

# Toxicidad pulmonar aguda por amiodarona con dosis baja de impregnación: reporte de caso

## Acute amiodarone pulmonary toxicity with low impregnation dose: case report

Julio O Cabrera-Rego<sup>a</sup>, José D Luzurriaga Navas<sup>b</sup>, Alberto A Yanes Quintana<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Cuidados Coronarios Intensivos, Hospital Manuel Fajardo, La Habana, Cuba

<sup>b</sup> Departamento de Imagenología, Hospital Manuel Fajardo, La Habana, Cuba

\*Autor de correspondencia [jocabrera@infomed.sld.cu](mailto:jocabrera@infomed.sld.cu)

**Citación** Cabrera-Rego JO, Luzurriaga Navas JD, Yanes Quintana AA. Acute amiodarone pulmonary toxicity with low impregnation dose: case report. *Medwave* 2020;20(7):e7996

Doi 10.5867/medwave.2020.07.7996

**Fecha de envío** 16/1/2020

**Fecha de aceptación** 25/7/2020

**Fecha de publicación** 14/8/2020

**Origen** No solicitado

**Tipo de revisión** Con revisión por pares externa, por tres árbitros a doble ciego

**Palabras clave** amiodarone, pulmonary fibrosis, acute pulmonary toxicity

### Resumen

Se sabe que la amiodarona, un potente antiarrítmico, causa toxicidad pulmonar. La neumonitis intersticial crónica es la presentación más común. Sin embargo, la toxicidad pulmonar aguda es rara y provoca una mayor mortalidad. Se presenta un paciente de 61 años con fibrilación auricular persistente que, tras tratamiento por un mes con amiodarona vía oral a dosis baja de impregnación de 400 miligramos al día, desarrolló toxicidad pulmonar aguda secundaria al antiarrítmico confirmada por radiografía y tomografía. Su caso tuvo resolución después de la suspensión del fármaco y tratamiento con esteroides.

### Abstract

Amiodarone, considered a potent antiarrhythmic, is known to cause pulmonary toxicity. Chronic interstitial pneumonitis is the most common presentation. However, acute pulmonary toxicity is rare and has a higher case fatality rate. We present a 61-year-old patient with persistent atrial fibrillation who, after a one-month treatment with oral amiodarone at a low dose impregnation of 400 mg/day, develops acute pulmonary toxicity, with radiographic and tomographic resolution after antiarrhythmic suspension and steroid treatment.

### Ideas clave

- La amiodarona es un potente antiarrítmico yodado del benzofurano, que genera una amplia gama de efectos adversos y cuya concentración en el pulmón es de 100 a 500 veces mayor que en el suero, con un aclaramiento en los tejidos bastante lento.
- La toxicidad pulmonar aguda por amiodarona es una rara entidad con una elevada mortalidad.
- La patología debe tenerse en cuenta ante un paciente que se encuentre recibiendo amiodarona y presente exacerbación de síntomas respiratorios, a pesar del corto tiempo de iniciado el tratamiento y el empleo de dosis bajas de impregnación.

## Introducción

La amiodarona es un potente antiarrítmico yodado del benzofurano que comenzó a usarse en 1967, primero como antianginoso y luego como antiarrítmico. Se aplicó en la profilaxis y tratamiento de arritmias ventriculares y supraventriculares. Su actividad antiarrítmica se debe a una prolongación del periodo refractario y del potencial de acción en el tejido miocárdico, incluyéndose como clase III en la clasificación de Vaughan-William<sup>1</sup>.

Este fármaco tiene una vida media de 30 a 60 días y una elevada solubilidad en lípidos, con una amplia gama de efectos adversos. La concentración de la amiodarona en el pulmón es de 100 a 500 veces mayor que en el suero, con un aclaramiento en los tejidos bastante lento. Esto se demuestra en las autopsias, en donde se observa que la amiodarona puede permanecer en el pulmón hasta un año después de finalizado el tratamiento<sup>2</sup>.

