

## Cartas al Director

### Pleurocarditis y neumonía eosinofílica inducida por minociclina: a propósito de un caso

Sr. Director:

La minociclina, derivado semisintético de las tetraciclinas, puede considerarse, en líneas generales, un fármaco seguro. Debido a su absorción rápida por el tracto gastrointestinal, una vida media larga y una excelente penetración en grasa, se puede considerar útil en el tratamiento de determinadas infecciones dermatológicas, entre ellas el acné *vulgaris* en los jóvenes, aunque no está exenta de efectos adversos. Los menos graves incluyen alteraciones gastrointestinales, fiebre, síntomas vestibulares (vértigo, mareos, ataxia), hiperpigmentación cutánea, pigmentación de los dientes, fotosensibilidad y erupciones cutáneas de diverso grado. Entre los efectos adversos más graves pero menos frecuentes, se incluyen las reacciones anafilácticas, hepatotoxicidad, enfermedad del suero, *lupus* medicamentoso y la aparición de neumonía eosinofílica<sup>1</sup>.

De los mencionados, la neumonía o neumonitis eosinofílica se presenta como una enfermedad que evoluciona rápidamente desde su aparición y se caracteriza porque los pacientes desarrollan tos seca, disnea, fiebre, infiltrados bilaterales y eosinofilia en sangre y en lavado broncoalveolar (BAL). Habitualmente, la resolución clínica y radiológica se consigue con la interrupción del fármaco y la administración de corticosteroides.

El mecanismo por el cual la minociclina produce neumonía eosinofílica es todavía poco conocido. Se supone una reacción de hipersensibilidad en la que juega un papel muy importante la respuesta inmunológica mediada por los linfocitos T citotóxicos específicos contra macrófagos alveolares sensibilizados a la minociclina<sup>2</sup>.

Este artículo describe un caso de una neumonía eosinofílica grave, inducida por la administración de minociclina, que precisó el ingreso del paciente en la unidad de cuidados intensivos (UCI)

#### Descripción del caso

Paciente varón de 37 años que acude a urgencias por dolor torácico, que comienza de forma progresiva y aumenta con el movimiento y la inspiración profunda.

En el servicio de urgencias se objetiva disnea con taquipnea, fiebre e insuficiencia respiratoria parcial, desarrollando hipoxia progresiva (con saturaciones periféricas de oxígeno del 88% con FiO<sub>2</sub> de 0,4) que precisó su ingreso en la UCI.

Entre sus antecedentes, cabe destacar que ha estado expuesto a la inhalación de polvo de la madera, por su profesión, que

no convive con animales ni ha realizado viajes al extranjero.

Cuatro días antes del ingreso comenzó tratamiento con minociclina, indicada por su dermatólogo para una erupción cutánea en torso y abdomen, y comenzó con deposiciones diarreicas.

En la UCI evoluciona desarrollando fallo hemodinámico con derrame pericárdico grave que precisó una pericardiocentesis para restablecer la hemodinámica. Después de recibir tratamiento con acetilsalicilato de lisina, ranitidina, ceftriaxona y eritromicina, desaparece la fiebre y disminuye la hipoxia pasando a planta.

En la unidad de hospitalización se desarrolló eosinofilia en sangre con persistencia de la hipoxia. Se cambió todo el tratamiento introduciéndose levofloxacino y diclofenaco. El paciente evolucionó favorablemente desapareciendo la hipoxia pero persistiendo la eosinofilia.

En las pruebas de laboratorio cabe destacar 11.380 leucocitos/ $\mu$ l (normales entre 4.800-10.800 leucocitos/ $\mu$ l) y 1.530 eosinófilos/ $\mu$ l (normales entre 0-800 eosinófilos/ $\mu$ l) con resto de los valores normales. En el líquido pericárdico, la tinción de gram, el cultivo en medios habituales y el cultivo en medio de micobacterias, fueron negativos.

La TAC torácica mostraba un patrón reticulonodular, con nódulos intersticiales de muy pequeño tamaño y de localización subpleural, adenopatías mediastínicas e hiliares, derrame pleural bilateral –principalmente en hemitórax derecho– y pequeño derrame pericárdico.

El resto de las pruebas realizadas fueron negativas: *mantoux*, antígeno de *legionella* en orina, parásitos en heces, toxoplasma, serología a citomegalovirus, mononucleosis, virus hepatitis B, *Coxiella burnetii* (fiebre Q) y *Rickettsias*, agentes respiratorios y cardiotropos, lúes, *Chlamydia*, *Sarcocystis*, *Toxocara*, triquinosis e hidatidosis.

