

11205  
5  
2 EJM.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Posgrado

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

TOXICIDAD PULMONAR POR AMIODARONA  
Prevalencia en una población de pacientes del  
Instituto Nacional de Cardiología  
Ignacio Chávez

TESIS DE POSGRADO  
Que para obtener la Especialidad en  
C A R D I O L O G I A  
p r e s e n t a

DR. SAMUEL FERNANDO DIAZ MONCADA

Profesor del Curso: Dr. Ignacio Chávez Rivera  
Subdirector General de Enseñanza:  
Dr. Eduardo Salazar Dávila

Asesor de Tesis: Dr. Luis de Jesús Colín Lizalde

México, D. F.

1993



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Índice**

1	<i>Dedicatoria</i>	7
2	<i>Agradecimientos</i>	77
3	<i>Introducción</i>	1
4	<i>Material y Método</i>	4
5	<i>Resultados</i>	6
6	<i>Discusión</i>	8
7	<i>Resumen</i>	21
8	<i>Tablas y Figuras</i>	22
9	<i>Referencias</i>	31

## **INTRODUCCION**

## INTRODUCCION

La amiodarona es un componente derivado yodado del benzofurano, catiónico y ambifílico debido a que tiene constituyentes polares y no polares; su estructura molecular es muy semejante a la tiroxina y parte de sus efectos secundarios son debido a su alto contenido en yodo; éste fármaco tiene efecto acumulativo en la mayoría de los tejidos corporales, principalmente hepático y pulmonar<sup>1,2</sup>.

Hay numerosos efectos secundarios asociados con el uso de amiodarona, incluyendo: depósitos corneales en el 90 por ciento de los pacientes, pruebas funcionales hepáticas anormales, hipertiroidismo e hipotiroidismo, supresión de médula ósea, coagulopatías, neuropatías periféricas, dermatitis, bradicardia sintomática con bajo gasto cardíaco y otros<sup>3,4,5</sup> (Tabla I).

La frecuencia de efectos secundarios asociados con la terapéutica con amiodarona varía del 40 al 93 por ciento<sup>5</sup>, y la frecuencia acumulada de la suspensión del medicamento debido a sus efectos secundarios es del 52 por ciento a los dos años y del 82 por ciento a los cuatro años<sup>5</sup>.

La toxicidad pulmonar por amiodarona (TPA) sin embargo, representa la reacción adversa más seria que limita la eficacia de este medicamento<sup>5</sup>.

Rotmensch y colaboradores<sup>6</sup> fueron los primeros en reportar en la literatura la relación de la amiodarona con neumonitis en un paciente de 50 años de edad, el cual era portador de cardiopatía isquémica y taquiarritmias ventriculares, para lo cual estaba tomando 400 mg al día de amiodarona; tuvo disnea en reposo, pruebas de función respiratoria anormales, radiografías de tórax con infiltrados intersticiales similares a la congestión venosa que no mejoraron con el tratamiento de digital y diuréticos, inclusive empeorando; el paciente mejoró cuando el medicamento fue suspendido.

Este efecto secundario es el más importante ya que ocasiona una lesión pulmonar que puede llegar a ser irreversible, y por lo mismo, causar una disminución tan importante en la calidad de vida que pone en serio peligro al paciente y lo puede llevar a la muerte.

La frecuencia de la toxicidad pulmonar por amiodarona varía del 0 al 61 por ciento<sup>3-5</sup>, con una mortalidad estimada del 1 al 33 por ciento<sup>4,5,7</sup>. Una estimación razonable de la frecuencia actual de la toxicidad sería: del 5 al 7 por ciento de los pacientes que reciben amiodarona desarrollaran toxicidad pulmonar, y del 5 al 10 por ciento de ellos morirán por dicho efecto adverso<sup>5</sup>.

Es difícil evaluar los síntomas pulmonares no específicos y hallazgos en los pacientes que reciben amiodarona, debido a que el diagnóstico diferencial incluye generalmente complicaciones de la enfermedad subyacente: insuficiencia cardíaca o tromboembolia pulmonar, los que son enfermedades recurrentes en pacientes con enfermedad cardíaca severa<sup>5,8</sup>.

Por los anteriores motivos es necesario una profunda evaluación para dar éste medicamento, así como para su suspensión, desde que Dean y colaboradores<sup>8</sup> reportaron un 44.5 por ciento y Rotmensch y colaboradores<sup>9</sup> un 66.6 por ciento de los pacientes fallecidos por una arritmia, poco después de haber suspendido el tratamiento con amiodarona debido a los efectos secundarios de la misma. Además, la amiodarona tiene un efecto adverso sobre el metabolismo de otros medicamentos, particularmente digital, warfarina, difenilhidantoina, procainamida, quinidina y otras, requiriendo la disminución en las dosis de estos medicamentos<sup>4,5,10</sup>.

En el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICH) aunque no se usa como medicamento de primera elección, sí tiene un gran número de pacientes que se encuentran bajo tratamiento con él; por tal motivo la presente investigación es con el objetivo de encontrar la prevalencia de patología pulmonar secundaria al medicamento, en una población con tratamiento de amiodarona.

## **MATERIAL Y METODO**

## MATERIAL Y METODOS.

Un grupo de 30 pacientes controlados en la clínica de Arritmias del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, fueron referidos para este estudio, teniendo como criterio de inclusión estar bajo tratamiento con amiodarona.

Se analizó su historia clínica con énfasis en la búsqueda de patología pulmonar, se revisó su expediente clínico y su expediente radiológico; el seguimiento realizado fue trimestralmente en la consulta, así como radiografías de tórax, y pruebas funcionales respiratorias completas.

Las radiografías fueron interpretadas por un médico radiólogo no involucrado en el estudio y que ignoraba los antecedentes de los pacientes y los medicamentos que tomaban; lo mismo se aplicó para las pruebas funcionales respiratorias, con un médico neumólogo.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron los siguientes:

- 1.-Tratamiento con amiodarona mayor de 12 meses.
- 2.-Pacientes sin datos de Insuficiencia Cardíaca.
- 3.-Pacientes sin datos clínicos de enfermedad pulmonar previa a la administración de amiodarona.
- 4.-Paciente asintomáticos respecto a tos, disnea o dolor torácico que pudiera ser isquémico.

Variables que se tomaron en cuenta: edad, sexo, talla y peso, antecedentes personales, dosis y duración del tratamiento, pruebas funcionales respiratorias completas y su expediente radiológico.

