos durante meses e incluso años. Con más frecuencia son unilaterales; cuando se afecta el hemitórax contralateral suelen haber pasado años del primer episodio de DP⁽¹⁹⁾. Pueden asociarse cardiomegalia por pericarditis y nódulos pulmonares^(8,20).

Diagnóstico

Probablemente la mayoría de las veces se diagnostica por exclusión⁽¹⁹⁾. Aun así hay hallazgos bioquímicos típicos frecuentes, y características citológicas que algunos consideran patognomónicas.

El líquido pleural de la AR puede ser turbio, de color entre amarillo pálido y amarillo-verdoso, y a veces quiloso; esto último ocurre por el alto contenido en colesterol y otras grasas, como puede ocurrir en cualquier DP crónico. Suele ser un exudado inoloro con valores bajos de glucosa y pH, y altos de LDH con proteínas por encima de 3 g por 100 ml^(8,19,21). Una característica típica de la AR es el nivel bajo de glucosa, estimándose que entre un 70 y un 80 % de pacientes tienen menos de 30 mg por 100 ml. Este nivel es independiente del nivel sérico y no se modifica después de la infusión intravenosa de glucosa⁽²²⁾. Se cree que esto es debido a una alteración del transporte para glucosa entre la sangre y el LP, secundaria a la inflamación existente, junto a una alta actividad metabólica en el espacio pleural^(2,18). Se pueden encontrar niveles normales de glucosa en una primera muestra de LP y caer en unos días para no volver a subir.

El factor reumatoide (FR) suele tener un título alto, incluso superior al de la sangre⁽⁹⁾, pero

hay que recordar que se puede encontrar también elevado en el LP de otras patologías, como en los DP paraneumónicos, en carcinomas y en tuberculosis, aunque en estos pacientes el FR en sangre suele ser normal⁽¹⁸⁾. En algunos pacientes hay niveles bajos de complemento. La medición de componentes del complemento ayudan a distinguir el DP de la AR a los secundarios a cáncer y tuberculosis, aunque no se utilizan en la práctica clínica. El nivel de adenosin deaminasa (ADA) en relación con la sangre es alto sugiriendo síntesis local; este hallazgo tampoco es específico. No es infrecuente encontrar cristales de colesterol, en relación con la larga duración de estos DP⁽²⁰⁾.

La citología del líquido pleural en la AR puede ser de gran ayuda diagnóstica mostrando una constelación probablemente debida a la ruptura de nódulos reumatoides al espacio pleural^(8,23). En 1990 Naylor publicó de forma clara las tres características citológicas de lo que para él son hallazgos patognomónicos de AR⁽²⁰⁾: dos tipos de macrófagos (unos alargados y delgados y otros gigantes, redondos y multinucleados) y un fondo amorfo y granuloso que se forma a medida que los macrófagos se necrosan y desintegran. Es interesante que el volumen de LP enviado al laboratorio no influyó en la rentabilidad diagnóstica, siendo en algún caso tan pequeño como de 1 ml. En pacientes sin artritis el reconocimiento de estos datos típicos es clave en el diagnóstico^(20,21). Es también característica la ausencia de células mesoteliales, encontrándose sólo en algunos pacientes y siempre en número escaso⁽²⁰⁾.

Las células de AR, también llamadas rago-citos, son leucocitos, habitualmente polimorfonucleares, con inclusiones citoplasmáticas, probablemente lípidos; se han observado también en la tuberculosis y el cáncer lo que indica que no son específicas y es un error confiar en su presencia para el diagnóstico de AR^(8,19,20).

La biopsia pleural con aguja no suele ser diagnóstica por su tamaño limitado y porque la lámina de células epiteliales que cubre la pleura en la AR se desprende con facilidad^(2,21).

Tratamiento

El DP en la AR puede ser transitorio, persistente o recurrente⁽¹⁸⁾. Es una práctica habitual no realizar ningún tratamiento aparte del drenaje si está indicado clínicamente⁽¹⁹⁾. No está claro que el tratamiento con corticoides o antiinflamatorios no esteroideos sea eficaz. Light aconseja aspirina o ibuprofeno durante 8 a 12 semanas de inicio y si la sintomatología reumática es importante tratamiento sobre la misma⁽²⁾. El tratamiento con altas dosis de corticoides en pulsos ha resultado muy efectivo en algunos casos⁽²¹⁾. El tratamiento corticoide intrapleural se ha utilizado también con resultados dispares^(24,25). La finalidad principal es evitar la fibrosis pleural progresiva ya que en algunos casos de cronicidad puede producirse fibrotórax y requerir decorticación⁽⁸⁾.

El empiema ocurre con frecuencia creciente en pacientes con AR. Puede ser por alteración en las defensas del huésped en relación al tratamiento^(2,8). Es importante distinguir esta complicación del líquido estéril que resulta del exudado de células blancas y detritus al espacio pleural tras ruptura de nódulos reumatoides⁽⁸⁾.

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

Es una enfermedad poco frecuente, de curso muy variable y etiología desconocida, que afecta sobre todo a las vías aéreas superior e inferior y produce glomerulonefritis. Histológicamente consiste en una angeítis granulomatosa necrotizante^(2,26,27). Casi siempre hay afectación pulmonar con tos, expectoración y hemoptisis. El patrón radiológico más frecuente son los infiltrados y nódulos, con cavitación frecuente⁽²⁸⁾. Hay DP en un 10 a 20% de casos, habitualmente pequeño, y en un porcentaje similar, engrosamiento pleural⁽²⁶⁻²⁹⁾. El síntoma principal es el dolor torácico⁽²⁷⁾. Hay pocas descripciones del LP; suele tratarse de un exudado amarillento con pocas células, la mayoría polimorfonucleares^(27,30), con glucosa y pH normales. Puede semejar empiema⁽³¹⁾. Se ha detectado reacción débilmente positiva para ANCA⁽³⁰⁾. Con el tratamiento estándar, con-

sistente en ciclofosfamida y corticoides⁽²⁹⁾, el DP suele desaparecer en días o semanas^(26,30).

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

Los criterios clínicos diagnósticos del síndrome de Churg-Strauss son asma, eosinofilia por encima de $1.500/\text{mm}^3$ y vasculitis sistémica que afecta al menos a dos órganos extra-pulmonares; la vasculitis es parecida a la panarteritis nudosa pero la afectación renal severa es rara^(2,32). Afecta a ambos sexos en la tercera y cuarta década⁽³²⁾. El cuadro histológico típico incluye vasculitis necrotizante, infiltración tisular por eosinófilos y granulomas extravasculares. La radiografía de tórax muestra frecuentemente infiltrados pulmonares bilaterales de predominio subpleural que en la TAC están rodeados de parches de vidrio deslustrado con pequeños nódulos en su interior⁽³³⁾. Hay afectación pleural en un 20-30 %^(32,33). A veces no se observa DP en la radiografía de tórax pero existe dolor pleurítico o roce pleural. El LP es un exudado con eosinofilia importante, de hasta el 95 %. Puede tener pH y glucosa bajos⁽³⁴⁾. El FR en suero puede estar elevado hasta en un 52 % de pacientes, y también en el LP lo que, junto con los hallazgos bioquímicos, puede confundir con AR⁽³⁴⁾. Sólo se ha descrito un caso en que el tejido diagnóstico haya sido la pleura⁽³⁵⁾. Se trata con corticoides, con o sin inmunosupresores, y la respuesta suele ser buena pero hay recaídas^(2,32).

SÍNDROME DE SJÖGREN

Es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por sequedad de boca, ojos y otras membranas mucosas. Se asocia con frecuencia a otras enfermedades del colágeno, sobre todo a la AR⁽²⁾. Patológicamente hay un infiltrado linfocitario en las glándulas lagrimales y salivales. La afectación pulmonar es muy frecuente, con sequedad de la mucosa bronquial, secreciones bronquiales muy espesas, atelectasias por impactos mucosos y sobreinfecciones. No está claro con qué frecuencia hay afectación torácica (varía entre 9 % y casi 100 %^(36,37)) ni pleural⁽²⁾. El DP en

el síndrome de Sjögren puede ser bilateral, se ha descrito como un exudado linfocitario con pH y glucosa normales⁽³⁷⁾. La biopsia pleural muestra hiperplasia mesotelial reactiva. Puede haber desaparición espontánea del DP⁽³⁷⁾.

LINFADENOPATÍA ANGIOINMUNOBLÁSTICA

Es una enfermedad que afecta a ancianos (casi siempre mayores de 60 años) con un cuadro agudo consistente en síndrome constitucional, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, anemia e hipergammaglobulinemia policlonal. Hay infiltración de los ganglios linfáticos por linfocitos atípicos, proliferación de pequeños vasos y depósito de material acidófilo amorfo⁽²⁾. La sintomatología respiratoria es frecuente. Produce infiltrados parenquimatosos bilaterales con adenopatías mediastínicas o hiliares, y DP en un 12 %, junto con hipocomplementemia y vasculitis⁽³⁸⁾. El LP, descrito en pocos casos, es un exudado con predominio de células mononucleares⁽³⁸⁾. Es considerada una proliferación de linfocitos B no neoplásica con pronóstico malo. Se trata con corticoides y citotóxicos, con respuestas dispares⁽²⁾.

