



## CASO CLÍNICO

### ¡Si no sabes lo que es... piensa en Trangorex!

### If you don't know what it is.... Trangorex it might be!

*Autores:* García Martínez G<sup>1</sup>, Sajardo Bautista L<sup>1</sup>, Andrés Andrés A<sup>1</sup>, Molina Cano A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital de Hellín. Hellín. Albacete

<sup>2</sup>Médico adjunto especialista en Neumología. Hospital de Hellín. Hellín. Albacete

#### Resumen:

Varón de 67 años que consulta en Urgencias por disnea, tos seca y astenia de un mes de duración. Sin antecedentes personales, salvo tratamiento crónico con Apixaban y Amiodarona (200 mg/día) por fibrilación auricular desde hace un año. Tras historia clínica, hallazgos radiológicos y otras pruebas complementarias, se sospecha neumonía por toxicidad secundaria a Amiodarona. Se inició corticoterapia y se retiró el fármaco, con importante mejoría clínico-radiológica, así como en las pruebas funcionales respiratorias.

**Palabras clave:** amiodarona; toxicidad; neumonitis; neumonía organizativa.

#### Resume:

67 years old male who consults in the Emergency Room for dyspnoea, dry cough and asthenia for one month. No relevant personal history, except chronic treatment with Apixaban and Amiodarone (200mg/day) due to atrial fibrillation, in the last year. After anamnesis, radiological findings and other complementary tests, pneumonia secondary to Amiodarone toxicity is suspected. Corticotherapy and drug withdrawal were established, presenting significant clinical-radiological improvement, as well as in functional respiratory tests.

**Keywords:** amiodarone; toxicity; pneumonitis; organizing pneumonia.

#### Introducción:

El tratamiento crónico con amiodarona puede desencadenar diferentes enfermedades a nivel sistémico, de entre las cuales, la pulmonar es la más frecuente. Dentro de la afectación pulmonar, la neumonitis y la neumonía organizada son las enfermedades más frecuentes y la mortalidad atribuible es menor al 10%. La incidencia de toxicidad pulmonar por amiodarona no es exactamente conocida, aunque está estimada entre el 1 y el 10% de los pacientes con dicho tratamiento<sup>1,2</sup>.

En la mayoría de los casos, instaurando las medidas terapéuticas adecuadas, la repercusión a nivel pulmonar revierte. Dada la inespecificidad sintomática y el amplio espectro diferencial es necesario correlacionar anamnesis y estudios complementarios para alcanzar el diagnóstico.

#### Observación clínica:

Presentamos el caso de un varón de 67 años que consulta por disnea, tos seca y astenia de más de un mes de evolución. Sin antecedentes de alergias medicamentosas conocidas. Presenta HTA, dislipemia y seguimiento por fibrilación auricular, en tratamiento con apixabán y amiodarona 200 mg cada 24 horas. Entre sus antecedentes neumológicos, consta rinitis y asma bronquial extrínseco perenne a ácaros, de buen control. Nunca ha sido portador de oxigenoterapia domiciliaria.

El paciente acude a urgencias por presentar clínica de disnea, astenia y tos no productiva coincidiendo con el

inicio de tratamiento con amiodarona (hace unos 5 meses). No refiere fiebre ni lo relaciona con otros factores desencadenantes como el contacto con su medio laboral.

A la exploración física destacan crepitantes bibasales de predominio en hemitórax derecho. La analítica de urgencias resulta anodina, salvo PCR 24,8 y una gasometría arterial basal (FiO<sub>2</sub> 0.21) con insuficiencia respiratoria parcial (pH 7.4, pCO<sub>2</sub> 36, pO<sub>2</sub> 55, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 22.4, Sat.O<sub>2</sub> 87%). Se le realiza radiografía de tórax (Figura 1). Con broncodilatadores nebulizados y corticoterapia intravenosa, mejora la clínica y la saturación; posteriormente se deriva al alta a consultas externas de neumología para estudio.

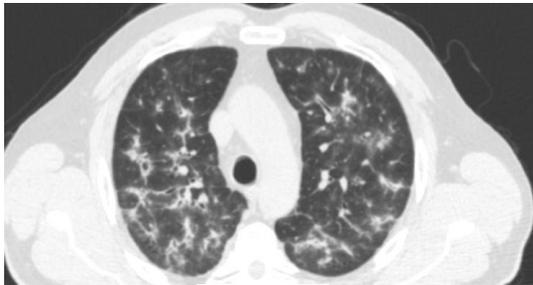


**Figura 1.** Radiografía de tórax (Figura 1) que evidencia empeoramiento de patrón alvéolo-intersticial en ambos campos medios y atelectasia de ambas bases con respecto a la radiografía del mes previo

En la consulta de neumología presenta la misma semiología a la exploración que en el episodio por el que

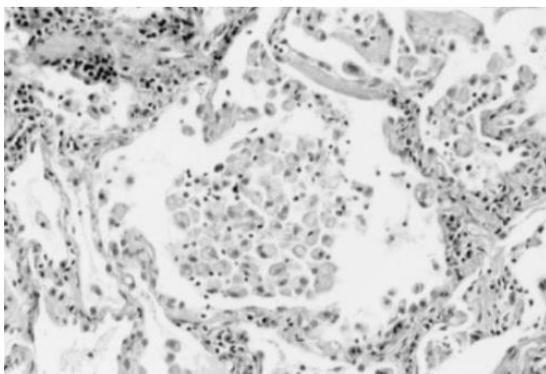
acudió a Urgencias. Se solicitan estudios complementarios entre los que destacan los siguientes:

- Analítica con estudio de autoinmunidad con ANA, ENAs, ANCAs y anticuerpos anticentrómero negativos, IgE 589 UI/mL, sin eosinofilia total ni porcentual.
- Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) (Figura 2).



