



Toxicidad pulmonar recurrente por amiodarona tras retirada del fármaco y tratamiento con corticoides

J.R. Donado Uña, A. López Encuentra y J.M. Echave-Sustaeta

Servicio de Neumología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Presentamos el caso de una recidiva de toxicidad pulmonar por amiodarona 4 meses después de la suspensión del fármaco y mientras seguía tratamiento con corticoides. Se sugieren como posibles causas la persistencia de niveles sanguíneos elevados de amiodarona y el rápido descenso de la dosis de corticoides.

Palabras clave: *Amiodarona. Toxicidad pulmonar.*

Arch Bronconeumol 1995; 31: 426-428

Introducción

La amiodarona es un agente antiarrítmico de probada eficacia en arritmias ventriculares y supraventriculares de difícil control, aunque con frecuencia su uso se ve limitado por la aparición de efectos secundarios en muy distintos órganos que obligan a su suspensión hasta en un 82% a los cuatro años¹. Sin embargo, el efecto secundario más limitante para su uso clínico es la toxicidad pulmonar, con una prevalencia estimada del 4-9%². Ésta se manifiesta más frecuentemente en forma de neumonitis con disnea, fiebre, malestar general, dolor torácico pleurítico, tos e infiltrados radiológicos difusos³. El diagnóstico generalmente se establece por exclusión, en un contexto clínico compatible. El cuadro suele responder al abandono del fármaco y en los casos más severos, al tratamiento con corticoides, con los que se alcanzan resoluciones completas incluso sin retirada del fármaco cuando ello supone peligro de arritmia mortal⁴.

Presentamos el caso de una recidiva de toxicidad pulmonar por amiodarona cuatro meses después del

Recurring amiodarone-induced pulmonary toxicity after withdrawal of the drug and treatment with corticoids

We present a case of recidivation in amiodarone-induced pulmonary toxicity 4 months after suspension of the drug, while treatment with corticoids was underway. Possible causes suggested are the persistence of high blood levels of amiodarone and the rapid decrease of corticoid dose.

Key words: *Amiodarone. Pulmonary toxicity.*

abandono del fármaco y mientras el paciente mantenía una pauta descendente de corticoides. Hasta donde hemos podido averiguar, este hecho ha sido comunicado con anterioridad en muy pocas ocasiones⁵⁻⁷.

Observación clínica

Varón de 64 años de edad, fumador importante, con antecedentes de hepatopatía crónica no filiada y hernia discal. En 1991 sufrió un infarto agudo de miocardio presentando en los meses posteriores episodios sincopales secundarios a rachas de taquicardia ventricular recurrente. En agosto de 1991 inició tratamiento con amiodarona a dosis de 200 mg/día, que fue aumentada en enero de 1992 a 400 mg/día. En septiembre de 1992 se produjo un nuevo aumento de dosis a 600 mg/día por mal control de la arritmia. En mayo de 1993 acudió a urgencias de otro hospital por un cuadro de tos, expectoración blanquecina, dolor en costado derecho, disnea y fiebre alta. En la exploración se objetivaron crepitantes bibasales. Las pruebas complementarias revelaron leucocitosis, insuficiencia respiratoria (PaO₂ 47 mmHg) y un patrón alveolar bibasal en la radiografía de tórax, que se interpretó como insuficiencia cardíaca decidiéndose el ingreso. Ante la falta de respuesta al tratamiento inicial con diuréticos, se consideró el diagnóstico de neumonitis por amiodarona que se suspendió (dosis total acumulada de 270 g). El paciente también presentaba dermatopatía y depósitos corneales multiformes, atribuibles a amiodarona. Se inició tratamiento con corticoides (metilprednisolona a dosis de 30

Correspondencia: Dr. J.R. Donado Uña.
Servicio de Neumología. Hospital 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km 5,400. 28041 Madrid.