ENFERMEDADES MISCELÁNEAS

La *fiebre mediterránea familiar* (o poliserositis paroxística familiar), casi exclusiva de armenios y judíos sefarditas mediterráneos, cursa con brotes de peritonitis, pleuritis (40 %), sinovitis o síndrome erisipela-like⁽²⁾. El DP suele ser pequeño, a veces subpulmonar⁽²⁾. El diagnóstico se basa en la sintomatología y la existencia de parientes con un cuadro similar, sin otras causas aparentes de DP. Se trata con colchicina⁽³⁹⁾.

El *síndrome de mialgia-eosinofilia* se asocia a la toma de L-triptófano. Cursa con síntomas generales, mialgias, artritis y lesiones cutáneas esclerodermiformes^(40,41). La eosinofilia supera las 5.000 células/ mm^3 ⁽⁴²⁾. El síntoma respiratorio más frecuente es la disnea. Los hallazgos radiológicos consisten en infiltrados

lineales irregulares, con predominio en bases, y derrame pleural⁽⁴²⁾. Se produce una neumonitis intersticial, con vasculitis de vasos pequeños y medianos, y un exudado alveolar de histiocitos y eosinófilos⁽⁴³⁾. Se ha relacionado este síndrome con la esclerodermia; hay enfermos con esta enfermedad, algunos con DP, cuyos síntomas desaparecen tras la retirada de L-triptófano⁽⁴⁴⁾.

Otras dos conectivopatías que pueden presentar DP son la *esclerodermia* (o esclerosis sistémica progresiva) y la *enfermedad mixta del tejido conectivo* (EMTC). La incidencia de DP en la primera es de un 7%, más frecuentemente en su forma extendida⁽⁴⁵⁾. La EMTC se define como la combinación en un paciente

de LES, esclerodermia y polimiositis-dermatomiositis, con presencia de anticuerpos snRNP. El DP puede estar presente hasta en un 50% de estos pacientes⁽⁴⁶⁾.

En la *enfermedad de Behçet* el DP es raro. Es una vasculitis crónica de predominio en varones y que afecta a múltiples órganos; la afectación intratorácica más frecuente es la trombosis de vena cava superior y/o venas mediastínicas, los aneurismas de aorta y arterias pulmonares, y el infarto y hemorragia pulmonar⁽⁴⁷⁾. El DP también se ha descrito en algunos pacientes con *espondilitis anquilopoyética*⁽⁴⁸⁾ y en casos de *enfermedades intestinales inflamatorias*, habitualmente en periodos asintomáticos⁽⁴⁹⁾.

PATOLOGÍA PLEURAL RELACIONADA CON ASBESTO

INTRODUCCIÓN

La incidencia real de las alteraciones pleurales benignas condicionadas por el asbesto es difícil de establecer pero, en todo caso, parece que debe ser superior a las cifras encontradas y publicadas. Un motivo para este infradiagnóstico es que, al tratarse en general de afecciones asintomáticas o paucisintomáticas, muchos casos no dan lugar a la realización de un estudio radiológico. Los estudios seriados dirigidos a diagnosticar patología asbestósica se hacen sobre población con claros factores de riesgo de exposición laboral y quedan fuera de ellos grandes sectores de población que pueden también estar expuestos. Además, cuando se detectan alteraciones pleurales, sea en reconocimientos seriados o motivados por sintomatología, el médico no siempre piensa en el asbesto. Y, por otra parte, aunque se realice un interrogatorio intencionado, muchas veces es imposible obtener datos útiles dado el largo tiempo de latencia de esta patología y el desconocimiento por parte del trabajador de los materiales que ha empleado o emplea.

EL ASBESTO

La palabra asbesto proviene del griego $\alpha\sigma\beta\epsilon\sigma\tau\omicron\varsigma$, que significa incombustible o inextinguible, y designa una serie de minerales que se presentan en forma de fibras muchas veces flexuosas, con parecido a fibras orgánicas, asociadas en haces o en aglomerados (Fig. 1). Se trata por lo tanto de un término que hace referencia a la morfología y así se consideran como asbestiformes hasta una treintena de minerales de composición diferente. Básicamente se clasifican en silicatos en forma de cintas o y en silicatos en forma de hojas o filosilicatos. Los primeros son los anfíboles entre los que se encuentran la amosita, la antofilita,

la crocidolita, la actinolita y la tremolita. Los filosilicatos incluyen las serpentinas, siendo el crisotilo su principal representante. El término amianto (del griego $\alpha\mu\iota\alpha\nu\tau\omicron\varsigma$, inmaculado o sin mancha) con el que se ha designado un tipo de asbesto más puro, con fibras más blancas, en la práctica se usa como sinónimo de asbesto.

El número de aplicaciones del asbesto es extraordinariamente elevado (Tabla 1). Se han calculado más de 3.000 productos o materiales en los que se emplea por lo que se ha constituido en un elemento omnipresente en los países industrializados. En la anamnesis laboral se debería clasificar el riesgo al menos en una de las tres categorías de seguro, probable o ausente. En España no hay minas de asbesto por lo que el riesgo de exposición principal hay que buscarlo en la industria, sin olvidar el posible riesgo extralaboral.

Según el Registro de Empresas con Riesgo de Amianto (RERA) en España aún hay unos 300 centros de trabajo en los cuales se usa el amianto, con unos 17.000 trabajadores, y en la Comunidad de Madrid hay registradas unas veinte empresas, existiendo al menos otras trece en las que se ha usado amianto entre 1965 y 1986. En el Reglamento sobre Traba-



FIGURA 1. Asbesto en su estado natural.

TABLA 1. **Productos y materiales en los que se emplea o se ha empleado amianto**

<i>Materiales de construcción</i>	Paneles Cubiertas de chimeneas y respiraderos Tablillas del material para techos y azoteas Tabiques
<i>Cubiertas de suelo</i>	Baldosas y azulejos de amianto y vinilo, asfalto o hule Productos de amianto-cemento Tuberías Tableros y chapas Ladrillos
Productos eléctricos	Aislante de cables eléctricos Centralitas telefónicas Componentes electrónicos de motores
Material de la fricción	Zapatas y discos de frenos Revestimientos del embrague
Automoción	Piezas y sellantes del radiador Transmisiones, silenciadores
Fieltros y papeles	Material para techos y fieltros Revestimientos de tuberías Tableros de fibra prensada, cartón grueso y papel
Juntas	Juntas de chapas Juntas en piezas de automóviles Juntas para puertas de hornos y estufas de leña y carbón
Pinturas, capas, sellantes	Compuestos asfálticos Compuestos para pulimentar Compuestos para calafatear y parchear Fluidos para taladrar Materiales que se aplican con rociador para aislar o decorar
Productos textiles y de fieltro	Paño (delantales, guantes, mantas) Cuerdas, fieltros y cinta Mangueras de incendios Cubiertas de tablas para planchar Fieltros de pianos y de órganos Telones de teatro

TABLA 1. Productos y materiales en los que se emplea o se ha empleado amianto (continuación)

Otras aplicaciones

Secadores de mano
Tostadoras, cocinas
Mantas eléctricas
Secadoras de ropa
Hervidores
Piezas de plástico reforzado
Pizarras
Casquillos de bombillas
Discos de fonógrafo
Bengalas de señales
Revestimientos de cámaras acorazadas, cajas fuertes y archivos

jos con Riesgo de Amianto de 1983 se prohibió el uso de todos los tipos de asbesto menos el crisotilo (éste se ha prohibido en junio de 2002), pero se permite que los productos ya instalados se mantengan hasta el final de su vida útil. Por tanto, habrá que seguir contando durante años con la previsible presencia de amianto en las edificaciones y, teniendo en cuenta el largo periodo de latencia de la patología pleural asbestósica (tanto benigna como maligna) es de esperar un progresivo aumento de estas enfermedades en los próximos años en nuestro país.

EFFECTOS BIOLÓGICOS DEL ASBESTO EN LA PLEURA

Los tres procesos que se describen en este capítulo posiblemente comparten aspectos de su patogenia, basada fundamentalmente en mecanismos inflamatorios. Si bien no se posee todavía un esquema patogénico de las distintas entidades, sí se conocen experimentalmente una serie de efectos que el asbesto ejerce sobre las células mesoteliales, los macrófagos o los leucocitos pleurales o sobre una serie de mediadores, citocinas, etc.

