

Revista Mexicana de Cardiología

Volumen
Volume **13**

Número
Number **4**

Octubre-Diciembre
October-December **2002**

Artículo:

Amiodarona: Efectos colaterales en 200 pacientes mexicanos seguidos durante 2 años. Estudio prospectivo

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Hedigraphic.com

Amiodarona: Efectos colaterales en 200 pacientes mexicanos seguidos durante 2 años. Estudio prospectivo

Jorge Álvarez de la Cadena-Sillas,* Luis Lepe-Montoya**

RESUMEN

Se estudiaron los efectos colaterales de la amiodarona durante su administración por un mínimo de años en una población de 200 pacientes. Se realizaron en forma periódica pruebas de funcionamiento tiroideo, pruebas de funcionamiento pulmonar, pruebas de funcionamiento hepático, y revisión por los servicios de cardiología, oftalmología, neurología, dermatología y endocrinología. La dosis promedio de amiodarona administrada durante el estudio fue de 1,260 mg/semana. Los resultados indican que a 2 años se presentaron alteraciones tiroideas en el 6% de los pacientes, depósitos corneales en el 81% y no hubo ningún caso de fibrosis pulmonar. Sólo el 9% de los pacientes requirió suspender el tratamiento por intolerancia al medicamento. Se concluye que la amiodarona a las dosis empleadas no produce fibrosis pulmonar, durante los 2 primeros años de tratamiento en la población mexicana.

Palabras clave: Amiodarona, efectos secundarios, fibrosis pulmonar, mexicanos.

INTRODUCCIÓN

Uno de los problemas más frecuentes en la práctica cardiológica es la presencia de arritmias en ocasiones de difícil manejo. Éstas pueden presentarse con o sin patología cardiovascular de base.¹ En ocasiones, en el momento del tratamiento, el clínico se enfrenta con el problema de elección del fármaco por estar limitado en la disponibilidad de antiarrítmicos, por el costo de los mismos, efectos colaterales, condiciones generales del enfermo, contraindicaciones para su uso etc. Tomando en cuenta los puntos anteriores, la amiodar-

ABSTRACT

We studied the side effects of amiodarone administration for a two year period in 200 patients. Thyroid, lung & liver function test, cardiac, endocrinologic, neurologic, ophthalmological & dermatological examination were done periodically. The average dose of amiodarone administration was 1,260 mg/week. After 2 years of therapy 6% of the patients developed thyroid dysfunction, 86% corneal microdeposit, and no pulmonary toxicity was detected. Only 9% of the patients stop the treatment because of intolerance. Conclusion: Amiodarone at dose of 1,260 mg/week during a 2 years administration period cause no pulmonary toxicity in mexican population.

Key words: Amiodarone, side effects, pulmonary fibrosis, mexicans.

na fármaco antiarrítmico clase III de las clasificaciones de Vaugh/Williams ha sido un medicamento ampliamente utilizado, aunque temido por sus efectos colaterales descritos principalmente en la literatura anglosajona, como lo son alteraciones tiroideas, depósitos corneales, y toxicidad pulmonar.² Recientemente fue aprobada como medicamento de primera elección en alteraciones como fibrilación ventricular, posresucitación cardiopulmonar, fibrilación auricular entre otras.³ Fue el objeto de este estudio evaluar los efectos colaterales de la amiodarona y su frecuencia en 200 pacientes mexicanos derechohabientes del IMSS en tratamiento por 2 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 200 pacientes sometidos a tratamiento con amiodarona sin importar la indicación para su administración, que acudieron a la consulta externa

* Cardiólogo, Ex-Residente Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS. Hospital de la Fe, San Miguel Allende, Gto.

** Jefe del Servicio de Cardiología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS.

de cardiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza" y fueron seguidos por 2 años. Todos los pacientes fueron evaluados, manejados y seguidos por parte del servicio de cardiología de dicho hospital y seguimiento por la consulta externa cada 4 meses en donde se realizó electrocardiograma de reposo de 12 derivaciones.

Cada 6 meses se tomaron como exámenes de laboratorio: biometría hemática completa, química sanguínea, electrólitos séricos, determinación de anticuerpos, antinucleares, pruebas de funcionamiento hepático. Telerradiografía de tórax cada 8 meses. Anualmente se realizó interconsulta con neumología, con espirometría, evaluación oftalmológica, endocrinológica. En los casos en los que se consideró necesario se pidió interconsulta a los servicios de dermatología y neurología, se tomó un grupo control de 50 pacientes que no tomaban amiodarona. El análisis estadístico se realizó por método de chi cuadrada y t de Student.

RESULTADOS

El número total de pacientes incluidos fue de 200, 104 hombres y 96 mujeres, las edades variaron entre los 28 y 78 años de edad con una media de 36 años.