La toxicidad pulmonar por amiodarona fué establecida si se encontraban dos o más de los siguientes criterios:

- 1.-Nuevos síntomas pulmonares sin clara explicación .(tos, disnea, dolor torácico).
- 2.-Nuevas anomalías radiológicas (infiltrado intersticial o alveolar).
- 3.-Pruebas funcionales respiratorias anormales en estudios comparativos en reposo y en ejercicio.

## **RESULTADOS**

## RESULTADOS.

El grupo de estudio se conformó con 30 pacientes, de los cuales 16 (53%) eran mujeres, y 14 de ellos hombres (47%) (Figura 1). La edad promedio encontrada fue de 31 años con extremos de 10 a 65 años. En el grupo femenino se encontró de  $44.3 \pm 16$  años contra  $28.2 \pm 18$  años en el grupo masculino. Los diagnósticos clínicos fueron: corazón estructuralmente normal en 21 pacientes (70%); cardiopatía reumática inactiva en 2 pacientes (6.7 %); anomalía de Ebstein en 2 pacientes (6.7%); cardiopatía isquémica en cinco pacientes (16.7%) (Figura 2).

Los diagnósticos que se encontraron en las arritmias fueron: taquicardias supraventriculares en 25 pacientes (83.3%), de los cuales tres tenían flutter, uno fibrilación auricular y los restantes 21, tenían taquiarritmias supraventriculares. En el 16.7 por ciento restante se encontraron los que se diagnosticaron como taquicardia ventricular (Figura 3).

El tiempo promedio de seguimiento a partir del inicio de tratamiento fue de 4 años con un mínimo de un año y un máximo de 8 años. La dosis promedio usada fue de 1000 mg/semana en el 96 por ciento y más de 1000 mg/semana en un 4 por ciento (Figura 4). El tiempo de tratamiento para el grupo de hombres fue de  $59.4 \pm 36$  meses contra  $54.3 \pm 32$  meses en el grupo de mujeres, no teniendo diferencias significativas (Figura 5).

Los medicamentos que tomaban además de la amiodarona fueron: propranolol en 1 paciente, clortalidona en 1 paciente, verapamil en dos pacientes y digoxina en 1 paciente; también había otros tres pacientes que habían sido intervenidos quirúrgicamente a nivel cardíaco por su patología de base (Tabla II).

En cuanto a la efectividad de tratamiento para sus arritmias se clasificó de la siguiente manera: excelente en un 83.3 por ciento, y buena en el 16.7 por ciento restante (Figura 6).

No se evidenciaron fracasos durante el seguimiento .

De todos los pacientes que se estudiaron se encontró solamente una que reunía los criterios de toxicidad pulmonar; en sus controles radiológicos se encontró un infiltrado difuso que iba en aumento y sus pruebas funcionales respiratorias revelaron una hipoxemia de reciente aparición que se incremento significativamente durante el ejercicio (59 a 49 mm Hg). Esta paciente con diagnóstico de Taquicardia Auricular Paroxística con una edad de 62 años, tenía pruebas funcionales respiratorias que antecedieron al estudio prácticamente normales. La dosis usada fue de 1000 mg por semana, no tomaba ningún otro medicamento y se encontraba asintomática. El resto de los pacientes durante el seguimiento no presentaron los criterios referidos para toxicidad pulmonar.

## **DISCUSSION**

## DISCUSION

Aproximadamente del 20 al 60 por ciento de una dosis oral de amiodarona ingresa a la circulación sistémica con concentraciones plasmáticas máximas adquiridas de 4 a 5 horas después de la ingestión. La amiodarona es posteriormente distribuida a través del cuerpo para adquirir un equilibrio entre los tejidos y el plasma. El tiempo de equilibrio entre distintos tejidos varía considerablemente.

La amiodarona exhibe una distribución y equilibrio heterogéneo que es mejor descrito por modelos de tres o cuatro compartimientos, -un compartimiento es una entidad farmacológica más que anatómica, que refleja las características de captación y liberación de una droga por un grupo de tejidos en el cuerpo-. La amiodarona puede tener un compartimiento "profundo" como el tejido adiposo u otro tejido pobremente perfundido que tenga afinidad por drogas solubles en lípidos, con las cuales el equilibrio es alcanzado muy lentamente. La concentración de amiodarona en el compartimiento central (bien perfundido) aumenta rápidamente hasta alcanzar niveles estables en un día cuando la acumulación de la droga en compartimientos periféricos es lenta, requiriendo de varios días a una semana para alcanzar niveles estables<sup>11</sup>.

La amiodarona es absorbida lentamente, con poca biodisponibilidad que varía entre individuos. Esta baja disponibilidad y tal vez la variabilidad, son probablemente debido a desalkilación por las células de la mucosa intestinal antes de que alcance el sistema porta. En la circulación está casi completamente unida a las proteínas.

Deja el plasma para unirse extensamente a la mayoría de los tejidos corporales. Alcanza una concentración en el miocardio que llega a ser entre 10 y 50 veces la plasmática. El tejido adiposo, hepático y pulmonar toman la amiodarona aún más extensamente; se ha estimado que la proporción entre estos tejidos y el plasma llega a ser entre 100 y 1000 veces. Estas características farmacocinéticas poco comunes de la amiodarona tienen importantes consecuencias clínicas, incluyendo la necesidad de dar dosis de carga, un retraso en la adquisición de un completo efecto antiarrítmico y un periodo prolongado de eliminación después de que la droga es suspendida<sup>4</sup>. La vida media de la terminación del medicamento después de su suspensión es de aproximadamente 53 días para el compuesto principal y de 61 días para el metabolito (desetilamiodarona). Los pacientes parecen tener una eliminación más lenta que los sujetos sanos, pero el rango es variable: de 13 a 107 días después de una terapia crónica. Tanto el compuesto principal como el metabolito han sido medidos en plasma más de 9 meses después de la suspensión de la terapia. Es de interés que en los primeros días después de la suspensión, las concentraciones plasmáticas disminuyen con rapidez, seguidas por un pico de rebote de 12 a 21 días después de haber suspendido el medicamento. Este patrón de eliminación bifásica, posiblemente debido a la rápida depuración de los tejidos bien perfundidos de un compartimiento central con eliminación más lenta de compartimientos tisulares más pobremente perfundidos<sup>11</sup>.

Al inicio de la terapéutica con amiodarona, prácticamente hace 3 décadas en la Europa occidental, no se habían reportados casos de toxicidad pulmonar sino hasta 1980, después de que el medicamento se introdujo como un agente de investigación en los Estados Unidos.