La exposición al asbesto da lugar a una respuesta inflamatoria macrofágica dentro del

espacio pleural mediada por la producción por parte de las células mesoteliales de una proteína que atrae los monocitos, la MPC-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*)⁽¹⁾. Se ha demostrado que *in vitro* la crocidolita y el crisotilo aumentan la adhesión de leucocitos pleurales de rata a las células mesoteliales a través de la VCAM-1 lo que no ocurre con la exposición a otras fibras⁽²⁾. El asbesto estimula la formación de radicales activos de nitrógeno por las células mesoteliales⁽³⁾ y puede inducir la apoptosis de dichas células a través de la vía de los radicales libres de oxígeno⁽⁴⁻⁶⁾. Cuando las fibras de asbesto llegan a la pleura las células mesoteliales de rata pueden fagocitarlas -acción favorecida por la vitronectina^(7,8)- y tras esa fagocitosis adquieren la capacidad de segregar fibronectina y atraer a los fibroblastos⁽⁹⁾. La inyección intratraqueal de asbesto en ratas da lugar a una proliferación de las células mesoteliales pleurales, probablemente a través de citocinas elaboradas por los macrófagos, pues en estos experimentos no se encontraron fibras de asbesto en la pleura⁽¹⁰⁻¹²⁾. En cultivos de células mesoteliales el asbesto aumenta la liberación por estas células de interleucina 8 (IL-8), respuesta mediada al menos en parte por la IL-1-alfa⁽¹³⁾, e incrementa

la producción de radicales libres de oxígeno, directa o indirectamente a través de citocinas segregadas por otras células⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Por vía intra-traqueal la crocidolita disminuye la formación del factor de necrosis tumoral por los leucocitos pleurales sin causar cambios en la población de éstos⁽¹⁷⁾, y aumenta la producción de factor quimiotáctico para los neutrófilos por las células mesoteliales⁽¹⁸⁾. Los citados son sólo algunos de los muchos puntos en la compleja red celular y humoral de los mecanismos inflamatorios sobre los que puede actuar el asbesto en el seno del tejido pleural para terminar ocasionando un exudado o una fibrosis.

DERRAME PLEURAL BENIGNO

La posibilidad de que el asbesto sea la causa de algunos derrames pleurales no se ha tenido en consideración hasta algunos años después de que se aceptara esta etiología para las placas pleurales, los engrosamientos pleurales difusos y el mesotelioma maligno. En 1964 se publicó un caso aislado por Eisenstadt⁽¹⁹⁾ y posteriormente se publicaron diferentes series de derrames aparentemente idiopáticos en los que la exposición al asbesto era significativamente más frecuente que en sujetos control⁽²⁰⁻²³⁾.

El tiempo de latencia para que se manifieste clínicamente después de la exposición es menor que para otras patologías derivadas del amianto. Puede ser unilateral o bilateral. Muchas veces es asintomático, describiéndose dolor torácico en un tercio y disnea en la cuarta parte de los casos⁽²⁴⁻²⁹⁾. El líquido pleural es un exudado inflamatorio serofibrinoso, en ocasiones ligeramente hemático, con fórmula leucocitaria anodina o con cierta eosinofilia que, a veces, se ha descrito también en sangre periférica^(30,31). La biopsia pleural tiene interés para descartar, en la medida de lo posible, un tumor pleural o una etiología específica y puede mostrar una infiltración por células inflamatorias, un exudado fibrinoso con una proliferación fibroblástica precoz o una fibrosis inespecífica⁽³²⁾. Pueden encontrarse cuerpos asbestósicos en pleura pero, en todo caso, suelen ser más abundantes en tejido pulmonar.

El diagnóstico ha de hacerse tras una exclusión absoluta de otras etiologías posibles, incluyendo en lo referente a las neoplasias malignas y especialmente al mesotelioma un periodo de observación suficientemente prolongado. La existencia de una exposición al asbesto debe ser lo suficientemente convincente en la anamnesis, siendo preferible si se acompaña de la demostración de fibras de asbesto o de cuerpos ferruginosos de asbesto en número significativo en el esputo, en el lavado broncoalveolar o en muestras de biopsia pleural o pulmonar. El pronóstico es favorable y lo normal es su resolución espontánea, con un tiempo de evolución medio de unos tres meses. Pueden recidivar quedando a veces engrosamiento pleural⁽³³⁾, con persistencia de sintomatología dolorosa, y en algún caso se ha observado la aparición de un mesotelioma al cabo de unos años.

PLACAS PLEURALES

Las placas pleurales fibro-hialinas son la manifestación radiológica más frecuente de la exposición al amianto y se pueden considerar como un marcador muy fiable de esta exposición^(34,35). Están constituidas por engrosamientos de espesor variable, de superficie por lo general plana o con algunas elevaciones nodulares. Se han encontrado placas pleurales en poblaciones que viven en zonas donde existen minerales asbestiformes o cerca de minas o fábricas de asbesto. Es raro encontrarlas en personas de menos de cuarenta años, dado el largo tiempo de exposición necesario para ello.

En toracoscopia aparecen como unas superficies planas o ligeramente irregulares, blancas y brillantes como el nácar, con bordes netos^(36,37). Tienen una consistencia similar a la del cartílago y su tamaño puede ir desde el de una perla hasta el de la palma de la mano. Su localización más frecuente es a nivel de pleura parietal y diafragmática con tres zonas de elección, la pared anterior, del tercero al quinto espacio intercostal, la gotiera costovertebral y la cúpula diafragmática, a menudo respetando su parte periférica. Se han descrito tam-

bién en pleura mediastínica y sobre pericardio y suelen respetar las cúpulas pleurales y las porciones cartilaginosas de las costillas. Su asiento en pleura visceral, en las cisuras interlobares, es mucho menos frecuente.

Histológicamente están constituidas por bandas de tejido colágeno avascular y poco celular⁽⁵⁸⁾. Las fibras colágenas se disponen en haces paralelos adoptando a veces una imagen denominada de “cesta trenzada”. En las placas nodulares las fibras pueden adoptar una disposición concéntrica, en bulbo de cebolla. A veces la placa está recubierta de una capa de células mesoteliales normales o metaplásicas. El límite entre la placa y la pleura vecina es neto y claramente identificable, y el tejido conjuntivo pleural normal puede ser identificado claramente pasando por debajo de la placa. En ocasiones (raramente antes de los veinte años de la primera exposición al asbesto), se calcifican parcialmente por depósito de cristales de apatita, empezando por el centro de la placa.

En relación a la patogenia, no está muy clara la vía por la que las fibras de asbesto alcanzan la pleura parietal. Las fibras que llegan a la periferia del pulmón podrían alcanzar la pleura visceral por vía linfática y es teóricamente posible que las más agudas, como pequeñas agujas, pudieran atravesar la pleura visceral y alcanzar la parietal que lesionarían, resultando las placas de este daño pleural⁽⁵⁹⁾. Sin embargo esto parece poco probable, pues la parte de la pleura visceral inmediatamente en contacto con la zona de la parietal en la que asienta la placa suele estar indemne. Otro argumento en contra es que las fibras de amianto que se suelen encontrar en la pleura parietal son de crisotilo más bien que anfíboles^(40,41), mientras que éstos por su forma más acicular deberían perforar un tejido con más facilidad. Puede ser que las fibras pasen de los vasos linfáticos del pulmón a la circulación linfática general y a los linfáticos intercostales y diafragmáticos, con una propagación contra corriente admitida en otras partículas, como las de polvo de carbón.

Las placas pleurales no ocasionan síntomas, normalmente no interfieren de forma significativa en la función pulmonar y suelen ser hallazgos radiológicos o encontrarse con ocasión de una toracotomía o en estudios necrópicos. Tienen un carácter poco evolutivo y generalmente no se asocian a afectación parenquimatosa pulmonar asbestósica. Radiológicamente las placas fibrosas son más visibles con alto voltaje y las calcificadas en régimen de bajo voltaje (Figs. 2 y 3), distinguiéndose a veces mejor en las proyecciones laterales u oblicuas. La tomografía computarizada es el método adecuado para su estudio en detalle. Algunos autores han preconizado la utilización de la ecografía para su detección^(42,43). Es necesario no confundirlas con las sombras satélites de las costillas así como con la banda de grasa del espacio extrapleural que se puede encontrar en los obesos⁽⁴⁴⁾.

PAQUIPLEURITIS

A diferencia de las placas fibrohialinas que son alteraciones discretas, la paquipleuritis es una afectación difusa que se extiende de forma continua en una porción variable de la cavidad torácica. Se trata fundamentalmente de una lesión de la pleura visceral, donde siempre se inicia, si bien de forma secundaria se puede producir una sínfisis de ambas hojas pleurales. Está constituida por tejido colágeno denso, con un componente inflamatorio más o menos marcado. Puede ser el resultado de diferentes episodios de pleuresías asbestósicas benignas, formarse a partir de la confluencia de grandes placas pleurales o ser la extensión a la pleura visceral de una fibrosis pulmonar subpleural.