Recibido: 27-1-95; aceptado para su publicación: 2-2-95.

mg/día) con mejoría clínica, gasométrica y radiológica, presentando exploración y radiografía de tórax normal 2 meses después. No se realizó estudio histológico ni determinación de niveles sanguíneos de amiodarona. En septiembre de 1993 (4 meses después de la suspensión de la amiodarona y en tratamiento con metilprednisolona a dosis de 4 mg/día) ingresó en nuestro centro para evaluación de su arritmia. En este ingreso presentó de forma aguda tos con expectoración oscura y dolor costal izquierdo con fiebre de 39 °C. En la exploración se hallaron crepitantes inspiratorios bibasales. La radiografía de tórax mostró un infiltrado intersticial bilateral en bases con aumento de densidad en segmentos posteriores con zonas de confluencia. En la analítica sanguínea destacaba leucocitosis sin eosinofilia y LDH de 297 U/l con el resto de parámetros dentro de la normalidad. Un tratamiento inicial con ceftriaxona intravenosa no obtuvo respuesta clínica. Las pruebas funcionales respiratorias iniciales fueron: FVC de 2.910 (87%), FEV₁ de 2.320 (89%) y TLCO del 44%. Por los antecedentes del paciente se sospechó recidiva de toxicidad pulmonar por amiodarona y se inició tratamiento con metilprednisolona intravenosa a dosis de 60 mg/día. Dos hemocultivos, las pruebas serológicas (*Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia psittaci*, y *Legionella pneumophila*), inmunológicas (factor reumatoide, ANA, ENA y anti-ADN), serología VIH y proteína C reactiva fueron normales. Al quinto día de tratamiento se objetivó mejoría clínica con desaparición de la fiebre. Se realizó una fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial que mostró parénquima pulmonar con ampliación del intersticio por infiltrado agudo y crónico y leve fibrosis con presencia en las luces alveolares de escasos macrófagos espumosos. El análisis ultraestructural reveló la presencia en neumocitos, macrófagos, células septales y endotelios, de grandes cuerpos osmófilos de estructura laminar rodeados de membrana, todo ello compatible con neumonitis por amiodarona. La concentración sanguínea de amiodarona era de 0,7 µg/ml (rango terapéutico normal: 1-2) y la de desetilamiodarona (principal metabolito de la amiodarona) de 1,6 µg/ml. Durante 15 días se mantuvo el tratamiento corticoideo a dosis de 60 mg/día para a continuación iniciar una lenta pauta descendente. Desde el punto de vista respiratorio el paciente permaneció asintomático desde el primer mes. La radiografía de tórax se normalizó a los 2 meses. La evolución de la función pulmonar puede verse reflejada en la tabla I. Tras un intento terapéutico fallido con sotalol, se le implantó en el mismo ingreso un desfibrilador-cardioversor automático sin que haya presentado problemas cardiológicos graves en los últimos 12 meses.

Discusión

El diagnóstico inicial fue establecido por exclusión basándose en un cuadro clínico y radiológico compatible, sin respuesta a diuréticos, en un paciente en tratamiento crónico con amiodarona con una dosis acumulada elevada, y en un contexto de toxicidad cutánea y oftalmológica acompañante, que respondió favorablemente a la suspensión del fármaco y al tratamiento con corticoides. El cuadro apareció con dosis de mantenimiento de 600 mg/día. Se ha sugerido una relación directa entre la dosis diaria de fármaco y el riesgo de desarrollar toxicidad pulmonar⁸ e incluso se ha apuntado que es excepcional con dosis de mantenimiento menores de 400 mg/día⁹. Sin embargo, la dosis de carga así como la dosis total acumulada no parecen correlacionarse con su aparición.

TABLA I
Evolución de la función pulmonar del paciente en relación con la dosis de corticoides

Fecha	FVC	TLCO*	Metilprednisolona (mg/día)
3-septiembre-93	2.910	44,4%	4
15-septiembre-93	3.220	55,4%	60
30-septiembre-93	3.180	55,2%	40
14-octubre-93	3.080	70,5%	40
23-noviembre-93	3.040	58,6%	30
9-diciembre-93	3.200	69,9%	30
12-enero-94	2.910	61,9%	20
13-abril-94	3.040	74%	20
7-junio-94	3.020	73,2%	20 (días alternos)

FVC: capacidad vital forzada. TLCO: capacidad de transferencia del monóxido de carbono (CO) en porcentaje sobre el teórico.

*Valores normales por encima del 70%.

El segundo proceso, con una presentación similar, una vez descartada clínicamente la presencia de insuficiencia cardíaca y ante la falta de respuesta a antibioterapia de amplio espectro, se interpretó como una nueva neumonitis por amiodarona. La aparición de síntomas respiratorios y de alteraciones radiológicas junto con la presencia de una TLCO disminuida y signos histológicos similares a los descritos en la literatura (macrófagos alveolares espumosos con inclusiones laminares osmófilas) han sido considerados como criterios suficientes para el diagnóstico de toxicidad pulmonar¹⁰. Esta interpretación, 4 meses después de la última dosis de amiodarona, confirma el primer diagnóstico a pesar de no disponer de información histológica ni funcional del ingreso previo.