El juicio diagnóstico emitido fue de cuadro multisistémico con afectación pulmonar, pleural y pericárdica, probablemente debido a una reacción medicamentosa a la minociclina que tomaba antes del ingreso, al descartarse otros resultados. Se instauró tratamiento con un ciclo corto de corticoides y el paciente fue dado de alta con 2.230 eosinófilos/ $\mu$ l. Al cabo de 6 meses el paciente estaba asintomático y la cifra de eosinofilia descendió al 1,6% (170 eosinófilos/ $\mu$ l).

#### Discusión

La neumonía eosinofílica (también conocida como neumonitis o síndrome del infiltrado pulmonar con eosinofilia), ocurre habitualmente en pacientes jóvenes y se presenta con un comienzo agudo. Aparece principalmente en forma de tos seca (generalmente no productiva), disnea, fiebre y dolor pectoral de pocos días de duración (algún síntoma incluso 7 días antes del diagnóstico). En el examen físico es notable la aparición de fiebre, taquicardia y taquipnea. La auscultación del

tórax puede ser normal pero no así la presencia de crepitantes. Los datos iniciales de laboratorio no son específicos y demuestran solo una hipoxemia severa ( $\text{PaO}_2 \leq 60$ , saturación de oxígeno  $< 90$  °C, gradiente A-a  $> 40$ ) y leucocitosis con desviación a la izquierda con eosinofilia pulmonar (BAL diferencial con  $\geq 25\%$  de eosinófilos o predominio de eosinófilos en biopsia abierta de pulmón). La radiografía de tórax muestra generalmente infiltrados bilaterales difusos de distribución no segmental, la cual puede empezar con un patrón intersticial y evolucionar a infiltrados alveolares. La presencia de las llamadas líneas de Kerley B en la fase inicial, puede ser válida para el diagnóstico. La efusión o líquido pleural también suele estar presente. La clave del diagnóstico está en el lavado del líquido broncoalveolar, por la producción de un elevado número de eosinófilos (25-65%) sin evidencia de infección, ya que la presentación inicial puede confundirse con una neumonía atípica adquirida en la comunidad o un síndrome de distrés respiratorio del adulto<sup>3</sup>.

En el caso que se describe la forma de presentación fue similar, con fiebre, taquipnea, taquicardia e hipoxia severa. En la TAC se observó infiltrados intersticiales bilaterales con efusión pleural y adenopatías mediastínicas, en el ecocardiograma datos de carditis, y en la sangre, eosinofilia.

Entre las causas que pueden originar eosinofilia se encuentran varios procesos patológicos, entre los que caben destacar: a) neumonía eosinofílica crónica; b) varios síndromes: de Löf-ler (eosinofilia pulmonar simple), de Churg-Strauss, el síndrome hipereosinofílico idiopático; c) infecciones fúngicas: aspergilosis broncopulmonar alérgica, neumonía por aspergilosis o coccidiomicosis, neumonía por *Pneumocystis carinii*; y d) infecciones parasitarias (incluyendo *Toxocara*, filaria, *Strongyloides*, *Ascaris* y *Paragonimus*).

Pero la eosinofilia también puede tener una etiología farmacológica. Hasta la fecha, hasta 70 compuestos pueden originar enfermedad pulmonar eosinofílica, tales como las tetraciclinas, sulfasalazina, nitrofurantoina, fenitoína, l-triptofano, paracetamol, ampicilina, heroína y cocaína. Clínicamente se caracteriza por la presencia de *rash* con eosinofilia en sangre que después de la interrupción del fármaco implicado y un tratamiento con corticosteroides se consigue, habitualmente, la resolución clínica y radiológica. De entre las tetraciclinas, la minociclina es la principal responsable de las neumonías eosinofílicas descritas en la bibliografía.

El primer caso de neumonitis eosinofílica inducida por minociclina, fue publicado por Ho y cols. en 1979<sup>4</sup>. Desde entonces, existen numerosos casos publicados de neumonía eosinofílica inducida por minociclina en los cuales las dosis varían entre 100-200 mg/d durante 1-6 semanas, aunque el rango de duración del tratamiento puede variar entre 1 día a 4 semanas y las reacciones sintomáticas aparecen en un intervalo de entre horas a semanas después del tratamiento. En todos los casos la relación temporal próxima entre la administración de la minociclina y la aparición de los signos y síntomas, puede confirmar el diagnóstico de neumonía eosinofílica inducida por minociclina.

Las similitudes en el contenido del BAL en neumonitis inducida por antígenos orgánicos y en neumonitis inducida por diferentes tipos de fármacos, sugiere que su patogénesis está muy estrechamente relacionada.

