

Toxicidad pulmonar por amiodarona administrada a muy bajas dosis

ALBERTO CACCAVO*, ELENA B. ELVERDIN, HORACIO V. MATURI

Servicio de Cardiología y División Patología, Hospital Municipal de Coronel Suárez, y División Patología, Hospital Municipal de Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 7/88. Aceptado: 10/88

Dirección para separatas: Hospital Municipal de Coronel Suárez, Garibaldi 599, (7540) Coronel Suárez, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

Una paciente que había tenido una arritmia recibió 200 mg por día de amiodarona durante cuatro años y 100 mg diarios por once meses. La paciente desarrolló neumonitis. Inicialmente la radiografía de tórax mostró infiltrados intersticiales y posteriormente sombras difusas intersticiales e intraalveolares. Más adelante presentó disnea y tos. La amiodarona fue interrumpida pero la paciente continuó empeorando. Se realizó biopsia de pulmón a cielo abierto que reveló fibrosis septal intersticial con edemas y escasos infiltrados linfocitocitarios. También se observó material amorfo de tipo mucoso intraalveolar. El tratamiento con 80 mg/día de prednisona fue inefectivo y la paciente falleció después de catorce días de tratamiento. Se enfatiza sobre la posibilidad de neumonitis con baja dosis de amiodarona y la precocidad de los signos radiológicos.

La amiodarona es una droga de amplio uso en nuestro país desde hace varios años. Su estructura química es la de un derivado benzofurano iodado. Su efectividad como antiarrítmico y su prolongada vida media han favorecido su elección como antiarrítmico de primera línea.^{1, 2} Recientemente se han difundido varios reportes en el extranjero, y algunos originados en nuestro país, sobre el riesgo de grave toxicidad pulmonar,³⁻⁹ caracterizada por fibrosis intersticial e intraalveolar e inflamación.

La manifestación clínica más frecuente de esta patología es disnea de esfuerzo.¹⁰ También es frecuente la presencia de tos seca y pérdida de peso. Menos común es la presentación con fiebre y dolor pleural. La radiología de tórax muestra infiltrados difusos intersticia-

les e intraalveolares.^{10, 15} Los tests de la función pulmonar tienen un patrón restrictivo. La inflamación pulmonar puede ser detectada por centellografía con tallium.^{11, 12} Es posible que la tomografía computada ayude en el diagnóstico.¹³ Por último, el lavaje broncoalveolar es capaz de detectar la inflamación pulmonar.¹⁰

Los trabajos citados generalmente describen neumonitis ante altas dosis de amiodarona. En el presente trabajo ponemos de relieve la posibilidad de grave toxicidad pulmonar aun con dosis muy pequeñas, hecho que no ha sido comunicado anteriormente.

PRESENTACION DEL CASO

Se trata de una mujer de 77 años de edad que en el año 1984 sufrió un episodio de taquiarritmia supraventricular que revirtió espontáneamente. A partir de ese momento recibió 200 mg/día de amiodarona.

Se trataba de una persona no fumadora, sin antecedentes de enfermedad cardíaca o pulmonar, que no ingería fármacos, y que habitaba en medio urbano. La paciente permaneció asintomática y en el mes de abril de 1987 se le tomó una radiografía de tórax (Fig. 1) informada como normal. En una evaluación retrospectiva, actual, se puede comprobar el aumento de la trama intersticial, especialmente bibasal. El electrocardiograma de ese momento mostró un intervalo QT algo prolongado. Se le disminuyó la dosis de amiodarona (el 14/4/87) a 100 mg/día (medio comprimido). A partir del mes de febrero de 1988 consultó por disnea de esfuerzo y tos seca y recibió tratamiento con antibióticos y broncodilatadores, pese a lo cual empeoró progresivamente.

La paciente nos es referida a la consulta en el mes de marzo de 1988. En ese momento se encontraba afebril, disneica. Se auscultaban rales crepitantes en ambos