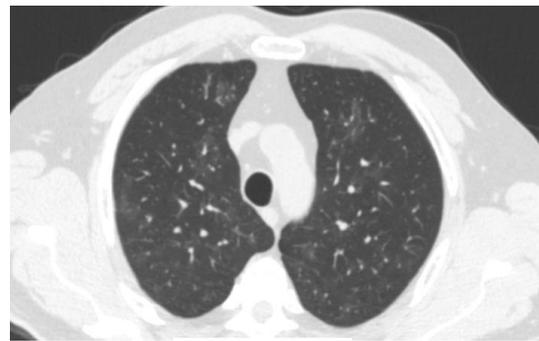
**Figura 2.** TCAR torácica en la que se objetivan pequeños ganglios mediastínicos paratraqueales derechos, prevasculares y subcarinales de tamaño inferior a un milímetro. Afectación pulmonar bilateral, difusa y simétrica, múltiples condensaciones pulmonares, así como áreas en vidrio deslustrado de predominio peribroncovascular

- Pruebas funcionales respiratorias (Tabla 1).
- Estudio de difusión de CO (Tabla 2).
- Pletismografía: volumen residual 98.1%, CPT 89.4%.
- Se realiza fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL) de lóbulo superior izquierdo (LSI) y broncoaspirado (BAS) difuso (cuyo estudio microbiológico fue negativo para Nocardia, hongos, micobacterias y BAAR), así como biopsia transbronquial mediante fluoroscopia del S8-10 del lóbulo inferior derecho (LID), cuyo resultado histopatológico (Figura 3) se informó como bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (NOC).



**Figura 3.** Imagen típica en margen superior, con tinción de HE y aumento x2007

Gracias a la biopsia transbronquial se establece el diagnóstico de neumonía organizada secundaria a Amiodarona. Tras iniciar tratamiento con prednisona 40 mg cada 24 horas y retirada de amiodarona, el paciente evoluciona favorablemente a nivel clínico y en las pruebas complementarias (mejoría de parámetros analíticos, con descenso de la PCR a 5.9 mg/dL, gasometría arterial basal sin datos de insuficiencia respiratoria y pruebas de imagen de control con disminución evidente del patrón de infiltrado intersticial bilateral (radiografía y TACAR) (Figura 4), así como aumento de los flujos de las pruebas funcionales respiratorias y la DLCO (Tablas 1 y 2).



**Figura 4.** TCAR torácica de control

Valores espirométricos (PFR)	PFR inicial	PFR control
FEV <sub>1</sub>	2280 mL (70.85%)	2520 mL (78%)
CVF	3110 mL (69.3%)	3730 mL (83.5%)
FEV <sub>1</sub> /CVF	73.27%	67%

**Tabla 1.** La espirometría inicial fue compatible con patrón mixto con prueba broncodilatadora negativa, sin embargo, la espirometría de control muestra cambio a patrón obstructivo (desaparición de componente restrictivo) con PBD positiva

	Inicial	Control
DLCO	46.9%	55%
KCO	74.1%	86.8%

**Tabla 2.** El estudio de difusión inicial muestra alteración moderada grave de la misma a corrección volumen alveolar, que mejora levemente en el estudio de control

### Discusión:

La amiodarona es un agente antiarrítmico usado en varios tipos de taquiarritmias tanto ventriculares como supraventriculares, disponible vía oral e intravenosa.

Existen dos hipótesis mediante las cuales la amiodarona puede inducir lesión parenquimatosa pulmonar<sup>3</sup>:

- Mediante citotoxicidad. Al ser liposoluble, se acumula en tejidos como pulmones, hígado, corazón, piel y tejido adiposo. La alteración producida en la bicapa lipídica y su propia rotura, junto con alteración del metabolismo celular (metabolitos activos citotóxicos como la monodesetilamiodarona y formación de complejos fosfolipídicos con el propio fármaco intracelulares) conducen a inflamación crónica, lo cual, en última instancia, conduce a fibrosis pulmonar.
- Mediante inmunohipersensibilidad. Se han observado datos histopatológicos de neumonitis por hipersensibilidad, tales como infiltrado linfocítico por linfocitos TCD8 e inmunofluorescencia positiva para IgG anti-amiodarona en el tejido pulmonar<sup>4</sup>.

