

Nódulos pulmonares múltiples y amiodarona. KL-6 como nueva herramienta diagnóstica

Enrique Bernal Morell^a, Antonio Hernández Madrid^b, Irene Marín Marín^b, Rebeca Rodríguez Pena^b,
María C. González Gordaliza^b y Concepción Moro^b

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

^bServicio de Cardiología. Unidad de Arritmias. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

La toxicidad pulmonar por amiodarona es un efecto secundario infrecuente pero que puede ser fatal en los pacientes tratados con este fármaco. En la actualidad, el principal problema es que no disponemos de la herramienta necesaria para predecir o detectar qué pacientes la van a desarrollar. El KL-6 sérico ha sido reconocido como un marcador de actividad de enfermedad intersticial pulmonar difusa. Presentamos el caso de una paciente que desarrolló toxicidad pulmonar por amiodarona con niveles elevados de este nuevo marcador. Se discute la utilidad clínica de esta nueva herramienta diagnóstica.

Palabras clave: *Antiarrítmicos. Pulmón. Arritmia.*

Multiple Pulmonary Nodules and Amiodarone. KL-6 as a New Diagnostic Tool

Pulmonary toxicity is an infrequent but serious adverse event in patients treated with amiodarone. The main problem at present is that we lack the necessary tools to detect this event or predict which patients will develop pulmonary toxicity. Serum Krebs von den Lungen-6 (KL-6) has been previously recognized as a marker for the activity of diffuse interstitial lung disease. We describe a patient with pulmonary toxicity due to amiodarone with increased blood levels of this new marker, and discuss the clinical usefulness of this new diagnostic tool.

Key words: *Antiarrhythmic agents. Lung. Arrhythmia.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La toxicidad pulmonar por amiodarona (TPA) es una entidad de difícil diagnóstico debido a la inespecificidad de los síntomas, los hallazgos clínicos y los resultados de los tests de laboratorio¹. En la actualidad no hay un proceso diagnóstico disponible que nos permita confirmar y evaluar la actividad de la TPA.

El Krebs von den Lungen-6 (KL-6)², una glucoproteína expresada en los neumocitos alveolares tipo 2, ha sido relacionado como un marcador de actividad de enfermedad intersticial pulmonar; sin embargo, su papel como indicador precoz de TPA no ha sido documentado.

Presentamos el caso de 1 paciente que desarrolló TPA demostrada por biopsia pulmonar y cuya evolu-

ción clínica fue buena tras la suspensión del fármaco. Se determinaron los valores de KL-6 al comienzo de la clínica y tras la retirada de la amiodarona.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 69 años, hipertensa, en tratamiento médico con indapamida, con fibrilación auricular paroxística de 3 años de evolución tratada con amiodarona en dosis de 200 mg/día, dosis acumulada de 219 G y anticoagulada con dicumarínicos.

La paciente ingresó en el hospital tras presentar un cuadro de 2 meses de evolución de disnea progresiva hasta ser de moderado esfuerzo, acompañada de episodios de tos seca, sin dolor torácico, fiebre, cuadro constitucional ni otras alteraciones. En la exploración destacaba la presencia de crepitantes secos bibasales pulmonares y soplo sistólico en el foco mitral de intensidad II/VI. Los hallazgos radiológicos (figs. 1 y 2) mostraron un patrón intersticio-alveolar de predominio en los campos medios y bases, con la presencia de múltiples nódulos pulmonares, periféricos, de contornos mal definidos.

Correspondencia: Dra. C. Moro Serrano.
Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar, km 9,100. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: cmoro.hrc@salud.madrid.org

Recibido el 18 de mayo de 2004.
Aceptado para su publicación el 13 de julio de 2004.

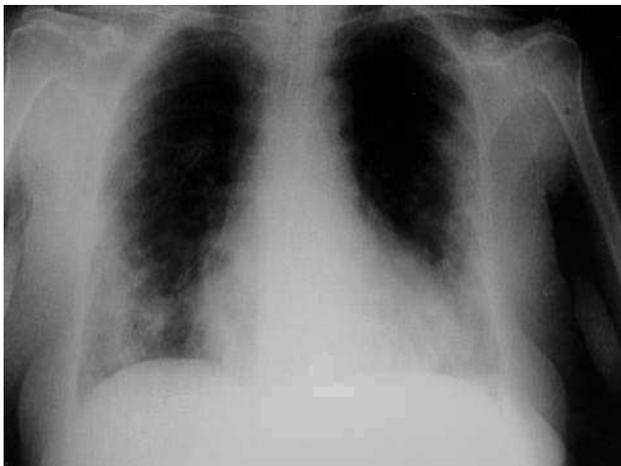


Fig. 1. Radiografía de tórax basal. Se observa una afectación pulmonar bilateral de predominio en los campos medios y las bases, consistente en un patrón intersticio-alveolar con nodularidad mal definida.