La incidencia de toxicidad pulmonar crónica (forma insidiosa que aparece luego de dos meses de tratamiento con una dosis mayor de 400 miligramos al día)<sup>3</sup>, se encuentra en un rango de 10 a 15%<sup>1</sup>. No obstante, la toxicidad pulmonar aguda (que simula una neumonía) es rara y solo se evidencia en casos reportados de manera aislada<sup>2-6</sup>.

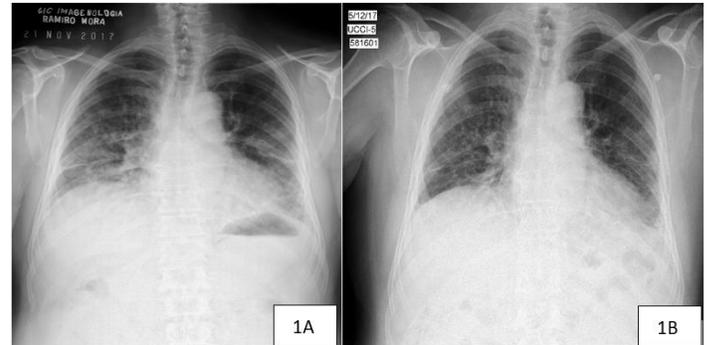
Se presenta el caso de un paciente que desarrolló toxicidad pulmonar aguda por amiodarona, después de un mes de iniciado el tratamiento con dosis baja de impregnación. El objetivo del presente reporte radica en comunicar que esta toxicidad puede estar presente en periodos cortos y a bajas dosis de tratamiento con la amiodarona. También busca exponer una breve revisión de esta reacción adversa, considerada como la más grave entre las ocasionadas por este fármaco.

## Reporte de caso

Se presenta un paciente de 61 años de edad, del sexo masculino, con antecedentes de salud anterior, obesidad abdominal, sin hábitos tóxicos ni antecedentes laborales de riesgo, sin medicación previa. Acudió a consulta por disnea a moderados esfuerzos y palpitaciones de tres semanas de evolución, sin otra sintomatología referida. Al examen físico se detectaron ruidos cardiacos taquiarrítmicos con una frecuencia de 154 latidos por minuto, sin otro dato de interés. Se diagnosticó una fibrilación auricular persistente y se indicó tratamiento ambulatorio con amiodarona vía oral a dosis baja de impregnación de 400 miligramos al día asociado a carvedilol (6,25 miligramos), media tableta al día y anticoagulación con warfarina.

Al mes de tratamiento el paciente acudió con empeoramiento de la disnea a los mínimos esfuerzos, tos seca pertinaz, sin otra sintomatología referida. Al examen físico presentó murmullo vesicular disminuido globalmente y crepitantes diseminados en ambos campos pulmonares, manteniendo la fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida. Se detectó ligera leucocitosis con discreta desviación a la izquierda. Velocidad de sedimentación globular en 33 milímetros por segundo. Se evalúa por servicio de Medicina Interna y se interpreta como una insuficiencia cardiaca de debut y bronconeumonía bacteriana extrahospitalaria (Figura 1 A).

**Figura 1.** Radiografía de tórax posteroanterior.



1A Basal. Se observan opacidades difusas predominantemente bibasales de aspecto fibroso en ambos campos pulmonares.

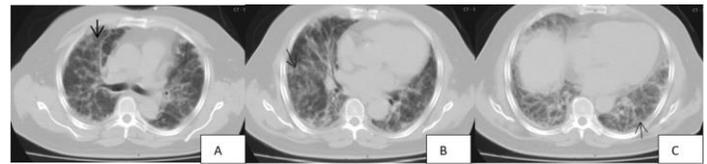
1B Evolutivo. Se aprecia mejoría de las opacidades.

Fuente: elaborado por los autores a partir de las imágenes radiológicas obtenidas del paciente.

Se le indica tratamiento con cefuroxima intravenosa y azitromicina vía oral, así como furosemida intravenosa en altas dosis, manteniendo la anticoagulación y el tratamiento con amiodarona vía oral.