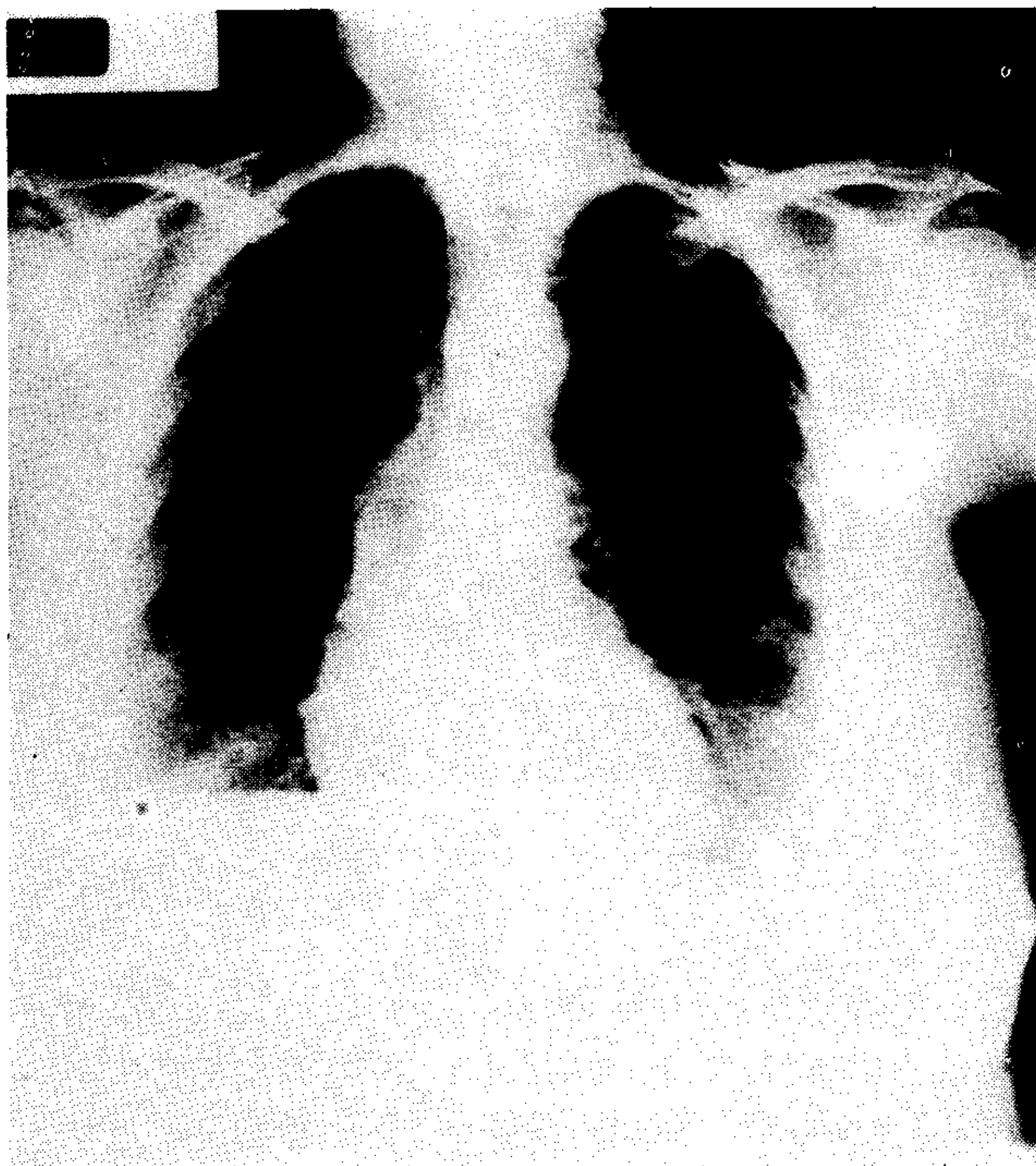


Fig. 1. Radiografía de tórax tomada en abril de 1987. Presenta aumento de la trama intersticial bibasal. Dicha imagen no fue jerarquizada en esa época.

campos pulmonares. Se le tomó una radiografía de tórax (Fig. 2) que mostró un infiltrado pulmonar bilateral preferentemente intersticial. Un ecocardiograma mostró buena función ventricular. Se realizó espirometría que detectó una insuficiencia ventilatoria restrictiva (capacidad vital 60% del valor teórico). Ante la sospecha de fibrosis pulmonar por amiodarona, el 11/3/88 se le suspendió dicho fármaco.

La paciente continuó con disnea creciente, tos seca y posteriormente debilidad muscular proximal.

El 20/4/88 fue derivada a nuestro hospital con severa insuficiencia respiratoria. Los gases al ingreso, respirando aire, fueron: PO_2 : 38; PCO_2 : 34. Se realizó fibrobroncoscopia con lavado bronquial, cultivo para gérmenes comunes y hongos y búsqueda de células neoplásicas. También se efectuó tomografía lineal de tórax (Fig. 3) y finalmente biopsia de pulmón a cielo abierto.

Se descartaron las patologías de origen infecciosos y neoplásico. La microscopía óptica del pulmón mostró fibrosis septal intersticial con edema y escasos infiltrados linfocitarios. Se observó, además, discreta hiperplasia de epitelio alveolar con abundantes macrófagos intraalveolares de citoplasma espumoso. En algunos sectores se observó bronquiolitis obliterante (septos fibrosos intraalveolares) y material amorfo de tipo mucoide intraalveolar. No se identificaron gérmenes específicos con técnica de PAS (Figs. 4, 5 y 6).

