

# Toxicidad pulmonar por amiodarona

Monedero Prieto, M.J.; Alvisa Negrín, J.; González Pérez, J.M.; Medina García, J.A.; Pelazas González, R.; García Rosado, D.; González Reimers, E.  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife.

La Amiodarona es un fármaco antiarrítmico del grupo III, eficaz en el tratamiento de las arritmias supraventriculares y ventriculares aunque no exenta de riesgos (1). Como ya ha sido descrito previamente este fármaco puede inducir alteraciones pulmonares (alteraciones de la difusión y de la capacidad pulmonar total) (2), descritas hasta en un 10-28% de casos y que pueden llegar a causar Fibrosis Pulmonar y la muerte del paciente en un porcentaje variable, que en algunas series alcanza el 5-10% de los pacientes (3-8). Además hay que considerar las alteraciones tiroideas, más frecuentes aún, la hepatitis tóxica, la descompensación de la Insuficiencia Cardíaca Congestiva y la exacerbación de la arritmia. Por lo general la neumopatía intersticial se describe con la administración prolongada de al menos 400 mg al día, aunque raras veces se han descrito con dosis menores (9). La indicación principal del fármaco es el control del ritmo, sobre todo en pacientes afectados de Fibrilación Auricular.

Los síntomas propios de la neumopatía por amiodarona (disnea de esfuerzo) pueden solaparse con los derivados de la descompensación de la insuficiencia cardíaca, por lo que es necesario tener presente este efecto secundario en el manejo clínico de estos pacientes, ya que un retraso en la adopción de las medidas terapéuticas pertinentes puede ensombrecer el pronóstico.

A continuación presentamos dos casos de Neumopatía Intersticial secundaria a la administración de amiodarona, en uno de ellos tras dosis bajas y periodo de tiempo relativamente corto.

## Caso 1

Paciente varón de 42 años, exfumador, con antecedentes de síndrome mielodisplásico con anemia secundaria, diagnosticado hace 4 meses de Fibrilación Auricular, para la que recibe tratamiento con antiarrítmicos (amiodarona, 200 mg/día) y antiagregantes (clopidogrel, 75 mg/día). El paciente acude al Servicio de Urgencias por una clínica recortada de un mes de evolución de disnea progresiva, inicialmente a moderados esfuerzos, que terminó siendo disnea de reposo, con ortopnea y tos con expectoración verdosa.

A su llegada a Urgencias el paciente presentaba febrícula de 37°C, una tensión de 150/75 mmHg, una frecuencia cardíaca de 84 lpm y una saturación basal del 92%; IMC= 32.45 kg/m<sup>2</sup>; toleraba el decúbito supino, sin semiología de insuficiencia cardíaca y eupneico. Sus ruidos cardíacos eran rítmicos de buena intensidad, con un soplo pansistólico II/VI irradiado a ambas carótidas, y el abdomen era anodino excepto por una hepatomegalia de unos 3 cm. Presentaba úlceras perimaleolares en ambos MMII en relación con una insuficiencia venosa crónica con gran hiperpigmentación.

Tenía una hemoglobina de 9,4 mg/dl, ya conocida, con un hematocrito de 27,4% y un VCM de 83,1fL; leucocitos 6.600 con 76.7% de neutrófilos y una VSG de 110 mm/hora, BUN 23 mg/dl, creatinina 1.70 mg/dl, LDH 943 U/L, PCR 48.3 y unas proteínas totales de 8.8 g/dl. La saturación de la hemoglobina era de 88%, con una PO<sub>2</sub> de 51 mm Hg.

En la radiografía de tórax (fig. 1) se apreciaba un infiltrado algodonoso bilateral, de predominio en 2/3 inferiores de ambos campos pulmonares, con ligera cardiomegalia, y en el ECG se objetivó un ritmo sinusal a 90 lpm.

Se realizó un TAC torácico de alta resolución, donde se observaba neumopatía intersticial inespecífica.