Puede ser unilateral o bilateral, generalmente es más marcada en bases pero puede extenderse hasta el vértice pulmonar; se acompaña con frecuencia de algún grado de fibrosis pulmonar y puede afectar a las cisuras interlobares. Su frecuencia, menor que la de las placas pleurales, aumenta de forma paralela con el tiempo transcurrido desde la primera exposición⁽⁴⁵⁾ y se relaciona con la dosis si bien



FIGURA 2. Placas calcificadas bilaterales en pleura diafragmática. Existe además una atelectasia redonda derecha que está representada por un aumento de densidad poco definido detrás de la silueta cardiaca.

de una forma menos clara que la asbestosis o el mesotelioma. Cuando se calcula esta dosis con el conteo de fibras encontradas en biopsias de tejido pulmonar, la cantidad de fibras en la fibrosis pleural difusa es algo mayor que la encontrada en casos de fibrosis pulmonar ligera, y muy por encima de las cifras encontradas en casos testigo^(46,47).

Aunque en muchas ocasiones su descubrimiento es casual, también puede acompañarse de síntomas clínicos^(48,49). A veces cursa con malestar general y episodios febriles, la velocidad de sedimentación globular puede estar elevada, y se han observado alteraciones en las inmunoglobulinas séricas⁽⁵⁰⁾. Desde el punto de vista funcional tiene más trascendencia que las placas pleurales, pues puede producir una insuficiencia ventilatoria restrictiva⁽⁵¹⁻⁵⁵⁾.

Radiológicamente no existen datos específicos. En la radiografía simple de tórax se observa un engrosamiento pleural difuso, extendiéndose al menos a un 25% de la cavidad torácica, y ocasionando con frecuencia obliteración de senos costofrénicos. Para su correcta evaluación radiológica es necesaria



FIGURA 3. Se observan placas calcificadas diafragmáticas y retroesternales. La atelectasia redonda pasa desapercibida superpuesta a los últimos cuerpos vertebrales dorsales.

la tomografía computarizada, que puede distinguir entre el engrosamiento difuso y las placas discretas múltiples.

ATELECTASIA REDONDA

Descrita por primera vez por Blesovsky⁽⁵⁶⁾, durante un tiempo recibió varias denominaciones como pulmón plegado (*folded lung*), pleuritis encogida o contraída, (*shrinking pleuritis, contracted pleurisy*) o pleuroma y el término “atelectasia redonda” fue sugerido por Hanke en 1971⁽⁵⁷⁾. Aunque las primeras descripciones fueron en casos de pleuresías exudativas y tras neumotórax terapéuticos hoy se admite que la exposición al asbesto es la principal causa, siguiendo a las pleuresías asbestóticas benignas o acompañando tanto a las fibrosis pleurales difusas como a las placas circunscritas fibrohialinas o calcificadas.

Consiste en un engrosamiento pleural circunscrito o extenso asociado a un colapso o plegamiento redondeado del parénquima pulmonar adyacente lo que da lugar a una masa

de aspecto pseudotumoral. Radiológicamente aparece como una opacidad redondeada en la periferia pulmonar junto a una zona de engrosamiento pleural. En las radiografías simples la imagen suele ser poco clara y es en tomografía computarizada donde se pueden definir bien sus características (Fig. 4) con la presencia de imágenes lineales curvas formadas por los vasos y bronquios que desde la atelectasia redonda se dirigen aproximadamente hacia el hilio, el llamado “signo de la cola de cometa”^(58,59,60). Casi siempre se aprecia una pérdida de volumen del lóbulo afectado; se pueden acompañar de placas pleurales fibrohialinas en su proximidad o en zonas alejadas, pueden ser únicas o múltiples y su localización más frecuente es en lóbulos inferiores, seguidos de la zona del lóbulo medio y lingula⁽⁵⁸⁾.

En cuanto a su etiología, el amplio uso de la tomografía computarizada en pacientes con patología pleural asbestósica ha permitido atribuir la mayoría de los casos a este mineral^(61,62,58). Su patogenia ha sido estudiada en observaciones radiológicas, en toracotomías y en autopsias. Una parte del pulmón atelectásico se adhiere a otra zona y cuando el exudado se reabsorbe persiste la

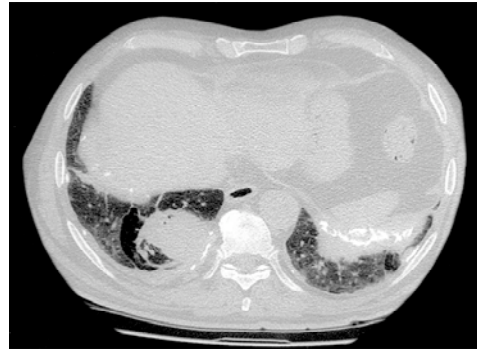


FIGURA 4. El mismo paciente de la figura 3. Se observa la atelectasia redonda derecha con su morfología típica y varias calcificaciones pleurales.

adherencia, algunos bronquios se acodan, se extiende la zona sin airear, los movimientos respiratorios dan lugar a un efecto de enrollamiento y queda cada vez más parénquima “atrapado”⁽⁶³⁾.

No ocasionan ninguna sintomatología especial y generalmente son hallazgos radiológicos, muchas veces de la tomografía computarizada. No afectan de forma especial a la función respiratoria⁽⁶¹⁾ y en algunos casos se ha observado su desaparición espontánea^(58,64).

DROGAS Y DERRAME PLEURAL

INTRODUCCIÓN

La afectación pleural secundaria a fármacos puede ocurrir con o sin daño parenquimatoso pulmonar, aunque esta última posibilidad es menos frecuente. Muchos casos pueden pasar desapercibidos, ya que lo habitual es que se resuelvan al suspender el tratamiento. No obstante, a pesar de su escasa incidencia, la posibilidad de un origen farmacológico debe considerarse en el diagnóstico diferencial del derrame pleural (DP) de etiología incierta⁽¹⁾.

La afectación pleural por drogas puede clasificarse en tres grupos según que el mecanismo de acción de éstas sea selectivo sobre el espacio pleural, exista una afectación secundaria o se produzca un síndrome *lupus-like* (Tabla 4)⁽²⁾. A continuación se describen, de forma detallada, algunos de los fármacos que más frecuentemente dañan la pleura.

FÁRMACOS ERGOTAMÍNICOS

Bromocriptina

Es un fármaco con acción agonista dopaminérgica y antagonista serotoninérgica que

se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Conduce a alteraciones pleuropulmonares tras un uso prolongado, que oscila entre 12 y 48 meses desde el inicio de la terapia. La prevalencia de afectación pleural sintomática entre enfermos que toman este fármaco es de un 2-5%. En la radiografía de tórax puede aparecer DP, engrosamiento pleural unilateral o bilateral o infiltrados intersticiales⁽³⁻⁵⁾. En la mayoría de los casos el líquido pleural es un exudado con predominio linfocitario, aunque en algunos de ellos se ha descrito eosinofilia⁽⁶⁾ (Tabla 5). Su curso evolutivo es variable. El DP a menudo se resuelve al suspender el tratamiento, sin embargo, el engrosamiento de la pleura y los infiltrados intersticiales suelen evolucionar de forma tórpida.

En pacientes con enfermedad de Parkinson y exposición previa al asbesto se ha descrito una mayor incidencia de DP secundario a la toma de bromocriptina. La relación patógena no se ha establecido con exactitud^(7,8), y también en estos casos el DP suele desaparecer al suspender el tratamiento.

TABLA 4. Clasificación de los fármacos según su acción sobre la pleura

<i>Selectivos</i>	<i>No selectivos</i>	<i>Síndrome lúpico</i>
Bromocriptina	Agentes citostáticos (bleomicina, mitomicina, etc.)	Hidralazina
Metisergida	Modificadores de la respuesta biológica (IL2, GM-CSF)	Procainamida
Dantroleno sódico	Antibióticos (nitrofurantoina)	Isoniazida
	Antiarrítmicos (amiodarona)	Fenitoína
	Otros (aciclovir, propiltiouracilo...)	Clorpromazina
		Quinidina
		Metildopa
		Betabloqueantes
		Sulfasalazina

TABLA 5. **Fármacos que inducen derrame pleural eosinófilo**

<i>Fármaco</i>	<i>Eosinofilia líquido pleural (%)</i>	<i>Eosinofilia sérica (%)</i>	<i>Infiltrados pulmonares</i>
Bromocriptina	12 - 30	No	No
Dantroleno	30 - 66	7- 18	No
Nitrofurantoína	17	9- 83	Intersticial
Propiltiouracilo	16 - 45	No	No
Acido valproico	60 - 85	25	No
Isotretinoína	> 20	No	No

Metisergida

Este fármaco, habitualmente empleado en el tratamiento de las migrañas, provoca un aumento de los niveles de serotonina, que induce una mayor actividad fibroblástica. Su administración puede producir fibrosis retroperitoneal y pleural con derrame asociado. Existe una relación directa entre la duración del tratamiento y la gravedad de la fibrosis. En la mayoría de los casos, las alteraciones remiten al suspender el fármaco⁽⁹⁾.