Este incremento en cuanto a efectos secundarios de este medicamento puede ser debido a las mayores dosis que se utilizaron en el tratamiento de taquicardias refractarias a otros manejos<sup>5</sup>.

En 1969 Charlier y colaboradores demostraron que la amiodarona relaja el músculo liso, con el consecuente resultado de disminuir las resistencias sistémicas y coronarias; incrementa el flujo sanguíneo coronario, reduce el trabajo del ventrículo izquierdo y el consumo de oxígeno miocárdico. También encontraron que la amiodarona es un antagonista no competitivo alfa y beta<sup>4</sup>. La primera investigación clínica como antiarrítmico fue conducida por Rosebaum y colaboradores<sup>12</sup> quienes demostraron que la amiodarona era efectiva en el tratamiento de arritmias que no habían respondido a otros medicamentos.

La efectividad de la amiodarona como un medicamento antiarrítmico ya ha sido demostrada ampliamente, tanto en taquiarritmias supraventriculares<sup>13,14</sup> como en las ventriculares<sup>15,16</sup>, sobre todo en casos relacionados con la función de un haz anómalo y taquicardia ventricular refractaria a otros tratamientos<sup>1,14-16</sup>.

La gravedad y la frecuencia de efectos secundarios intolerables son mucho mayores con dosis elevadas de amiodarona (18.5 por ciento para dosis elevadas vs. 5.43 por ciento para dosis bajas). La frecuencia de efectos secundarios tolerables también es mucho menor con la pauta de dosis bajas frente a la de dosis elevadas (39.4% vs 71.8%)<sup>17</sup>.

Las complicaciones neurológicas se manifiestan generalmente como: trastornos del sueño, mareos, pérdida de la memoria, temblor, somnolencia, etc<sup>17</sup>.

Las complicaciones oculares incluyen la queratopatía asintomática que se desarrolla completamente y ocurre en la mayoría de los pacientes a partir de los tres meses de tratamiento<sup>11,17</sup>; aunque no ocurrió así en el grupo estudiado por Colin<sup>1</sup>, posiblemente por las dosis más bajas del medicamento; las quejas más frecuentes son: visión en halo, visión borrosa y sequedad ocular.

Los efectos secundarios tiroideos llegan a ser hasta del 10.9 por ciento con dosis altas y del 5.9 por ciento con dosis bajas<sup>17</sup>. Las anomalías clínicas desaparecen por lo general después de ajustar a la baja la dosis de mantenimiento.

Los efectos dermatológicos incluyen fotosensibilidad hasta en el 50 por ciento de los pacientes que toman dosis altas, posterior a la aplicación de una crema protectora es del 15.2 por ciento contra 1.8 por ciento de los que toman dosis bajas<sup>17</sup>.

Los efectos gastrointestinales aparecen por lo general en forma de náuseas por intolerancia, transaminasemia, hepatitis<sup>17</sup>.

#### Efectos secundarios pulmonares

En la mayoría de los casos parece haber dos tipos de presentación clínica de pacientes con TPA: uno es la variedad más común con tos no productiva, disnea, pérdida de peso, ocasionalmente fiebre asociada con infiltrados parenquimatosos, predominantemente un patrón intersticial difuso. Las radiografías de tórax generalmente se correlacionan con los síntomas clínicos, significando que los síntomas usualmente no preceden al cambio en las radiografías de tórax.

El segundo tipo de presentación se estima que ocurre en un tercio de los pacientes y está asociado con un inicio más agudo. Las radiografías de tórax muestran un patrón alveolar predominante con una distribución en parches que comúnmente involucra las áreas periféricas del pulmón. Esta presentación usualmente se asocia con fiebre y puede imitar una neumonitis infecciosa, la tos es típicamente no productiva, el dolor pleurítico es común<sup>5</sup>.

La disnea se presenta de un 50 a un 75 por ciento y, por supuesto en todos los sujetos cuando la enfermedad progresa. La fiebre puede estar presente de un 33 a un 50 por ciento de los casos, la debilidad y pérdida de peso son también comunes y pueden sugerir una posible infección subyacente o inclusive malignidad. La velocidad de sedimentación globular está aumentada en un 50 a 100 por ciento de los pacientes, y, aunque no es patognomónica, no se esperaría encontrar en la insuficiencia cardíaca o embolia pulmonar, los principales diagnósticos diferenciales a este respecto. Comúnmente hay leucocitosis, aunque sin eosinofilia<sup>5</sup>.

La TPA puede aparecer en forma prematura después de sólo 1 mes de tratamiento, y se ha demostrado que el desarrollo de la toxicidad pulmonar de la amiodarona está relacionado con dosis de carga y mantenimiento<sup>17,18</sup>.

Veltri y colaboradores<sup>19</sup> encontraron que la capacidad de difusión pulmonar disminuyó significativamente después de dar nuevamente amiodarona a dos pacientes que se habían recuperado de efectos tóxicos pulmonares.

Kudenchuck y colaboradores<sup>20</sup> realizaron estudios de función respiratoria en 69 pacientes antes y después de tratamiento con amiodarona, encontrando una disminución significativa del 10 por ciento en la capacidad pulmonar total y del 28 por ciento en la capacidad de difusión. En grandes grupos de pacientes estudiados prospectivamente, Magro y colaboradores<sup>21</sup> y Anastasiou-Nana y colaboradores<sup>22</sup> observaron una alta frecuencia de alteraciones de la difusión resultantes de la terapéutica con amiodarona y encontraron que una capacidad de difusión baja o anormal en forma inicial predecía el futuro desarrollo de efectos tóxicos pulmonares.

Las biopsias y autopsias han demostrado fibrosis intersticial y alveolar e inflamación. La microscopía electrónica ha demostrado inclusiones lisosomales multilameladas en pulmones y en muchos otros órganos<sup>2</sup>.

El mecanismo por el cual las drogas catiónicas ambifílicas como la amiodarona inducen fosfolipidosis es a través de su habilidad para inhibir la actividad de fosfolipasas lisosomales, sobre todo la fosfolipasa A como lo han demostrado estudios *in vitro*<sup>23</sup>.

Los estudios patológicos muestran que el daño alveolar difuso (DAD) en varios estadios de evolución es el hallazgo histológico en todos los casos; el DAD es un patrón de reacción no específico del pulmón a agresiones tóxicas y puede resultar del contacto con una amplia variedad de agentes, incluyendo medicamentos.