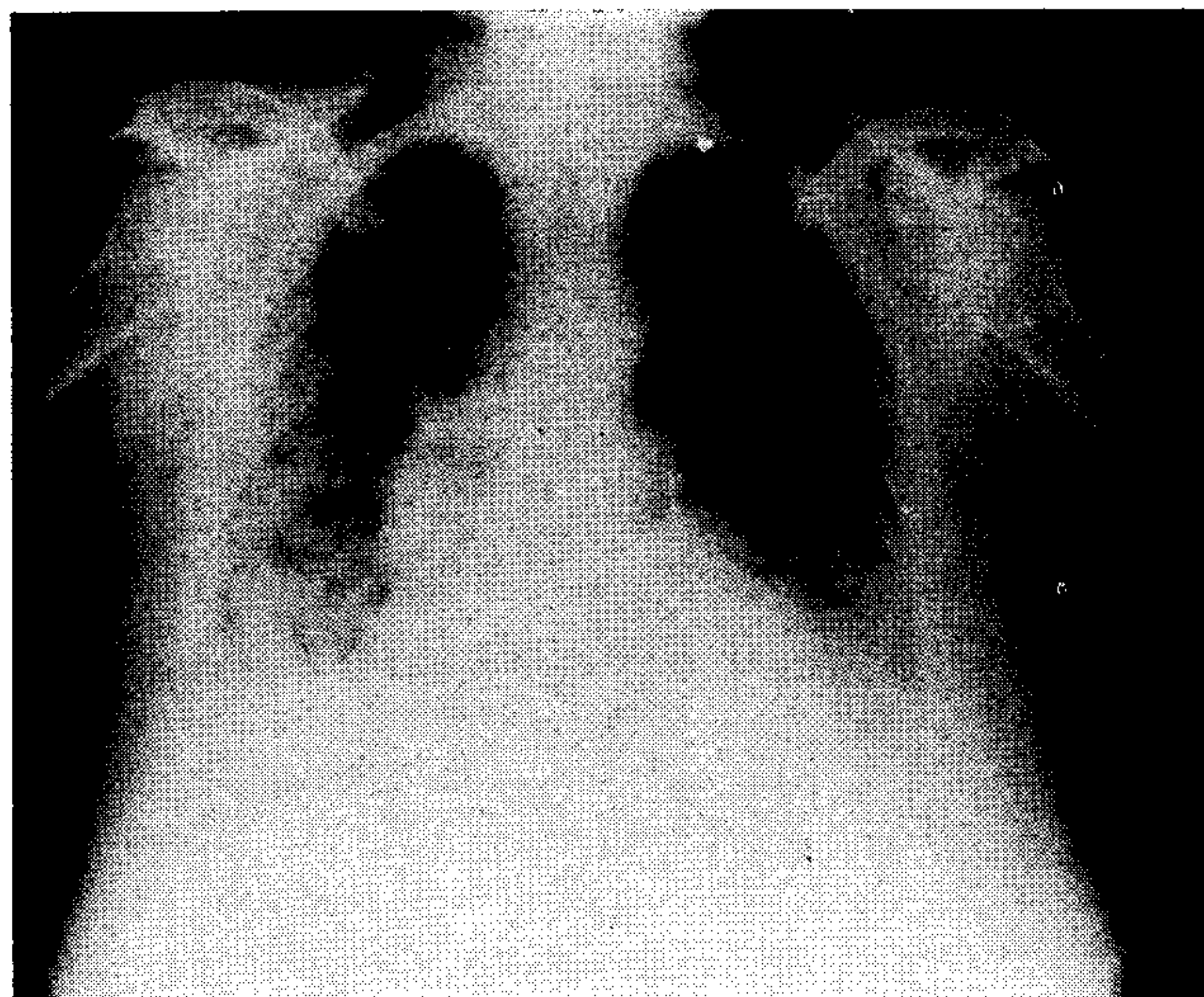


Fig. 2. Abril 1988. Notable aumento de la fibrosis pulmonar, infiltrado intersticial e intraalveolar.

En conclusión, la imagen histológica asociada al cuadro clínico permitió diagnosticar neumonitis intersticial por acción de amiodarona.

Se inició tratamiento con 80 mg/día de prednisona.

La evolución fue mala, sin mejoría clínica ni radiológica (Fig. 7) y la paciente falleció en insuficiencia respiratoria.

Recibió corticoides durante un total de 14 días.

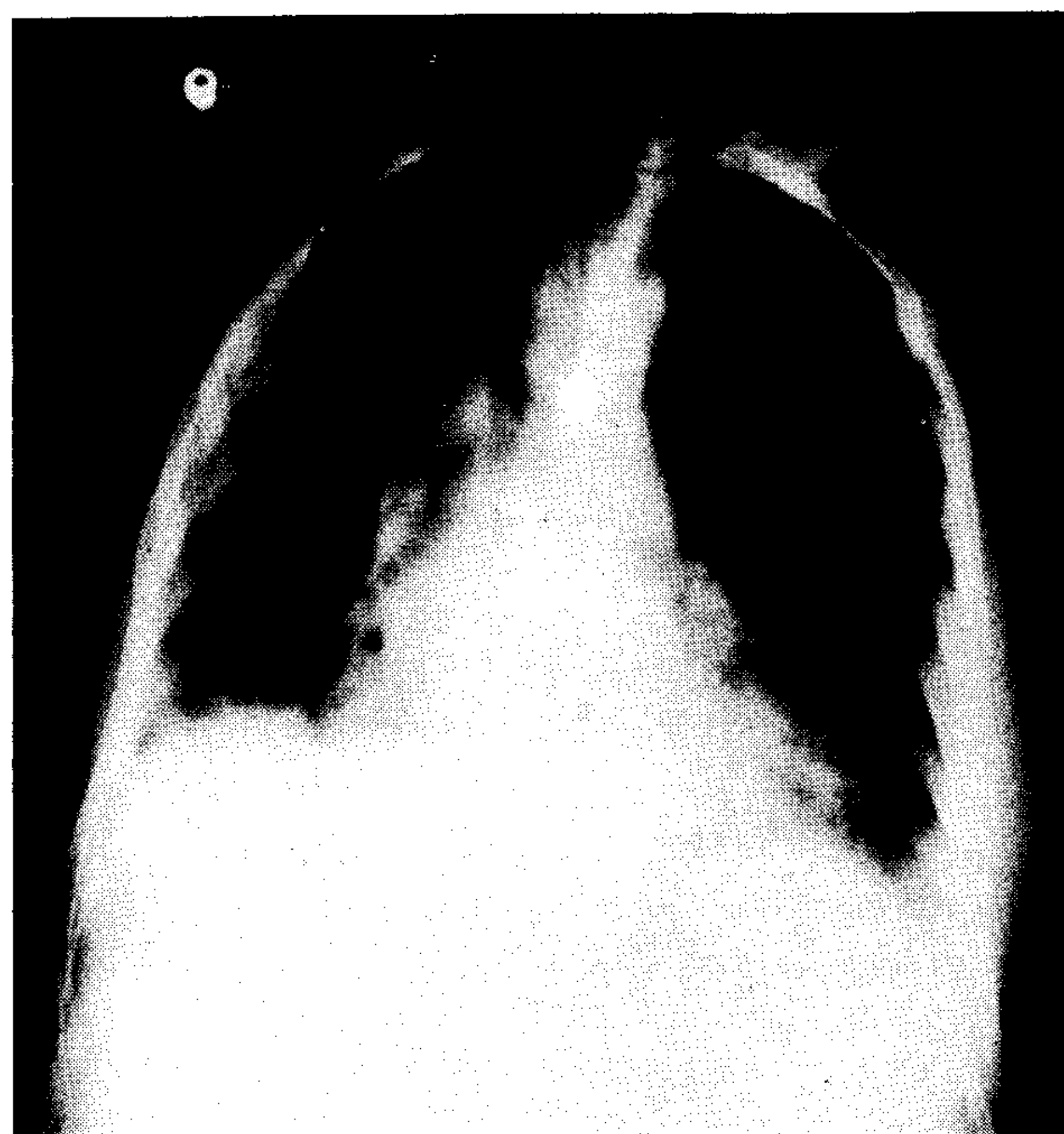


Fig. 3. Corte de la tomografía lineal de tórax. Se aprecia claramente la imagen de broncograma aéreo.