Se retiró el tratamiento antiarrítmico con Amiodarona y se instauró oxígeno terapia y corticoterapia con buena evolución clínica y radiológica, desapareciendo los infiltrados en el plazo de una semana (fig. 2).



Figura 1

Radiografía posteroanterior de tórax del caso 1 que muestra un patrón retículo nodular bilateral

## Correspondencia

Emilio González Reimers  
Servicio de Medicina Interna  
Hospital Universitario de Canarias  
Ofra s/n La Cuesta s/n; 38010 Santa Cruz de Tenerife



**Figura 2**

Radiografía del mismo paciente tras la retirada del fármaco, donde se aprecia la resolución de los infiltrados observados anteriormente

**Caso 2**

Paciente de 46 años, ex-fumador, con diagnóstico de Fibrilación Auricular Crónica hace 2 años en tratamiento con 400 mg/día de Amiodarona que acude al Servicio de Urgencias por cuadro de disnea progresiva hasta hacerse de reposo acompañada de tos no productiva.

A su llegada a Urgencias el paciente presentaba una temperatura de 36 ° C, una tensión de 130/60, una frecuencia cardiaca de 69 lpm y una saturación basal



**Figura 3**

Patrón reticulonodular y fibrosis en el caso 2

del 95%; eupneico, toleraba el decúbito supino y no presentaba semiología de insuficiencia cardiaca. Destacaba la presencia de rubicundez facial con discreta acrocianosis periférica. Los ruidos cardiacos eran rítmicos, de buena intensidad y sin presencia de soplos, y en la auscultación pulmonar destacaban estertores restallantes en ambas bases pulmonares. El abdomen era anodino.

Tenía una hemoglobina de 17,2 mg/dl, un hematocrito del 51,1% y un VCM de 89 fL; leucocitos 7900 con 64.7% de neutrófilos y una VSG de 14 mm/hora, BUN 16 mg/dl, creatinina 1.1 mg/dl y unas proteínas totales de 8.5 g/dl La saturación de la hemoglobina era de 95%, con una PO2 de 73 mm Hg y una PCO2 de 40 mm/Hg. Las enzimas musculares y el resto de determinaciones serológicas se encontraban dentro de los límites normales.

En la radiografía al ingreso (fig. 3) presentaba infiltrados pul-

monares bibasales con presencia de broncograma aéreo y en el ECG se objetivó un ritmo sinusal a 69 lpm.

Durante el ingreso se realizó un estudio autoinmune, que fue completamente normal, incluyendo anticuerpos anti-Jo1 y una espirometría donde se evidenció un síndrome ventilatorio restrictivo leve con disminución marcada de la difusión (DLCO=58,5 %).

En el TAC de tórax de alta resolución (fig. 4) presentaba áreas de engrosamiento septal con signos de panalización en los lóbulos inferiores con presencia de ganglios mediastínicos e hiliares calcificados, y en la Gammagrafía de galio, signos discretos de alveolitis.

Se inició tratamiento esteroideo con dosis elevadas y se suspendió el tratamiento antiarrítmico, con buena evolución clínica y radiológica apreciándose una importante regresión de los infiltrados en corto plazo (fig. 5).



**Figura 4**

Patrón reticulonodular en TAC de alta resolución en el caso 2



**Figura 5**

Mejoría radiológica del paciente del caso 2

## Discusión

La Amiodarona es un fármaco antiarrítmico de gran eficacia, ampliamente utilizado, que en un porcentaje que según algunos alcanza el 1% por año (14) puede producir como efecto secundario lesión pulmonar (15). En ocasiones

se asiste a la aparición de Infiltrados y Fibrosis Pulmonar reversible que se manifiestan con un cuadro sugestivo de neumopatía intersticial. Esta fibrosis puede producir una mortalidad de hasta 5-10%.

