

CASO CLÍNICO

Toxicidad pulmonar por amiodarona

Amiodarone pulmonary toxicity

Eduardo Bahena-López,* Eduardo Bucio-Reta,* Jessica-Paola Bahena-López**

* Departamento de Medicina Interna, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México.

** Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México.

RESUMEN

La toxicidad pulmonar por amiodarona (TPA) es un efecto secundario ampliamente conocido de este medicamento; el cual se correlaciona estrechamente con la dosis total acumulada más que con los niveles de fármaco en suero. Puede asemejarse a la infección pulmonar, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo pulmonar o enfermedad pulmonar restrictiva, por lo que el diagnóstico puede retrasarse si no existe una fuerte sospecha clínica. Se puede manifestar como: neumonitis intersticial crónica, neumonía organizada, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o una masa pulmonar solitaria. Es un diagnóstico de exclusión, donde la tomografía computarizada (TC) de tórax es una herramienta útil para el diagnóstico. La interrupción de la amiodarona es el tratamiento primario para la TPA, para los pacientes con toxicidad pulmonar sintomática, los esteroides sistémicos pueden ser valiosos.

Palabras clave. Efectos adversos. Antiarrítmicos. Neumonitis intersticial.

ABSTRACT

Amiodarone-caused pulmonary toxicity (APT) is a well-known adverse event of this medication, correlates more closely with the total cumulative dose than with serum drug levels. APT can resemble pulmonary infection, heart failure, pulmonary thromboembolism or restrictive pulmonary disease, therefore the diagnosis is difficult and delayed in cases without strong clinical suspicion. It can present as chronic interstitial pneumonitis, organizing pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS) and solitary pulmonary mass. It is diagnosed by exclusion, being the chest computerized tomography a useful diagnostic tool. Discontinuation of amiodarone is the primary therapy, additionally for patients with symptomatic pulmonary toxicity, systemic steroids may be useful.

Key words. Adverse effect. Antiarrhythmic. Interstitial pneumonitis.

INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso de un paciente femenino de 66 años de edad con diagnóstico de insuficiencia cardíaca izquierda por insuficiencia valvular con doble lesión aórtica, doble lesión mitral e insuficiencia tricuspídea. Se realizó reemplazo valvular aórtico y mitral. En el postoperatorio presentó fibrilación auricular, por lo que se inició tratamiento con amiodarona. Días después presentó datos de insuficiencia respiratoria.

CASO CLÍNICO

Mujer de 66 años de edad, con antecedente de fiebre reumática a los 14 años de edad, diagnóstico reciente de

fibrilación auricular valvular en tratamiento con amiodarona y acenocumarol, insuficiencia cardíaca izquierda NYHA II, AHA B por insuficiencia valvular con doble lesión aórtica, doble lesión mitral e insuficiencia tricuspídea en tratamiento con bumetanida, carvedilol, digoxina y espirolactona. Se realizó ecocardiograma transtorácico donde destacó: dilatación auricular izquierda de 53 x 58 x 57 mm, hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) 65%, estenosis aórtica grave 0.7 cm², insuficiencia mitral moderada 0.6 cm², insuficiencia tricuspídea moderada, presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) 38 mmHg.

Se decidió realizar reemplazo valvular aórtico y mitral, el cual se realizó sin complicaciones. Dos días después presentó fibrilación auricular con respuesta ventricular

Correspondencia:

Dr. Eduardo Bahena-López

Departamento de Medicina Interna, Fundación Clínica Médica Sur
Puente de Piedra, Núm. 150. Col. Toriello Guerra. CP 14050, Ciudad de México
Tel. (+5255) 5424-7200. Correo electrónico: ebureta@yahoo.com

Fecha de recibido: julio 16, 2015.

Fecha de aceptado: septiembre 01, 2015.

media de 135 lpm, por lo que se administró bolo de 150 mg de amiodarona más infusión de 600 mg para 24 h, metoprolol 50 mg IV cada 12 h sin lograr adecuado control. Seis días después presentó datos de dificultad respiratoria con SaO₂ al 60%, estertores subcrepitantes diseminados en todos los campos pulmonares, afebril, resto de la exploración física sin relevancia, se tomó gasometría arterial con: pH 7.51, pCO₂ 38.8 mmHg, pO₂ 67.6 mmHg, SaO₂ 93.9%, cortocircuitos 28.1%, HCO₃ 30.7 mmol/L, PaO₂/FiO₂ 66.8 mmHg y se realizó tomografía pulmonar que demostró infiltrado alveolar y reticular bilateral de predominio parahiliar (Figuras 1 y 2).