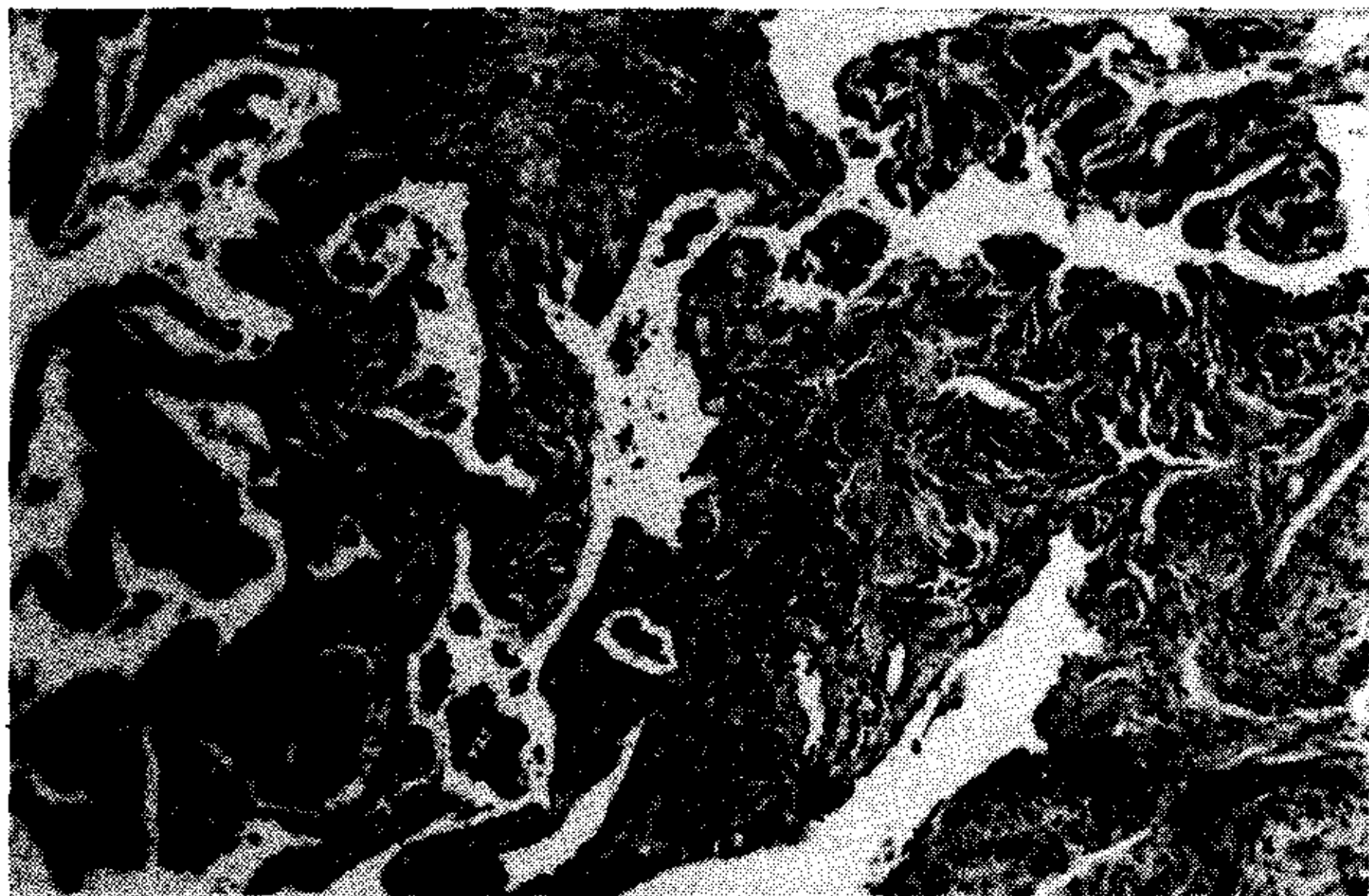


Fig. 4. Microfotografía del parénquima pulmonar. Técnica: hematoxilina-eosina y PAS. Muestra fibrosis intersticial con discreta hiperplasia alveolar (4x).