Dicho patrón de reacción es descrito como un daño alveolar difuso con agregados de células intralveolares conteniendo citoplasma finamente vacuolado.

Estas células "espumosas" semejan macrófagos pulmonares y han sido consideradas una manifestación de la fosfolipidosis que es conocida que ocurre con drogas derivadas del benzofurano; se ha comprobado mediante estudios inmunohistoquímicos y de microscopia electronica que dichas células son neumocitos tipo II descamados; el neumocito tipo II contiene abundante fosfolípido, el cual se utiliza para la producción de surfactante, ofreciendo así un blanco ideal para la interacción con el medicamento<sup>8</sup>.

Estudios *in vitro*<sup>4</sup> indican que la amiodarona tiene el potencial de ser directamente tóxica a células pulmonares susceptibles. Los mecanismos de este daño, sin embargo, no están muy claros, se han propuesto varias hipótesis: (1) la acumulación de fosfolípidos directamente produce el daño, (2) la amiodarona es capaz de generar radicales O<sub>2</sub> tóxicos, (3) los yoduros en la molécula de amiodarona pueden ser esenciales para la mediación del daño, y (4) la naturaleza ambifílica de la amiodarona puede permitir a la droga alterar significativamente la función de membrana de la célula u organelo.

A pesar de que la administración de amiodarona consistentemente induce fosfolipidosis en animales y humanos, no hay una clara indicación de que esta acción este relacionada con el desarrollo de toxicidad pulmonar; consecuentemente otros mecanismos de toxicidad han sido propuestos: el metabolito primario de la amiodarona, la desetilamiodarona, en el desarrollo de fosfolipidosis pulmonar ha sido sujeto de varios estudios.

Reasor y colaboradores<sup>2</sup> demostraron que la inclusión de cuerpos lamelares asociado con un aumento significativo en el contenido total de fosfolípidos fue notado en macrófagos alveolares de ratas tratadas con desetilamiodarona. También se encontró que con el tratamiento crónico con amiodarona el contenido de fosfolípidos totales en el pulmón de la rata se correlacionaba más estrechamente con el nivel de desetilamiodarona que con la amiodarona. La presencia de inclusiones lamelares dentro de macrófagos "espumosos" interfiere con la degradación y recambio del surfactante, induciendo a una reacción fibrótica dentro del pulmón<sup>5</sup>.

Se ha propuesto un mecanismo de hipersensibilidad para explicar estas observaciones; el examen patológico de los pulmones en pacientes con TPA muestran fibrosis intersticial y áreas de hemorragia. El hallazgo más común es neumonitis intersticial con numerosos macrófagos "espumosos", los que se encontraron en áreas de neumonitis intersticial crónica y cicatrización<sup>4,5,18</sup>.

El apoyo más fuerte para la presencia de una reacción de hipersensibilidad es obtenida del lavado broncoalveolar de pacientes con TPA. Estos estudios indican que hay un marcado aumento en el porcentaje y número absoluto de linfocitos CD8+ (T-supresor/citotóxico) con o sin un flujo asociado de leucocitos polimorfonucleares. Los hallazgos son consistentes con estudios previos de otros tipos de reacciones de hipersensibilidad a antígenos orgánicos y otros medicamentos. Además, los pacientes que toman amiodarona sin evidencia de toxicidad tienen un conteo diferencial normal en el lavado broncoalveolar. Esto sugiere que el hallazgo de linfocitosis CD8 puede representar una importante prueba diagnóstica en la búsqueda de pacientes con TPA<sup>23</sup>.

Este mismo mecanismo podría explicar la falta de correlación entre los niveles séricos del medicamento y su toxicidad, aunque por otro lado, está el razonamiento de que mientras más altas dosis del medicamento mayor posibilidad de desarrollar TPA<sup>4,5,23</sup>.

La ATP-asa de sodio-potasio es una enzima de membrana involucrada en el transporte de sistemas de iones y aminoácidos y puede ser considerado como un marcador de la función de membrana, el tratamiento de ratas con amiodarona significativamente reduce la actividad de la ATP-asa de sodio-potasio<sup>2</sup>.

En apoyo a la opinión de que la toxicidad inducida por amiodarona esta relacionada a un cambio en el transporte de membrana, Powis y colaboradores<sup>2,24</sup> demostraron que la amiodarona incrementa los niveles intracelulares de calcio en las células endoteliales del pulmón humano. Los niveles elevados de calcio intracelular se relacionan con un flujo elevado del calcio a través de la membrana celular; siendo este aumento resultante del calcio responsable del daño celular.

Kudenchuk y colaboradores<sup>20</sup> estudiaron prospectivamente a 69 pacientes antes y durante la terapia con amiodarona y encontraron que el 28 por ciento con una capacidad de difusión de monóxido de carbono menor del 80 por ciento tuvieron cambios compatibles con toxicidad pulmonar por amiodarona comparados al 5 por ciento cuya capacidad de difusión de monóxido de carbono fue normal. Los efectos tóxicos pulmonares tuvieron más probabilidad de ocurrir a aquellos pacientes cuyas radiografías y capacidad de difusión iniciales fueran anormales<sup>20</sup>.

Los autores concluyen que estas 2 anomalías incrementan 10 veces el riesgo y de que los pacientes con estos parámetros deben de ser considerados para otro tratamiento. Dean y colaboradores<sup>8</sup> estudiaron a 171 pacientes; 11 de ellos (6.4%) desarrollaron TPA. Interesantemente, 6 de los 11 sujetos (55%) que desarrollaron la toxicidad tenían enfermedad pulmonar previa, comparados con el 6.25 por ciento que permanecieron libres de toxicidad clínica. Así pues, la enfermedad pulmonar preexistente parece incrementar el riesgo de toxicidad clínicamente evidente en pacientes que reciben amiodarona.

En cualquier caso, la relación de riesgo-beneficio de la terapéutica con amiodarona debe de ser cuidadosamente evaluada en pacientes con patología pulmonar previa. El riesgo de desarrollar toxicidad pulmonar puede estar relacionado a la dosis de la droga y a la duración de la terapia como lo demostró Kudenchuck<sup>20</sup>, con sólo pocos casos que se han visto que ocurran a dosis menores de 400 mg/ día<sup>3-5</sup> que podría ser el caso que nos ocupa en este grupo de pacientes.

La cantidad acumulativa total de amiodarona (mayor que la dosis diaria) parece ser un importante factor en el asesoramiento de riesgos para toxicidad pulmonar<sup>17</sup>.

En la Figura 7 se muestran los mecanismos propuestos para explicar la toxicidad pulmonar por amiodarona.

