

Toxicidad pulmonar asociada a tratamiento con amiodarona

Jesús Lancha-Domínguez¹, María del Mar Ramírez-Sánchez², María Inmaculada Páez-Rubio³

¹Servicio de Neumología. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva. España

²Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva. España

³Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva. España

Recibido: 19/02/2019

Aceptado: 07/08/2019

En línea: 31/08/2019

Citar como: Lancha-Domínguez J, Ramírez-Sánchez MM, Páez-Rubio MI. Toxicidad pulmonar asociada a tratamiento con amiodarona. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2019 (Ago); 4(2): 57-60. doi: 10.32818/reccmi.a4n2a6.

Cite this as: Lancha-Domínguez J, Ramírez-Sánchez MM, Páez-Rubio MI. Pulmonary toxicity associated with treatment with amiodarone. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2019 (Ago); 4(2): 57-60. doi: 10.32818/reccmi.a4n2a6.

Autor para correspondencia: Jesús Lancha-Domínguez. jlancha93@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Amiodarona
- ▷ Toxicidad pulmonar
- ▷ Infiltrados pulmonares
- ▷ Neumonía organizada

Resumen

La amiodarona es un antiarrítmico ampliamente utilizado. Su uso continuado y la dosis acumulada aumentan la posibilidad de aparición de efectos secundarios, siendo los principales la afectación tiroidea, la hepatitis tóxica aguda y la toxicidad pulmonar. La afectación pulmonar por amiodarona aparece en torno a un 5-10% de los pacientes que usan este fármaco, siendo la forma más común de afectación la neumonía organizada. También puede presentarse como neumonitis intersticial, síndrome de dificultad respiratoria (SDRA) o nódulos pulmonares o pleurales. La entidad se sustenta en el diagnóstico de exclusión y la retirada del fármaco juega un papel fundamental en la resolución clínica final.

Keywords

- ▷ Amiodarone
- ▷ Pulmonary toxicity
- ▷ Pulmonary infiltrates
- ▷ Organized pneumonia

Abstract

Amiodarone is a widely used antiarrhythmic. Its continued use and the accumulated dose increase the possibility of side effects, mainly thyroid disease, acute toxic hepatitis and pulmonary toxicity. The pulmonary affection by amiodarone appears in around 5-10% of the patients that use this drug. The organized pneumonia is the most common form of affection. It can present as interstitial pneumonitis, respiratory distress syndrome (ARDS) or pulmonary or pleural nodules. The delay in diagnosis and withdrawal of the drug plays a fundamental role in its resolution.

Puntos destacados

- ▷ Nuestro caso aproxima al clínico a los efectos secundarios farmacológicos, en este caso la toxicidad pulmonar por amiodarona.
- ▷ Es fundamental reconocer los síntomas y signos que se presentan en estos casos, ya que la retirada precoz del fármaco es fundamental para una completa resolución del cuadro.

Introducción

Se presenta el caso de un varón de 75 años, que acude al Servicio de Urgencias del hospital de los autores por síndrome constitucional de 4 meses de evolución, con pérdida de hasta 15 kg de peso, acompañado de disnea progresiva a mínimos esfuerzos y tos no productiva.

Entre sus antecedentes personales no presenta hábitos tóxicos, hipertensión arterial en tratamiento con telmisartán/hidroclorotiazida 80/25 mg, diabetes mellitus tipo 2 con buen control metabólico en tratamiento con glicazida,

fibrilación auricular crónica de larga evolución anticoagulada con acenocumarol y en tratamiento con amiodarona desde hacía 5 años (200 mg/24 h), poliposis colónica y gammapatía monoclonal de significado incierto sin tratamiento actual.

En el Servicio de Urgencias se objetivó hipoxemia severa, con una saturación de oxígeno del 83% con FiO₂ de 0,21, una frecuencia cardíaca de 65 latidos por minuto y una presión arterial de 137/83 mmHg. En la exploración física el paciente estaba eupneico, sin trabajo respiratorio, destacando en la auscultación pulmonar una disminución del murmullo vesicular de forma generalizada, más acusado en ambas bases pulmonares, acompañado de crepitantes finos y secos en ambos campos pulmonares. El resto de la exploración física del paciente no arrojó hallazgos significativos.