A los cuatro días de tratamiento el paciente empeora aún más la tos y la disnea. Se le traslada a la Unidad de Cuidados Coronarios. Se realiza ecocardiograma que muestra una aceptable función sistólica biventricular y aurículas no remodeladas. Ese mismo día, se realiza urgente una tomografía computarizada de pulmón que muestra opacidades de aspecto inflamatorio con tractos fibrosos bibasales y engrosamientos septales que confieren el aspecto de patrón en “vidrio deslustrado”, lo que sugirió la posibilidad de una enfermedad pulmonar intersticial (Figura 2 A), y se sospecha la presencia de toxicidad pulmonar aguda secundaria a amiodarona.

**Figura 2.** Tomografía axial computarizada de tórax simple (ventana de pulmón).



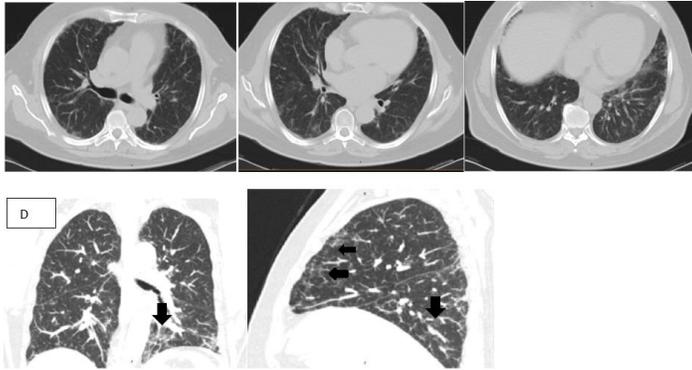
Se observan opacidades de aspecto inflamatorio con tractos fibrosos bibasales y engrosamientos septales que confieren el aspecto de patrón en “vidrio deslustrado” (flechas finas). Estos hallazgos tomográficos sugieren la posibilidad de una enfermedad pulmonar intersticial.

Fuente: elaborado por los autores a partir de las imágenes radiológicas obtenidas del paciente.

Al quinto día de iniciado el tratamiento, se suspendió la administración de amiodarona, furosemida y los antimicrobianos anteriormente referidos. Se inició tratamiento con hidrocortisona a una dosis de 100 miligramos intravenosa cada seis horas, así como control de la frecuencia ventricular asociando la digoxina (0,25 miligramos, media tableta al día por vía oral) al carvedilol. A los 10 días de suspendida la amiodarona y de recibir tratamiento con hidrocortisona, el paciente mejoró notablemente el cuadro respiratorio, con disminución de la tos y mejoría de la clase funcional. En ese momento se realizó análisis de factor reumatoide que fue negativo. Se tomó radiografía posteroanterior evolutiva que muestra una mejoría notable de las radio opacidades (Figura 1 B). En la tomografía simple evolutiva de 64 cortes realizada en ese momento, se observó una marcada mejoría pos tratamiento; aunque con persistencia del patrón en “vidrio deslustrado” y finos tractos fibrosos hacia la periferia (Figura 3

A). A los 15 días de estadía intrahospitalaria se realizó una espirometría que mostró un patrón restrictivo leve. El paciente egresó con tratamiento con prednisona a razón de un miligramo por kilogramo vía oral durante un mes. Actualmente se mantiene con clase funcional II.

**Figura 3.** Tomografía axial computarizada simple evolutiva con reconstrucciones coronales y sagitales.



Se observa marcada mejoría pos tratamiento; persiste el patrón en "vidrio deslustrado" y finos tractos fibrosos hacia la periferia (flechas gruesas), además de pequeñas imágenes acereolares bibasales sugestivas de bronquiectasias (cabeza de flecha). Fuente: elaborado por los autores a partir de las imágenes radiológicas obtenidas del paciente.