Se trasladó a la Unidad de Cuidados Coronarios (UCC) para su manejo. Estudios de laboratorio sin leucocitosis, procalcitonina 0.14 ng/mL, proteína C reactiva 161 mg/L, panel de virus respiratorios negativo. Se mantuvo bajo



Figura 1. Tomografía de tórax que muestra infiltrado retículo nodular bilateral con zonas de neumonitis bilateral, predominio lado derecho.

ventilación mecánica no invasiva (VMNI), esquema anti-biótico con caspofungina, meropenem, vancomicina y amikacina nebulizada por sospecha de neumonía intrahospitalaria y se suspendió la amiodarona. Se inició manejo con metilprednisolona 60 mg cada 24 h, con lo que presentó mejoría de parámetros respiratorios, afebril, con descenso de parámetros inflamatorios (PCR de 18.2). Catorce días posteriores a su ingreso fue egresada por adecuada evolución para continuar tratamiento ambulatorio con prednisona 30 mg vía oral.

DISCUSIÓN

Se presenta el caso de una mujer que desarrolló neumonitis secundaria a amiodarona. La amiodarona es un agente antiarrítmico utilizado frecuentemente en el tratamiento de diversas taquiarritmias. La TPA es un efecto secundario ampliamente conocido de este medicamento con una incidencia de la TPA es de aproximadamente 5-7%.¹ Se cree que la TPA es dosis-dependiente, ya que la frecuencia aumenta con dosis más altas, particularmente dosis diarias a largo plazo mayores de 500 mg.² Otros factores de riesgo son la duración del tratamiento superior a dos meses, mayor edad, enfermedad pulmonar preexistente, procedimientos quirúrgicos y angiografía pulmonar.³

La TPA se correlaciona estrechamente con la dosis total acumulada más que con los niveles en suero; acorde con esta observación ocurre meses hasta varios años después del inicio del medicamento.⁴ Sin embargo, existen casos anecdóticos de toxicidad pulmonar grave a las dos o tres semanas de tratamiento con bajas dosis acumuladas.⁵

LA TPA se puede manifestar como: neumonitis intersticial crónica, neumonía organizada, síndrome de

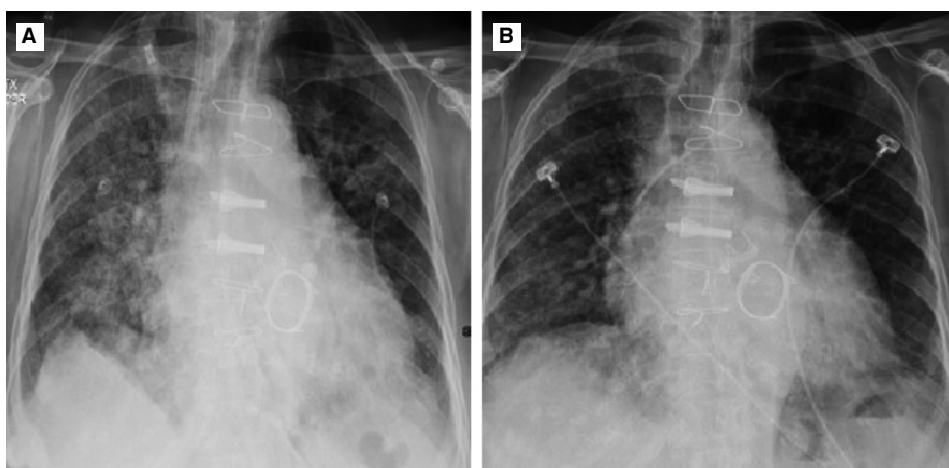


Figura 2. A. Radiografía de tórax en proyección postero-anterior que muestra infiltrado retículo nodular bilateral de predominio pulmón derecho, prótesis valvular mitral y aórtica en aparente buena posición. **B.** Control radiológico después de una semana de tratamiento con corticoesteroides que muestra mejoría del infiltrado reticulonodular.

dificultad respiratoria aguda (SDRA) o una masa pulmonar solitaria. Los mecanismos de TPA se desconocen por completo. Dos hipótesis principales incluyen citotoxicidad directa y reacción de hipersensibilidad.³

Diversas formas de infiltrado linfocitario han sido descritas en la neumonitis intersticial por amiodarona, incluyendo hiperplasia linfoide difusa, bronquiolitis folicular y neumonía intersticial linfocitaria. El SDRA es una forma rara, pero potencialmente fatal de toxicidad pulmonar por amiodarona y por lo general se caracteriza por daño alveolar difuso con membranas hialinas.⁶ La hemorragia alveolar difusa (HAD) es otra complicación rara de la amiodarona, puede ocurrir repentinamente en los primeros días o meses (promedio de seis meses) después del inicio del fármaco.⁷

Debido a que la manifestación clínica de la TPA se asemeja a la infección pulmonar, insuficiencia cardiaca, tromboembolismo pulmonar y enfermedad pulmonar restrictiva, el diagnóstico es difícil y, por lo tanto, se retrasa con frecuencia si no existe una fuerte sospecha clínica.