RELAJANTES MUSCULARES

Dantroleno sódico

Posee una estructura química semejante a la nitrofurantoína. Se emplea en el tratamiento de los trastornos neurológicos espásticos. Se han descrito al menos 6 pacientes que desarrollaron DP unilateral, sin afectación parenquimatosa, tras 2 meses a 3 años con este medicamento. El examen del líquido pleural muestra un exudado con al menos un 35% de eosinófilos. También hay eosinofilia sérica superior al 5%, lo que sugiere un mecanismo alérgico (Tabla 5). Tras la suspensión del fármaco se produce una inmediata mejoría clínica, aunque el DP tarda varios meses en resolverse^(10,11).

FÁRMACOS CARDIOVASCULARES

Amiodarona

Este fármaco antiaritmico produce toxicidad pulmonar con una incidencia del 5 al 7%.

La patogenia se atribuye a un daño celular directo debido a un aumento de los fosfolípidos intracelulares y/ o a una respuesta inflamatoria inmune. Aparece tras el uso de dosis mayores de 400 mg/ día⁽¹²⁾. En las pruebas de imagen se observa un patrón reticular difuso o áreas bilaterales de consolidación periféricas y de predominio en lóbulos superiores. La tomografía de alta resolución muestra DP y engrosamiento de la pleura visceral en el 50% de los casos⁽¹³⁾. El líquido pleural suele corresponder a un exudado con pocas células y escasa repercusión sintomática⁽¹⁴⁾. El derrame se resuelve tras la suspensión del fármaco.

Los casos con neumonitis que se acompañan de hipoxemia y alteraciones de la difusión alvéolo-capilar requieren tratamiento con corticoides.

Minoxidil

Es un fármaco vasodilatador que se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial refractaria. Provoca la aparición de derrame pericárdico con cierta frecuencia, sin embargo, hay un solo caso descrito que asociaba DP bilateral tras dos meses de tratamiento y que se resolvió al suspenderlo⁽¹⁵⁾.

Practolol

El practolol es un agente beta-bloqueante que puede inducir la aparición de derrame y engrosamiento pleural tras un uso prolongado (12- 36 meses). El engrosamiento no suele desaparecer con la suspensión del trata-

miento ni con la administración de corticoides⁽¹⁶⁾.

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

Bleomicina

El tratamiento con bleomicina se acompaña de una alta incidencia de toxicidad pulmonar (2-40 % de los casos), que se manifiesta habitualmente como una neumonitis subaguda o crónica, con fibrosis⁽¹⁷⁾. Se han descrito pocos casos que asocien DP. La suspensión de la terapia y la administración de corticoides no suelen ser medidas eficaces⁽¹⁸⁾.

Metotrexato

Es un análogo del ácido fólico que inhibe la reproducción celular. Se usa en el tratamiento de neoplasias, enfermedades dermatológicas, colagenopatías y asma severo. Suele producir afectación pleuropulmonar reversible en un 2-5 % de los casos, como resultado de una reacción de hipersensibilidad⁽¹⁹⁾. En la radiografía puede observarse también engrosamiento de la pleura intralobar y neumonitis intersticial⁽²⁰⁾. Los efectos adversos derivados de su administración dependen de la frecuencia, dosificación y duración del tratamiento. El riesgo de afectación es mayor en casos de edad avanzada, uso previo de agentes antirreumáticos, diabetes y enfermedad pleuropulmonar⁽²¹⁾.

Mitomicina

Es un agente alquilante que desestructura el DNA celular. Induce toxicidad pulmonar en un 3-6,5 % de los casos. Esta complicación se manifiesta radiológicamente como infiltrados intersticiales bilaterales de predominio inferior, síndrome de distrés respiratorio con áreas de consolidación posteriores y DP. La afectación pleural es más frecuente que con otros citostáticos⁽²²⁾.

Otros

Cualquier agente citostático con toxicidad pulmonar puede inducir de forma secundaria

afectación pleural⁽²³⁾. Entre ellos cabe reseñar el busulfán⁽²⁴⁾, el arabinósido de citosina⁽²⁵⁾ y la procarbazona⁽²⁶⁾.

MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA

Interleucina- 2

La interleucina 2 se utiliza, junto con la infusión de células *killer* activadas por linfocinas (LAK), para el tratamiento del melanoma y el carcinoma renal. La incidencia de toxicidad pulmonar derivada de su uso es mayor cuando se administra en bolo que cuando se hace en infusión continua. Provoca edema pulmonar por aumento de la permeabilidad capilar. En la radiografía simple de tórax aparece DP en un 52 % de los casos^(27,28). Esta alteración suele persistir durante más tiempo que el edema cuando se retira el fármaco.

Factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)

Se ha descrito un solo caso de DP asociado con el empleo del GM-CSF, sin infiltrados pulmonares. El análisis del líquido pleural mostraba un gran número de células mieloides inmaduras. La retirada del tratamiento condujo a la resolución del derrame⁽²⁹⁾.

AGENTES ANTIMICROBIANOS

Nitrofurantoína

La nitrofurantoína se utiliza en el tratamiento de las infecciones no complicadas del tracto urinario inferior. Puede producir reacciones adversas pulmonares agudas o crónicas⁽³⁰⁾. Las primeras se deben a un mecanismo de hipersensibilidad y no son dependientes de la dosis utilizada. Se dan en un 5 a 25 % de los casos, tras horas a días desde su inicio. Los pacientes presentan tos, fiebre y disnea y en la radiografía de tórax pueden observarse infiltrados alveolares o intersticiales. En un tercio de los casos aparece DP, casi nunca de forma aislada. Puede detectarse eosinofilia marcada, tanto en el análisis sanguíneo (hasta un 83 %),

TABLA 6. **Fármacos inductores de síndrome lúpico**

<i>Asociación segura; ANA +</i>	Hidralazina, procainamida, isoniazida, clorpromazina, fenitoína
<i>Posible asociación; ANA ±</i>	Metildopa, betabloqueantes, carbamazepina, etosuximida, griseofulvina, anticonceptivos orales, PAS, penicilina, estreptomicina, sulfonamidas

como en el líquido pleural (Tabla 5). Con la suspensión del fármaco, el derrame se resuelve en 4-8 semanas⁽⁵¹⁾.

Las reacciones pulmonares crónicas se producen por daño tisular directo de los oxidantes tras semanas a años de tratamiento continuado. En la radiografía se observa un patrón reticular en las bases con posible consolidación y fibrosis subpleural. No es frecuente el hallazgo de DP⁽⁵²⁾.

Minociclina / Tetraciclina

Estos fármacos pueden provocar una enfermedad pulmonar semejante a la eosinofilia pulmonar simple. En algunas ocasiones se acompaña de hepatitis, DP y crecimiento de los ganglios linfáticos. Se resuelve al suspender el agente desencadenante⁽⁵³⁾.

FÁRMACOS INDUCTORES DEL SÍNDROME LÚPICO

Aunque son muchos los fármacos que pueden inducir un síndrome *lupus-like*, sólo algunos de ellos se asocian además con una elevación del título de anticuerpos antinucleares (ANA) (Tabla 6)⁽⁵⁴⁾. Los síntomas son comparables a los del *lupus* eritematoso sistémico salvo en la menor frecuencia de afectación renal. Desaparecen al suspender el fármaco. El líquido pleural es un exudado seroso o serosanguinolento. La determinación de ANAs con patrón homogéneo en el líquido tiene baja rentabilidad diagnóstica^(55,56).

Procainamida

Un tercio de los pacientes que toman este fármaco desarrollan un síndrome *lupus-like*.

La mitad de ellos presentan un DP tras un año de tratamiento. Los casos con fenotipo acetilador lento lo hacen con dosis más bajas y tras un período más corto de terapia^(57,58).

