

## Neumonitis por amiodarona

**BARTOLOME LUNGO, EDUARDO MOREYRA, LUIS ALDAY, LUIS ARMANDO,  
OSCAR DIAZ MOYANO, EVA BRUNO**

Universidad Nacional de Córdoba

Trabajo recibido para su publicación: 1/85. Aceptado: 2/86

Dirección para separatas: Dr. Eduardo Moreyra, Chacabuco 1016, 5000 Córdoba, Argentina

*Cuatro pacientes (dos con cardiopatía isquémica, uno con cardiomiopatía dilatada y uno con cardiopatía chagásica) fueron tratados con amiodarona en dosis de 200 a 600 mg/día durante 2,2 a 5 años para controlar arritmias ventriculares graves. Durante el curso de la enfermedad apareció neumonitis caracterizada por disnea y tos, estertores crepitantes bilaterales y un patrón radiológico intersticial asociado a exudados algodonosos difusamente distribuidos. Hubo hipoxia e hipocapnia en todos. El cuadro clínico-radiológico no mejoró con rígidas medidas anticongestivas. Los cuatro pacientes fallecieron, dos por insuficiencia cardiorrespiratoria, uno por insuficiencia respiratoria y el restante por una arritmia terminal, a pesar de que la amiodarona se suspendió en todos ellos y que en tres casos se administraron corticoides. El análisis anatomopatológico del tejido pulmonar reveló fibrosis e infiltración celular de los espacios interalveolares con proliferación de macrófagos "foamy" y neumocitos tipo II en los alvéolos. Por su eficacia en el tratamiento de arritmias supraventriculares y ventriculares, la amiodarona es frecuentemente empleada como droga de primera elección en nuestro medio. Además de su adecuada dosificación, de acuerdo al tipo de arritmia y a las necesidades de cada paciente en particular, se deben extremar las medidas para detectar precozmente la ocurrencia de esta complicación con la finalidad de suspender la droga y administrar corticoides en dosis suficientes.*

La amiodarona es un derivado benzofuránico que se empleó inicialmente como agente antianginoso y después como droga antiarrítmica de gran efectividad.<sup>1-3</sup> Como consecuencia de la generalización de su uso fueron conociéndose numerosos efectos colaterales, pero recién en 1980 se imputó por primera vez a la amiodarona la capacidad de producir neumonitis.<sup>4, 5</sup>

El propósito de esta comunicación es describir

nuestra experiencia con cuatro pacientes que sufrieron neumonitis atribuible a efectos de la amiodarona.

### MATERIAL Y METODO - RESULTADOS

Los cuatro pacientes, tres hombres y una mujer, con edades oscilantes entre 51 y 72 años, padecieron cardiopatía isquémica dos de ellos y cardiopatía chagásica y cardiomiopatía dilatada los dos restantes. Las arritmias presentes en los pacientes aparecen resumidas en la Tabla 1. La duración del tratamiento con amiodarona osciló entre 2,2 y 5 años y las dosis variaron entre 200 y 600 mg.

Tres pacientes experimentaron insuficiencia cardíaca antes de tener síntomas atribuibles a neumonitis por amiodarona. Estos síntomas fueron: disnea en todos los casos, tos seca en dos pacientes, hemoptisis en un caso y fiebre y astenia en otro. Hubo cianosis central en dos pacientes y en todos se auscultaron estertores crepitantes en ambos campos pulmonares. Otros efectos indeseables de la amiodarona fueron debilidad muscular proximal de los miembros inferiores en dos pacientes y colorido azul-grisáceo de la piel en otro.

Los pacientes desarrollaron insuficiencia respiratoria hipoxémica con hipocapnia. Los valores de PO<sub>2</sub> en sangre arterial variaron entre 66 y 88 mmHg y los de PCO<sub>2</sub> entre 29 y 34 mmHg. La radiografía de tórax mostró exudados alveolares bilaterales y un patrón intersticial retículo-nodular en todos los pacientes.

El único paciente que no tuvo insuficiencia cardíaca y que padecía cardiopatía isquémica fue sometido a cateterismo cardíaco combinado y cinecoronariografía selectiva. Las presiones registradas fueron normales. La captación de Galio 67 por ambos pulmones sugirió la naturaleza inflamatoria de los infiltrados.

