

SINDROME CEREBELOSO POR AMIODARONA

NELIDA S. GARRETTO, ROBERTO D. REY, GUILLERMO KOHLER, SILVIA COCORULLO,
DAVID A. MONTEVERDE, BLANCA I. RAVERA, ROBERTO E.P. SICA

RESUMEN - La amiodarona (AMD) es una droga antiarrítmica cuyos efectos adversos pueden comprometer el sistema nervioso central y periférico. La aparición de un síndrome cerebeloso es infrecuente. Se presenta un paciente masculino de 56 años de edad que desarrolla un síndrome pancerebeloso de 4 meses de evolución, que revierte luego de la suspensión de la AMD. El cuadro reaparece meses más tarde luego de un período de automedicación con la droga. Los mecanismos tóxicos por los cuales la AMD afecta al cerebelo permanecen inciertos. Esta droga de amplia difusión en nuestro medio, como otros antiarrítmicos, posee efectos sobre el sistema nervioso que deben ser tenidos en cuenta a fin de poder detectarlos precozmente.

PALABRAS-LLAVE: síndrome cerebeloso, amiodarona.

Cerebellar syndrome by amiodarone

SUMMARY - Amiodarone (AMD) is an antiarrhythmic drug with side effects on the nervous system. Cerebellum is seldom involved. We describe the case of a 56 years old male patient with a history of 4 months of cerebellar involvement characterized by gait unsteadiness, ataxia, nistagmus and vertigo. He was on treatment with AMD because of ventricular arrhythmia. The cerebellar syndrome progressively disappeared after drug withdrawal and he was symptoms-free 4 months later. Similar symptoms appeared after another one month of automedication with the same drug. Structural lesions, metabolic, nutritional deficiencies or toxins were excluded. Mechanisms of cerebellar toxicity of AMD are yet unknown. The knowledge of the toxic effects of this drug, widely used in our country, would allow its early recognition.

KEY WORDS: cerebellar syndrome, amiodarone.

La amiodarona (AMD) es una droga de uso frecuente en nuestro medio para el tratamiento de arritmias ventriculares y supraventriculares¹⁰. Sus efectos adversos sistémicos más comunes son: hipertiroidismo, hipotiroidismo, depósitos corneales, fibrosis pulmonar, fotosensibilidad y aumento de las enzimas hepáticas¹⁴. Según las diferentes series, entre 20 y 54% de los pacientes que reciben AMD pueden presentar efectos colaterales sobre el sistema nervioso central y periférico¹⁴. El más frecuente de ellos es la aparición de temblor postural, menos frecuentemente se describen trastornos en la marcha, parkinsonismo, distaxia de miembros, neuropatía y nistagmus^{1,3}.

Presentamos un paciente de 56 años de edad, que desarrolló un síndrome pancerebeloso en relación a la administración de AMD, que remitió luego de la suspensión del fármaco.

CASO

FG, paciente de 56 años de edad, de sexo masculino que, a raíz de una arritmia ventricular, inicia tratamiento con AMD, en dosis de 600 mg/día. Tres meses más tarde comienza con vértigo e inestabilidad progresiva para

Division Neurologia, Hospital Jose Maria Ramos Mejia, Buenos Aires. Argentina. Aceite: 11-junio-1994.

Dra. Nelida S. Garretto - Division Neurologia Hospital Ramos Mejia - Urquiza 609 - 1221 - Buenos Aires - Argentina.

la marcha, que le impiden la deambulacion. Al examen presentaba hipotonia generalizada, severa ataxia de 4 miembros y de tronco, disartria, y nistagmus vertical y rotatorio. Los exámenes de laboratorio de rutina fueron normales. Una busqueda oncologica (Rx torax, ecografia abdominal, sangre oculta en materia fecal, examen y puncion biopsia de prostata) fue negativa. El dosaje de acido folico y vitamina B 12, LCR y Resonancia Magnetica Nuclear de encefalo fueron normales. Un EMG de 4 miembros con velocidad de conduccion fue normal. Los potenciales evocados auditivos de tronco (PEAT), resultaron dentro de limites normales pero con asimetria en el tiempo de conduccion central al comparar ambos lados (Tabla 1).

Luego de un mes de suspension de la AMD, la sintomatologia neurologica mejoro, pudiendo a los dos meses, deambular sin ayuda. A los 4 meses de la suspension del farmaco, el paciente se encontraba asintomatico y sin alteraciones neurologicas al examen. Un nuevo estudio de PEAT mostro reduccion en la diferencia del tiempo de conduccion central entre ambos lados (Tabla 2).

Seis meses mas tarde, a raiz de la aparicion de palpitaciones, el paciente se automedica con AMD en dosis similares a las que habia recibido previamente. Treinta dias mas tarde consulta por inestabilidad en la marcha, observandose al examen distaxia de cuatro miembros y de tronco. Los sintomas y signos revirtieron al mes de suspender el farmaco.

Tabla 1. Potenciales evocados auditivos de tronco durante el tratamiento con AMD.

	OIDO DERECHO	OIDO IZQUIERDO
Latencia (mseg)		
Onda		
I	1.7	1.7
II	3.2	2.8
III	4.2	3.7
IV	5.5	5.2
V	6.3	5.8
I - V	4.6	4.1
I - III	2.5	2.0
III - V	2.1	2.1

Tabla 2. Potenciales evocados auditivos de tronco luego de 4 meses de suspendida la AMD.

