

FIBROSIS PULMONAR ASOCIADA A AMIODARONA. A PROPOSITO DE UN CASO

Expósito, M. E. *, *Licenciada en Medicina y Cirugía, MIR III*; Fernández, V., *Licenciado en Farmacia, FIR III*; San Miguel, M. T., *Jefa de Sección*.

Servicio de Farmacia. * Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia.

INTRODUCCION

La amiodarona es un derivado iodado benzofuránico que comenzó a usarse en 1967, primero como antiangi-noso y posteriormente como antiarrítmico (1) por su eficacia para suprimir una amplia variedad de arritmias ventriculares y supraventriculares. Su actividad antiarrítmica se debe a una prolongación del período refractario y del potencial de acción en el tejido miocárdico, incluyéndose como clase III en la clasificación de Vaughan William. Presenta una alta incidencia de efectos adversos: alteraciones gastrointestinales, pulmonares, hepáticas, tiroideas, microdepósitos corneales, fotodermatitis, pigmentación cutánea, etc. Una de las complicaciones más graves del tratamiento con amiodarona es su toxicidad pulmonar, descrita en 1980 por Rotmensch et al. (2) y en 1983 por Rakita et al. (3). Es una forma grave de enfermedad pulmonar que se presenta entre un 3 a un 27 por 100 de los pacientes tratados con amiodarona (4), y cursa con disnea, tos, malestar general, disminución de peso, que pueden aparecer desde los seis días hasta los sesenta meses de tratamiento (5).

Su diagnóstico precoz, retirada del fármaco y el tratamiento con esteroides puede resolver el cuadro en dos-cuatro semanas (6), ya que la fibrosis pulmonar es reversible cuando se detecta oportunamente (7). Aun así presenta una mortalidad entre el 23-33 por 100 (4, 8). Hay autores que para su seguimiento (9) recomiendan realizar un control radiológico tres veces al año y posteriormente dos veces por año.

Su etiología exacta no es bien conocida. Diversos estudios y observaciones remiten su origen a una interacción de la amiodarona con los fosfolípidos pulmonares inhibiendo su degradación enzimática, produciendo así una «fosfolipidosis yatrogénica» (depósito de fosfolípidos en los lisosomas), responsable de la toxicidad pulmonar (10, 11). Existen otros autores que asocian esta

patología a un posible efecto tóxico (12, 13, 14), mientras otros creen que es debido a un mecanismo inmunológico (15, 16).

Hasta ahora era bastante frecuente el uso de la biopsia pulmonar para el diagnóstico de este tipo de toxicidad. Ultimamente y con más facilidad, el lavado broncoalveolar (BAL) puede documentar la presencia de toxicidad por amiodarona en el tejido pulmonar (11, 17). Se ha empleado también, para la valoración de la fibrosis pulmonar producida por amiodarona, la gammagrafía con ⁶⁷Ga (18).

Presentamos el caso clínico de un enfermo que seguía tratamiento crónico con amiodarona por taquiarritmias, que desarrolló un cuadro clínico de fibrosis pulmonar, imputable a este fármaco.

DESCRIPCION DEL CASO

Paciente de cuarenta y ocho años, varón, con antecedentes de fiebre reumática en su juventud y portador de doble lesión aórtica y estenosis mitral y en tratamiento domiciliario con furosemida (20 mg/24 horas), ascorbato potásico (390 mg = 10 mEq K⁺/12 horas), captopril (12,5 mg/24 horas) además de amiodarona (200 mg diarios cinco días a la semana) por taquiarritmia durante casi cuatro años. Ingresó en el servicio de cardiología debido a un cuadro de febrícula de 1,5 meses de evolución, junto con aumento de su disnea habitual y esputo hemoptoico. La exploración a su ingreso mostraba un soplo aórtico eyectivo rudo, correspondiente a su cardiopatía, siendo el resto anodino.

Se realizaron electrocardiograma y analítica general, sin hallazgos significativos, salvo una VSG de 64 mm y LDH de 533 U/l.

En la radiografía de tórax apareció un patrón pulmonar intersticial compatible con fibrosis pulmonar, que meses atrás no existía y en la tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal se confirmó que el infiltrado pulmonar era inespecífico.

Las pruebas de función respiratoria, hemocultivos, Mantoux, Ziehl-Neelsen de esputo, pruebas reumáticas y anticuerpos no organoespecíficos, fueron negativos.