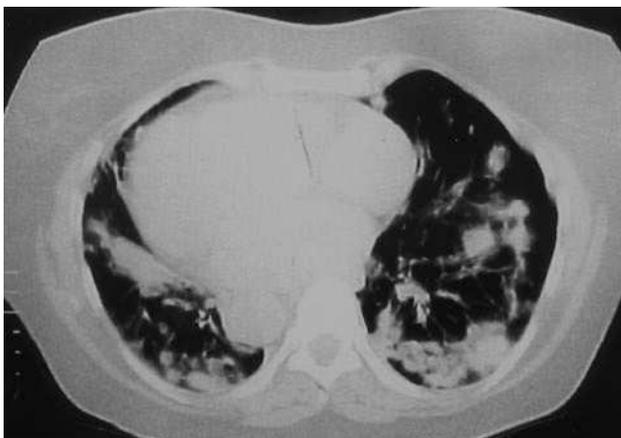


Fig. 2. Tomografía computarizada de alta resolución pulmonar. Se observa un patrón de predominio alveolar con la presencia de múltiples nódulos pulmonares, periféricos, de contornos mal definidos, algunos de ellos con cavitación, acompañados de otras zonas de consolidación pulmonar con broncograma aéreo. Aunque menos evidente, se podía detectar algún área de fibrosis.

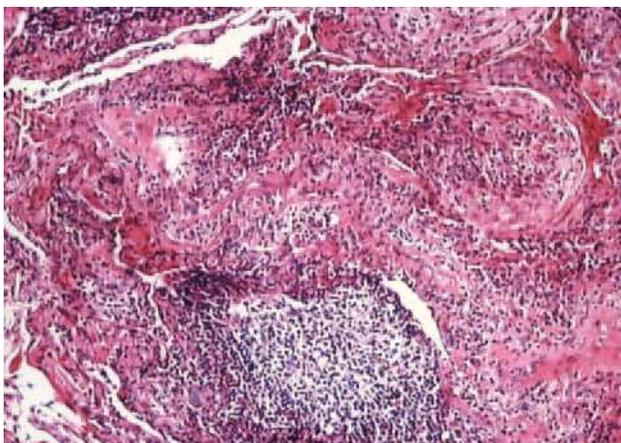


Fig. 3. Biopsia pulmonar. Se observan fenómenos de neumonía organizada, folículos linfoides y macrófagos alveolares en el seno de una fibrosis septal.

Se obtuvo una analítica completa y una gasometría arterial, y se realizó un estudio inmunológico e infeccioso, que fueron normales. Únicamente se detectó una alteración ligera de la función tiroidea (TSH, 6,6 U/ml, y T4 libre, 1,3). Los niveles de amiodarona fueron de 0,9 g/ml y los de desetilamiodarona de 0,8 g/ml. Las pruebas de función respiratoria mostraron una restricción moderada con una capacidad vital forzada del 66% y un índice de Tiffeneau del 97%. El test de difusión de monóxido de carbono estaba en el límite inferior de la normalidad (87%).

Se practicó una biopsia pulmonar (fig. 3), cuyos hallazgos revelaron la presencia de un parénquima pulmonar con signos de fibrosis septal de distribución irregular, sin distorsión arquitectural o remodelación, presencia de fenómenos de «neumonía organizada», abundantes folículos linfoides (en ocasiones con centro reactivo) y frecuentes macrófagos alveolares espumosos. Todo ello era compatible con una TPA.

La paciente experimentó una recuperación de sus lesiones pulmonares, tanto clínica como radiológica, tras la suspensión del fármaco y el inicio de tratamiento corticoideo y oxigenoterapia.

El KL-6 se determinó el primer día de su estancia hospitalaria, a los 7 días de su ingreso y a los 140 días tras la suspensión del fármaco, y sus niveles fueron, respectivamente, 695, 1,005 y 325 U/l. La técnica utilizada ha sido la descrita por Endoh et al².

