

Caso clínico

Revisión de la toxicidad pulmonar por amiodarona y presentación de un caso

J. Orfila Timoner*, J. Vidal Puigserver**,
E. López-Bermejo Muñoz***

Presentación

La amiodarona es un derivado yodado del benzofurano. Actúa aumentando el potencial de acción de las células cardíacas; posee actividad antiarrítmica y antianginosa y está indicada en la mayoría de arritmias auriculares y ventriculares. La dosis habitual diaria de amiodarona es de 0,2 a 1 gramo.

Debido a sus características farmacocinéticas, se acumula en el tejido adiposo, aunque su margen de seguridad es muy amplio. Produce con frecuencia depósitos corneales, fotosensibilidad y alteraciones tiroideas. Además de las manifestaciones tóxicas a nivel pulmonar, se han descrito lesiones hepáticas, afectación miocárdica, bradiarritmias, neuropatías periféricas y aplasia medular.

El número de complicaciones pulmonares producidas como consecuencia del tratamiento mantenido se presenta en el 5 % de todos los tratados.

Algunos autores hablan de dosis acumuladas para explicar la toxicidad pulmonar, sin embargo todavía no está establecido el mecanismo de afectación. Está actualmente en discusión si el efecto es tóxico-medicamentoso, por hipersensibilidad o mixto.

El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento en el momento de producirse la complicación pulmonar también es variable; algunos empiezan a notar los primeros síntomas tras el primer mes de tratamiento mientras que en otros no aparecen hasta los nueve años de iniciado el mismo. En general, aparece con dosis de 600 mgrs. y durante el primer año, aunque el abanico de dosificación es muy variable.

La sintomatología es inespecífica, no diferenciable de la del resto de neumopatías intersticiales y contrariamente a lo que ocurre en otras existe un corto intervalo de tiempo entre el inicio de la clínica y la afectación radiológica, aunque en alguna ocasión el paciente se encuentra totalmente asintomático y se descubre la lesión en una radiografía de tórax de control.

La imagen radiológica consiste en una afectación intersticial difusa, bilateral y confluyente, con áreas de infiltración alveolar focal, pudiéndose acompañar de derrame pleural y pericárdico.

La gasometría presenta habitualmente una disminución de las cifras de PO₂; las pruebas de funcionalismo respiratorio muestran un patrón restrictivo y en la anatomía patológica se descubre una fibrosis pulmonar, de predominio septal, con hiperplasia de neumocitos tipo II.

El tratamiento de elección incluye la retirada del fármaco y la administración de corticoides en caso de insuficiencia respiratoria severa. La respuesta al tratamiento corticoideo es buena, y debe mantenerse hasta que el fármaco o alguno de sus metabolitos activos permanezcan en el organismo (aproximadamente 40 días). Exis-

* Servicio de Medicina Interna. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

** Centro de Salud Son Cladera. Palma de Mallorca.

*** Sección de Neumología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

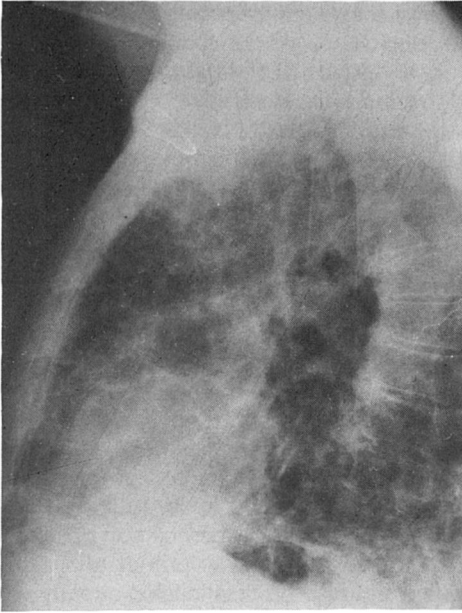


Figura 1. Rx de tórax, durante el tratamiento con amiodarona, mostrando una neumonitis intersticial.

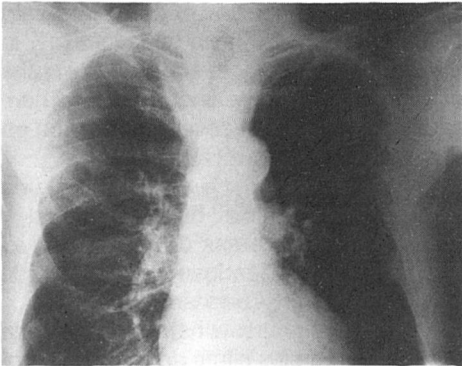


Figura 2. Rx de tórax previa al tratamiento con amiodarona.

ten casos descritos en los que se ha detectado amiodarona incluso varios meses después de la administración de la última dosis.

El pronóstico es grave.

