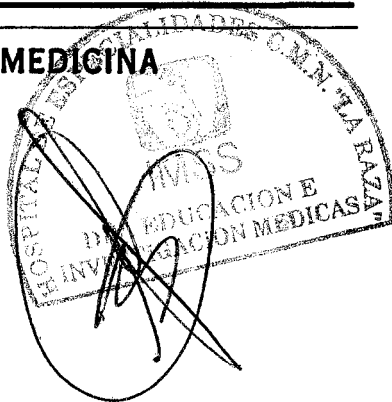




**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**“ TROMBOCITOPENIA Y ANTICUERPOS  
ANTINUCLEARES ASOCIADOS CON EL  
USO DE AMIODARONA ”**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALIZACION EN :**

**M E D I C I N A I N T E R N A**

**P R E S E N T A**

**DR. RICARDO AVILES HERNANDEZ**



**MEXICO, D. F.**

**AGOSTO 1989**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

COLABORADORES.

DR. RAUL ARIZA ANDRACA.

Médico Internista H.E.C.M.R. y Profesor adjunto - del curso de especialización de Medicina Interna, por haber sido el coordinador de esta tesis de investigación y - por el gran interés presentado en la realización de este - trabajo ya que sin su gran ayuda, no hubiese sido posible la culminación de esta investigación.

DR. ALBERTO FRATI MUNARI.

Médico Internista H.E.C.M.R., Jefe del Departamen- to de Medicina Interna y Profesor responsable del curso de Medicina Interna, por su apoyo recibido para la organiza- ción de esta investigación.

DRA. MARIBEL SALAS RAMIREZ.

Médico Internista adscrita a el H.E.C.M.R. e in- vestigadora de Farmacología de la UNAM. Por haberme otor- gado su amistad y por su gran apoyo para el estudio esta- dístico de esta investigación.

Q.F.P. GABRIELA MEJIA ROSAS.

Químico adscrita a el Laboratorio de Inmunología del Departamento de Reumatología del H.E.C.M.R., por haber realizado las determinaciones de Anticuerpos Antinucleares, CIC, Complemento y Anticuerpos Anti-DNA.

DRA. ALICIA GRAEFF.

Médico Jefe de Medicina Nuclear, por haber pro- porcionado la ayuda para determinar Hormonas tiroideas y - Anticuerpos Antitiroglobulina.

DRA. PERLA ALTAMIRANO BUSTAMANTE.

Químico adscrita a el Departamento de Medicina Nuclear del H.E.C.M.R., por haber realizado eticamente las - determinaciones de las Hormonas Tiroideas y Anticuerpos Antitiroglobulina.

DR. JULIO CESAR HONDA FUJIMURA.

Médico Internista del H.E.C.M.R., por su colaboración en el seguimiento de los pacientes.

A LOS PROFESORES DEL CURSO DE ESPECIALIZACION DE MEDICINA INTERNA.

Por su apoyo, consejos y experiencia que me brindaron para poder terminar la especialización en Medicina Interna, y por conducirnos por un camino adecuado dentro de la medicina y en la vida.

A MI MADRE

Por el simple hecho de haberme dado la vida, educado e indicarme los caminos idóneos para llegar a ser ú--til en esta vida y sobre todo por - el amor y ejemplos que me ha inculcado hasta el momento.

A MIS HERMANOS (AS)

Por la satisfacción de hacerme sentir su apoyo en todo momento.

A MI ESPOSA

Por ser la gran mujer de mi vida -  
que me ha enseñado a ser humilde,  
sincero y por haberme ofrecido su  
apoyo incondicional en los momen-  
tos de flaqueza que cursa todo re-  
sidente durante la especialización  
y sobre todo por su AMOR Y COMPA-  
ÑIA, que se ha traducido en Feli-  
cidad y Realización que todo hom-  
bre busca.



A MIS HIJOS

Por haber soportado mi ausencia -  
durante la mayor parte del tiempo  
que nos exige la especialización  
y por ser los pilares más impor--  
tantes para el triunfo en la vida.

A EL H.E.C.M.R.

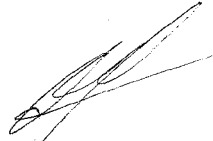
Por haberme ofrecido la gran oportunidad de realizar la especialización en uno de los mejores hospitales del mundo.

