



Carta al editor

Amiodarona y COVID-19: una llamada de alerta

Amiodarone and COVID-19: an alert call

Margarita Dorantes Sánchez,¹ Marleny Cruz Cardentey,² Osmín Castañeda Chirino¹

¹ Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Cuba ² Hospital Clínico Quirúrgico

Hermanos Ameijeiras, Cuba

Estimado editor:

La amiodarona es un fármaco antiarrítmico ampliamente empleado en el mundo y desde hace muchos años también en Cuba, por su alta efectividad, por ser de los que afectan menos la contractilidad miocárdica y por su menor proarritmogénesis. Sin embargo, su administración puede causar importantes efectos adversos a nivel de distintos aparatos y sistemas. Ahora nos referimos a sus efectos deletéreos sobre el aparato respiratorio (pulmones en particular).¹⁻³

Durante la situación actual en el mundo con la pandemia COVID-19, que cursa con importante daño pulmonar, se ha empleado la amiodarona como uno de los posibles tratamientos, por su acción antiviral. Con su uso se informa mejoría de la insuficiencia respiratoria y se considera conducta segura y eficaz contra la enfermedad.⁴⁻⁶

Podrían presentarse diversas situaciones. Paciente con arritmias relacionadas con la COVID-19 que requiera ser tratado con el fármaco; paciente que llegue con la amiodarona por arritmias preexistentes y adquiera COVID-19; paciente con COVID-19 en quien se emplee el fármaco por su acción antiviral (por lo general con ciclos cortos del medicamento). En todos los casos se requiere un seguimiento cuidadoso por el peligro de que se sumen los efectos adversos de la enfermedad y del fármaco sobre los pulmones (ambos pueden dejar secuelas luego de las etapas agudas).⁷

Los autores de esta Carta no tienen experiencia con la COVID-19 pero sí en el manejo de la amiodarona como antiarrítmico. En nuestras vivencias hemos tenido pacientes con neumonitis intersticial por depósito de fosfolípidos en los alveolos pulmonares, tanto en aquellos con exposición breve como prolongada del fármaco (condicionada por susceptibilidad genética). Con frecuencia no hallamos datos anormales a la auscultación del aparato respiratorio ni en el estudio radiológico. En cuyo caso el médico se guía por datos obtenidos durante el interrogatorio bien hecho e intencionado (tos y disnea por lo general). Si se hace una

detección temprana, se logra resolver el cuadro con la supresión del fármaco; de no ser así puede llegarse a la fibrosis pulmonar, de pronóstico sombrío y hasta mortal. Conocimos dos pacientes que trataron con amiodarona, sobrevivieron a la fibrosis pulmonar y sus lesiones radiológicas remitieron por completo, pero esta es la excepción.

Desde hace lustros hemos insistido en la importancia de emplear la amiodarona en casos con estricta indicación, evitándola en arritmias cardíacas intrascendentes y siempre que no puedan resolverse con otros antiarrítmicos o con procesos ablativos. Con énfasis en el seguimiento periódico y cuidadoso de estos pacientes en cuanto a factores de riesgo tales como: edad del paciente, comorbilidades, esquema de impregnación y mantenimiento, dosis empleadas, tiempo de administración, períodos de descanso del medicamento y asociación con otros fármacos. Sin olvidar que existe una susceptibilidad genética individual. Todo ello guiado en principio por la clínica y las secuencias electrocardiográficas por sí aparecen signos eléctricos de alarma que puedan ayudar indirectamente a buscar toxicidad por amiodarona; con posterioridad podrían ser necesarios otros métodos diagnósticos como estudio radiológico, tomografía computarizada de alta resolución, pruebas respiratorias y otros.

Sin embargo, a veces el tratamiento con amiodarona se sigue con superficialidad por parte del médico y se pierde la oportunidad de prevenir, detectar a tiempo y resolver cualquier complicación. Si el diagnóstico es temprano, el pronóstico resultará favorable, de lo contrario y si se llega al distress y a la fibrosis, la evolución será maligna.¹⁻³

Entre los efectos adversos de la amiodarona, la toxicidad pulmonar es de los más graves y tiene un amplio espectro de presentación clínica. Este fármaco tiene una larga vida (55-60 días), se acumula en el tejido adiposo y en órganos bien perfundidos como el hígado, el bazo, los pulmones; por su

naturaleza lipofílica interfiere con el metabolismo de los fosfolípidos. Los mecanismos de la neumonitis intersticial no están totalmente esclarecidos; puede tratarse de una citotoxicidad directa a las células pulmonares por liberación de radicales libres o indirecta por una reacción inmunológica de hipersensibilidad. La toxicidad pulmonar puede ser aguda o crónica, se presenta con una incidencia del 4-17%, que empeora si preexiste una enfermedad pulmonar (resulta más frecuente aunque sin mayor mortalidad). El tratamiento, por supuesto, sería la supresión del fármaco y la administración de corticosteroides si se requiriera.1-3,7

Se reconocen cuatro formas clínicas: 1. Síndrome de distress respiratorio agudo, variedad súbita, difusa, la más peligrosa, que lleva a la muerte en el 50% de los casos. 2. Neumonitis pulmonar intersticial difusa, la más común, de carácter subagudo o crónico, que puede confundirse con la insuficiencia cardíaca o ser atribuida a la edad, es más frecuente de lo que se piensa. 3. Neumonía organizada, de "patrón típico", menos común, debe diferenciarse de la neumonía bacteriana. 4. Masas pulmonares solitarias, nódulos únicos o múltiples, forma rara que debe distinguirse de procesos tumorales o infecciosos.1-3