Correspondencia: Vicente Fernández Gómez. Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Arrixaca. Carretera Madrid-Cartagena, s/n. 30120 El Palmar (Murcia).

Fecha de recepción: 9-9-1995.

Se realizó broncoscopia con broncoaspirado y BAL, en la que se observaron «células espumosas» altamente positivas para antígeno carcinoembrionario (CEA), compatible con impregnación amiodarónica, según el informe de anatomía patológica.

Ante la sospecha de fibrosis pulmonar por amiodarona, se inició tratamiento con prednisona (60 mg diarios), manteniéndose éste en su domicilio durante 1,5 meses. Fue posteriormente controlado en consultas externas de neumología, donde dos meses más tarde, en una radiografía de tórax, se observaba desaparición del infiltrado intersticial y mejoría de su sintomatología respiratoria.

COMENTARIO

La fibrosis pulmonar es un proceso crónico, no infeccioso ni maligno, que afecta al intersticio alveolar. También se la denomina enfermedad pulmonar intersticial (EPI), existiendo dos grupos en función de que su etiología sea conocida o desconocida, cada uno identificable por cierta combinación de características clínicas, de laboratorio y morfológicas. Entre las de etiología conocida hay que destacar las asociadas a fármacos, siendo diversos los medicamentos que se han relacionado con el desarrollo de esta toxicidad (diversos antineoplásicos, antibióticos, fármacos cardiovasculares...), entre los que se encuentra la amiodarona.

En el caso que presentamos nuestro paciente desarrolló un cuadro clínico de fiebre, disnea, tos seca y esputo hemoptoico. Presentaba también, entre los hallazgos de laboratorio, un aumento de la VSG. En la radiografía de tórax se observaba un patrón de infiltrado intersticial bilateral, compatible con una fibrosis pulmonar. La enfermedad había comenzado recientemente, pues en controles radiológicos realizados previamente no existía este patrón. Todo ello concuerda con lo hallado en la literatura científica en relación a la clínica de esta toxicidad pulmonar por amiodarona (12, 19, 20). Las pruebas en función respiratoria suelen dar un patrón restrictivo con alteración de la disfunción pulmonar (19). Sin embargo, en nuestro caso estas pruebas fueron normales, dato éste que concuerda con el estudio realizado por Ohar et al. (20).

En lo que se refiere a la dosis y vía de administración, se ha visto que no se relaciona con la dosis diaria utilizada ni con la duración del tratamiento. Parece que depende de la fracción logarítmica lineal de la misma (dosis acumulada total) (21, 22).

El BAL ha adquirido una gran importancia en el diagnóstico de la fibrosis pulmonar secundaria a amiodarona. Si hace unos años el diagnóstico de certeza se realizaba con biopsia pulmonar, actualmente el BAL permite la detección de las alteraciones típicas que la amiodarona produce en el tejido pulmonar. Los hallazgos característicos del BAL son un tipo de células, a las que se ha denominado «células espumosas», con alta positividad para CEA, que son en realidad neumocitos tipo II descamados (11, 23, 24). En nuestro caso se realizó broncoscopia con broncoaspirado y BAL, en el que se observaron este tipo de células positivas para CEA,

compatible con impregnación amiodarónica según el informe de anatomía patológica. Sin embargo, la aparición de estas «células espumosas», con sus inclusiones características, indica tan sólo la impregnación del organismo por el fármaco. Por tanto, pueden observarse en los BAL tanto si hay clínica como si el enfermo permanece asintomático (13).

Es necesario, pues, encontrar correlación entre la clínica, los hallazgos radiológicos y la citopatología e inmunohistoquímica para establecer el diagnóstico de toxicidad pulmonar debida a amiodarona (23). En nuestro caso esta correlación existe, encontrando además una excelente respuesta a la supresión del fármaco y al tratamiento con esteroides, comprobándose por radiografía de tórax, dos meses después, la desaparición total del infiltrado pulmonar.