En las pruebas complementarias realizadas destacaban: anemia microcítica e hipocroma con hemoglobina de 9,5 g/dl, D-dímero 264 ng/ml (normal) y una proteína C reactiva de 112 mg/l. ProBNP 3.460 pg/ml. En la gasometría venosa se objetivó un pH 7,43, pCO₂ 40,9 mEq/l, HCO₃ 27,6 mEq/l.

Se le practicó una radiografía posteroanterior y lateral de tórax encontrándose aumento del índice cardiotorácico, redistribución vascular y múltiples infiltrados bilaterales, de predominio bibasal, algunos de aspecto nodular, con engrosamiento de la cisura menor derecha, con senos costofrénicos pinzados, derrame pleural bilateral y pérdida de volumen de hemitórax derecho (Figura 1).



Figura 1. Radiografía de tórax

Ingresa en el Servicio de Medicina Interna con los juicios clínicos de infiltrados alveolares bilaterales y síndrome constitucional. Se solicita analítica completa, Mantoux, TC de tórax y abdomen, ecocardiografía (para descartar insuficiencia cardíaca ante la presencia de proBNP elevado) y fibrobroncoscopia.

Se realiza a las 24 horas de su ingreso una TC de tórax y abdomen (Figura 2), donde destacan extensas consolidaciones pulmonares que afectan a lóbulos inferiores, pequeñas zonas de consolidación subpleurales en ambos pulmones. Ligeramente derrame pleural bilateral. signos de hipertensión arterial pulmonar. Nada reseñable en el abdomen.

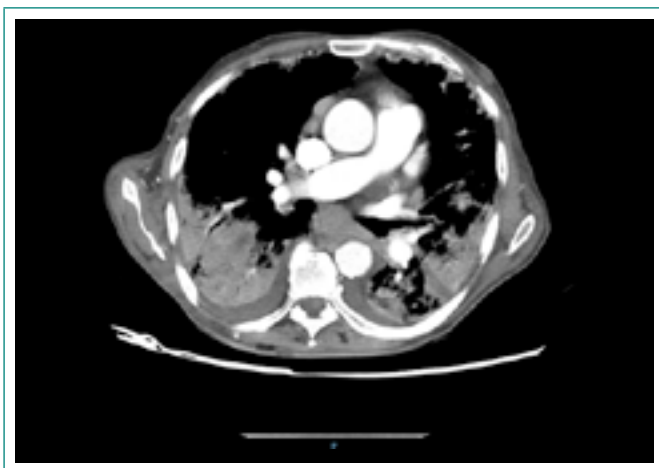


Figura 2. TC de tórax

En la ecocardiografía se observa ligera dilatación de cámaras derechas, con resto de cavidades normales. Degeneración valvular mitroaórtica con doble lesión aórtica muy ligera, insuficiencia mitral moderada, hipertrofia ventricular izquierda concéntrica ligera con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) normal y datos compatibles con hipertensión pulmonar moderada.

En la fibrobroncoscopia se observan árboles bronquiales sin alteraciones patológicas de interés. Únicamente un aumento de la vascularización en mucosa de carina de separación entre lóbulo superior izquierdo (LSI) y basales izquierdos, inespecífica. Se realiza lavado broncoalveolar (LBA) (recuento celular, CD4/CD8, y estudio de gérmenes oportunistas), cepillado bronquial, aspirado bronquial y se toma biopsia a ciegas de una de las subramas de lóbulo inferior derecho.

En la bioquímica de LBA se observa 241 linfocitos (87% mononucleares) y cociente CD4/CD8 0,62. En el informe anatomopatológico del aspirado bronquial se observa celularidad bronquial reactiva y abundantes macrófagos. En la anatomía patológica de la biopsia bronquial se objetiva mínima inflamación crónica inespecífica; se observa un área calcificada de 1 mm, sin evidencia de malignidad en el material remitido.

Para descartar enfermedad sistémica, se solicitó un cribado para enfermedades autoinmunes que incluía anticuerpos antinucleares (ANA), enzima convertidora de la angiotensina (ECA), factor reumatoide y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Además, se pidió serología para VIH, VHB y VHC, y marcadores tumorales (PSA, Cyfra 21,1, CEA, NSE), siendo todos los resultados negativos. El proteinograma mostró gammapatía monoclonal de significado incierto, ya conocida. Únicamente se puede destacar PCR elevada como ya se objetivó en Urgencias.