El estudio histopatológico por biopsia en dos casos y necropsia en uno, mostró engrosamiento del espacio intersticial alveolar con infiltrado lin-

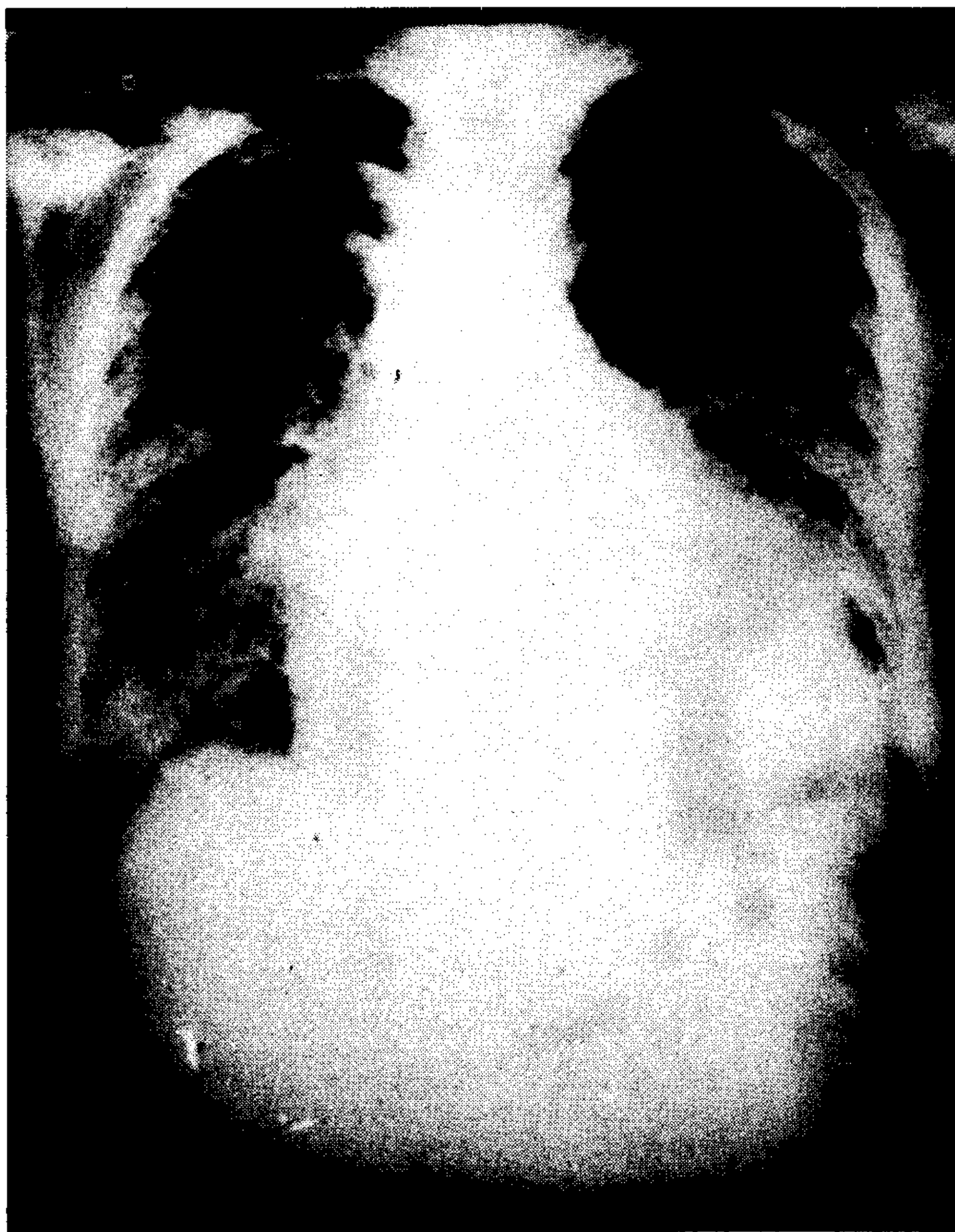


Fig. 1. Cardiomegalia. Infiltrado de tipo reticulonodular de ambos campos medios. El lóbulo inferior derecho exudado alveolar con broncograma aéreo.