Nuestros dos pacientes presentan una neumopatía intersticial radiológicamente muy expresiva que revierte de forma rápida tras la retirada de la amiodarona e instauración de tratamiento con esteroides, aunque también se han descrito casos de recurrencia de la clínica a pesar del tratamiento adecuado (10-13). En ambos casos se descartó la etiología autoinmune, y ambos pacientes están actualmente asintomáticos, habiendo mejorado con la retirada del fármaco y uso puntual de corticoesteroides. Por todo ello parece claro que padecían una neumopatía relacionada con el uso de amiodarona. Como comentábamos previamente, la mortalidad de esta complicación puede alcanzar el 5-10%, cifra que dada la frecuencia con la que se

presenta y la eficacia contrastada del fármaco, de primera elección para el tratamiento de la fibrilación auricular rápida, supone un problema médico de primera magnitud.

En uno de nuestros casos la dosis de amiodarona era de sólo 200 mg/día. Aunque la frecuencia e intensidad de esta complicación es mayor con dosis de 400 mg/día, también se ha comunicado esta complicación con sólo 200 mg/día. De hecho la toxicidad pulmonar de amiodarona deriva de la captación intracelular de los fosfolípidos y el desarrollo de una neumonitis por hipersensibilidad que se relaciona con los niveles en sangre, de tal manera que si estos exceden de 2.5 mg/l, la toxicidad es más probable.

Como conclusión presentamos dos nuevos casos de esta complicación, que ilustran la potencial gravedad de la misma y refuerzan la importancia de considerar esta posibilidad como parte del diagnóstico diferencial de la disnea en pacientes con fibrilación auricular.

## BIBLIOGRAFÍA

- GILL J, HEEL RC, FITTON A. Amiodarone. An overview of its pharmacological properties, and review of its therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs*, 1992 Jan; 43 (1): 69-110.
- ROTMENSCH HH, LIRON M, TUPILSKI M, LANIADO S. Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy. *Am Heart J* 100: 412-413, 1980.
- MASON JW. Amiodarone. *N Engl J Med* 316: 455-466, 1987
- GREENE HL, GRAHAM EL, WERNER JA, et al. Toxic and therapeutic effects of amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2: 1114-1128, 1983.
- DUSMAN RE, STANTON MS, MILES WM, et al. Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation* 82: 51-59, 1990.
- MARTIN WJ II, ROSENOW EC III. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (part I) *Chest* 93: 1067-1075, 1988.
- MARTIN WJ II, ROSENOW EC III. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (part I) *Chest* 93: 1242-1248, 1988.
- PITCHER WD. Amiodarone Pulmonary Toxicity. *Am J Med Sci* 303: 206-212, 1992.
- OTT MC, KHOOR A, LEVENTHAL JP, PATERICK TE, BURGER CD. Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. *Chest*, Feb; 123 (2): 646-651. 2003.
- OKAYASU K, TAKEDA Y, KOJIMA J, YOSHIZAWA A, KOBAYASHI N, SUGIYAMA H, KUDO K. Amiodarone pulmonary Toxicity: a patient with three recurrences of pulmonary toxicity and consideration of the probable risk for relapse. *Internal Medicine* DOI:10.2169/internalmedicine.45.1800.
- JOELSON H, KLUGER J, COLE S, CONWAY M. Possible recurrence of amiodarone pulmonary toxicity following corticosteroid therapy. *Chest* 85: 284-286. 1984.
- DARMANATA JI, VAN ZANDWIJK N, DUREN DR, et al. Amiodarone pneumonitis: three further cases with a review of Publisher reports. *Thorax* 39: 57-64, 1984.
- PARRA O, RUIZ J, OJANGURE I, NAVAS JJ, MORERA J. Amiodarone toxicity: recurrent of interstitial pneumonitis alter withdrawal of the drug. *Eur Respir J* 2: 905-907, 1989.
- KHARABSHEH, S., ABENDROTH, C. S., KOZAK, M. Fatal pulmonary toxicity occurring within two weeks of initiation of amiodarone. *AMJ Cardiology*, 2002; 89: 896-898.
- Anonymous. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: Meta-analysis of individual data from 6.500 patients in randomised trials. Amiodarone trials meta-analysis. Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 1997; 350:1417-1424.