DISCUSIÓN

La TPA fue descrita por primera vez en 1980 por Rotmensch et al³. Los efectos tóxicos de la amiodarona en el pulmón⁴ incluyen daño alveolar difuso, neumonía organizada, bronquiolitis obliterante, broncoespasmo, daño alveolar difuso hemorrágico, neumonitis por hipersensibilidad, fallo cardíaco, infiltrados pulmonares con eosinofilia y enfermedad pulmonar intersticial. El mecanismo de acción puede ser directo mediante la liberación de radicales libres o de forma indirecta por hipersensibilidad⁵. El cuadro clínico es variable, pero lo más frecuente es la presencia de disnea, predominantemente de esfuerzo, y tos seca¹. La alteración radiológica más frecuente es el patrón intersticial difuso⁶, aunque hay casos de masa solitaria pulmonar⁴ y con menos frecuencia afectación pleural o infiltrados alveolares unilaterales⁴. En la bibliografía se describen algunos casos de TPA asociada a múltiples nódulos pulmonares que simulaban un proceso maligno⁷⁻⁹, probablemente por una respuesta inflamatoria a la acumulación de inclusiones fosfolípídicas en las células alveolares inducidas por el fármaco¹⁰.

Los hallazgos patológicos hallados con más frecuencia incluyen la bronquiolitis obliterante, la neumonitis intersticial, la fibrosis intersticial y una combinación de todas ellas^{6,11,12}. La presencia de macrófagos vacuolados es frecuente pero no es patognomónica de

TPA, ya que aparece en pacientes expuestos al fármaco que no desarrollan TPA.

Estudios inmunohistoquímicos demuestran que el KL-6 es fuertemente expresado en los neumocitos tipo 2 regenerados o activados tras una agresión intersticial, por lo que podría ser un buen marcador de actividad en enfermedades pulmonares intersticiales, tales como neumonía intersticial asociada a colagenopatías, neumonitis actínica y neumonitis por amiodarona².

El diagnóstico de TPA es costoso y difícil en ocasiones, y se basa en las manifestaciones clínicas y los hallazgos radiológicos; es preciso utilizar técnicas invasivas para descartar otros procesos.

Hemos presentado el primer caso en España con TPA demostrada por los hallazgos histológicos y la evolución clínica favorable tras la suspensión del fármaco, donde se observa una elevación significativa del marcador KL-6. Aunque aún echamos en falta la realización de estudios prospectivos que ayuden a valorar su utilidad en la predicción de TPA, el KL-6 surge como una novedosa herramienta diagnóstica en una enfermedad que carece de un claro patrón de referencia para su diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Martin, WJ, Rosenow, EC. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part 1). *Chest*. 1988;93:1067-75.
- Endoh, Y, Hanai R, Uto K, Uno M, Nagashima H, Narimatsu A, et al. KL-6 as a potential new marker for amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Am J Cardiol*. 2000;86:229-31.
- Rotmensch HH, Liron M, Tupilski M, Laniado S. Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy. *Am Heart J*. 1980;100:412-3.
- Malhotra A, Muse VV, Mark EJ. Case 12-2003: an 82-year-old man with dyspnea and pulmonary abnormalities. *N Engl J Med*. 2003;348:1574-85.
- Martin WJ II. Mechanisms of amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med*. 1990;11:131-8.
- Dean PJ, Groshart KD, Porterfield JG, Iansmith DH, Golden EB Jr. Amiodarone-associated pulmonary toxicity. A clinical and pathologic study of eleven cases. *Am J Clin Pathol*. 1987;87:7-13.
- Rodríguez-García JL, García-Nieto JC, Ballesta F, Prieto E, Villanueva MA, Gallardo J. Pulmonary mass and multiple lung nodules mimicking a lung neoplasm as amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Eur J Intern Med*. 2001;12:372-6.
- Faling LJ, Mark EJ. A 65-year-old woman with a dry cough and pulmonary nodules. *N Engl J Med*. 1997;337:1449-58.
- De Granada JL, Herrera de la Rosa A, Martínez Albiach JM, Escobar Sacristán JA, Sáez Valls R, Gallego Rodríguez V. Amiodarone pulmonary toxicity: radiological coexistence of nodules with interstitial and alveolar abnormalities. *An Med Intern*. 1998;15:267-9.
- Piccione W, Penfield F, Rosenberg MS. Amiodarone-induced pulmonary mass. *Ann Thorac Surg*. 1989;47:918-9.
- Ramírez CJ, Rodríguez DA, Velasco VM, Rosas F. Distrofia miotónica y taquicardia ventricular por reentrada rama-rama. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:1093-7.
- Sanz Salvo J, Arribas F, López Gil M, Dalmau R, García Tejada J, Jiménez Valero S. Taquicardia ventricular incesante como manifestación de isquemia miocárdica. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:193-9.