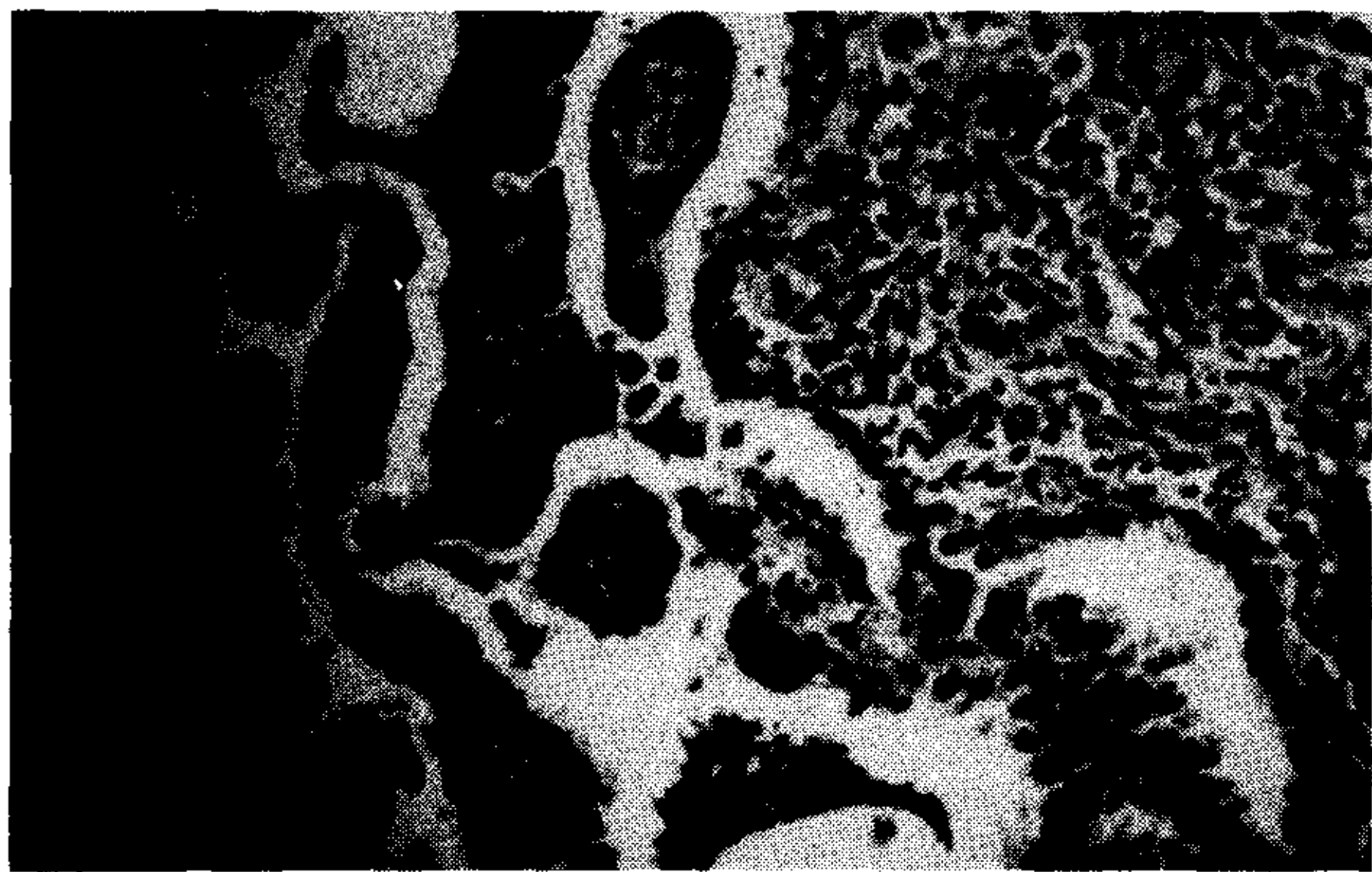


Fig. 5. Hiperplasia alveolar, fibrosis e infiltrados focales linfocitarios (10x).