Existen formas agudas, subagudas y crónicas; puede haber broncoespasmo, empeoramiento del asma bronquial, neumonitis intersticial difusa, hemorragia alveolar, derrame pleural, neumonitis eosinofílica o lipoide y otras. En el estudio radiológico suelen presentarse infiltrados intersticiales bilaterales, daño alveolar difuso, fibrosis; en las pruebas respiratorias se encuentra un patrón restrictivo con disminución de la capacidad pulmonar total. Son hallazgos inespecíficos.1-3,7

Se trata de un diagnóstico de exclusión, que debe diferenciarse de la insuficiencia cardíaca, el embolismo pulmonar, la neumonía y el cáncer. La toxicidad pulmonar por amiodarona puede resultar difícil e impredecible de precisar por sus cuadros clínicos multiformes (pacientes asintomáticos o con cuadros respiratorios agudos, progresivos o crónicos); la inespecificidad clínica y de imágenes resulta un reto para el médico tratante. Si el diagnóstico no se hace temprano, el cuadro puede evolucionar a fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria e incluso a la muerte. La larga vida media de la amiodarona empeora sus efectos adversos, que pueden hacerse severos y fatales. Lo recomendable es estar alerta de la posibilidad de toxicidad pulmonar en todo paciente que reciba amiodarona (en ocasiones sin factores de riesgo).1-3,7 En especial se hace esta llamada de alerta en sujetos que enfrenten simultáneamente la administración de amiodarona y la COVID-19, en cualquiera de las situaciones posibles: administración del fármaco por arritmias previas a la COVID-19, por arritmias originadas por la COVID-19 o por su empleo como antiviral.

Se sumarían entonces los efectos deletéreos de la amiodarona y de la COVID-19 sobre el pulmón.

La seguridad y la eficacia de la amiodarona en pacientes con COVID-19, se siguen investigando, así como su interacción con otras drogas (hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, atazanavir y darnavir/cobicistat).4,6 Aunque la mayor toxicidad del fármaco es generalmente secundaria a la dosis total acumulada y al tiempo de duración de la terapia, un esquema de corta duración no excluye el riesgo de desarrollar un efecto adverso. Hasta el 23 de junio del 2020, la pandemia de COVID-19, producida por el nuevo coronavirus SARS-CoV2, ha infectado a 9 millones de personas en el mundo, con más de 400 000 defunciones. El daño pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda son comunes en esta enfermedad, cuya mortalidad es elevada. La ausencia de un tratamiento específico validado por evidencia ha llevado a la búsqueda urgente de nuevas alternativas terapéuticas. Basados en los mecanismos fisiopatológicos y en el conocimiento previo sobre otras infecciones por betacoronavirus, se han empleado fármacos antiguos como la hidroxicloroquina. Casaldo y cols6 publicaron recientemente un artículo sobre este tema: Safety and efficacy of amiodarone in a patient with COVID-19. La amiodarona (y su principal metabolito, mono-n-desethyl amiodarone) tiene acción antiviral al interferir con la endocitosis y la replicación viral, a concentraciones plasmáticas cercanas a las encontradas en pacientes tratados por arritmias cardíacas e inhibe la entrada de filovirus (familia de ARN virus de cadena simple, que incluye el del Ebola).8 También se demostró que bloquea la infección de SAR-Cov1 en cultivos celulares, al interferir la unión del virus a la membrana celular, sin modificar la densidad de receptores de la enzima convertidora de angiotensina II en la superficie celular. El fármaco puede administrarse en la etapa precoz de la enfermedad, en las formas ligeras o moderadas con baja carga viral, a fin de bloquear la replicación del SAR-Cov 2. Se encuentra en ejecución un ensayo clínico aleatorizado que compara la amiodarona con otra droga catiónica antifilica, verapamilo, en pacientes con COVID-19.4-6

Referencias bibliográficas

- 1.Wolkove N, Baltzan M, . Amiodarone pulmonary toxicity. Can Respir J 2009;16(2):43-8.
- 2.Terzo F, Ricci A, DAscanio M, Raffa S, Mariotta S. Amiodarone-induced pulmonary toxicity with an excellent response to treatment: a case report. Respiratory Medicine Case reports 2020;100974 <https://doi.org/1016/>
- 3.Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. Can Respir J 2009;16(2):43-8.
- 4.Aimo A, Baritussio A, Emdin M, Tascini C. Amiodarone as a

possible therapy for coronavirus infection. European Journal of Preventive Cardiology 2020. DOI:10.1177/2047487320919233.

5.Stadler K, Ha HR, Ciminale V, Spirli C, Saletti G, Schiavon M et al. Amiodarone alters late endosomes and inhibits SARS coronavirus infection at a post-endosomal level. Am J Respir Cell Mol Biol 2008;39:142-9.

6.Castaldo N,Aimo A, Castiglione V, Padalino C, Emdin M, Tascini C.Safety and efficacy of amiodarone in a patient with COVID-19. JACC Case Reports 2020 doi.org/10.1016/j.jaccs.2020.04.053.

7.Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 7 II 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585.

8.Dvall J, Johnson JC, Hart BJ, Postnikova E, Cong Y, Zhou H et al. In vitro and in vivo activity of amiodarone against Ebola virus. J Infect Dis 2018;S5:S592-6.

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Margarita Dorantes,
17#702, CP 10400, La Habana, Cuba. E-mail:
dorantes@infomed.sld.cu

Los autores firmantes del manuscrito declaran no poseer Conflicto de intereses.



**Esta obra está bajo una [licencia de](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)
[Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)
[Reconocimiento-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)
[Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).**