Las causas por las cuales los pacientes estaban recibiendo tratamiento con amiodarona eran las siguientes: Cardiopatía isquémica 83 (41%), corazón sano 74 (37%), cardiomielitis dilatada 18 (9%), síndrome de preexcitación 10 (5%), cardiopatía reumática 10 (5%) y otros 5 (2.5%). Las arritmias observadas fueron las siguientes: taquiarritmia supraventriculares 46%, extrasistolia ventricular incluyendo TV o FV 32%, fibrilación o flutter atriales 20%, otras 2%. El tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 22 meses en promedio, con un mínimo de 14 y un máximo de 30. El tiempo promedio de tratamiento con amiodarona fue de 26.4 meses con un máximo de administración de 36 meses y un mínimo de 8. La dosis promedio de amiodarona recibida variaba entre 600 mg como mínima y 2,000 mg como máxima con un promedio de 1,260 mg/semana. Del total de 200 pacientes incluidos en el estudio 102 pacientes recibían amiodarona antes del estudio y los restantes 98 iniciaron tratamiento durante el estudio. Ochenta y cuatro pacientes recibían amiodarona como único medicamento; de los restantes 116: 78 recibían diuréticos (39%), 48 betabloqueadores (24%), 47 digital (23%), 47 aspirina (23%), 33 anticoagulantes orales (16%), 26 inhibidores de la ECA (13%), 18 calcioantagonistas (9%) y 6 otros (3%).

La siguiente relación indica el número de medicamentos tomados por pacientes: un solo medicamento 84 pacientes, 2 medicamentos 22 pacientes, 3 medicamentos 48 pacientes, 4 medicamentos 35 pacientes, 5 medicamentos o más 11 pacientes. Pruebas de laboratorio solamente 6 pacientes presentaron alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático, 2 presentaron anticuerpos antinucleares positivos ($p > 0.5$) de las cuales en 3 solamente una fue una elevación al doble de las transaminasas detectadas al año de tratamiento, y que persistieron por 6 meses, siendo motivo de abandono de tratamiento, en otros 3 la elevación no llegó a ser del doble detectándose a los 6 meses de tratamiento y regresando a la normalidad después del año. En los otros 3 pacientes que abandonaron el tratamiento por alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, tuvieron pruebas normales 6 meses después de haber suspendido el fármaco. No existieron cambios significativos en la biometría hemática, en la química sanguínea, ni en electrólitos séricos (p no significativa).

Alteraciones oftalmológicas. De los 200 pacientes incluidos, únicamente 160 completaron el estudio oftalmológico una vez al año por 2 años y el resto, tuvo al menos una revisión anual. Ningún paciente tuvo 3 revisiones o más. Los depósitos corneales fue la alteración más frecuente y fue detectada en el 72% de los pacientes (144) durante la primera revisión al año de tratamiento. De los 160 que lograron una segunda revisión dichos depósitos se encontraron en 137 pacientes (86%). Los pacientes libres de depósitos corneales fueron 56 al año y 23 a los 2 años, lo que corresponde al 28 y 14% respectivamente. De los pacientes que presentaron depósitos corneales a la primera revisión y posteriormente pudieron ser examinados por segunda vez, ninguno presentó regresión de dichos depósitos. Diecinueve pacientes tenían depósitos en el cristalino (9.5%).

Alteraciones tiroideas, 178 pacientes se sometieron a 3 revisiones con pruebas de funcionamiento tiroideo, 186 pacientes completaron 2 revisiones y 188 pacientes al menos una revisión. Durante la revisión clínica se pudo detectar algunas alteraciones tiroideas en el 1% a los 8 meses, 3% a los 16 meses y 5% a los 24 meses respectivamente. Se detectó hipotiroidismo entre el 1 y el 4%, e hipertiroidismo en el 1%. Crecimiento tiroideo palpable en el 8% del total de pacientes.

Manifestaciones neurológicas y dermatológicas. Fueron referidas por los pacientes cerca del 26%, entre ellas, ataxia, tremor, cefalea, parestesias, cambios en la coloración de la piel, fotosensibilidad, prurito, exantema. De ellas la coloración grisácea apare-

ció en el 4%, pero la fotodermatitis con fotosensibilidad fue muy común, cercana al 20%.

Alteraciones pulmonares. Durante los estudios radiológicos del tórax a los cuales fueron sometidos los pacientes cada 8 meses, 188 completaron 3 estudios. No se observaron datos sugestivos o concluyentes de fibrosis pulmonar a los 2 años de tratamiento.

De las espirometrías realizadas una vez al año sólo 102 completaron 2 veces la prueba. Tampoco se encontraron alteraciones significativas.