Hidralazina

La prevalencia de síndrome lúpico inducido por este fármaco se sitúa entre el 2% y el 21%. Una dosis diaria mayor de 200 mg o acumulada mayor de 100 g se asocian con mayor riesgo. Es más frecuente en mujeres y se manifiesta con artralgias, fiebre y afectación pleuropulmonar en un 30% de los casos⁽⁵⁹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

Enfermedades colágeno-vasculares

1. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. En: Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th edition. Volume 2. New York: McGraw-Hill Co. 1998. p. 1874-80.
2. Light RW. Pleural Diseases due to collagen vascular diseases. En: Light RW, ed. Pleural Diseases, 3rd edition. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995. p. 208-16.
3. Keane MP, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000; 55: 159-66.
4. Mochizuki T, Aotsuka S, Satch T. Clinical and laboratory features of lupus patients with complicating pulmonary disease. *Respir Med* 1999; 93:95-101.
5. Wang DY. Diagnosis and managements of lupus pleuritis. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 312-6.
6. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1964; 190: 104-12.
7. Good JT Jr, King TE, Antony VB, Sahn SA. Lupus pleuritis: clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to

- pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest* 1983; 84: 714-8.
8. Fraser, Müller, Colman, Paré. *Diagnosis of Diseases of the Chest*, 4th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999. p. 2753-4.
 9. Halla JT, Schronhenloher RE, Volanakis JE. Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions. *Ann Intern Med* 1980; 92: 748-52.
 10. Khare V, Baethge B, Lang S, Wolf RE, Campbell GD Jr. Antinuclear antibodies in pleural fluid. *Chest* 1994; 106: 866-71.
 11. Wang DY, Yang PC, Yu WL, Kuo SH, Hsu NY. Serial antinuclear antibodies titre in pleural and pericardial fluid. *Eur Respir J* 2000; 15: 1106-10.
 12. Pertschuk LP, Moccia LF, Rosep Y. Acute pulmonary complications in systemic lupus erythematosus. Immunofluorescence and light microscopic study. *Am J Clin Pathol* 1977; 68: 553-7.
 13. Chandrasekhar AJ, Robinson J, Barr L. Antibody deposition in the pleura: a finding in drug-induced lupus. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61: 399-402.
 14. Meissner M, Sherer Y, Levy Y, Chwalinska-Sadowska H, Langevitz P, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy in a patient with lupus serositis and nephritis. *Rheumatol Int* 2000; 19: 199-201.
 15. Sherer Y, Langevitz P, Levy Y. Treatment of chronic pleural effusion with intravenous immunoglobulin and cyclosporin. *Lupus* 1999; 8: 324-7.
 16. Vargas FS, Miláñez JR, Filomeno LT, Fernández A, Jatene A, Light RW. Intrapleural talc for the prevention of recurrence in benign or undiagnosed pleural effusion. *Chest* 1994; 106: 1771-5.
 17. Lypsky PE. Rheumatoid Arthritis. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th edition. New York: McGraw-Hill Co; 1998. p. 1880-8.
 18. Lillington GA, Carr DT, Mayne JG. Rheumatoid pleurisy with effusion. *Arch Intern Med* 1971; 128: 764-8.
 19. Faurschou P, Francis D, Faarup P. Thoracoscopic, histological, and clinical findings in nine cases of rheumatoid pleural effusion. *Thorax* 1985; 40: 371-5.
 20. Naylor B. The pathognomonic cytologic picture of rheumatoid pleuritis. *Acta Cytol* 1990; 34: 465-73.
 21. Chou CW, Chang SC. Pleuritis as a presenting manifestation of rheumatoid arthritis: diagnostic clues in pleural fluid cytology. *Am J Med Sci* 2002; 323: 158-61.
 22. Carr DT, McGuckin WF. Pleural fluid glucose. *Am Rev Respir Dis* 1968; 97: 302-5.
 23. Boddington MM, Spriggs AI, Morton JA, Mowat AG. Cytodiagnosis of rheumatoid pleural effusion. *J Clin Path* 1971; 24: 95-106.
 24. Russell ML, Gladman DD, Mintz S. Rheumatoid pleural effusion: lack of response to intrapleural corticosteroid. *J Rheumatol* 1986; 13: 412-5.
 25. Chapman PT, O'Donnell JL, Moller PW. Rheumatoid pleural effusion: response to intrapleural corticosteroid. *Rheumatology* 1992; 19: 478-80.
 26. Flye MW, Mundingher GH Jr, Fauci AS. Diagnostic and therapeutic aspects of the surgical approach to Wegener's granulomatosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77: 331-7.
 27. Bamberg P, Sakhuja V, Behera D, Deodhar SD. Pleural effusions in Wegener's granulomatosis: report of five patients and a brief review of the literature. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 445-7.
 28. Weir IH, Muller NL, Chiles C, Godwin JD, Lee SH, Kullnig P. Wegener's granulomatosis: findings from computed tomography of the chest in 10 patients. *Can Assoc Radiol J* 1992; 43: 31-4.
 29. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD et al. Wegener Granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Annals of Internal Medicine* 1992; 116: 488-98.
 30. Gris P, Duchatelet P, Dierckx JP, Demol H, Quoidbach A, Dupont E. Pleural fluid in Wegener's granulomatosis. *Chest* 1989; 96: 224.
 31. Diot E, Lavigne C, Renjard L, Asquier E, Valentin JF, Legras A et al. Wegener's disease mimicking acute infectious pleurisy. *Rev Pneumol Clin* 2000; 56: 265-8.
 32. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984; 63: 65-81.
 33. Choi YH, Im JG, Han BK, Kim JH, Lee, KY, Myoung NH. Thoracic manifestations of Churg-Strauss syndrome: radiologic and clinical findings. *Chest* 2000; 117: 117-24.
 34. Erzurum SE, Underwood GA, Hamilos DL, Waldron JA. Pleural effusion in Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1989; 95: 1357-9.

35. Hirasaki S, Kamei T, Iwasaki Y, Miyatake H, Hiratsuka I, Horiike A et al. Churg-Strauss syndrome with pleural involvement. *Intern Med* 2000; 39: 976-8.
 36. Strimlan CV, Rosenow EC, Divertie MG, Harrison EG. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest* 1976; 70: 354-61.
 37. Álvarez-Sala R, Sánchez-Toril F, García-Martínez J, Zaera A, Masa JF. Primary Sjögren's syndrome and pleural effusion. *Chest* 1989; 96: 1440-1.
 38. Weisenburger D, Armitage J, Dick F. Immunoblastic lymphadenopathy with pulmonary infiltrates, hypocomplementemia and vasculitis. A hyperimmune syndrome. *Am J Med* 1977; 63: 849-54.
 39. Takahashi M, Ebe T, Kohara T, Inagaki M, Iso-numa H, Hibiya I et al. Periodic fever compatible with familial Mediterranean fever. *Intern Med* 1992; 31: 893-8.
 40. Martin RW, Duffy J, Engel AG. The clinical spectrum of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-Tryptophan ingestion. *Ann Intern Med* 1990; 113: 124-34.
 41. Strongwater SL, Woda BA, Yood RA, Rybak ME, Sargent J, DeGirolami U et al. Eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan ingestion. Analysis of four patients and implications for differential diagnosis and pathogenesis. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2178-86.
 42. Williamson MR, Eidson M, Rosenberg RD, Williamson SL. Eosinophilia-myalgia syndrome: findings on chest radiographs in 18 patients. *Radiology* 1991; 180: 849-52.
 43. Strumpf IJ, Drucker RD, Anders KH, Cohen S, Fajolu O. Acute eosinophilic pulmonary disease associated with the ingestion of L-tryptophan-containing products. *Chest* 1991; 99: 8-13.
 44. Connolly SM, Quimby SR, Griffing WL, Windelmann RK. Scleroderma and L-Tryptophan: a possible explanation of the eosinophilia-myalgia syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 451-7.
 45. Thompson AE, Pope JE. A study of the frequency of pericardial and pleural effusions in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1320-3.
 46. Prakash UB. Respiratory complications in mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med* 1998; 19: 733-46.
 47. Tunaci A, Berkmen YM, Gokmen E. Thoracic involvement in Behcet's disease: pathologic, clinical, and imaging features. *Am J Roentgenol* 1995; 164: 51-6.
 48. Rosenow E, Strimlan CV, Muhm JR, Ferguson RH. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 641-9.
 49. Ptwardhan RV, Heilpern RJ, Brewster AC, Darrah JJ. Pleuropericarditis: an extraintestinal complication of inflammatory bowel disease. Report of three cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 1983; 143: 94-6.
- Patología pleural relacionada con asbesto
1. Tanaka S, Choe N, Iwagaki A, Hemenway DR, Kagan E. Asbestos exposure induces MCP-1 secretion by pleural mesothelial cells. *Exp Lung Res* 2000; 26: 241-55.
 2. Choe N, Zhang J, Iwagaki A, Tanaka S, Hemenway DR, Kagan E. Asbestos exposure upregulates the adhesion of pleural leukocytes to pleural mesothelial cells via VCAM-1. *Am J Physiol* 1999; 277: L292-300.
 3. Choe N, Tanaka S, Kagan E. Asbestos fibers and interleukin-1 upregulate the formation of reactive nitrogen species in rat pleural mesothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19: 226-36.
 4. Broaddus VC, Yang L, Scavo LM, Ernst JD, Boylan AM. Crocidolite asbestos induces apoptosis of pleural mesothelial cells: role of reactive oxygen species and poly (ADP-ribosyl) polymerase. *Environ Health Perspect* 1997; 105 Suppl 5: 1147-52.
 5. Berube KA, Quinlan TR, Fung H, Magae J, Vacek P, Taatjes DJ et al. Apoptosis is observed in mesothelial cells after exposure to crocidolite asbestos. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 15: 141-7.
 6. Goldberg JL, Zanella CL, Janssen YM, Timblin CR, Jiménez LA, Vacek P et al. Novel cell imaging techniques show induction of apoptosis and proliferation in mesothelial cells by asbestos. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 265-71.
 7. Wu J, Liu W, Koenig K, Idell S, Broaddus VC. Vitronectin adsorption to chrysotile asbestos increases fiber phagocytosis and toxicity for mesothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: L916-23.
 8. Boylan AM, Sanan DA, Sheppard D, Broaddus VC. Vitronectin enhances internalization of crocidolite asbestos by rabbit pleural mesothelial cells via the integrin alpha v beta 5. *J Clin Invest* 1995; 96: 1987-2001.