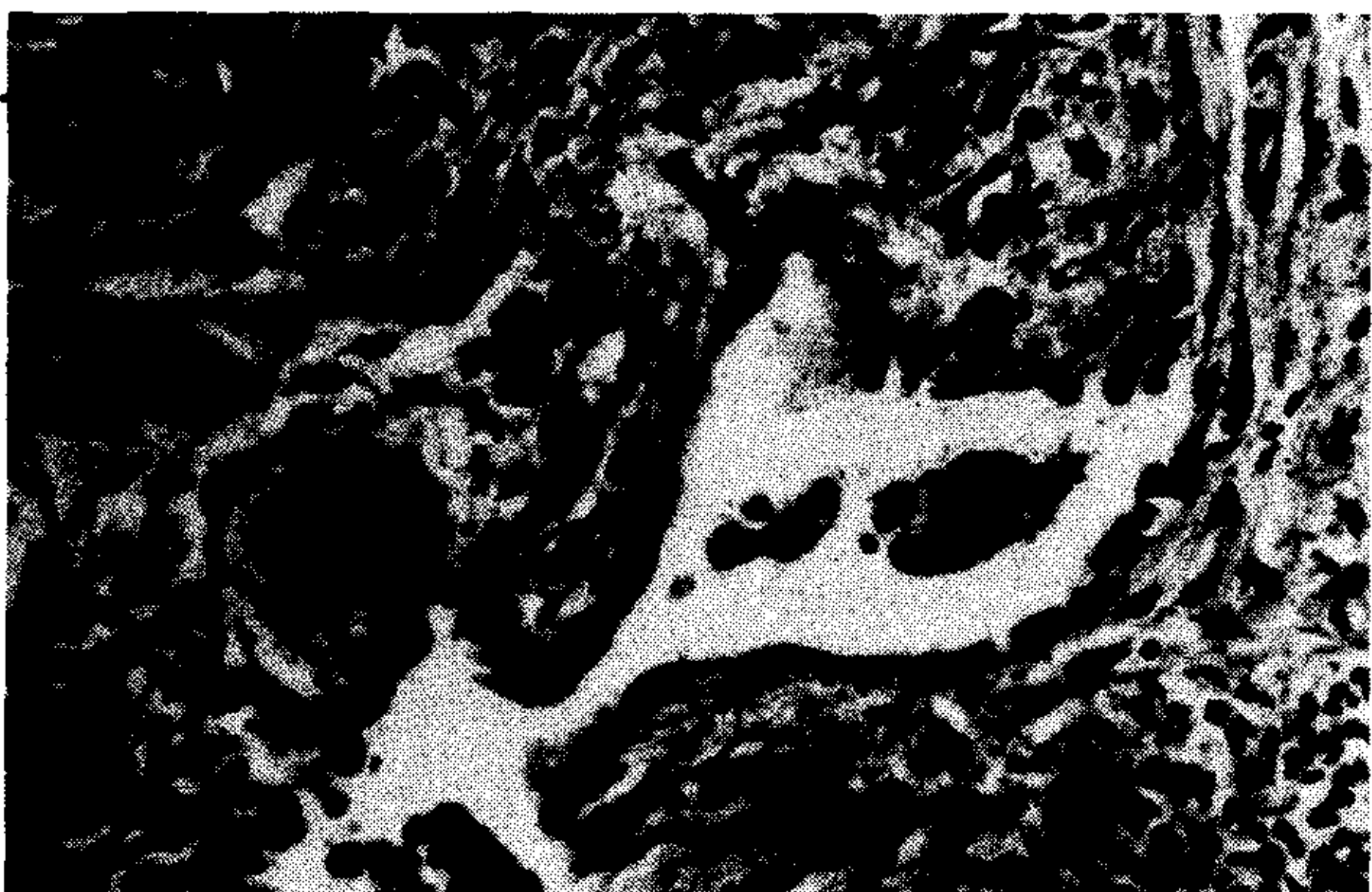


Fig. 6. Hiperplasia alveolar con células neumocíticas de citoplasmas vacuolados (25x).

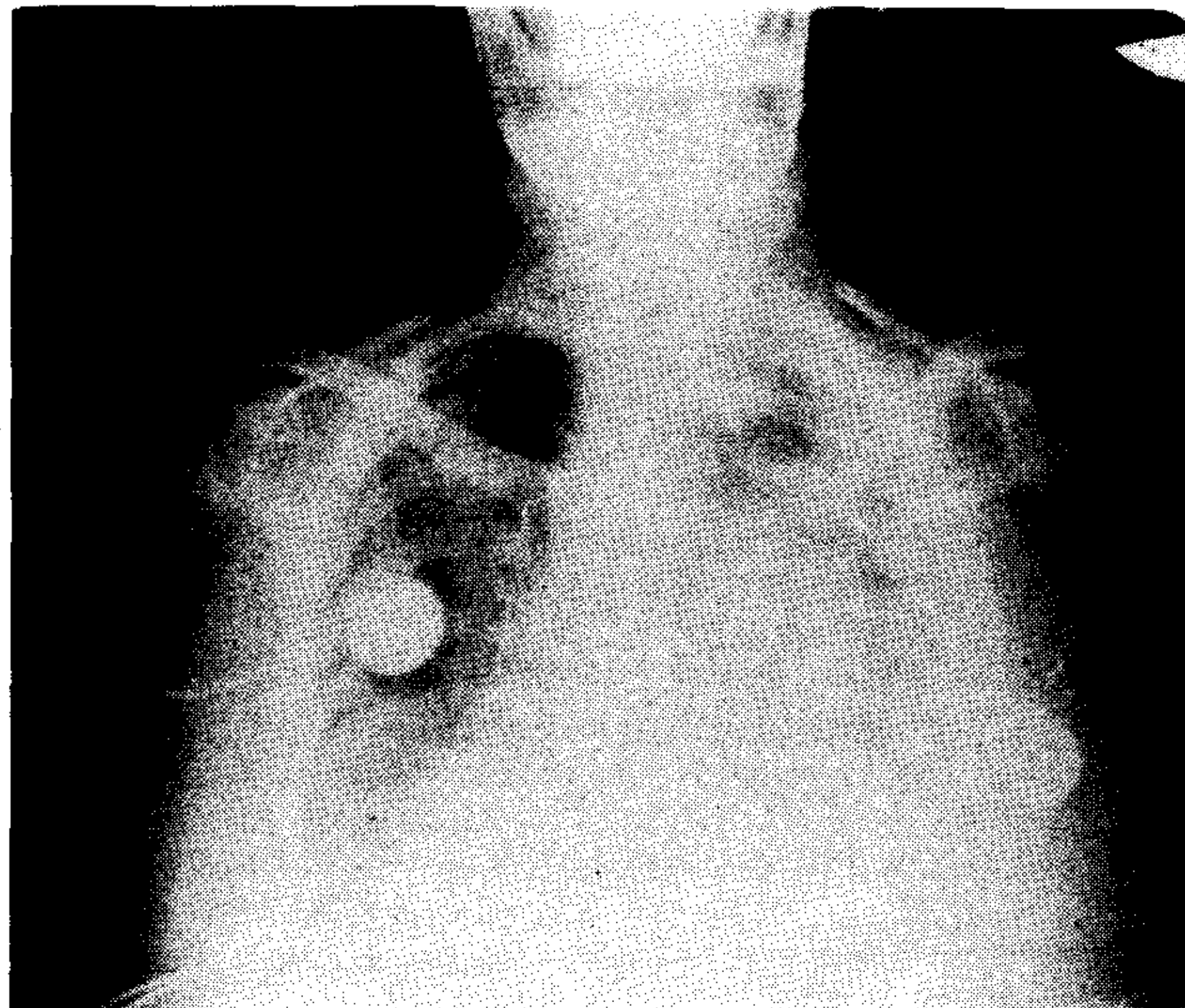


Fig. 7. Placa tomada en la cama en UCI poco antes del fallecimiento de la paciente. Pese a la poca calidad de la placa se aprecia que el infiltrado no ha retrocedido con los corticoides.

DISCUSION

Recientemente se descubrió la toxicidad pulmonar por amiodarona.³ Dos amplias revisiones sobre la droga, publicadas en 1982¹⁵ y en 1983,¹⁶ muestran que, hasta ese momento, sólo se habían descrito en la literatura mundial cinco y seis casos, respectivamente, de tal complicación.