Fig. 2. Parénquima pulmonar. Septum interalveolares engrosados. En las luces alveolares se reconocen histiocitos espumosos ("foamy") (aumento 400 x).

focitario y proliferación del tejido conectivo, además de la presencia de exudados alveolares y la proliferación de neumocitos tipo II y macrófagos "foamy".

Ante la sospecha diagnóstica de neumonitis se suspendió la amiodarona y se administró metilprednisolona en tres pacientes, en dosis de 40 mg/día en dos y 1 mg/día en el otro. Los tres fallecieron dentro de los siete días de realizado el diagnóstico, dos por insuficiencia cardiorrespiratoria y otro por insuficiencia respiratoria. El cuarto paciente no fue tratado con corticoides por haberse sospechado tuberculosis pulmonar. Este paciente falleció a los treinta días por fibrilación ventricular. La amiodarona había sido suspendida por bradicardia sinusal extrema en el momento de la internación.

## DISCUSION

Nuestros pacientes fueron tratados con amiodarona por arritmias ventriculares severas en todos y en un caso también para prevenir episodios repetitivos de fibrilación auricular. Las dosis administradas oscilaron entre 400 y 600 mg/día, aunque uno de

ellos, durante un tiempo, sólo tomó 200 mg/día. La duración del tratamiento se extendió entre 2,2 y 5 años.

En todos los pacientes se emplearon también digitálicos, diuréticos y vasodilatadores, pero ninguno recibió otras drogas antiarrítmicas. En otros casos publicados de toxicidad pulmonar por amiodarona las dosis de mantenimiento han oscilado entre 400 y 800 mg/día.<sup>5-7</sup> En algunos de ellos las dosis iniciales de saturación fueron de 1.400 mg/día hasta controlar la arritmia o por un lapso de 10 a 14 días.<sup>6,7</sup> El tiempo transcurrido desde el comienzo del tratamiento a la aparición de la neumonitis osciló, según la literatura, entre 3 semanas y 9 años.<sup>8,9</sup> La incidencia de esta complicación ha variado entre 0% y 18%.<sup>7,10-13</sup> Con frecuencia pacientes con neumonitis por amiodarona también experimentaron otros efectos colaterales con la droga.<sup>6,9,14</sup> Dos de nuestros enfermos padecieron debilidad muscular proximal de miembros inferiores, uno de ellos con hipoestesia, como manifestación de neuropatía periférica. Uno de ellos presentó un colorido facial azul-grisáceo marcado, fácilmente distinguible de cianosis.

Las manifestaciones de la enfermedad pulmonar en nuestros pacientes fueron: disnea, tos, hemoptisis en un caso y estertores crepitantes bilaterales. Sólo un enfermo tuvo un curso febril con leucocitosis, neutrofilia y eritrosedimentación elevada. En ningún caso la pérdida de peso fue notable ni ocurrió elevación de enzimas hepáticas. El análisis de gases en sangre reveló hipoxia e hipocapnia. El diagnóstico de neumonitis por amiodarona se basó en la apariencia radiológica pulmonar, caracteriza-