En relación con la posología, se evidencian casos de lesión pulmonar (neumonitis, neumonía organizada, síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), hemorragia alveolar difusa y nódulo solitario)<sup>5</sup> que, según las series de casos, aparecen más frecuentemente con dosis mayores de 400 mg diarios durante un mínimo de dos meses o con dosis menores de 400 mg, pero en regímenes de mayor duración. Aún así, se han constatado algunos casos con menor dosis acumulada total en menor tiempo<sup>6,7</sup> (aparte de la dosis y posología, se han descrito otros factores de riesgo, como la enfermedad pulmonar o cirugía previa, torácica o no; y la edad del paciente). Al tener otras comorbilidades, es más posible que la presentación clínica sea más precoz y con menos dosis acumulada.

Esto indica que la toxicidad pulmonar por amiodarona está más relacionada con la dosis acumulativa que con los niveles plasmáticos en un momento dado. Por lo tanto, se deduce que los niveles de amiodarona no serían buenos predictores de pronóstico en un paciente con toxicidad pulmonar por dicho fármaco. De hecho, se ha propuesto como marcador de toxicidad por amiodarona la interleucina 6 (IL-6) sérica, pero de momento es de utilidad limitada por falta de especificidad<sup>8,9</sup>.

El tratamiento descrito es la retirada de amiodarona lo más pronto posible y evitar la reintroducción de esta o similares. En los casos moderados-severos y con evidencia de insuficiencia respiratoria se indica corticoterapia, pues presentan mejoría clínica importante con mayor rapidez<sup>10</sup>.

Es importante recalcar que, después de obtener respuesta clínica evidente, es aconsejable pautar la prednisona en dosis descendente de manera muy lenta, entre 2 y 6 meses, pues si hubiera recaída, se tendría que volver a la última dosis efectiva y aumentar tiempo de pauta descendente a 1 año en total. Esto puede suceder en aquellos pacientes que tienen reservas más grandes del fármaco en tejido lipídico asociadas a mayor índice de masa corporal (IMC)<sup>11</sup>.

El pronóstico varía en función del grado de afectación inicial, aunque en la mayoría de los casos revierten los síntomas y parte de la lesión pulmonar a los 6 meses del tratamiento. No obstante, en algunas series de casos la mortalidad asociada a la toxicidad por amiodarona es algo inferior al 10%<sup>7</sup>.

Ante los hallazgos clínicos y radiológicos inespecíficos es clave un buen diagnóstico diferencial en estos casos, aunando una exhaustiva anamnesis y exploración física que complementen los datos del resto de estudios. La presencia de empeoramiento de clase funcional o aparición de disnea en paciente que tome amiodarona en dosis superior a 200 mg diarios al menos, dos-tres meses, el hallazgo radiológico de infiltrado en vidrio deslustrado en la radiografía de tórax y en la TCAR, así como el empeoramiento funcional deben orientar a la posible relación con toxicidad farmacológica.

## Bibliografía:

1. Population-level incidence and risk factors for pulmonary toxicity associated with amiodarone. Jackevicius CA, Tom A, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Tu JV, Humphries K, Behloul H, Pilote L. *Am J Cardiol.* 2011 Sep;108(5):705-10.
2. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. Papiris SA, Triantafyllidou C, Kolilekas L, Markoulaki D, Manali ED, *Drug Saf.* 2010;33(7):539.
3. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis. Martin WJ 2nd, Rosenow EC 3rd. *Chest.* 1988;93(6):1242.
4. Amiodarone-induced hypersensitivity pneumonitis. Evidence of an immunological cell-mediated mechanism. Akoun GM, Gauthier-Rahman S, Milleron BJ, Perrot JY, Mayaud CM. *Chest.* 1984;85(1):133.
5. Amiodarone. Jay W. Mason MD. *N Engl J Med* 1987; 316:455-466, DOI:10.1056/NEJM198702193160807.
6. Amiodarone-induced pulmonary toxicity--a fatal case report and literature review. Range FT, Hilker E, Breithardt G, Buerke B, Lebiez P. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013;27(3):247
7. Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. Ott MC, Khor A, Leventhal JP, Paterick TE, Burger CD. *Chest.* 2003 Feb;123(2):646-51.
8. KL-6 as a potential new marker for amiodarone-induced pulmonary toxicity. Endoh Y, Hanai R, Uto K, Uno M, Nagashima H, Narimatsu A, Takizawa T, Onishi S, Kasanuki H. *Am J Cardiol.* 2000;86(2):229.
9. Multiple pulmonary nodules and amiodarone. KL-6 as a new diagnostic tool. Bernal Morell E, Hernández Madrid A, Marín Marín I, Rodríguez Pena R, González Gordaliza MC, Moro C. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(4):447.
10. Amiodarone pulmonary toxicity. Wolkove N, Baltzan M. *Can Respir J.* 2009;16(2):43.
11. Amiodarone pulmonary toxicity: a patient with three recurrences of pulmonary toxicity and consideration of the probable risk for relapse. Okayasu K, Takeda Y, Kojima J, Yoshizawa A, Kobayashi N, Sugiyama H, Kudo K. *Intern Med.* 2006;45(22):1303.