No hay ningún dato de laboratorio ni clínico que inequívocamente establezca el diagnóstico de toxicidad pulmonar por amiodarona.

Los hallazgos convencionales radiográficos en pacientes con TPA han sido descritos por varios autores<sup>5,26,27</sup>. La mayoría de los casos reportados muestran áreas de consolidación, infiltrados, o enfermedad intersticial, hallazgos que son no específicos y fácilmente confundidos con anomalías pulmonares causadas por insuficiencia cardíaca congestiva, neumonía y/o infarto pulmonar.

La gammagrafía con Galio no es específica de enfermedad o droga los niveles séricos de amiodarona no correlacionan bien con las pruebas de función pulmonar, aunque usualmente se encuentran anormales en la toxicidad por amiodarona, pueden ser afectadas por insuficiencia cardíaca o un proceso infeccioso pulmonar.

Un reporte de Dusman<sup>25</sup> ha demostrado que la sensibilidad y especificidad de una anomalía de la DCO fue de 65 por ciento y 68 por ciento respectivamente. Concordantemente, el valor positivo predictivo para desarrollar TPA fue bastante baja, el 11 por ciento; aunque un valor normal pretratamiento tuvo un valor predictivo negativo del 97 por ciento.

Hay evidencia de depósitos de amiodarona a nivel hepático y pulmonar, y en éste último nivel se cree que los hallazgos de anomalías pleurales y parenquimatosas de alta atenuación en la tomografía axial de tórax son bastante específicos de la exposición a amiodarona y son el resultado de la estructura yodada de la droga y de su vida media extremadamente larga<sup>27</sup>.

La broncoscopia con biopsia y lavado frecuentemente ayuda a identificar áreas de fibrosis y un aumento en el número de macrófagos "espumosos" en pacientes con TPA, pero estos hallazgos también han sido encontrados en pacientes asintomáticos que reciben la droga. Como resultado, el diagnóstico de TPA es uno de exclusión, una vez descartadas las causas mencionadas previamente<sup>23</sup>.

El reconocimiento temprano de toxicidad pulmonar es importante debido a que la suspensión rápida de la droga a menudo resulta en la resolución de la toxicidad, y la terapéutica con corticoesteroides puede estabilizar la función pulmonar.

Los esteroides se usan cuando los síntomas son severos, e intentando mejorar la velocidad de difusión de los gases sanguíneos. La prednisona podría usarse de 40 a 60 mg diariamente con un tiempo que varía de 2 a 6 meses. El retiro de los corticoides ha dado recaídas en cuanto a la sintomatología<sup>6,19,25,26,28</sup>.

De cualquier manera una de los enfoques racionales en el manejo de pacientes con amiodarona será modificar la dosis, buscando la menor cantidad que sea efectiva en los pacientes con taquiarritmias refractarias a otros tratamientos que tengan menores efectos secundarios.

Como criterios de inclusión para toxicidad pulmonar se usaron los criterios de Kudenchuck<sup>20</sup> y Dusman<sup>25</sup>, definidos como lo hemos mencionado anteriormente.

En el estudio se encontraron en una mujer de 65 años, datos compatibles tanto clínicos como de laboratorio compatibles con una alteración pulmonar que se evidencia al momento de tener uso de amiodarona.

En este estudio que incluyó 30 pacientes en los que se investigó la presencia de problemas pulmonares, así como si se encontraba algún factor que fuera posible relacionarlo a este problema.

Encontramos un 3.3 por ciento, que con nuestros criterios de toxicidad pulmonar fue posible incluirlo. Aunque ciertamente la muestra es muy pequeña, el grupo de pacientes fue considerado adecuado.

Las dosis actuales de amiodarona, que se usan en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" son en promedio de 1000 mg/semana, que si bien son dosis menores a las usadas en Estados Unidos, en donde las dosis de carga y de sostén son mucho mayores, la talla y peso de la población mexicana son menores que las estadounidenses.

Por otro lado, la paciente se encontraba asintomática, sólo se pudo demostrar la TPA mediante la radiografía de tórax y las pruebas funcionales respiratorias; la paciente no tenía antecedentes de patología pulmonar y si bien provenía de nivel socioeconómico débil no tenía antecedentes de haber cocinado con leña, el cual es un factor de riesgo para patología pulmonar en nuestra población.

Se encontraba en el grupo de edad en el que, con mayor frecuencia y tomando en cuenta los antecedentes pulmonares se han encontrado la mayor cantidad de pacientes con TPA<sup>25</sup>.

Se decidió, por lo tanto suspenderle el medicamento, ha habido mejoría de la hipoxemia en reposo y en ejercicio, no así una regresión de los infiltrados intersticiales pulmonares en su radiografía de tórax, la arritmia no ha recidivado.

## **RESUMEN**

## RESUMEN

La amiodarona es un antiarrítmico que ha probado su utilidad en el control de diversas arritmias que por lo general, han sido refractarias a otros medicamentos.

La toxicidad del medicamento está relacionada esencialmente por ser un tipo de droga catiónica y ambifílica, así como por sus características farmacocinéticas muy especiales.

Las características clínicas de la toxicidad pulmonar por amiodarona son variadas, requiriéndose un alto índice de sospecha, dado que suelen confundirse con complicaciones cardíacas comúnmente vistas en éste tipo de pacientes.

La forma de predecir dicha toxicidad es también difícil, los estudios realizados hasta la fecha señalan una cierta predisposición en los pacientes mayores de 55 años y con patología pulmonar de base, que además tengan una capacidad de difusión de monóxido de carbono menor al 80%. Sin embargo, lo anterior también está relacionado con la cantidad del medicamento y la duración del tratamiento.

En nuestro estudio se encontró un sólo paciente que reunía los criterios para considerarlo portador de toxicidad pulmonar por amiodarona, la baja incidencia de la toxicidad vista en nuestros pacientes puede atribuirse en forma directa a la mucho menor dosis del medicamento utilizada, comparándola con las dosis del mismo en otros países.