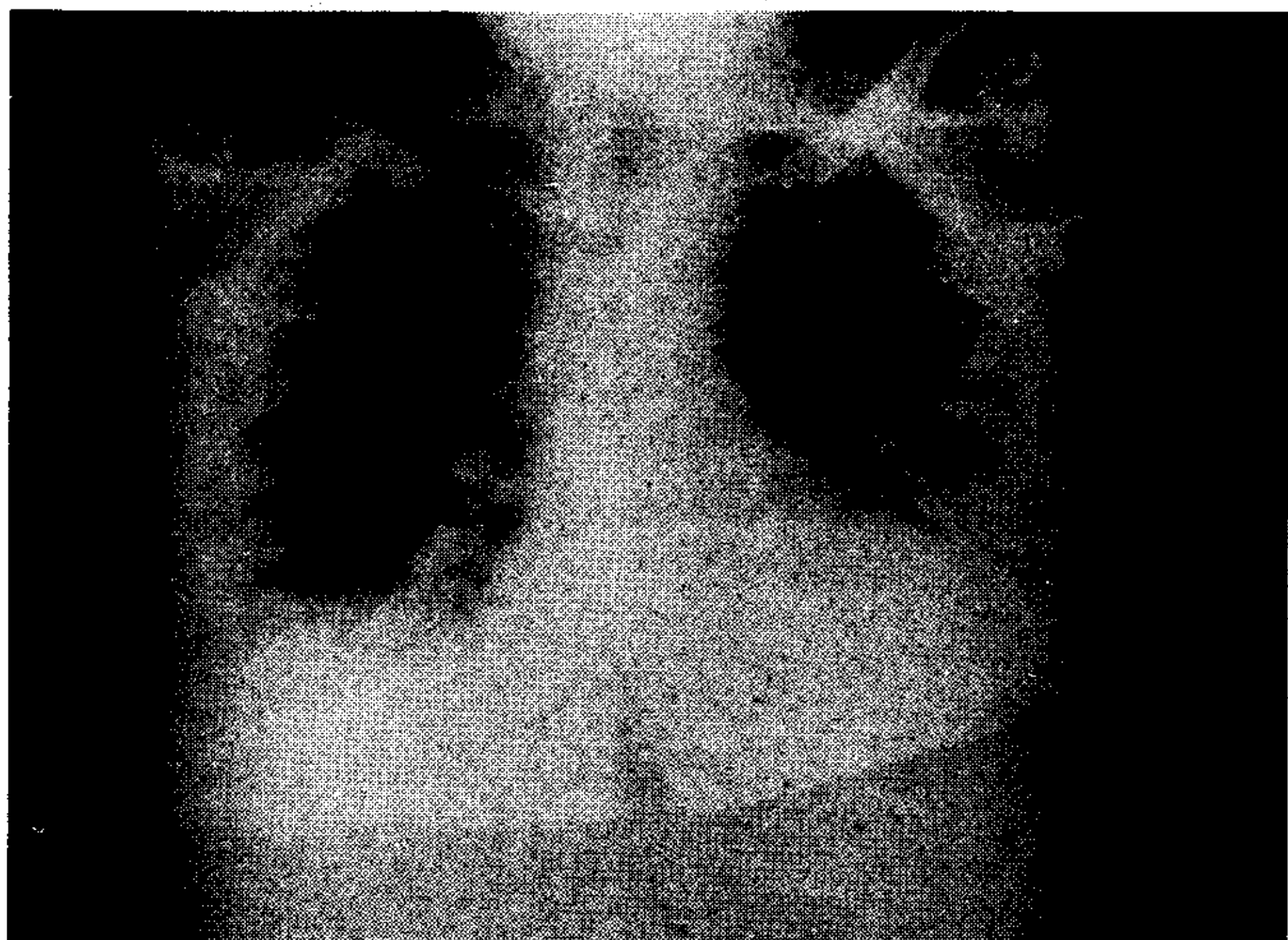


Fig. 3. Infiltrado reticulonodular que se hace confluyente en ambas bases con exudado alveolar.

da por la presencia de un patrón intersticial y el agregado de infiltrados alveolares de distribución bilateral que no mejoraron con medicación anti-congestiva. El diagnóstico diferencial se planteó inicialmente con cuadros de agravación de la cardiopatía de base y con enfermedades capaces de producir alteraciones radiológicas similares como tuberculosis, micosis pulmonares, enfermedades del colágeno, neoplasias y neumonitis por inhalantes.

Las características anatomopatológicas del tejido pulmonar pudieron ser estudiadas en tres de nuestros casos, siendo similares a otros descritos en la literatura.<sup>6, 7, 9, 10</sup> Se encontró engrosamiento de los espacios interalveolares por proliferación de tejido conjuntivo e infiltración linfocitaria, además de la presencia intraalveolar de macrófagos con inclusiones grasas ("foamy") y la proliferación de neumocitos tipo II.