9. Kuwahara M, Kuwahara M, Verma K, Ando T, Hemenway DR, Kagan E. Asbestos exposure stimulates pleural mesothelial cells to secrete the fibroblast chemoattractant, fibronectin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 10: 167-76.
10. Adamson IY, Bakowska J, Bowden DH. Mesothelial cell proliferation: a nonspecific response to lung injury associated with fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 10: 253-8.
11. Adamson IY. Early mesothelial cell proliferation after asbestos exposure: in vivo and in vitro studies. *Environ Health Perspect* 1997; 105 (Suppl. 5): 1205-8.
12. Adamson IY, Bakowska J. KGF and HGF are growth factors for mesothelial cells in pleural lavage fluid after intratracheal asbestos. *Exp Lung Res* 2001; 27: 605-16.
13. Griffith DE, Miller EJ, Gray LD, Idell S, Johnson AR. Interleukine-1 mediated release of IL-8 by asbestos-stimulated Human Pleural Mesothelial Cells. *Am J Cell Mol Biol* 1994; 10: 245-52.
14. Pietarinen-Runtti P, Raivio KO, Linnainmaa K, Ekman A, Saksela M, Kinnula VL. Differential effects of tumor necrosis factor and asbestos fibers on manganese superoxide dismutase induction and oxidant-induced cytotoxicity in human mesothelial cells. *Cell Biol Toxicol* 1996; 12: 67-175.
15. Kinnula VL, Raivio KO, Linnainmaa K, Ekman A, Klockars M. Neutrophil and asbestos fiber-induced cytotoxicity in cultured human mesothelial and bronchial epithelial cells. *Free Radic Biol Med* 1995; 18: 391-9.
16. Kinnula VL, Aalto K, Raivio KO, Walles S, Linnainmaa K. Cytotoxicity of oxidants and asbestos fibers in cultured human mesothelial cells. *Free Radic Biol Med* 1994; 16: 169-76.
17. Li XY, Lamb D, Donaldson K. Intratracheal injection of crocidolite asbestos depresses the secretion of tumor necrosis factor by pleural leukocytes in vitro. *Exp Lung Res* 1992; 18: 359-72.
18. Antony VB, Owen CL, Hadley KJ. Pleural mesothelial cells stimulated by asbestos release chemotactic activity for neutrophils in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 199-206.
19. Eisenstadt HB. Asbestos pleurisy. *Dis Chest* 1964; 46: 78-81.
20. Gaensler EA, Kaplan AI. Asbestos pleural effusion. *Ann Intern Med* 1971; 44: 464.
21. Martensson G, Harberg S, Pettersson K, Thiringer G. Asbestos pleural effusion: a clinical entity. *Thorax* 1987; 42: 646-51.
22. Cookson WO, De-Klerk NH, Musk AW, Glancy JJ, Armstrong BK, Hobbs MS. Benign and malignant pleural effusions in former Witte-noom crocidolite millers and miners. *Aust N Z J Med* 1985; 15: 731-7.
23. Epler GR, Mc Loud TC, Gaensler EA. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in working population. *JAMA* 1982; 247: 617-22.
24. Boutin C, Viallat J, Farisse P, Choux R. Pleuresies asbestosiques benignes. *Poumon et Coeur* 1975; 31: 111-8.
25. Chahinian Ph, Hirsh A, Bignon J, Choffel C, Pariente R, Brouet R et al. Les pleuresies asbestosiques non tumorales. *Rev Fr Mal Respir* 1973; 1: 5-39.
26. Chretien J, Chahinian Ph, Hirsh A, Nebut M. Pleuresies non tumorales de l'asbeste. *Rev Fr Mal Respir* 1976; 4 (Suppl): 87-92.
27. Gaensler EA, Kaplan AI. Asbestos pleural effusion. *Ann Intern Med* 1971; 74: 178-91.
28. Sluis-Cremer GK, Webster I. Acute pleurisy in asbestos exposed persons. *Environ Res* 1972; 5: 380-92.
29. Wright PH, Hanson A, Capel LH. Respiratory function changes after asbestos pleurisy. *Thorax* 1980; 35: 31-6.
30. Hillerdal G, Ozesmi M. Benign asbestos effusion: 73 exudates in 60 patients. *Eur J Respir Dis* 1987; 71: 113-21.
31. Lemenager J, Rousselot P, Mandard JC, Le Bouffant L, Borel B. Les pleuresies benignes de l'asbeste. *Rev Fr Mal Respir* 1976; 4 (Suppl 2): 75-86.
32. Robinson BWS, Musk AW. Benign asbestos pleural effusion: diagnosis and course. *Thorax* 1981; 36: 896-900.
33. Lilis R, Lerman Y, Selikoff IJ. Symptomatic benign pleural effusions: residual radiographic abnormalities. *Br J Ind Med* 1988; 45: 443-9.
34. Hillerdal G. Non malignant asbestos pleural disease. *Thorax* 1981; 36: 669-75.
35. Hillerdal G. Pleural plaques: Occurrence, exposure to asbestos and clinical importance. *Acta Universitatis Upsaliensis, Doctoral Thesis. Uppsala.* 1980, 228 p.
36. Mattson SB, Rinqvist T. Pleural plaques and exposure to asbestos: A clinical material from a Swedish lung clinic. *Scan J Respir Dis* 1970; suppl 75: 1-41.
37. Luther R, Wetzter K, Kuhne W, Spormann H, Bottger W. Asbestos-induced pleural diseases:

- thoracoscopic aspects. *Endoscopy* 1988; 20: 104-6.
38. Roberts GH. The pathology of parietal pleural plaques. *J Clin Path* 1971; 24: 348-53.
 39. Hirsch A. Les calcifications pleurales. *Ann Med Int* 1975; 125: 151-60.
 40. Sebastián P, Janson X, Gaudicher A. Asbestos retention in human respiratory tissues. Comparative measurements in lung parenchyma and in parietal pleura. Biological effects of mineral fibers. Eds Wagner JC. Vol I. IARC Scientific Publications, 30, 1980, 237-46.
 41. Suzuki Y, Kohyama N. Translocation of inhaled asbestos fibers from the lung to other tissues. *Am J Ind Med* 1992; 19: 701-4.
 42. Morgan RA, Pickworth FE, Dubbins PA, McGavin CR. The ultrasound appearance of asbestos-related pleural plaques. *Clin Radiol* 1991; 44: 413-6.
 43. Sandron D, Gourlay FX, Pioche D. Aspect échographique des plaques pleurales asbestosiques de siège sous-costal. *Rev Pneumol Clin* 1993; 49: 174-9.
 44. Lee YC, Runnion CK, Pang SC, de-Klerk NH, Musk AW. Increased body mass index is related to apparent circumscribed pleural thickening on plain chest radiographs. *Am J Ind Med* 2001; 39: 112-6.
 45. Shore B, Daughaday CC, Spielgerg I. Benign asbestos pleurisy in the rabbit: a model for the study of patogénesis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 481-5.
 46. Gibbs AR, Stephens M, Griffiths DM, Blight BJN, Poley FD. Fibre distribution in the lungs and pleura of subjects with asbestos related diffuse pleural fibrosis. *Br J Ind Med* 1991; 48: 762-70.
 47. Wagner JC, Moncrieff CB, Coles R, Munday DE. Correlation between fibre content of the lungs and disease in naval dockyards workers. *Br J Ind Med* 1986; 43: 391-5.
 48. Schwartz DA. The clinical relevance of asbestos-induced pleural fibrosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 643: 169-77.
 49. Miller A. Chronic pleuritic pain in four patients with asbestos induced pleural fibrosis. *Br J Ind Med* 1990; 47: 147-53.
 50. Hillerdal G. Asbestos related pleuropulmonary lesions and the erythrocyte sedimentation rate. *Thorax*. 1984; 39: 752-8.
 51. Tomasini M, Rivolta G, Calori A, Nicoli E, Ferretti G, Chiappino GS. Fibrosi pleuriche asbestosiche e funzione ventilatoria: studio di 50 casi. *Med Lav* 1992; 85: 178-85.
 52. Bergin CJ. Determinants of restrictive lung function in asbestos-induced pleural fibrosis. *J Appl Physiol* 1991; 70: 472-3.
 53. Kilburn KH, Warshaw RH. Abnormal lung function associated with asbestos disease of the pleura, the lung, and both: a comparative analysis. *Thorax* 1991; 46: 33-8.
 54. Shih JF, Wilson JS, Broderick A, Watt JL, Galvin JR, Merchant JA et al. Asbestos-induced pleural fibrosis and impaired exercise physiology. *Chest*. 1994; 105: 1370-6.
 55. Wright PH. Pleural determinants of restrictive lung function and respiratory symptoms in an asbestos-exposed population. *Chest* 1993; 104: 1314-5.
 56. Blesovsky A. The folded lung. *Br J Dis Chest* 1966; 60:19-22.
 57. Hanke R. Rundatektasen: ein Beitrag zur Differentialdiagnose intrapulmonarer Rundherde. *RöFo* 1971; 114: 164-83.
 58. Hillerdal G. Rounded atelectasis. Clinical experience with 74 patients. *Chest* 1989; 95: 836-41.
 59. Batra P, Brown K, Hayashi K, Mori M. Rounded atelectasis. *J Thorac Imaging* 1996; 11: 187-97.
 60. Olmedo G, Poleri C, Rojas O, Abdala O. Atelectasia redonda: otro seudotumor de pulmón. *Medicina (B. Aires)* 1994; 54: 641-5.
 61. Kee ST, Gamsu G, Blanc P. Causes of pulmonary impairment in asbestos-exposed individuals with diffuse pleural thickening. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 789-93.
 62. Barozzi L, Gavelli GP, Pavlica P, Stasi G, Viglietta G, Zompatori M. Atelettasia rotonda del polmone. *Radiol Med (Torino)* 1986; 72: 539-47.
 63. Dernevik L, Gatzinsky P. Pathogenesis of shrinking pleuritis with atelectasis--"rounded atelectasis". *Eur J Respir Dis* 1987; 71: 244-9.
 64. Smith LS, Schillaci RF. Rounded atelectasis due to acute exudative effusion. Spontaneous resolution. *Chest* 1984; 85: 830-2.
- Drogas y derrame pleural
1. Morelock SY, Sahn SA. Drugs and the pleura. *Chest* 1999; 116: 212-21.
 2. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Paré PD. Drugs. En: Fraser and Paré, eds. Fraser and Paré's diagnosis of diseases of the chest. Fourth edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. p. 2520-65.