## **TABLAS Y FIGURAS**

# TABLA I

## EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA AMIODARONA

---

### Cardíacos

Bradicardia sinusal

Bloqueo AV

Insuficiencia cardíaca

Proarrítmico

Falla de captura de marcapaso

### Neurológicos

Neuropatía periférica

### Oculares

Depósitos corneales

Disminución de la agudeza visual

### Pulmonares

Neumonitis

Exacerbación del asma

### Renales

Insuficiencia renal

### Dermatológicos

Fotosensibilidad

Decoloración azul

### Gastrointestinales

Elevación de transaminasas

Hepatitis

Intolerancia gástrica

### Tiroideos

Hipertiroidismo

Hipotiroidismo

### Otros

Epididimitis

Elevación de glucosa

Elevación de Triglicéridos

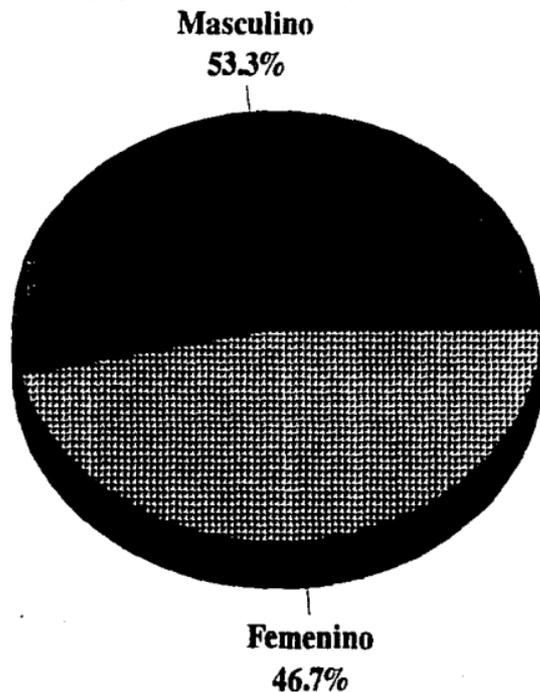
# TABLA II

## MEDICAMENTOS

<b>Número de pacientes</b>	<b>Medicamento</b>
<b>30</b>	<b>AMIODARONA</b>
<b>1</b>	<b>PROPRANOLOL</b>
<b>1</b>	<b>CLORTALIDONA</b>
<b>2</b>	<b>VERAPAMIL</b>