En 1984 el número de casos publicados de neumonitis por amiodarona llegó a 35.⁴ Un reporte actual, sin embargo, informa que la frecuencia de la neumonitis por amiodarona oscila entre 1% y 13%.¹⁷

La toxicidad pulmonar es mucho más frecuente en los pacientes con anomalías radiológicas previas al tratamiento y/o alteraciones en la capacidad de difusión pulmonar.^{6, 18, 19}

La reinstauración de la droga, en pacientes recuperados de la toxicidad pulmonar, provocó una nueva caída de la capacidad de difusión.⁵

Los hallazgos anatómicos incluyen fibrosis intersticial, alveolar e inflamación.^{17, 21} Hay hiperplasia de los neumocitos II y acúmulos de macrófagos espumosos "foamy" en los alvéolos. En la microscopía electrónica hay inclusiones multilamelares en los lisosomas.²²

La patogenia de la toxicidad pulmonar no es claramente conocida. Se ha demostrado, *in vitro*, que la amiodarona inhibe las fosfolipasas.²³ Actualmente se discute la hipótesis de que la amiodarona provoque acumulación de fosfolípidos dentro de las lisosomas de los pulmones y otros tejidos, provocando una fosfoli-

pidosis.¹⁷

En un caso estudiado en nuestro país se detectó la presencia del componente C3 del complemento en los septos alveolares.⁷

Se ha publicado un caso con evidencias de un mecanismo de hipersensibilidad a la amiodarona.²⁴ En otro caso reportado de toxicidad pulmonar y poliartritis por la droga se detectó la presencia de complejos inmunes circulantes y se trató con corticoides inmunosupresores y plasmaféresis.²⁵ Un caso reciente describe un mecanismo inmune que provoca un síndrome lúpico.²⁶

Pese a los casos arriba citados, en la mayoría de las publicaciones no se ha podido demostrar evidencias de fenómenos inmunológicos.^{4, 21} La toxicidad pulmonar podría ser dosis-dependiente. Para algunos se relacionaría con la dosis acumulativa recibida, considerando la larga vida media de la droga.²¹ Otros autores creen que la toxicidad pulmonar guarda relación con la dosis de mantenimiento.²⁷

Se recomienda un control radiológico periódico, para algunos cada tres a cuatro meses,¹⁰ ya que la radiología podría detectar la fibrosis pulmonar antes de la aparición de los síntomas.¹⁷ La eficacia del control periódico con radiografías y estudios de la función pulmonar debiera ser determinada por un estudio prospectivo.¹⁷

En resumen presentamos el caso de una paciente sin antecedentes de enfermedad pulmonar que desarrolla fibrosis pulmonar por amiodarona. Los cambios radiológicos iniciales fueron sutiles (ligero aumento de la trama intersticial bibasal) y no fueron correctamente interpretados. Diez meses después comienza con disnea de esfuerzo.

La dosis que recibió en ese período (100 mg/día) es la más baja que hemos encontrado reportada, capaz de provocar toxicidad pulmonar por amiodarona.

La biopsia de pulmón a cielo abierto, método de elección en el paciente con rápido deterioro de su función respiratoria,¹⁰ permitió confirmar el diagnóstico.

La droga se suspendió ante la sospecha clínico-radiológica.

Se le dio tratamiento con corticoides, en las dosis sugeridas,²¹ sin respuesta.

La progresión de la enfermedad pese a la supresión de la droga ha sido reportada.²⁸

La alta mortalidad de la toxicidad pulmonar por amiodarona⁸ nos obliga a valorar detenidamente la relación costo-beneficio de cada indi-

cación. Enfatizamos la precocidad de los cambios radiológicos mucho antes que los síntomas y la posibilidad de daño pulmonar aun con una muy baja dosis, aunque administrada por varios años.

SUMMARY

One patient who had had an arrhythmia, received amiodarone 200 mg/day during 4 years and 100 mg/day 11 months. She developed pneumonitis. Initially the chest X-ray showed interstitial infiltrates and then diffuse interstitial and intra-alveolar shadows. Cough and dyspnea appeared latter. Amiodarone was discontinued but the patient continued worsening. Open lung biopsy was obtained and revealed fibrosis of the alveolar septae and lymphocytic infiltration. Characteristic "foamy" inclusions in alveolar macrophages were seen. The treatment with 80 mg/day of prednisone was ineffective and the patient died after 14 days of this treatment. We remark the possibility of pneumonitis with small doses of amiodarone and the precocity of the radiological signs.

BIBLIOGRAFIA

- Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS, Nau GJ, Przybylki J, Levi R, Lazzari J, Elizari MV: Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol* 38: 934, 1976.
- Rosenbaum MB, Chiale PA, Haedo A, Lazzari J, Elizari MV: Ten years of experience with amiodarone. *Am Heart J* 106: 957, 1983.
- Rotmensch HH, Liron M, Tupilski M, Laniado S: Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy (letter). *Am Heart J* 100: 412, 1980.
- Darmanata JJ, Van Zandwisk N, Duren DR, Van Rogen EA, Mooi WS, Plomp TA, Jansen HM, Durrer D: Amiodarone pneumonitis: Three further cases with a review of published reports *thorax* 39: 57-64, 1984.
- Veltri EP, Reid PR: Amiodarone pulmonary toxicity: early changes in pulmonary function tests during amiodarone rechallenge. *J Am Coll Cardiol* 6: 802-805, 1985.
- Kudenchuk PJ, Pierson DJ, Greene HL, Graham EL, Sears GK, Trobaugh GB: Prospective evaluation of amiodarone pulmonary toxicity. *Chest* 86: 541-548, 1984.
- Suárez LD, Poderoso JJ, Elsner B, Bunster AM, Esteva H, Bellotti M: Subacute pneumopathy during amiodarone therapy. *Chest* 83: 566-658, 1983.
- Lungo B, Moreyra E, Alday L, Armando L, Díaz Moyano O, Bruno E: Neumonitis por amiodarona. *Rev Arg Cardiol* 54 (4): 182-186, 1986.
- Kusminsky G, Agrest A: Efectos adversos de la amiodarona. *Alerta* 13.
- Martin WJ II, Osborn MJ: Amiodarone pulmonary toxicity: Clinical manifestations and possible mechanisms. *Clin Prog Electrophysiol Pacing* 4: 371-381, 1986.
- Hegger JJ, Prystowsky EN, Miles WM et al: Clinical use and pharmacology of amiodarone. *Med Clin North Am* 68: 1339, 1984.
- Doke MD, Hattner R, Wardnock ML et al: Gallium-67 lung uptake associated with amiodarone pulmonary toxicity. *Am Heart J* 109: 1114, 1985.