La imputabilidad del medicamento a la toxicidad pulmonar se analizó a través del algoritmo de Karl-Lasagna modificado (25), obteniéndose una relación de causalidad de probable. El resto de fármacos que recibió el enfermo no aparecen relacionados en la literatura científica con este tipo de toxicidad. Esta reacción adversa fue comunicada al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

BIBLIOGRAFIA

1. Singh B N. *Amiodarone: Historical development and pharmacologic profile*. Am Heart J 1983; 106: 788-97.
2. Rotmensch H, Liron M, Tupilski M y Lamiado S. *Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy*. Am Heart J 1980; 100: 412-3.
3. Rakita L, Sobol S M, Mostow N y Vrobel T. *Amiodarone pulmonary toxicity*. Ann Intern Med 1983; 106: 906-16.
4. Kennedy J I. *Clinical aspect of amiodarone pulmonary toxicity*. Clin Chest Med 1990; 11: 119-29.
5. Dusman R E, Stanton M S, Miles W M et al. *Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity*. Circulation 1990; 82: 51.
6. Marchlinski F E, Gansler T S, Waxham H L y Josephson M E. *Amiodarone pulmonary toxicity*. Ann Int Med 1982; 97: 839-45.
7. Woosley R L. *Antiarrítmicos*. En: Hurst J W. «El corazón», 7.^a edición. Interamericana. McGraw-Hill. México, 1994; 1787-818.
8. Adams P C, Gibson G J, Morley A R, Wright A J, Corris P A, Reid D S et al. *Amiodarone pulmonary toxicity: Clinical and subclinical features*. Q J Med 1986; 59: 449-71.
9. Zipes D P. *Tratamiento de las arritmias cardíacas: Técnicas farmacológicas, eléctricas y quirúrgicas*. En: Braunwald E. «Tratado de cardiología. Medicina cardiovascular», 4.^a edición. Interamericana. McGraw-Hill. Madrid, 1993; 709-51.
10. Mason J W. *Amiodarone*. N Engl J Med 1987; 316: 455-66.
11. Stein B, Zaatari G S y Pine J R. *Amiodarone pulmonary toxicity. Clinical, cytologic and ultrastructural findings*. Acta Cytol 1987; 31: 357-61.
12. Darmanata J I, Zandwijk N, Duren D R et al. *Amiodarone pneumonitis: Three further cases with a review of published report*. Thorax 1984; 39: 57-64.

13. Liu F, Cohen R D, Downar E et al. *Amiodarone pulmonary toxicity: Functional and ultrastructural evaluation*. Thorax 1986; 41: 100-5.
14. Heath M F, Costa-Jussa F, Jacobs J M y Jacobson W. *The induction of pulmonary phospholipidosis and the inhibition of lysosomal phospholipidases by amiodarone*. Br J Exp Pathol 1985; 66: 391-8.
15. Suárez L D, Poderoso J J, Elsner B et al. *Subacute pneumopathy during amiodarone pulmonary therapy*. Chest 1983; 83: 556-66.
16. Akoun G H, Gauthier-Rahman S, Milleron B J et al. *Amiodarone induced hypersensitivity pneumonitis. Evidence of an immunological cell-mediated mechanism*. Chest 1984; 85: 133-5.
17. Martin W J, Osborn M J y Douglas W W. *Amiodarone pulmonary toxicity: Assessment by bronchoalveolar lavage*. Chest 1985; 88: 630-1.
18. Nguyen B D, Isaacs G H, Alhakin N y Yakulis R. *Ga-67 imaging of amiodarone pulmonary toxicity with pseudocavitary lung lesion*. Clin Nucl Med 1992; 17: 507-8.
19. Boada J E, Escarrabil J, Escobedo A et al. *Neumonitis por amiodarona. A propósito de ocho nuevos casos*. Rev Clín Esp 1987; 181: 52-3.
20. Ohar J A, Jackson F, Dettenmeier P A, Bedrossian C W, Tricomi S M y Evans G. *Bronchoalveolar lavage cell count and differential are not reliable indicators of amiodarone-induced pneumonitis*. Chest 1992; 102: 999-1004.
21. Kudenchuk P J, Pierson D J, Greene H L et al. *Prospective evaluation of amiodarone pulmonary toxicity*. Chest 1984; 86: 541-8.
22. Colome J A, Schoendor J, Borreguero E y Solache I. *Neumonitis por amiodarona*. An Med Intern 1992; 9: 158.
23. Jiménez A, Sola J, Bas A, Manzanera T y Caro F. *Características citológicas en la toxicidad pulmonar por amiodarona*. Citología 1992; 13: 33-8.
24. Dean J P, Kenneth D G, Porterfield J G et al. *Amiodarone-associated pulmonary toxicity. A clinical and pathologic of eleven cases*. Am J Clin Pathol 1987; 87: 7-13.
25. Karch F E y Lassagna L. *Toward the operational identification of adverse drugs reactions*. Clin Pharmacol Ther 1977; 21: 247-54.