3. Melmed S, Braunstein GD. Bromocriptine and pleuropulmonary disease. *Arch Intern Med* 1989; 149: 258-9.
4. Kinnunen E, Viljanen A. Pleuropulmonary involvement during bromocriptine treatment. *Chest* 1984; 94: 1034-6.
5. LeWitt PA, Calne DB. Pleuropulmonary changes during long-term bromocriptine treatment for Parkinson's disease. *Lancet* 1981; 1: 44-5.
6. Mc Elvaney NG, Wilcox PG, Churg A, Fleetham JA. Pleuropulmonary disease during bromocriptine treatment of Parkinson's disease. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2231-6.
7. Hillerdal G, Lee J, Blomkvist A, Rask-Andersen A, Vddenfeldt M, Koyi et al. Pleural disease during treatment with bromocriptin in patients previously exposed to asbestos. *Eur Respir J* 1997; 10: 2711-5.
8. Knoop C, Mairesse M, Lenclud C, Genevois PA, De Vuyst P. Pleural effusion during bromocriptine exposure in two patients with pre-existing asbestos pleural plaques: a relationship? *Eur Respir J* 1997; 10: 2898-901.
9. Pfitzenmeyer P, Foucher P, Dennewald G, Chevalon B, Debieuvre D, Bensa P et al. Pleuropulmonary changes induced by ergoline drugs. *Eur Respir J* 1996; 9: 1013-9.
10. Petusevsky ML, Faling J, Rocklin RE, Snider GL, Merliss AD, Moses JM et al. Pleuropericardial reaction to treatment with dantrolene. *JAMA* 1979; 242: 2772-4.
11. Mahoney JM, Bachtel MD. Pleural effusion associated with chronic dantrolene administration. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 587-9.
12. González Rothi RJ, Hannan SE, Hood CI, Franzini CA. Amiodarone pulmonary toxicity presenting as bilateral exudative pleural effusions. *Chest* 1987; 92: 179.
13. Vernhet H, Bousquet C, Durand G, Giron J, Senac JP. Reversible amiodarone-induced lung disease: HRCT findings. *Eur Radiol* 2001; 11: 1697-703.
14. Stein B, Zaatari GS, Pine JR. Amiodarone pulmonary toxicity. Clinical, cytologic and ultrastructural findings. *Acta Cytol* 1987; 31: 357-61.
15. Martin WB, Spodick Zins G. Pericardial disorders occurring during open-label study of 1869 severely hypertensive patients treated with minoxidil. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; (Suppl 2): 217-27.
16. Hall DR, Morrison JB, Edwards FR. Pleural fibrosis after practolol therapy. *Thorax* 1978; 33: 822-4.
17. Jules Elyseek, White DA. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 1990; 11: 1.
18. Bauer KA, Skarin AT, Balikian JP. Pulmonary complications associated with combination chemotherapy programs containing bleomycin. *Am J Med* 1983; 74: 557.
19. Walden PA, Mitchell-Weggs PF, Coppin C, Dent J, Bagshame KD. Pleurisy and methotrexate treatment. *Br Med J* 1977; 2: 867.
20. Urban C, Nirenberg A, Caparrós CB, Anac S, Cacasio A, Rosen G. Chemical pleuritis as the cause of acute chest pain following high dose methotrexate treatment. *Cancer* 1983; 51: 34-7.
21. Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR et al. Risk factors for methotrexate induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1997; 127: 356.
22. Castro M, Veeder MH, Mailliard JA, Tazelaar HD, Jett JR. A prospective study of pulmonary function in patients receiving mitomycin. *Chest* 1996; 109: 939.
23. Kreisman H, Wolkove N. Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy. *Sem Oncol* 1992; 19: 508.
24. Smalley RV, Wall RL. Two cases of busulfan toxicity. *Ann Intern Med* 1966; 64: 154.
25. Tham RT, Peters WG, de Bruine FT, Willemze R. Pulmonary complications of cytosine arabinoside therapy: radiographic findings. *Am J Roentgenol* 1987; 149: 23.
26. Jones SE, Moore M, Blank N, Castellino RA. Hypersensitivity to procarbazine manifested by fever and pleuropulmonary reaction. *Cancer* 1972; 29: 498-500.
27. Vogelzang PJ, Bloom SM, Mier JW, Atkins MB. Chest roentgenographic abnormalities in IL-2 recipients. *Chest* 1992; 101: 746.
28. Saxon RR, Klein JS, Bar MH, Blana P, Gamsu G, Webb WR et al. Pathogenesis of pulmonary edema during interleukin-2 therapy: correlation of chest radiographic and clinical findings of 54 patients. *Am J Roentgenol* 1991; 156: 281.
29. Busmanis IA, Beatty AE, Bassler RL. Isolated pleural effusion with hematopoietic cells of mixed lineage in a patient receiving granulocyte-colony-stimulating factor after high-dose chemotherapy. *Diagn Cytopathol* 1998; 18: 204-7.
30. Holmberg L, Bowman G, Bottiger LE, Eriksson B, Spross R, Wessling A. Adverse reactions to

- nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med* 1980; 69: 733-8.
31. Hailey FJ, Glascok HW, Hewitt WF. Pleuropulmonic reactions to nitrofurantoin. *N Engl J Med* 1969; 281: 1087-90.
 32. Holmberg L, Bowman G. Pulmonary reactions to nitrofurantoin: 447 cases reported to the Swedish Adverse Drug Reaction Committee, 1969-1979. *Eur J Respir Dis* 1981; 62: 180-9.
 33. Bando T, Fujimura M, Noda Y, Hirose J, Ohta G, Matsuda T. Minocycline- induce pneumonitis with bilateral hilar lymphadenopathy and pleural effusion. *Intern Med* 1994; 33: 177-9.
 34. Light RW. Pleural disease due to collagen vascular diseases. En: Light RW, ed. *Pleural diseases*. Third edition. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1995. p. 212-4.
 35. Smith PR, Nacht RI. Drug induced lupus pleuritis mimicking pleural space infection. *Chest* 1992; 101: 268-9.
 36. Khare V, Baethge B, Lang S, Wolf RE, Campbell GD Jr. Antinuclear antibodies in pleural fluid. *Chest* 1994; 106: 866-71.
 37. Yung RL, Richardson BC. Drug- induced lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 61-85.
 38. Blomgren SE, Condemi JJ, Vaughan JH. Procainamide- induced lupus erythematosus: clinical and laboratory observations. *Am J Med* 1972; 52: 338.
 39. Cameron HA, Ramsey LE. The lupus syndrome induced by hydralazine: a common complication with low dose treatment. *Br Med J* 1984; 289: 410-2.