En la primera comunicación sobre esta complicación del uso de amiodarona se sugería el rol etiológico de la droga, ya que el paciente no había recibido ninguna otra medicación y el cuadro había desaparecido al suspenderse el tratamiento y administrarse corticoides.<sup>5</sup> En publicaciones subsiguientes se pudo comprobar mejoría de las lesiones pulmonares al suspenderse la droga y reaparición de las mismas al reiniciarse la administración del antiarrítmico, con lo que la relación causal entre la amiodarona y la neumonitis quedó probada.<sup>10, 15</sup> El mecanismo por el cual la droga puede dañar el pulmón aún no ha sido aclarado. Algunos han sugerido un efecto tóxico relacionado con la dosis recibida, que es acumulativa debido a la prolongada vida media de la amiodarona.<sup>6</sup> Sin embargo,



Fig. 4. Parénquima pulmonar: muestra marcado engrosamiento de los septum interalveolares con infiltrado mononuclear. Prominencia de neumocitos tipo II. Luces alveolares con descamación (aumento 100 x).

se han descrito casos de lesiones pulmonares con dosis bajas administradas durante lapsos relativamente breves.<sup>5, 9</sup> Recientemente se ha sugerido que la neumonitis por amiodarona se correlaciona con la magnitud de la dosis de mantenimiento y no con la duración del tratamiento ni con la cantidad de amiodarona acumulada.<sup>16</sup> Estudios de concentración de amiodarona y de su metabolito, la desetilamiodarona, han demostrado acúmulos de ambos en los pulmones diez veces más que en el corazón y los riñones.<sup>9</sup> Existe evidencia experimental de que compuestos furánicos pueden ser metabolizados en el pulmón produciendo derivados tóxicos capaces de provocar daño difuso como el encontrado en nuestros casos y en los publicados por otros autores.<sup>9</sup> Se ha sugerido que la amiodarona y otros compuestos con algunas características estructurales similares pueden alterar el metabolismo lipídico, lo que explicaría la presencia de macrófagos "foamy" en las paredes alveolares.<sup>6, 13</sup>

En la mayoría de los casos publicados no ha habido evidencia de la acción de mecanismos inmunes.<sup>6, 9</sup> Sin embargo, Akoun y colaboradores<sup>8</sup> recientemente describieron un enfermo con neumonitis por amiodarona que presentó una respuesta positiva a la inyección intradérmica de la droga (eritema de 13 mm e induración a las 6 horas). Esta reacción no se produjo en otros pacientes tratados con amiodarona pero que no sufrían neumonitis. Estos autores también demostraron que su paciente tenía un test de degranulación basofílica positiva y una prueba positiva de transformación linfoblástica de los linfocitos periféricos en presencia de amiodarona, además de una inversión de la relación

Tabla 1  
Amiodarona

Edad	Sexo	Diagnóstico	Síntomas y signos	Dosis diaria (mg)	Tiempo (años)	Radiografía de tórax	Anatomía patológica	Gases en sangre
69	F	Cardiopatía isquémica. Insuf. card. congestiva. Extrasistolia ventricular polimorfa. Fibrilación auric. recurrente	Disnea. Tos. Debilidad muscular de miembros inf. Estertores crepitantes y subcrepitantes	200 a 600	2,2	Cardiomegalia severa. Exudados alveolares. Patrón reticulonodular		
72	M	Cardiopatía chagásica. Insuf. card. congestiva. Extrasistolia ventricular polimorfa	Disnea. Tos. Cianosis. Hemoptisis. Debilidad muscular de miembros infer. estertores crepitantes	400	4	Cardiomegalia moderada. Exudados alveolares bilaterales. Patrón nodular fino	Engrosam. tab. alveol. Infiltrado linfocit. Proliferación tejido conectivo. Macrófagos tipo "foamy"	Po <sub>2</sub> 79 Pco <sub>2</sub> 30 Resp. aire ambiente
51	M	Cardiopatía isquémica. Extrasistolia ventricular polimorfa y en duplas	Disnea severa. Cianosis central. Color azul-grisáceo de piel	400	3	Cardiomegalia leve. Exudados alveolares. Patrón reticulonodular	Engrosamiento de tabiques alveolares. Proliferación neumocitos tipo II	Po <sub>2</sub> 66 Poc <sub>2</sub> 29 Resp. aire ambiente
64	M	Cardiomiopatía congestiva. Extrasistolia ventricular frecuente. Fibrilación auricular	Fiebre. Disnea. Decaimiento.	400 a 600	5	Cardiomegalia severa. Infiltrados exudativos bilaterales. Patrón reticulonodular difuso	Engrosamiento tabiques alveolares. Infiltrado linfocit. Exudados organizados en alvéolos	Po <sub>2</sub> 81 Pco <sub>2</sub> 34 Resp. O <sub>2</sub> al 30%