Entre las posibles causas de esta recurrencia señalamos, en primer lugar, la presencia, incluso cuatro meses después de la suspensión del fármaco, de altas concentraciones de amiodarona en sangre. Esto se explica por la larga vida media de eliminación del fármaco (entre 13 y 60 días) y su acumulación en tejidos de alto contenido lipídico. Varios autores han señalado una posible relación entre la concentración sanguínea de amiodarona y sus metabolitos y el riesgo de desarrollar toxicidad pulmonar¹¹. Sin embargo, hasta ahora, ningún estudio ha demostrado de forma convincente esta correlación. No obstante, el hecho de encontrar todavía fármaco activo en sangre induce lógicamente a pensar en una relación directa con la recidiva de la toxicidad.

En segundo lugar, la baja dosis inicial de tratamiento corticoideo (30 mg/día), y su rápido descenso (4 mg/día al tercer mes) cuando la dosis inicial recomendada oscila entre 40-60 mg/día de prednisona, y el tiempo mínimo de descenso entre 4 y 6 meses¹² pueden haber sido los factores determinantes de la reaparición del cuadro.

Finalmente, este caso subraya la necesidad de un seguimiento estrecho de la radiología y la función pulmonar del paciente. En pacientes tratados con amiodarona sin datos de toxicidad, ninguno de estos factores son predictivos a priori de la aparición del cuadro pulmonar¹³; sin embargo, una vez diagnóstica-



da, su realización es imprescindible para comprobar la buena respuesta al tratamiento, para el ajuste del ritmo de descenso de la dosis de corticoides y para detectar posibles recurrencias precoces.

Agradecimientos

A la Dra. María Isabel Arranz Peña del Servicio de Bioquímica del Hospital Ramón y Cajal por la determinación de niveles de amiodarona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mason JW. Drug therapy: Amiodarone. *N Engl J Med* 1987; 316: 455-466.
2. Roca J, Heras M, Rodríguez-Roisin R, Magriñá J, Xaubet A, Sanz G. Pulmonary complications after long term amiodarone treatment. *Thorax* 1992; 47: 372-376.
3. Kennedy JI. Clinical aspects of amiodarone pulmonary toxicity. *Clinics in Chest Medicine* 1990; 11: 119-129.
4. Zaher C, Hamer A, Peter T, Mandel W. Low-dose steroid therapy for prophylaxis of amiodarone-induced pulmonary infiltrates. *N Engl J Med* 1983; 308: 779.
5. Joelson J, Kluger J, Cole S, Conway M. Possible recurrence of amiodarone pulmonary toxicity following corticosteroids therapy. *Chest* 1984; 85: 284-286.
6. Manresa F, Dorca J, Rodríguez-Sanchón B, Romero P. Recurrent form of Amiodarone-induced pneumonitis (carta). *Chest* 1984; 86: 944.
7. Parra O, Ruiz J, Ojanguren I, Navas JJ, Morera J. Amiodarone toxicity: recurrence of interstitial pneumonitis after withdrawal of the drug. *Eur Respir J* 1989; 2: 905-907.
8. Wilson RD, Clarkson CF, Lingmann ML. Amiodarone-induced pulmonary inflammation. Correlation with drug dose and lung levels of drug, metabolite, and phospholipid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1.110-1.114.
9. Kudenchuck PJ, Pierson DJ, Green HL, Graham EL, Sears GK, Trobaugh GB. Prospective evaluation of amiodarone pulmonary toxicity. *Chest* 1984; 86: 541-548.
10. Kennedy JI, Myers JL, Plumb VJ, Fulmer JD. Amiodarone pulmonary toxicity: Clinical, radiologic and pathologic correlations. *Arch Intern Med* 1987; 147: 50-55.
11. Rotmensch HH, Belhassen B, Swanson BN, Shoshani D, Spielman S, Greenspon AJ et al. Steady-state serum amiodarone concentrations: Relationships with antiarrhythmic efficacy and toxicity. *Ann Intern Med* 1984; 101: 462-469.
12. Martin WJ, Rosenow EC. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (part I). *Chest* 1988; 93: 1.067-1.075.
13. Gleadhill IC, Wise RA, Schonfeld SA, Scott PP, Guarnieri T, Levine JH et al. Serial lung function testing in patients treated with amiodarone: a prospective study. *Am J Med* 1989; 86: 4-10.