Alteraciones cardiacas. Cuatro pacientes (2%) presentaron un cuadro de insuficiencia cardíaca, que obligó a suspender el medicamento. No se encontraron alteraciones significativas en el electrocardiograma al compararlas con el grupo control (p no significativa). Se detectó acentuación de la arritmia en 3 pacientes (1.5%) con aumento de las extrasístoles ventriculares y pequeños colgajos de taquicardia ventricular no sostenida que obligó a suspender el tratamiento. La presencia de bradicardia se encontró en el 3% de los pacientes.

ABANDONO DE TRATAMIENTO

De los 200 pacientes que iniciaron el tratamiento sólo 179 lo completaron (89%). Las causas de suspensión de tratamiento fueron: alteraciones tiroideas en 12 pacientes, insuficiencia cardíaca en otros 4, alteraciones persistentes de las pruebas de funcionamiento hepático en 3, trastornos del ritmo en 3. La dosis promedio de los pacientes que suspendieron el tratamiento por efectos secundarios fue de 1,280 mg/semana en comparación con 1,260 mg/semana de dosis promedio del estudio (p no significativa). Todos los pacientes que suspendieron amiodarona por efectos colaterales tomaban más de 2 medicamentos de los cuales uno de ellos era digital y/o acenocumarina ($p < 0.05$).

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue valorar los efectos secundarios severos que potencialmente puede producir la amiodarona, durante un periodo de administración de 2 años en la población mexicana. La presencia de efectos colaterales se han reportado tan frecuentes como en el 75% de los casos cuando la dosis es de 400 mg/día o más y cerca del 10 al 20% de los casos requieren suspender la terapia antiarrítmica por los efectos colaterales.⁴⁻⁶ En esta serie solamente el 9% de los pacientes requirieron suspender el medicamento por efectos colaterales importantes comparados con los datos antes mencionados, este

porcentaje es menor posiblemente debido a que la dosis total promedio a la semana fue de 1,260 mg comparada con las dosis mencionadas en otros estudios.^{2,7} Cabe mencionar que los pacientes que tuvieron que suspender el tratamiento todos ellos tomaban digital y/o acenocumarina lo que posiblemente esté ligado a la toxicidad de la amiodarona, mas aún tomando en cuenta que la mayoría de ellos tenían un problema isquémico de fondo.⁸ Se ha reportado que la fibrosis pulmonar y la neumonitis secundaria al uso de amiodarona son altas, con cifras que oscilan entre el 7 y el 15% tras un año de tratamiento y con un 10% de mortalidad secundaria a fibrosis pulmonar.^{9,10} El mecanismo para el desarrollo de fibrosis pulmonar no está claro, pero pudiera relacionarse con una reacción de hipersensibilidad o relacionada con fosfolipidosis.¹¹ En nuestro estudio no se detectó ningún caso de fibrosis pulmonar y/o neumonitis en los 188 pacientes que completaron los 2 años de seguimiento, lo que no concuerda con estudios previos posiblemente por las dosis usadas o el tipo de población estudiada, ya que respecto al tiempo de tratamiento no existen diferencias para que no se presenten.^{9,10,12} Colín y cols., en un estudio retrospectivo realizado en México tampoco se señalan casos de toxicidad pulmonar.¹³ Las alteraciones dermatológicas (otosensibilidad principalmente) varían según los reportes entre el 4 y 20% según la serie, lo que concuerda también con nuestro estudio. Las alteraciones de laboratorio, endocrinológicas, neuromusculares y tiroideas concuerdan con las reportadas en la literatura y no haremos hincapié en ellas.¹⁴⁻¹⁹ Los depósitos corneales se encontraron al año y 2 años en el 72% y 86% respectivamente lo que difiere con otros reportes de la literatura que mencionan ser dosis y tiempo dependientes y tan frecuentes como en el 98% de los casos. Estudios previos señalan depósitos extracorneales y este estudio no fue la excepción, los cuales en este estudio no interfirieron con el campo visual.^{20,21} Se pueden considerar varios puntos por los cuales existen diferencias en algunos puntos encontrados en este estudio, principalmente y de gran relevancia es el concerniente a toxicidad pulmonar, de los cuales no reportamos ningún caso. Éstos pudieran ser explicados porque la población estudiada estuvo compuesta únicamente por mexicanos, a diferencia de la mayor parte de los estudios realizados en población anglosajona. Otro punto a comentar es que la dosis promedio semanal de 1,280 mg para términos prácticos correspondería a 250 mg al día, 5 días de la semana dosis bajas comparadas con 400 mg/día de estudios previos. No fue el objetivo de

este estudio valorar la efectividad ni las indicaciones del uso de amiodarona, lo que también pudiera estar en relación con la ausencia de toxicidad pulmonar, ya que éstos son completamente independientes de la efectividad que pudiera tener el medicamento en nuestros pacientes.