de linfocitos T ayudadores/linfocitos T supresores en el líquido de lavado alveolar. Estos hallazgos sugirieron que, al menos ese paciente, sufrió una neumonitis por hipersensibilidad a la amiodarona y que mecanismos inmunológicos pueden haber actuado en otros enfermos.<sup>8, 17</sup>

El pronóstico de este tipo de neumonitis es serio, como lo muestra el alto índice de mortalidad de los casos publicados.<sup>9</sup> En general se considera que la supresión de la amiodarona puede asociarse a la administración de corticoides, aunque el rol de éstos aún no es claro.<sup>13</sup> Lamentablemente, nuestros cuatro casos fallecieron a pesar de que en tres se efectuó el diagnóstico correcto y se procedió en la forma indicada. Las dosis de metilprednisolona fueron de 40 mg/día en dos casos y 1 g/día en otro. La dosis de prednisona empleada en otros casos publicados ha sido de 80 mg/día.<sup>6</sup> Nuestros tres pacientes tratados con corticoides fallecieron, dos por insuficiencia cardiorrespiratoria y uno por insuficiencia respiratoria, dentro de una semana de comenzado el tratamiento. La neumonitis era avanzada y la cardiopatía severa en todos. La dosis de corticoides puede haber sido insuficiente en dos enfermos. Los corticoides actuarían reduciendo los fenómenos inflamatorios secunda-

rios a la reacción tóxica o como inmunosupresores en aquellos casos dependientes de mecanismos inmunes.<sup>9, 13</sup>

Cuando la interrupción de la amiodarona es peligrosa por recidiva de la arritmia, es posible continuar su administración, simultáneamente con el empleo de corticoides.<sup>10</sup>

En un caso de alveolitis y poliartritis por amiodarona recientemente publicado se detectó la presencia de complejos inmunes circulantes. Se produjo mejoría después de administrar corticoides y drogas inmunosupresoras, pero sólo se pudo reducir la dosis de corticoides después de tratar al paciente con plasmaféresis reiteradas. Se piensa que esta forma de tratamiento fue efectiva por haber disminuido la concentración plasmática de complejos inmunes, amiodarona y desetilamiodarona.<sup>17</sup>

En nuestro medio la amiodarona es, con frecuencia, empleada como droga antiarrítmica de primera elección, ya que su efectividad es notable en arritmias supraventriculares y ventriculares, pero es necesario recordar que la dosis debe ajustarse al tipo de arritmia y a cada paciente en particular con

la finalidad de administrar la menor dosis útil posible.<sup>3</sup>

Los pacientes tratados con esta droga deben ser controlados periódicamente con radiografías de tórax. La agravación o aparición de síntomas cardiopulmonares debe hacer sospechar la posibilidad de que sean debidos a neumonitis tóxica. Teniendo en cuenta estas precauciones es posible esperar una disminución en la incidencia de esta complicación o su control adecuado mediante la suspensión precoz del tratamiento y el agregado de corticoides en dosis suficientes.