Se cree que la patogénesis de la neumonitis eosinofílica inducida por minociclina, es una reacción de hipersensibilidad donde juega un papel muy importante la respuesta inmunológica

ca mediada por los linfocitos T citotóxicos específicos contra macrófagos alveolares sensibilizados a minociclina<sup>2</sup>.

El mecanismo de acción de la minociclina implica la unión a los ribosomas bacterianos después de atravesar la membrana, tanto por difusión pasiva como por transporte activo por una proteína transportadora periplásmica. Es activa sobre las bacterias intracelulares y también se va a almacenar en los macrófagos, los cuales juegan un papel importante en la defensa inmune como células presentadoras de antígeno. En este caso, la minociclina, o derivados de minociclina, presumiblemente unidos a las proteínas sobre la membrana de los macrófagos, pueden ser reconocidos por los linfocitos T CD8+ citotóxicos y por los linfocitos T CD4+.

El aumento de las células T CD4+ helper-inductoras al inicio de la enfermedad juegan un papel central en la regulación de la respuesta inmune, principalmente en la inducción de células pre-citotóxicas a células citotóxicas diferenciadas, y también en reclutar y activar los eosinófilos por la vía de las citoquinas (interleuquinas).

En relación con los linfocitos T citotóxicos CD8+ alveolares son dos tipos los identificados.

Los primeros que aparecen son los CD44+, que se incrementan rápidamente (al comienzo de los síntomas de la enfermedad) y son presumiblemente los responsables de la lisis de los macrófagos sensibilizados a minociclina. Son los responsables de alterar la barrera alveolar y la capacidad de difusión gaseosa originando los síntomas de la neumonía, debido a su efecto citotóxico directo o por la liberación de enzimas o mediadores intracelulares.

Los segundos son los CD57+, que se elevan cuando los síntomas del paciente parecen remitir y la mejoría clínica ocurre sin tratamiento, a pesar de la exposición continua al agente causante. Sus consecuencias clínicas son menos claras y parece ser que tienen un mecanismo supresor sobre la diferenciación de las células B, la respuesta proliferativa de las células T y la actividad citotóxica, actuando como un sistema de *feedback* negativo, controlando el curso y la intensidad de la respuesta inmune específica.

Las manifestaciones extrapulmonares que pueden originarse en los pacientes pueden estar causadas por una interacción similar entre la minociclina y los macrófagos tisulares, localizados en las cavidades serosas, hígado y médula ósea.

En conclusión, parece ser que la neumonía eosinofílica por minociclina está asociada a cambios en el complejo de las células alveolares. Los linfocitos con actividad citotóxica inducen inflamación local en el pulmón originando la neumonitis.

Los resultados de inmunoensayos *in vitro* en pacientes con neumonía eosinofílica inducida por minociclina (test de degranulación de mastocitos y el test del factor de inhibición de los macrófagos) sugieren también una hipersensibilidad de tipo inmediata, debido al incremento de inmunoglobulina E. Estos ensayos *in vitro* pueden confirmar la etiología farmacológica de la neumonía evitando la administración futura de la minociclina con riesgos graves para el paciente y para identificar el agente causante en pacientes con exposición a múltiples fármacos.

En nuestro caso, ante la imposibilidad de aplicar dichos ensayos pero aplicando la escala de probabilidad del algoritmo de Naranjo<sup>5</sup>, se puede afirmar que el origen de la neumonía eosinofílica observada en este paciente está posiblemente producida por la minociclina; las características del paciente podrán explicar esta reacción adversa.

Debido a la gravedad y la afectación de paciente, esta reacción adversa fue notificada al Sistema Español de Farmacovigilancia.

F. J. Hidalgo Correas, S. de Andrés Morera, M. Ramallal Jiménez de Llano, F. J. Garrote Martínez<sup>1</sup>, B. García Díaz

*Servicio de Farmacia. <sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid*

### **Bibliografía**

1. Smilack JD. The tetracyclines. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 727-9.
2. Guillon JM, Joly P, Autran B, Denis M, Akoun G, Debré P, et al. Minocycline-induced cell-mediated hypersensitivity pneumonitis. *Annals of Intern Medicine* 1992; 117: 476-81.
3. Pope-Harman AL, Bruce W, Allem ED, Christoforidis J, Allen JN. Acute eosinophilic pneumonia: a summary of 15 cases and review of the literature. *Medicine* 1996; 75: 334-42.
4. Ho D, Tashkin DP, Bein ME, Sharma O. Pulmonary infiltrates with eosinophilia associated with tetracycline. *Chest* 1979; 76: 33-6.
5. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimation the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
6. Sistema Español de Farmacovigilancia. Instrucciones para los autores de artículos sobre casos y series de casos de sospecha de reacciones adversas a medicamentos. *Farm Hosp* 2004; 28: 318-20.