CONCLUSIÓN

La amiodarona es un medicamento antiarrítmico que presenta potencialmente una gran cantidad de efectos secundarios, varios de ellos de gran importancia, como la fibrosis pulmonar. Su administración en población mexicana a dosis de 1,280 mg/semana, lleva sólo a un porcentaje bajo cercano al 6% de alteraciones tiroideas posiblemente como efecto de mayor importancia. La presencia de alteraciones cardíacas, neuromusculares, cutáneas, hepáticas y de laboratorio, desaparecen al discontinuar el medicamento y se encuentran en porcentajes relativamente bajos. La presencia de depósitos corneales secundarios a su uso no tiene efecto en el campo visual: la administración de amiodarona por un periodo de 2 años a las dosis antes mencionadas implica prácticamente un riesgo nulo del desarrollo de fibrosis pulmonar en población mexicana. Sus efectos a plazos mayores dentro de nuestra población y la relación dosis-efectividad-toxicidad requieren de otras investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Barsky AJ, Cleary PD, Barnett MC et al. The accuracy of symptom reporting by patient complaining of palpitations. *Am J Med* 1994; 97: 214-221.
- Weinberg BA, Milles WM, Klein LS et al. Five year follow up of 589 patients treated with amiodarone. *Am Heart J* 1993; 125: 109.
- American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: I-86.
- Reader EA, Podrid PJ, Lown B. Side effects and complications on amiodarone therapy. *Am Heart J* 1985; 55: 975-0.
- Greene HL, Graham EL, Werner JA et al. Toxic and therapy effects of amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 1114-9.
- Braunwald E. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Sixth edition. Philadelphia. Saunders Company 2001: 733-4.
- Hilleman D, Miller MA, Parker R et al. *Optimal management of amiodarone therapy: efficacy and side effects Pharmacotherapy*. 1998; 18: 188.
- Pritchard DA, Singh BN, Hurley FJ. Effects of Amiodarone therapy on thyroid function in patients with ischemic heart disease. *Br Heart J* 1975; 37: 856.
- Marchliniski FE, Gansler TS, Warman HL, Josephson ME. Amiodarone pulmonary toxicity. *Ann Intern Med* 1982; 97: 839.
- Sobol SM, Rakita L. Pneumonitis and pulmonary fibrosis associated with amiodarone treatment: a possible complication of a new antiarrhythmic drug. *Circulation* 1982; 65: 819.
- Bedrossian CW, Warren CJ, Ohar J et al. Amiodarone pulmonary toxicity: citopathology, ultrastructure and immunocytochemistry. *Ann Diagn Pathol* 1997; 1: 47.
- Mason JW. Amiodarone. *N Engl J Med* 1987; 316: 455.
- Colín LJL, Febles PT, Crespo MF y cols. Estudio retrospectivo para el análisis de los efectos colaterales de la amiodarona. *Arch Inst Cardiol Mex* 1990; 60: 455-60.
- Posadas RC, Olgún AR, Baltazar LE, Molina L, González L. Disfunción tiroidea inducida por amiodarona. *Arch Inst Cardiol Mex* 1985; 55: 399.
- BramhnSingh D, Nadamanee P. Amiodarone and thyroid function. Clinical implication during antiarrhythmic therapy. *Am Heart J* 1983; 106: 857-869.
- Borowski GD, Garofano CD, Rose LI et al. Effects of long term amiodarone therapy on thyroid hormone levels & thyroid function. *Am J Med* 1985; 8: 433.
- Mechlisa S, Lubine E, Laor J, Margalit M, Stasberg B. Amiodarone-induced thyroid gland dysfunction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 833.
- Lustman F, Monseau G. Amiodarone & neurological side effects. *Lancet* 1974; 1: 568.
- Fogoros RN, Anderson KP, Winckle RA, Swerdlow CD, Mason JW. Amiodarone clinical efficacy & toxicity in 96 patients with recurrent drug refractory arrhythmias.
- Ingram DV, Jaggarao NSV, Chamberlain DA. Ocular changes resulting from therapy with amiodarone. *Br J Ophthalmol* 1982; 66: 676.
- D'Amico DJ, Kenyon KR, Rushkin JN. Amiodarone keratoconjunctivitis: drug induced lipid storage disease. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 257.

Dirección para correspondencia:

Dr. Jorge Álvarez de la Cadena-Sillas

Hospital de la Fe.
Libramiento a Dolores No. 43-20
C.P. 37755
San Miguel Allende, Gto.
Tel. 01 415 15 22329 - 22320-22233
lilyjacs@unisono.net.mx