13. Strandertskjold-Nordenstam CG, Wandtke JC, Hood WB et al: Amiodarone pulmonary toxicity. Chest radiography and CT in asymptomatic patient. *Chest* 88: 143, 1985.
14. Geffer WB, Epstein DM, Pietra GG et al: Lung disease caused by amiodarone, a new antiarrhythmic agent. *Radiology* 147: 339, 1983.
15. Bexton RS, Camm AJ: Amiodarona. Una droga con acción antiarrítmica de clase III. *Pharmacol Therap* 17: 311, 1982. Reproducido en español en "Actualizaciones Terapéuticas en Medicina Cardiovascular".
16. Harris L, Mikena WJ, Rowland E et al: Side effects of long term amiodarone therapy. *Circulation* 67: 45-51, 1983.
17. Mason SW: Amiodarone. *N Engl J Med* 316: 455-466, 1987.
18. Magro SA, Hirschhorn SG, Lawrence C, Krafchek J, Wyndham CR: High incidence of amiodarone pulmonary toxicity: role of diffusion capacity. *Circulation* 72 (Suppl III): 272 (abstract).
19. Anastasiou-Nana MI, Anderson JL, Crapo RO et al: High incidence of subclinical and clinical pulmonary diffusing abnormalities during long-term amiodarone treatment. *Circulation* 72 (Suppl III): 272 (abstract).
20. Olson LK, Forrest JV, Friedman PJ, Kiser PE, Henschke CI: Pneumonitis after amiodarone therapy. *Radiology* 150: 327, 1984.
21. Marchlinski FE, Gansler TS, Waxman HL et al: Amiodarone pulmonary toxicity. *Ann Intern Med* 97: 839-845, 1982.
22. Adams PC, Holt DW, Stoery GCA, Morley AR, Callaghan J, Campbell RWF: Amiodarone and its desethyl metabolite: tissue distribution and morphologic changes during long-term therapy. *Circulation* 72: 1064-1075, 1985.
23. Downar E, Shaikh N, Butany J: Amiodarone: a potent phospholipase inhibitor. *J Am Coll Cardiol* 3: 604, 1984 (abstract).
24. Akoum GM, Gauthier-Rahman S, Milleron BJ, Perrot JY, Mayaud CM: Amiodarone induced hypersensitivity pneumonitis: evidence of an immunological cell-mediated mechanism. *Chest* 85: 133-135, 1984.
25. Russell DC, Paton L, Douglas AC: Amiodarone associated alveolitis and polyarthropathy treatment by plasma exchange. *Br Heart J* 50: 491, 1983.
26. Promisloff RA, Leuchner G, Cichelli A: Amiodarone (letter). *N Engl J Med* 317: 453, 1987.
27. Heger JJ, Prystowsky EN, Zipes DP: Relationships between amiodarone dosage drug concentrations and adverse side effects. *Am Heart J* 106: 931-935, 1983.
28. Rakita L, Sobol SM, Mostow N et al: Amiodarone pulmonary toxicity. *Am Heart J* 106: 906, 1983.



NOTA ACLARATORIA

Con relación a la NOTA EDITORIAL del Nº 5, Volumen 56, Setiembre-Octubre 1988, pág. 257, el Comité Editor aclara que se ha incurrido en una omisión involuntaria al señalar los artículos mencionados.

El texto completo de los mismos, que debía incluir a todos sus autores, es el siguiente:

- 1) N. Pérez Baliño, V. Sporn, L. L. Holman, A. Sosa Liprandi, O. Masoli, A. Mitta, L. Camin, S. Castiglia, K. McKusick: "Test simultáneo de función ventricular y perfusión miocárdica durante el ejercicio mediante un nuevo agente marcado con Tc99m".

Revista Argentina de Cardiología 55: 126-133, 1987.

Medicina (Bs Aires) 47: 126-132, 1987.

- 2) A. Rodríguez, O. Santaera, M. Lugones, L. M. de la Fuente, N. Pérez Baliño: "Correlaciones clínico-angiográficas en el infarto agudo transmural tratado con trombolíticos".

Revista Argentina de Cardiología 56: 68-76, 1988.

Medicina (Bs Aires) 48: 132-240, 1988.

Hemodinamia, Praxis Médica y Sanatorio Güemes Hospital Privado, Buenos Aires.

NOTA DEL COMITE EDITOR

El día 1º de diciembre de 1988 el Comité Editor de la Revista Argentina de Cardiología mantuvo una reunión con los autores de los trabajos 1 y 2 de la precedente nota aclaratoria.

En la misma, los citados autores presentaron la siguiente comunicación:

"La publicación de los artículos mencionados en el Volumen 55: 126-133 de 1987 y Volumen 56: 68-76 de 1988 de la Revista de la SAC se debió a una inadecuada interpretación de los reglamentos de la Revista y no existió intención, por parte de los autores, de obtener mediante esta publicación un rédito curricular extra, como se desprende del hecho de que ambas publicaciones son idénticas a las publicadas en la revista Medicina".

Esta comunicación fue aceptada para su publicación por este Comité Editor.