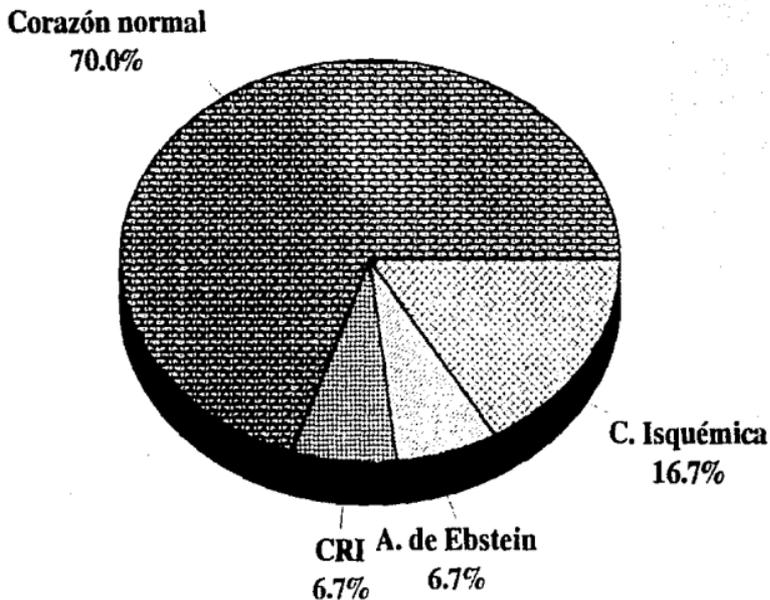
# FIGURA 1

## DISTRIBUCION POR SEXO



# FIGURA 2

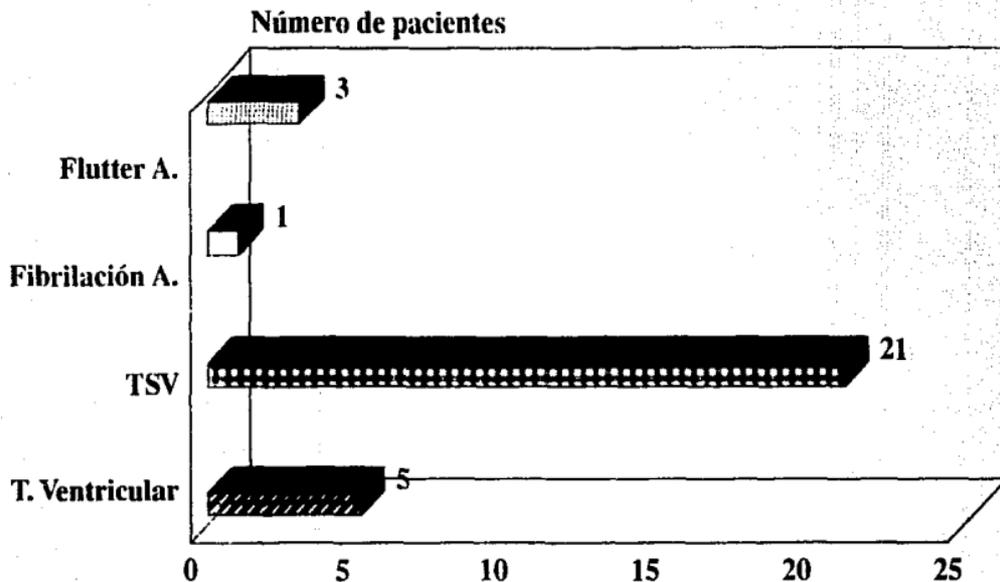
## DIAGNOSTICOS



**CRI= Cardiopatía Reumática Inactiva**

# FIGURA 3

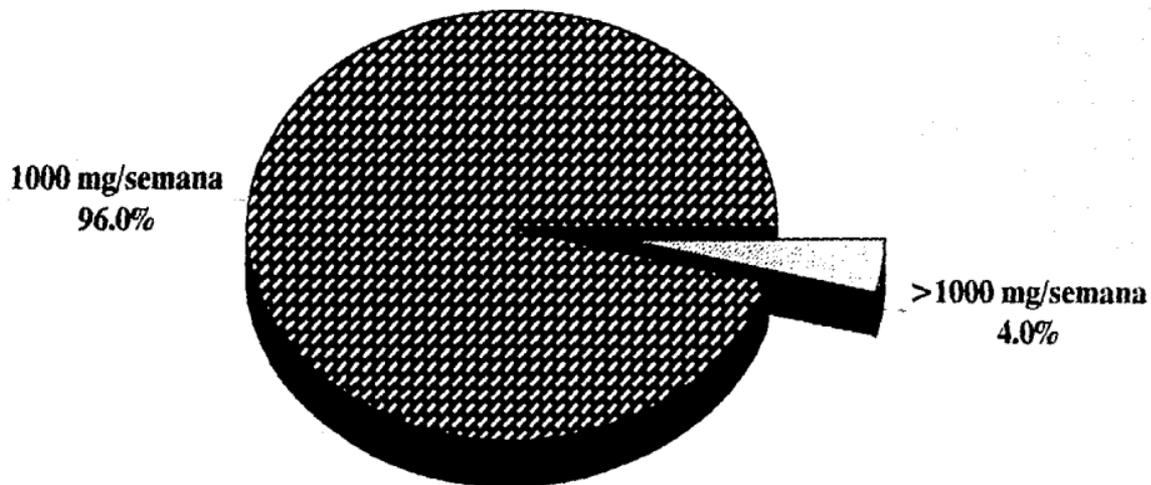
## ARRITMIAS



A = auricular; TSV = taquicardia supraventricular; T = taquicardia

# FIGURA 4

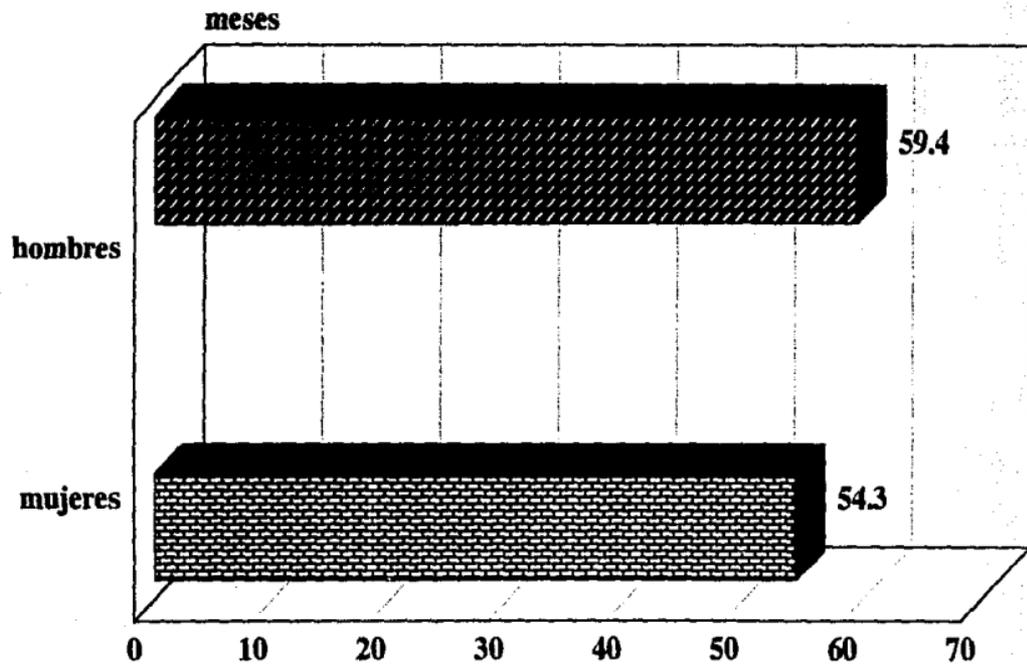
## DOSIS PROMEDIO DE AMIODARONA



ESTA TERCERA PAGINA DE LA ENCUESTA

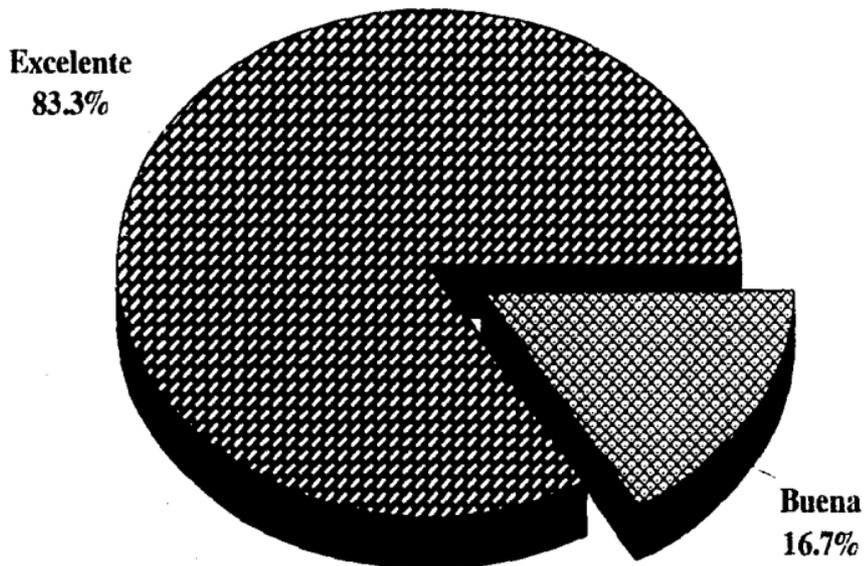
# FIGURA 5

## TIEMPO DE TRATAMIENTO

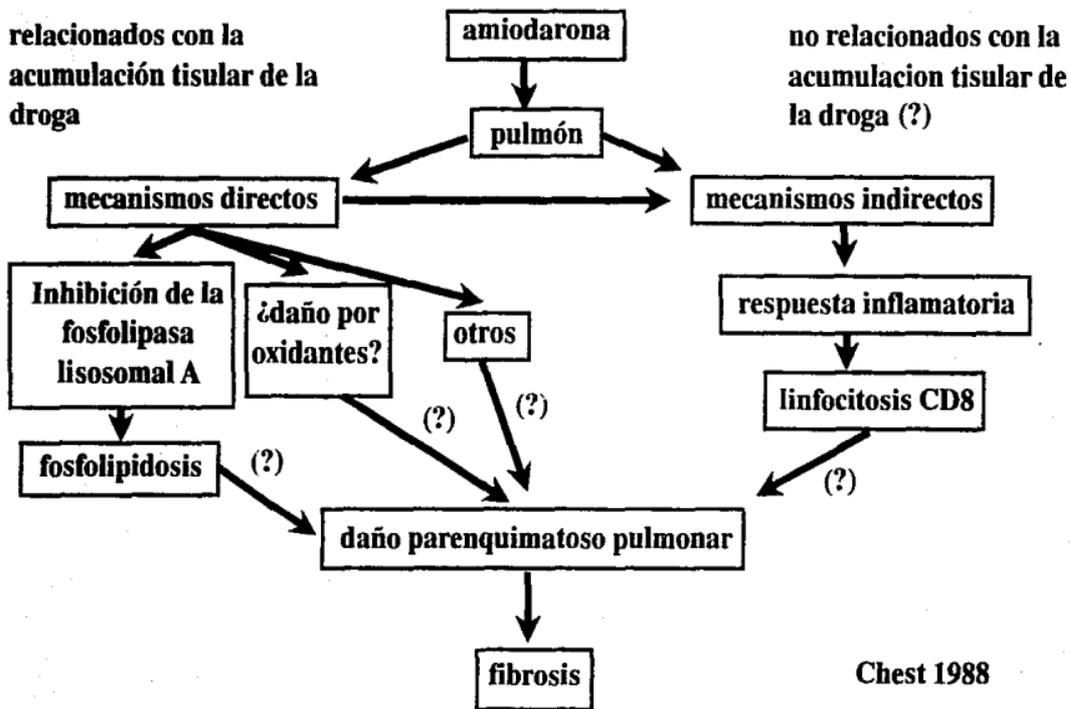


# FIGURA 6

## EFFECTIVIDAD DE TRATAMIENTO



# FIGURA 7



## **REFERENCIAS**

## REFERENCIAS

1. Colin LLJ, Febles PT, Crespo MP, et al: Estudio retrospectivo para el análisis de los efectos colaterales de la amiodarona. Arch Inst Nal Cardiol Mex 1990; 60:455-460.
2. Reasor MJ, Kacew S: Amiodarone pulmonary toxicity: Morphologic and biochemical features. Proc Soc Exp Biol Med 1991; 196:1-7.
3. Heger JJ, Prystowsky EN, Zipes DP: Relationships between amiodarone dosage, drug concentrations, and adverse side effects. Am Heart J 1983; 106:931-935.
4. Mason JW: Drug therapy: Amiodarone. N Eng J Med 1987; 316:455-466.
5. Martin WJ, Rosenow EC: Amiodarone pulmonary toxicity: Recognition and pathogenesis (part I). Chest 1988; 93:1067-1075.
6. Rotmensch HH, Liron M, Tupilski M, Laniado S: Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy. Am Heart J 1980; 100:412-413.
7. Rakita L, Sobol SM, Mostow N, Vrobel T: Amiodarone pulmonary toxicity. Am Heart J 1983; 106:906-916.
8. Dean PJ, Groshart KD, Porterfield JG, Iansmith DH, Golden EB: Amiodarone-associated pulmonary toxicity: a clinical and pathologic study of eleven cases. Am J Clin Pathol 1987; 87:7-13.
9. Rotmensch HH, Belhassen B, Swanson BN, et al: Steady-state serum amiodarone concentrations: Relationships with antiarrhythmic efficacy and toxicity. Ann Intern Med 1984; 101:462-469.
10. Marcus FI: Drug interactions with amiodarone. Am Heart J 1983; 106:931-935.

11. Zipes DP, Prystowsky EN, Heger JJ: Amiodarone: electrophysiologic actions, pharmacokinetics and clinical effects. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:1059-1071.
12. Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS, et al: Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol* 1976; 38:934-944.
13. Graboys TB, Podrid PJ, Lown B: Efficacy of amiodarone for refractory supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1983;106: 870-876.
14. Wellens HJJ, Brugada P, Abdollah H: Effect of amiodarone in paroxysmal supraventricular tachycardia with or without Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 1983; 106:876-870.