Durante las primeras horas de su ingreso en planta, el paciente presentó un pico febril iniciándose antibioterapia intravenosa empírica con ceftriaxona y levofloxacin durante 5 días, hasta la obtención de hemocultivos negativos. También se comenzó tratamiento con metilprednisolona por vía intravenosa, experimentando mejoría clínica significativa. Ante la sospecha de toxicidad pulmonar por amiodarona, se decide la retirada del fármaco.

A la semana del ingreso, se realizó una radiografía de tórax de control, que se informó como: infiltrado alveolar parcheado bilateral, de predominio en campos inferiores, patrón intersticial en la periferia de ambos campos pulmonares pudiendo corresponder a neumonía organizada criptogénica según la orientación clínica.

Se decidió realizar una interconsulta al Servicio de Oftalmología, que objetivó córnea verticilata en ambos ojos, con depósitos corneales de amiodarona (Figura 3), dato que apoyaba la sospecha inicial.



Figura 3. Córnea verticilata

Tras 2 semanas de ingreso, el paciente fue dado de alta con el diagnóstico de neumonía organizada secundaria a amiodarona. En el tratamiento al alta se había suspendido la amiodarona y se prescribió pauta descendente de esteroides, inicialmente, prednisona 40 mg diarios con descenso a 30 mg hasta revisión en consultas.

Se revisó en consultas 60 días tras el alta, con cierta mejoría clínica, deambulando sin disnea y habiendo recuperado peso. Se decide completar 6 meses de tratamiento con esteroides. Se solicita TC de tórax que evidencia mejoría muy significativa respecto a estudio previo, visualizándose tenues infiltrados en vidrio deslustrado bilaterales. No derrame pleural. Dos atelectasias residuales en ambas bases pulmonares (Figura 4).

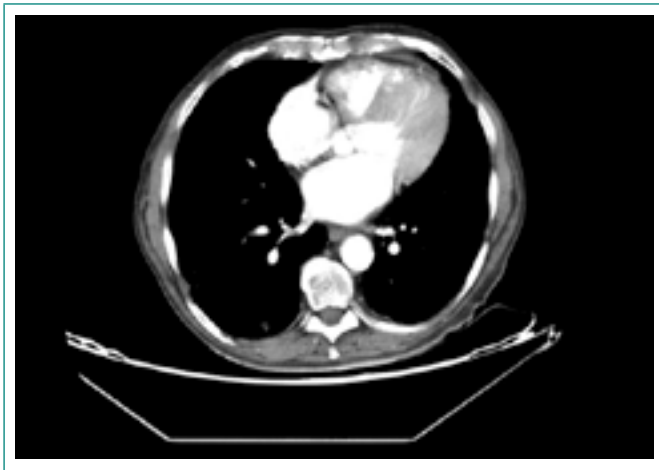


Figura 4. TC de tórax

Tras 6 meses de tratamiento esteroideo se decide la retirada del mismo. El estado consuntivo del paciente y la sintomatología respiratoria mejoraron considerablemente, encontrándose actualmente con disnea de esfuerzo y 3 puntos en la escala de Borg modificada.

Seis meses más tarde, el paciente presentó un ingreso por fibrilación auricular con respuesta ventricular acelerada que se resolvió tras cardioversión eléctrica. Nueva recaída arritmogénica con mal control de frecuencia cardíaca. Teniendo en cuenta la contraindicación para amiodarona, se programa para implante de marcapasos y posterior ablación del nodo AV, que tiene lugar sin complicaciones.

La excelente evolución clínica y la llamativa recuperación radiológica tras la retirada del fármaco, apoyan nuevamente el diagnóstico de toxicidad pulmonar por amiodarona.

Discusión

La amiodarona es un antiarrítmico yodado derivado del benzofurano con efecto inotrópico negativo. Sus principales indicaciones son la profilaxis y el tratamiento de las arritmias ventriculares y arritmias supraventriculares, como la fibrilación auricular paroxística, el síndrome de Wolff-Parkinson-White y el flutter auricular.

Entre sus efectos secundarios principales se encuentran hipertiroidismo, hepatitis aguda y toxicidad pulmonar, siendo esta última una de las formas más graves¹. La amiodarona tiene una vida media de 53 días, alcanzando altas concentraciones en corazón y pulmón. Uno de sus metabolitos se puede encontrar en los tejidos inmediatamente después de un uso corto por vía intravenosa. Además, sus efectos tóxicos pueden continuar a pesar de la suspensión del tratamiento².