	OIDO DERECHO	OIDO IZQUIERDO
Latencia (mseg)		
Onda		
I	1.7	1.7
II	-	2.7
III	4.0	3.8
IV	5.3	-
V	5.9	5.7
I - V	4.2	4.0
I - III	2.3	2.1
III - V	1.9	1.9

COMENTÁRIOS

La AMD es una droga de frecuente utilizacion en el tratamiento de arritmias cardiacas¹⁰. Recientemente se ha jerarquizado la neuro-toxicidad provocada por su uso continuado¹. Los sintomas comienzan en el 52 % de los pacientes dentro del primer mes de tratamiento, y en 26 % entre el primer y cuarto mes¹. Los efectos adversos mas comunmente hallados son: temblor postural e inestabilidad en la marcha. Mas raramente se ha hallado ataxia de miembros, neuropatia, y afectacion de los ganglios de la base (parkinsonismo, mioclonias, hemibalismo, diskinesias orofaciales y de extremidades)^{1,5-7,11}. Es excepcional la aparicion de nistagmus y vertigo¹.

En nuestro paciente se descartaron otras causas estructurales y metabolicas de sindrome pancerebeloso progresivo y la reaparicion del cuadro clinico al recibir nuevamente la droga confirma el diagnostico de toxicidad por AMD. En coincidencia con lo observado por otros autores¹¹, al suspender la AMD la desaparicion gradual de los signos y sintomas neurologicos ocurrio, en ambas oportunidades, en un lapso similar al de instalacion luego del inicio de la terapia.

La AMD, al igual que otras drogas antiarritmicas es capaz de producir efectos farmacologicos, a traves de mecanismos aun desconocidos sobre el SNC⁸. En biopsias de nervio sural de pacientes con neuropatia por AMD, distintos autores han encontrado desmielinizacion con diverso grado de compromiso axonal^{3,9} y depositos lipidicos lisosomales que serian el resultado de la accion de la droga sobre el metabolismo lisosomal^{2,5}. No tenemos evidencias sobre el mecanismo que eventualmente pueda llevar a la alteracion cerebelosa por el uso de esta droga, sin embargo, la lenta reversion del cuadro luego de su progresiva instalacion y su reaparicion nuevamente progresiva al reutilizar la droga, sugieren cambios estructurales reversibles en el cerebelo, que tal vez involucren a las vias de conexion intracerebelosas, llevando a su desmielinizacion.

La lentificacion observada en el tiempo de conduccion central del PEAT del lado derecho, con respecto al izquierdo, en el primer examen realizado, cuando el paciente se encontraba bajo los efectos de la AMD, es atribuible exclusivamente a la prolongacion del tiempo de conduccion I-III, que involucra fundamentalmente a la porcion periferica de la via. El aumento de la velocidad de conduccion central en el PEAT, luego de la suspension del farmaco, sugeriria un compromiso reversible de la mielina, similar al observado en las neuropatias secundarias al uso de esta droga.

El caso presente enfatiza la necesidad de tener en cuenta la accion toxica del farmaco cuando se lo utiliza en forma prolongada.

REFERÊNCIAS

1. Charness ME, Morady F, Scheinman M. Frequent neurologic toxicity associated with amiodarone therapy. *Neurology* 1984, 34: 669-671.
2. Costa-Jussa FR, Jacobs JM. The pathology of amiodarone neurotoxicity: I. Experimental studies with reference to changes in other tissues. *Brain* 1985, 108: 735-752.
3. Dugonon P, Hauw JJ, De Baecque C. Neuropathie au chlorhydrate d'amiodarone. *Rev Neurol (Paris)* 1979, 135: 527-540.
4. Fogoros RN, Anderson KP, Winkle RA, Swerdlow CD, Mason JW. Amiodarone: clinical efficacy and toxicity in 96 patients with recurrent, drug-refractory arrhythmias. *Circulation* 1983, 68: 88-94.
5. Jacobs JM, Costa-Jussa FR. The pathology of amiodarone neurotoxicity: II. Peripheral neuropathy in man. *Brain* 1985, 108: 753-769.
6. Martinez Arizala A, Sobol SM, Mc Carty GE, Nichols BR, Rakita L. Amiodarone neuropathy. *Neurology* 1983, 33: 643-645.
7. Micheli F, Romano E, Dominguez R, Gatto E. Parkinsonism secondary to amiodarone therapy. *Rev Neurol Argent* 1992, 17: 56-58.
8. Mizon JP, Rosa A, Betermiez P, Sevestre H. Neuropathie et syndrome cerebelleux a l'amiodarone. *Rev Neurol (Paris)* 1985, 141: 146-148.
9. Pellissier JF, Pouget J, Cros D, Serratrice V, Toga M. Peripheral neuropathy induced by amiodarone chlorhydrate: a clinicopathological study. *J Neurol Sci* 1984, 63: 251-266.
10. Podrid PJ, Lown B. Amiodarone therapy in symptomatic, sustained refractory atrial and ventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1981, 101: 374-379.
11. Werner EG, Olanow CW. Parkinsonism and amiodarone therapy. *Ann Neurol* 1989, 25: 630-632.