La TPA es un diagnóstico de exclusión.³ Puede apoyarse síntomas clínicos (tos o disnea), y por la presencia de opacidades locales o difusas en la tomografía computarizada (TC) de tórax y una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) con respecto a la basal.⁸ La TC de tórax es una herramienta de diagnóstico útil para el diagnóstico de TPA; los hallazgos relacionados con la exposición amiodarona están bien definidos e incluyen cambios pulmonares parenquimatosos, engrosamiento septal, fibrosis intersticial, opacidades intersticiales, alveolares y pleuroparenquimatosas. Estos hallazgos, a diferencia de otras lesiones pulmonares por medicamentos, a menudo se presentan con patrones asimétricos, ya sea de manera difusa o infiltrados irregulares.⁸

La puntuación tomográfica para TPA puede ser útil para la evaluación en usuarios de amiodarona a largo plazo; un alto puntaje podría estar relacionado con insuficiencia pulmonar y rápida progresión a insuficiencia respiratoria.⁸ Se define como el número de regiones involucradas en el pulmón, que se divide en 18 regiones (derecha e izquierda, superior, medio e inferior y central, intermedia y periférica).⁸ Otros hallazgos de la TC relacionados son imágenes difusas en vidrio despulido (generalmente bilaterales); panal de abejas y bronquiectasias por tracción.⁹

Algunos pocos casos de neumonía eosinofílica han sido reportados en asociación con el uso de amiodarona,⁶ diversas presentaciones consistentes con neumonía eosinofílica aguda o crónica se han descrito, siendo

la presentación aguda la más común, el diagnóstico se apoya en el lavado broncoalveolar (BAL) que muestra abundantes eosinófilos (a menudo más de 25%) y abundantes macrófagos espumosos; sin embargo, requiere la exclusión de otras causas de neumonía eosinofílica.⁶ La neumonía eosinofílica aguda se presenta típicamente con menos de un mes de fiebre, tos no productiva y disnea, mientras que la neumonía eosinofílica crónica se presenta como una enfermedad subaguda con más de un mes de tos, fiebre, disnea progresiva, pérdida de peso, sibilancias, y sudoración nocturna. La eosinofilia en sangre periférica puede estar presente en ambos casos.

La interrupción del fármaco es el tratamiento, para los pacientes con toxicidad pulmonar sintomática, los esteroides sistémicos pueden ser valiosos. Debido a la larga vida media de eliminación (aproximadamente 45 días), la TPA puede progresar inicialmente a pesar de la interrupción del tratamiento y puede reaparecer con el retiro de los esteroides.

Mientras que los glucocorticoides sistémicos no son parte de la atención de rutina en el SDRA y no se han evaluado formalmente en el SDRA causado por amiodarona, la mayoría de los pacientes con SDRA asociado a amiodarona son tratados empíricamente con glucocorticoides sistémicos (metilprednisolona 1 a 2 g/día por vía intravenosa, seguida por prednisona 1 mg/kg al día) después de que algún foco infeccioso ha sido excluido.¹⁰

REFERENCIAS

1. Vasić NR, Milenković BA, Pešut DP, Stević RS, Jovanović DM. Drug induced lung disease-amiodarone in focus. *Med Pregl* 2014; 67:334-7.
2. Jackevicius CA, Tom A, Essebag V, et al. Population-level incidence and risk factors for pulmonary toxicity associated with amiodarone. *Am J Cardiol* 2011;108:705-10.
3. Lee W, Ryu DR, Han S-S, Ryu S-W, Cho BR, Kwon H, Kim BR. Very Early Onset of Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity. *Korean Circ J* 2013; 43: 699-701.
4. Range FT, Hilker E, Breithardt G, Buerke B, Lebiez P. Amiodarone-induced pulmonary toxicity- a fatal case report and literature review. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013; 27: 247-54.
5. Pfeil MN, Vollenweider P, Fitting JW. Fatal pulmonary toxicity after a short course of amiodarone therapy. *Clinical Geriatrics* 2012; 20: 34-6.
6. Larsen BT, Vaszar LT, Colby TV, Tazelaar HD. Lymphoid hyperplasia and eosinophilic pneumonia as histologic manifestations of amiodarone-induced lung toxicity. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 509-16.
7. Borders CW, Bennett S, Mount C, Claassen SL. A rare case of acute diffuse alveolar hemorrhage following initiation of amiodarone: a case report. *Mil Med* 2012; 177: 118-20.

8. Kang S, Kim KJ, Kim Y, Park S-H. The diagnostic utility of chest computed tomography scoring for the assessment of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Korean J Intern Med* 2014; 29(6): 746-53.
9. Hudzik B, Polonski L. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *CMAJ* 2012; 184: e819.
10. Kumar S, Bangalore S, Kumari R, Grosu H, Jean R. Amiodarone induced acute respiratory distress syndrome masquerading as acute heart failure. *J Emerg Med* 2012; 43: e311-e314.