15. Heger JJ, Prystowsky EN, Jackman WM, Naccarelli GV, Warfel KA, Rinkenberger RL, Zipes DP: Amiodarone: clinical efficacy and electrophysiology during long-term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *N Eng J Med* 1981; 305:539-545.
16. Heger JJ, Prystowsky EN, Zipes DP: Clinical efficacy of amiodarone in treatment of recurrent ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. *Am Heart J* 1983; 106:887-894.
17. Kerin NZ, Aragon E, Faitel K, Frumin H, Rubenfire M: Eficacia y toxicidad a largo plazo de los tratamientos con amiodarona a altas y bajas dosis. *J Clin Pharmacol* 1989; 29:418-423.
18. Akoun GM, Gauthier-Rahman S, Milleron BJ, et al: Amiodarone-induced hypersensitivity pneumonitis: evidence of an immunological cell-mediated mechanism. *Chest* 1984; 85:133-135.
19. Veltri EP, Reid PR: Amiodarone pulmonary toxicity: Early changes in pulmonary function tests during amiodarone rechallenge. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6:802-805.

20. Kudenchuck PJ, Pierson DJ, Green HL, Graham EL, Sears GK, Trobaugh GB: Prospective evaluation of amiodarone pulmonary toxicity. *Chest* 1984; 86:541-548.
21. Magro SA, Hirschhorn SG, Lawrence C, et al: High incidence of amiodarone pulmonary toxicity: role of diffusion capacity. *Circulation* 1985; 72: Suppl 3:III-272. abstract.
- 22.- Anastasiou-Nana MI, Anderson JL, Crapo RO, et al: High incidence of subclinical and clinical pulmonary diffusing abnormalities during long-term amiodarone treatment. *Circulation* 1985; 72: Suppl 3:III-272. abstract.
23. Martin WJ, Rosenow EC: Amiodarone pulmonary toxicity: Recognition and pathogenesis (part II). *Chest* 1988;93:1242-1248.
24. Powis G, Olsen R, Standing JE, et al: Amiodarone-mediated increase in intracellular free  $Ca^{2+}$  associated with cellular with cellular injury to human pulmonary artery endothelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 103:156-164.
25. Dusman RE, Stanton MS, Miles WM, et al: Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation* 1990; 82:51-59.
26. Olson LK, Forrest JV, Friedman PJ, Kiser PE, Henschke CI: Pneumonitis after amiodarone therapy. *Radiology* 1984; 150:327-330.
26. Gefter WB, Epstein DM, Pietra GG, Miller WT: Lung disease caused by amiodarone, a new antiarrhythmic agent. *Radiology* 1983; 147:339-344.
27. Kuhlman JE, Teigen C, Ren H, Hurban RH, Hutchins GM, Fishman EK: Amiodarone pulmonary toxicity: CT findings in symptomatic patients. *Radiology* 1990; 177:121-125.
28. Marchlinski FE, Gansler TS, Waxman HL, Josephson ME: Amiodarone pulmonary toxicity. *Ann Intern Med* 1982;97:839-845.