## Discusión

La toxicidad pulmonar por amiodarona se relaciona con varios factores: la edad y la dosis acumulada total, la duración del tratamiento, así como el sexo masculino, la historia previa de enfermedad respiratoria o de cirugía cardiotorácica, entre otros<sup>5</sup>. El mecanismo de daño puede ser directo (tóxico celular), indirecto de tipo autoinmune o por bloqueo del metabolismo de los fosfolípidos, con acúmulo anormal tanto en el intersticio como en los neumocitos tipo II, en los que se produce una hiperplasia. Por lo tanto, el mecanismo fisiopatológico de la amiodarona consiste en una acción combinada del fármaco junto con células T citotóxicas y la hiperplasia de los neumocitos tipo II, que darán lugar a una desestructuración del parénquima normal del pulmón<sup>7</sup>.

Los pacientes con dosis acumuladas mayores o iguales a 100 gramos o iguales o superiores a 400 miligramos al día durante más de dos meses, o 200 miligramos al día durante dos años, forman un grupo de alto riesgo<sup>8</sup>. La dosis de impregnación con amiodarona de 400 miligramos al día empleada en este paciente puede considerarse baja, si se tiene en cuenta que en los periodos iniciales se emplea una dosis de impregnación mayor (de 1000 a 1200 miligramos al día por un periodo de 5 a 15 días en la mayoría de los centros)<sup>6</sup>, lo que sumado al corto periodo de tiempo (un mes) en que el paciente desarrolló la toxicidad pulmonar, confiere peculiaridad a este caso. Sobre todo, si se tiene en cuenta que la duración del tratamiento puede ser un factor de riesgo de mayor peso respecto a la dosis acumulada. En otros casos aislados<sup>9,10</sup> se ha reportado la toxicidad pulmonar aguda en un periodo menor de dos semanas<sup>9</sup>, e incluso en 48 horas, tras recibir una dosis total de 1500 miligramos intravenoso<sup>10</sup>.

La tomografía de tórax es una herramienta esencial para el diagnóstico de toxicidad pulmonar por amiodarona, con hallazgos bien definidos que incluyen cambios pulmonares parenquimatosos, engrosamiento septal, fibrosis intersticial, opacidades intersticiales, alveolares y pleuroparenquimatosas. Otros hallazgos relacionados son

imágenes difusas en vidrio despulido (generalmente bilaterales); panel de abejas y bronquiectasias por tracción<sup>11</sup>, como en el caso que se reporta.

Ante un paciente con este cuadro clínico deben descartarse otras enfermedades, como los compromisos respiratorios reumatológicos o la neumonía eosinofílica. Sin embargo, el paciente no tenía síntomas o signos al examen físico que sugiriesen una enfermedad reumatológica y el factor reumatoide fue negativo, si bien no se disponían en el centro de anticuerpos para enfermedades autoinmunes. Además, no tuvo antecedentes de fiebre y el conteo sérico de eosinófilos fue normal. El diagnóstico precoz, la retirada del fármaco y el tratamiento con esteroides puede resolver la toxicidad pulmonar por amiodarona en dos a cuatro semanas, ya que la fibrosis pulmonar es reversible cuando se detecta oportunamente<sup>12</sup>, como en el presente caso.

La novedad del caso que se presenta radica en la concientización de que, si bien es infrecuente, la toxicidad pulmonar aguda por amiodarona debe tenerse en cuenta en un paciente con exacerbación de síntomas respiratorios que se encuentre tomando este medicamento, a pesar del corto tiempo de iniciado el tratamiento y el empleo de dosis bajas de impregnación.

Esta reacción adversa fue comunicada al Sistema Nacional de Farmacovigilancia<sup>13</sup>, y según los criterios de causalidad se catalogó el caso con una relación de causalidad probable.

## Notas

### Roles de autoría

JOCR, AAYQ: realizaron la atención clínica del paciente y escribieron, revisaron y editaron el manuscrito. JDLN: realizó, recopiló y editó las imágenes radiológicas tomadas al paciente. Todos los autores realizaron aportes críticos a la redacción del manuscrito y aprobaron la versión final del mismo.

### Conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE, y declaran no haber recibido financiamiento para la realización del reporte; no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado. Los formularios pueden ser solicitados contactando al autor responsable o a la dirección editorial de la Revista.

### Financiamiento

Los autores declaran que no existió ninguna fuente de financiamiento externo.

### Consideraciones éticas

El consentimiento informado solicitado por Medwave para la publicación de este reporte de caso, incluyendo las imágenes mostradas, ha sido firmado por el paciente. Los autores declaran que se respetó la privacidad del paciente según las normas de CIOMS, de privacidad de los datos recolectados. Una copia del consentimiento informado fue remitida a la dirección editorial de la revista.

## Referencias

1. Expósito ME, Fernández V, San Miguel MT. Fibrosis pulmonar asociada a amiodarona. A propósito de un caso. *Farm Hosp*. 1995;19(6):371-3. [On line]. | Link |
2. Kaya SB, Deger S, Hacıevliyagil SS, Aytemur ZA. Acute amiodarone toxicity causing respiratory failure. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2017 Mar;63(3):210-212. | CrossRef | PubMed |
3. Singh VK, Maheshwari V. Acute Respiratory Distress Syndrome Complicated by Amiodarone Induced Pulmonary Fibrosis: Don't

- Let Your Guard Down. *J Clin Diagn Res.* 2017 Apr;11(4):UD01-UD02. | CrossRef | PubMed |
4. Lohiya RV, Pethe MP. Early Recognition of Acute Pneumonitis in Amiodarone Treatment. *Heart Views.* 2018 Jul-Sep;19(3):109-113. | CrossRef | PubMed |
  5. Abuzaid A, Saad M, Ayan M, Kabach A, Haddad TM, Smer A, et al. Acute Amiodarone Pulmonary Toxicity after Drug Holiday: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Cardiol.* 2015;2015:927438. | CrossRef | PubMed |
  6. Range FT, Hilker E, Breithardt G, Buerke B, Lebiedz P. Amiodarone-induced pulmonary toxicity--a fatal case report and literature review. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013 Jun;27(3):247-54. | CrossRef | PubMed |
  7. Lancha-Domínguez J, Ramírez-Sánchez MM, Páez-Rubio MI. Toxicidad pulmonar asociada a tratamiento con amiodarona. *Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI).* 2019; 4(2):57-60. | CrossRef |
  8. Schwaiblmair M, Berghaus T, Haeckel T, Wagner T, von Scheidt W. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: an under-recognized and severe adverse effect? *Clin Res Cardiol.* 2010 Nov;99(11):693-700. | CrossRef | PubMed |
  9. Kharabsheh S, Abendroth CS, Kozak M. Fatal pulmonary toxicity occurring within two weeks of initiation of amiodarone. *Am J Cardiol.* 2002 Apr 1;89(7):896-8. | CrossRef | PubMed |
  10. Subban V, Kalidoss L, Lakshmanan A, Ajit MS. Acute amiodarone pulmonary toxicity in a patient with acute anterior wall myocardial infarction and ventricular tachycardia. *Sahel Med J.* 2013;16(4):165-7. | CrossRef |
  11. Bahena-López E, Bucio-Reta E, Bahena-López JP. Toxicidad pulmonar por amiodarona. *Rev Invest Med Sur Mex.* 2015;22(4):214-7. [On line]. | Link |
  12. Sánchez S, Zamora E, Hoyos N, Naranjo A, Al Nakeeb Z, Girón RM. Fibrosis pulmonar por amiodarona. *Rev Patol Respir.* 2006;9(2):77-80. [On line]. | Link |
  13. Jiménez López G, Alonso Orta I. Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Ministerio de Salud Pública (MINSAP), Dirección Nacional de Medicamentos y Equipos Médicos; 2012.

#### Correspondencia a

Zapata y D, Vedado, Plaza de La Revolución  
La Habana, Cuba  
Código postal: 10400



Esta obra de *Medwave* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, *Medwave*.