Caso clínico

Se trata de un paciente de 62 años de edad, fumador de 182 paquetes/año

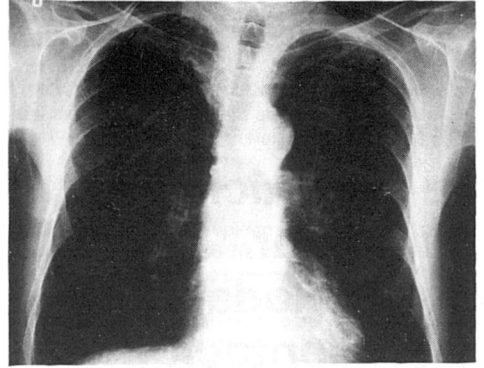


Figura 3. Rx tórax tras la retirada del tratamiento.

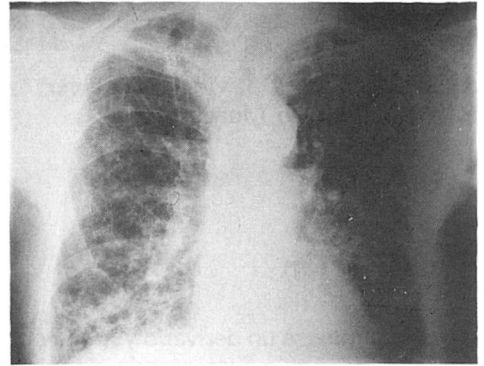


Figura 4. Rx de tórax, durante el tratamiento con amiodarona, mostrando una neumonitis intersticial.

hasta dos años antes del ingreso, sin hábito etílico, que acude por disnea progresiva.

Cumplía criterios de bronquitis crónica simple desde hacía más de 10 años, sin precisar tratamiento farmacológico. Un año antes del ingreso, fue diagnosticado de angor pectoris y extrasistolia ventricular frecuente, por lo que inició tratamiento con amiodarona a dosis de 0,2 gramos al día, con descanso de dos días por semana y nitratos.

Dos semanas antes del ingreso, fue asistido en un servicio de urgencias por disnea a pequeños y medianos esfuerzos, sin ortopnea, poliuria ni nicturia, siendo diagnosticado de insuficiencia cardíaca izquierda, en base a un discreto aumento de la

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA NEUMONITIS POR AMIODARONA

- | | |
|---------------------------|---------------------------------------|
| 1) Infecciones: | — Virus |
| | — Bacterias |
| | — Hongos |
| | — Parásitos |
| 2) Causas ocupacionales: | — Polvos minerales |
| | — Vapores químicos |
| 3) Causas neoplásicas | |
| 4) Causas congénitas | |
| 5) Causas metabólicas | |
| 6) Agentes físicos | |
| 7) Causas circulatorias: | — Tromboembólicas |
| | — Hemodinámicas |
| 8) Causas inmunológicas: | — Neumopatías por hipersensibilidad |
| | — Enfermedades del colágeno |
| | — Síndrome de goodpasture |
| 9) Origen desconocido: | — Sarcoidosis |
| | — Histiocitosis X |
| | — Hemosiderosis idiopática |
| | — Proteinosis alveolar pulmonar |
| | — Neumopatía intersticial descamativa |
| | — Fibrosis pulmonar difusa idiopática |
| 10) Causas medicamentosas | |

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA NEUMONITIS POR AMIODARONA

1. Disnea de esfuerzo
2. Afectación del estado general
3. Estertores crepitantes

MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS DE LA NEUMONITIS POR AMIODARONA

Disnea	98 %
Tos	36 %
Estertores crepitantes	58 %
Pérdida de peso	61 %
Fiebre	29 %
Astenia	29 %
Cianosis	10 %
Hemoptisis	19 %
l. respiratoria aguda	3 %
Otros	13 %

silueta cardíaca, con mínima redistribución vascular y afectación intersticial difusa, iniciándose tratamiento cardiotónico-diurético, sin apreciarse mejoría clínica. No refería síndrome constitucional, ni artalgias, dolor torácico o hemoptisis. El fisiologismo urinario y deposicional eran normales.

La disnea se hizo a mínimos esfuerzos, y fue remitido de nuevo al hospital.

CONDUCTA A SEGUIR ANTE LA SOSPECHA DE AFECTACIÓN RESPIRATORIA POR AMIODARONA

PACIENTE TRATADO CON AMIODARONA QUE:

Instaure disnea progresiva o agrave la preexistente, con patrón intersticial difuso y trastorno de la difusión del CO:

- 1) Se descartará neumopatía por otra patología u otra medicación.
- 2) Se retirará la amiodarona.
- 3) Además, la mayoría de autores administran corticoides a dosis de 20 a 40 mgrs./día de amiodarona a dosis decrecientes.

La exploración física, mostraba un paciente afebril, normotenso y con buena coloración cutáneo-mucosa. El estado general se mantenía conservado y estaba perfectamente consciente y orientado.

La auscultación cardíaca era totalmente compatible con la normalidad, los tonos eran rítmicos, sin soplos ni ruidos sobreañadidos. Los pulsos carotídeos eran normocinéticos; el resto de pulsos periféricos estaban presentes y eran simétricos; el latido de la punta se palpaba en el 6.º espacio intercostal y no había zonas disinérgicas; no había ingurgitación yugular ni edemas periféricos.