La amiodarona se incluye en la lista de agentes que más frecuentemente producen afectación pulmonar intersticial, junto con quimioterápicos y fármacos reumatológicos como metotrexato o tratamientos biológicos³.

La afectación pulmonar por amiodarona se da entre un 5-10% de los pacientes consumidores de este fármaco, siendo la dosis total acumulada y la dosis diaria (> 400 mg/día) los factores que más influyen en la aparición pulmonar de lesiones por amiodarona. En algunas series se ha descrito asociación con enfermedad pulmonar subyacente⁴.

La amiodarona puede producir su efecto nocivo a nivel pulmonar de dos formas posibles:

- De forma directa, por su propio efecto citotóxico sobre el tejido pulmonar.
- De forma indirecta, ocasionando reacción inmunológica, afirmación que se apoya en los hallazgos obtenidos en el LBA de algunos pacientes donde se observan células T citotóxicas.

Además, la propia amiodarona puede inducir la liberación de radicales de O₂ libres que ejercen un efecto citotóxico por sí mismos sobre el tejido pulmonar. Por otra parte, se ha observado en los pacientes que presentan afectación pulmonar por amiodarona un acúmulo anormal de fosfolípidos tanto en el intersticio como en los neumocitos tipo II, en los que se produce una hiperplasia. Por tanto, el mecanismo fisiopatológico de la amiodarona consiste en una acción combinada del fármaco junto con células T citotóxicas y la hiperplasia de los neumocitos tipo II que darán lugar a una desestructuración del parénquima normal del pulmón. Estos hallazgos histológicos no son específicos de la afectación por amiodarona, sino que también se pueden observar en la afectación por otros fármacos como metotrexato, ciclofosfamida, mitomicina o nitrofurantoína^{2,5-6}.

Como forma de presentación puede ocasionar más frecuentemente una neumonía organizada, neumonitis intersticial y síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). Se han descrito también neumonía eosinofílica, hemorragia alveolar difusa y nódulos pulmonares⁷.

Con respecto a la clínica que pueden presentar estos pacientes puede ser muy variada. La disnea está presente en el 50-75% de los casos. La fiebre puede aparecer hasta en el 50% de los pacientes. Otros síntomas frecuentes son el síndrome constitucional con pérdida de peso y la astenia, tos

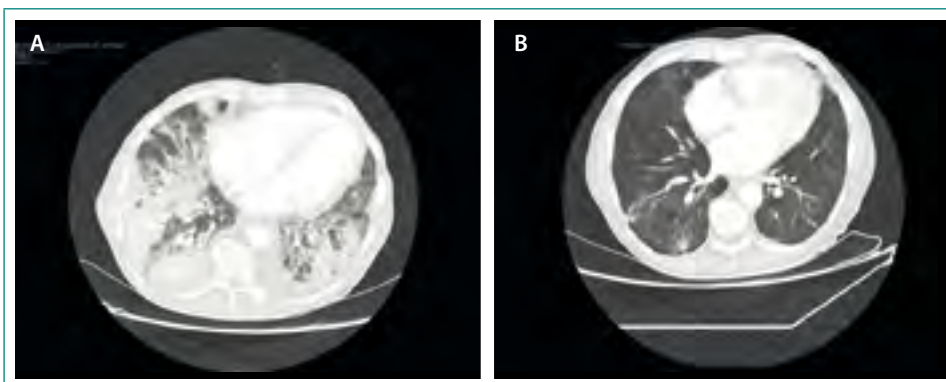


Figura 5. TC de tórax y abdomen con contraste (A) y sin contraste (B)

no productiva ni expectorante, y en algunos casos dolor torácico tipo pleurítico. La exploración física suele ser anodina, aunque en casos avanzados de afectación pulmonar, puede objetivarse insuficiencia respiratoria hipoxémica y crepitantes a la exploración pulmonar⁸.