#### SUMMARY

*Two patients with ischemic heart disease, one with dilated cardiomyopathy and other with chronic Chagas' disease had severe ventricular arrhythmias which required treatment with amiodarone 200-600 mg/day for periods ranging from 2.2-5 years. Three of them evolved with congestive heart failure. During the course of their disease they developed pneumonitis characterized by cough and dyspnea, bilateral crepitant rales, hypoxia and hypocapnia associated with chest X-ray films showing an interstitial pattern and soft bilateral exudates. The differential diagnosis included: worsening of the congestive heart failure, infectious pulmonary diseases, connective tissue diseases, pneumonitis secondary to inhalation of toxic agents and neoplasms. The symptoms and radiologic features did not improve with anticongestive treatment. Biopsy in two patients and necropsy in another one reveals thickening of interalveolar spaces by fibrosis and lymphocytic infiltration and proliferation of type II pneumocytes and foamy macrophages in the alveoli. Amiodarone was discontinued in all patients and steroids were administered in 3. The clinical course was unfavorable and all patients died: 2 in cardio-respiratory failure, 1 in respiratory failure and the other because of a terminal arrhythmia. Amiodarone is a very effective drug to treat supraventricular and ventricular arrhythmias, this being the reason why it is frequently used as a first choice antiarrhythmic drug in our country. The proper dosage should be carefully elected*

*according to the type of arrhythmia and each patient's requirements. All efforts should be made to achieve early detection of this serious complication in order to discontinue the treatment with amiodarone and to add corticosteroid in adequate doses.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Rosenbaum MB, Chiale PA, Ryba D, Elizari MV: Control of tachyarrhythmias associated with WPW syndrome by amiodarone hydrochloride. *Am J Cardiol* 34: 215, 1974.
3. Rosenbaum MB, Chiale PA, Haedo A, Lazzari J, Elizari MV: Ten years of experience with amiodarone. *Am Heart J* 106: 957, 1983.
4. Harris L, Mc Kenna WJ, Rowland E, Holt DW, Storey GC, Krikler DM: Side effects of long term amiodarone therapy. *Circulation* 67: 45, 1983.
5. Rotmensch HH, Liron M, Tupilski M, Laniado S: Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy (letter). *Am Heart J* 1000: 412, 1980.
6. Marchlinski FE, Gansler TS, Waxman HL, Josephson ME: Amiodarone pulmonary toxicity. *Ann Int Med* 97: 839, 1982.
7. Sobol SM, Rakita L: Pneumonitis and pulmonary fibrosis associated with amiodarone treatment: a possible complication of a new antiarrhythmic drug. *Circulation* 65: 819, 1982.
8. Akoun GM, Guthier-Rahman S, Milleron BJ, Perrot J, Mayaud CM: Amiodarone induced hypersensitivity pneumonitis. Evidence of an immunological cell mediated mechanism. *Chest* 85: 133, 1984.
9. Darmanata JI, Van Zandwijk N, Düren DR, Van Royen EA, Mooi WJ, Plompt TA, Jansen HM, Durrer D: Amiodarone pneumonitis: three further cases with a review of published reports. *Thorax* 39: 57, 1984.
10. Olson LK, Forrest JV, Friedman PJ, Kiser PE, Henschke CI: Pneumonitis after amiodarone therapy. *Radiology* 150: 327, 1984.
11. Fogoros RN, Anderson KP, Winkle RA, Swerdlow CD, Mason JW: Amiodarone: clinical efficacy and toxicity in 96 patients with recurrent, drug refractory arrhythmias. *Circulation* 68: 88, 1983.
12. Mc Govern B, Garan H, Kelly E, Ruskin SM: Adverse reaction during treatment with amiodarone hydrochloride. *Br Med J* 287: 175, 1983.
13. Rakita L, Sobol SM, Mostow N, Vrobel T: Amiodarone pulmonary toxicity. *Am Heart J* 106: 906, 1983.
14. Liss G, Leachman RD: Amiodarone pulmonary toxicity. *Texas H Inst J* 11: 176, 1984.
15. Zaher C, Hamer A, Peter T, Mandel W: Low dose steroid therapy for prophylaxis of amiodarone induced pulmonary infiltrates. *N Engl J Med* 308: 779, 1983.
16. Heger JJ, Prustowsky EN, Zipes DP: Relationships between amiodarone dosage, drug concentrations and adverse side effects. *Am Heart J* 106: 931, 1983.
17. Russell DC, Paton L, Douglas AC: Amiodarone associated alveolitis and polyarthropathy treatment by plasma exchange. *Br Heart J* 50: 491, 1983.