La auscultación respiratoria demostraba ruidos de despegamiento alveolar tipo «velcro».

El abdomen no presentaba visceromegalias ni puntos dolorosos; era blando y depresible y no evidenciaba circulación colateral.

No se palpaban adenopatías en las cadenas ganglionares periféricas y no se observaban lesiones cutáneas.

Exploraciones complementarias

Análítica general: dentro de la normalidad. VSG = 30 en la primera hora.

ECG: normal.

Rx de tórax: patrón de infiltración retículo nodulillar difuso con zonas de confluencia de predominio basal; en cortes tomográficos se aprecian zonas de destrucción de parénquima pulmonar.

Gasometría arter.: discreta hipoxia sin retención de carbónico.

Espirometría: severo trastorno restrictivo.

Capacidad de difusión de CO: 54 %.

Baciloscopias: no se observaban bacilos ácido-alcohol resistentes. Siendo los cultivos en medio de Löwenstein-Jehnsen negativos.

Citol. de esputo: negativas para malignidad.

Broncofibroscopia: sin alteraciones significativas.

Biops. transbronq.: discreto edema intersticial, con infiltrado inflamatorio crónico inespecífico y fibrosis intersticial. Citología: células cilíndricas ciliadas, macrófagos alveolares histiocitos epitelioides y células escamosas metaplásicas.

Con la sospecha diagnóstica de fibrosis pulmonar de amiodarona, se retira el tratamiento con amiodarona y debido a la severidad del cuadro, se inicia tratamiento con 6-metilprednisolona (0,5 mgrs/Kg/día), presentando el enfermo una mejoría clínica espectacular, normalizándose a los 10 días todos los parámetros clínicos, radiológicos y biológicos alterados.

Pese a ello, el paciente precisa desde en-

tonces (un año), ingresos repetidos por agudizaciones de su bronquitis crónica clínicamente sugestivos de sobreinfección respiratoria y cuya resolución obliga al tratamiento mantenido con esteroides, además de la terapia broncodilatadora y anti-biótica. La radiología actual ha evolucionado hacia un patrón enfisematoso con hiperclaridad pulmonar periférica, horizontalización costal, aplanamiento diafragmático y sin aumentos de densidades parenquimatosas o alveolares.

Conclusión

La neumonitis por amiodarona es una entidad poco frecuente pero muy severa, no relacionada con dosis necesariamente altas del fármaco, de presentación imprevisible y etiopatogenia no clara.

El diagnóstico se hace en base a los antecedentes de exposición al fármaco y los datos clínicos y radiológicos, con una alteración del funcionalismo pulmonar compatibles.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con las entidades citadas en la Tabla IV, entre las que cabe destacar infecciones, neoplasias, agentes físicos y tóxicos ocupacionales, así como causas circulatorias e inmunológicas.

El tratamiento, una vez retirado el fármaco, consiste en la administración de esteroides.

Como conducta preventiva, en todo paciente que deba iniciar tratamiento con amiodarona, aconsejamos realizar una radiografía de tórax y valorar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo en todo paciente con patología pulmonar previa y ajustar individualmente la dosis mínima eficaz.

La relativa frecuencia de efectos secundarios y la severidad de algunos de ellos no impide el seguir considerando a la amiodarona como uno de los antiarrítmicos más potentes y eficaces de los que se dispone en la actualidad.

Bibliografía

1. Mason JW. Amiodarone. N. Engl. J. Med. 1987; 316: 455-466.
2. Martin WJ II, et al. Amiodarone pulmonary toxicity: assessment by bronchoalveolar lavage. Chest 1985; 88: 630-631.
3. Rodo M, et al. Pneumonitis per amiodarona. Sant Pau 1987; 8: 31-34.
4. Kennedy JI, et al. Amiodarone pulmonary toxicity (clinical, radiologic and pathologic correlations). Arch. Intern. Med. 1987; 147: 50-55.
5. Ruiz Manzano J, et al. Toxicidad pulmonar por amiodarona. Med. Clin. (Barc.) 1986; 87: 240-242.
6. Antolín Arias J, et al. Alveolitis pulmonar fibrosante inducida por amiodarona. Rev. Clin. Esp. 1986; 178: 61-62.
7. Atienza A, et al. Neumonitis y amiodarona. Rev. Clin. Esp. 1985; 177: 251-252.
8. Mason JW. Prediction of amiodarone-induced pulmonary toxicity (Editorial). Am. J. Med. 1989; 86 (1): 2-3.
9. Manicardi W. Low-dose amiodarone-induced pneumonitis evidence of an immunologic pathogenetic mechanism. Am. J. Med. 1989; 86 (1): 134-135.
10. Gleadhill I, et al. Serial lung function testing in patients treated with amiodarone: A prospective study. Am. J. Med. 1989; (86) 1: 4-10.