En el diagnóstico de esta patología es fundamental la historia clínica del paciente, consistente habitualmente en disnea y tos, existiendo antecedentes de exposición al fármaco. La radiografía de tórax suele mostrar opacidades alveolares difusas bilaterales, distribuidas en la periferia pulmonar, con volúmenes pulmonares normales. Aunque la radiografía de tórax ayuda al diagnóstico de sospecha, va a ser la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax la que aporta más información. La forma radiológica de presentación más común es en forma de infiltrados alveolares en vidrio deslustrado, aunque también se han descrito infiltrados intersticiales o afectación pleural. En las pruebas funcionales respiratorias se va a objetivar un patrón restrictivo con disminución de la capacidad de difusión, no patognomónico de la afectación pulmonar. El lavado bronquioalveolar ayuda para la exclusión de diagnósticos alternativos tales como infecciones o malignidad. El índice CD4/CD8 es un parámetro útil encontrándose elevado en enfermedades como la sarcoidosis e invertido en el resto de enfermedades intersticiales difusas, como mostró este caso. En raros casos es necesario la realización de biopsia pulmonar⁸.

No existe ningún tratamiento específico para el tratamiento de la toxicidad pulmonar por amiodarona. Está indicada la suspensión del fármaco tan pronto como se sospeche dicha patología. En algunas ocasiones, la suspensión de la amiodarona no es suficiente para paliar la sintomatología del paciente e inducir la remisión de las lesiones observadas en las distintas pruebas de imagen, por lo que sería necesario añadir corticoesteroides al tratamiento. La mayoría de los estudios sugieren tratamiento con prednisona a dosis de 0,5-1 mg/kg peso durante 6 meses-1 año, con reducción progresiva de la dosis hasta alcanzar la mínima dosis para el control sintomático. Aunque suele existir una evolución favorable, la mortalidad puede alcanzar el 37% en algunas series⁹. No está indicada la reintroducción de este antiarrítmico tras la resolución de la afectación pulmonar, por el riesgo de recidiva, aconsejándose el uso de otros antiarrítmicos o los procedimientos cardiológicos necesarios para tratar la enfermedad de base.

Conclusión

La afectación pulmonar por amiodarona es infrecuente, aunque puede llegar a producir sintomatología severa. Este caso clínico refleja una de las compli-

caciones pulmonares más comunes, la neumonía organizada (diagnóstico clinicorradiológico). A pesar de encontrarse en tratamiento con dosis bajas del fármaco, su efecto acumulativo durante años fue el precipitante de la toxicidad. La evolución clínica tras la retirada del fármaco fue favorable, como ocurre en la mayoría de las ocasiones.

Es importante tener en cuenta que el tratamiento antiarrítmico con amiodarona precisa monitorización de enzimas hepáticas y tiroideas, examen oftalmológico y radiografía de tórax si el paciente posee alguna enfermedad de base. Además, el clínico debe estar concienciado con los efectos adversos que pudieran presentarse durante el mismo. El diagnóstico de exclusión es el gesto clínico fundamental para el manejo de esta entidad.

Bibliografía

1. Sánchez S, Zamora E, Hoyos N, Naranjo A, Al-Nakeeb Z, Girón RM. Fibrosis pulmonar por amiodarona. *Rev Patol Respir*. 2006; 9(2): 77-80.
2. Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J*. 2009; 16(2): 43-48. doi: 10.1155/2009/282540.
3. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, Oldroyd A, Johns C, Hayton C, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med*. 2018; 7(10). pii: E356. doi: 10.3390/jcm7100356.
4. Jackevicius CA, Tom A, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Tu JV, et al. Population-level incidence and risk factors for pulmonary toxicity associated with amiodarone. *Am J Cardiol*. 2011 Sep 1; 108(5): 705-710. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.04.024.
5. Martin WJ, Rosenow EC. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part I). *Chest*. 1988; 93(5): 1067-1075. doi: 10.1378/chest.93.5.1067.
6. Papis SA, Triantafyllidou C, Kolilekas L, Markoulaki D, Manali ED. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf*. 2010; 33(7): 539-558. doi: 10.2165/11532320-000000000-00000.
7. Mankikian J, Favelle O, Guillon A, Guilleminault L, Cormier B, Jonville-Béra AP, et al. Initial characteristics and outcome of hospitalized patients with amiodarone pulmonary toxicity. *Respir Med*. 2014; 108(4): 638-646. doi: 10.1016/j.rmed.2014.01.014.
8. Camus P, Martin WJ, Rosenow EC. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med*. 2004 Mar; 25(1): 65-75. doi: 10.1016/S0272-5231(03)00144-8.
9. Colby R, Geyer H. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *JAAPA*. 2017; 30(11): 23-26. doi: 10.1097/01.JAA.0000524713.17719.c8.