APROBACION.

La tesis titulada TROMBOCITOPENIA Y ANTICUERPOS ANTINUCLEARES ASOCIADOS CON EL USO DE AMIODARONA, presentada por el - DR. RICARDO AVILES HERNANDEZ, es en cumplimiento de los requisitos vigentes en el Comité de Investigación y Enseñanza del Hospital de Especialidades Centro Médico "LA RAZA" y la Universidad Nacional Autónoma de México, para obtener el título de Post-Grado en Medicina Interna, y ésta fué revisada y aprobada por:



DR. EMILIO GARCIA PROCEL  
JEFE DE LA DIVISION DE  
ENSEÑANZA E INVESTIGACION



DR. ALBERTO FRATI MUNARI  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
DE ESPECIALIZACION EN  
MEDICINA INTERNA.

DR. RAUL CUAUHEMOC ARIZA ANDRACA  
PROFESOR DEL CURSO Y  
COORDINADOR DE LA TESIS.



JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
C. M LA RAZA

INDICE.

I.-	INTRODUCCION.....	1
II.-	OBJETIVO.....	7
III.-	MATERIAL Y METODOS.....	8
IV.-	RESULTADOS.....	11
V.-	CONCLUSIONES.....	20
VI.-	CONCENTRADO GENERAL DE DATOS DE CADA GRUPO ESTUDIADO.....	24
VII.-	BIBLIOGRAFIA.....	28

TROMBOCITOPENIA Y ANTICUERPOS ANTINUCLEARES  
ASOCIADOS CON EL USO DE AMIODARONA.

INTRODUCCION.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica que involucra estructuras celulares ya sea por complejos inmunes, reacciones mediadas por la inmunidad celular o ambas. (Ref. 1).

Aún no se ha descubierto la etiología del Lupus Eritematoso Sistémico, sin embargo se ha observado que existen fármacos capaces de ocasionar fenómenos semejantes a el Lupus, lo que se ha llamado Síndrome de Lupus Like por drogas. Las principales alteraciones paraclínicas observadas en este síndrome son: COOMBS (+); Linfopenia; Hipocomplementemia, Complejos Inmunes Circulantes; ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POSITIVOS y Anti-DNA Nativo Positivos. (Ref. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

Los fármacos ya identificados son Hidralazina, Procainamida, Quinidina e Isoniazidas; las que probablemente lo produzcan son Cloropromazina, Alfa Metil Dopa, Penicilamina tiouracilo, Carbonato de Litio, Nitrofurantoina entre otros. (Ref. 1, 2, 3, 4, 5, 9).

El mecanismo por el cual estos fármacos son capaces de producir alteraciones semejantes a el LES no ha sido bien esclarecido, sin embargo existen las siguientes hipótesis que pudieran explicarlo:

- 1.- Antígenos que reaccionan contra los niveles de células T ó B.
- 2.- Antígenos que alteran la estructura de los ácidos nucleicos.

- 3.- Falta de respuesta adecuada por las Células T Supresoras.
- 4.- Predisposición genética por alteraciones de la acetilación hepática de los fármacos o sus metabolitos.
- 5.- Respuesta inmunogenética. (Ref. 1, 8, 9).

Existen otros fármacos que aún se encuentran en estudio y que hasta la fecha no se ha podido demostrar que sean capaces de ocasionar fenómenos semejantes a el LES.

La Amiodarona, a pesar de producir la positividad de anticuerpos antinucleares y alterar la inmunorregulación no ha sido aún catalogada dentro del grupo de los fármacos causales del Síndrome de Lupus Like.

La amiodarona, un antiarrítmico derivado de la Benzofuronas, es capaz de alterar la inmunorregulación como se ha estado demostrando desde 1980.

Los efectos colaterales de la Amiodarona no solo son secundarios a su mecanismo de acción, sino también por alterar la inmunorregulación como lo demuestran los siguientes antecedentes:

George Akoown reporta en 1984 un caso de toxicidad pulmonar por Amiodarona probablemente secundario a hipersensibilidad de la respuesta inmune. (Degranulación basófila (+) en piel por Amiodarona, Lavado Bronquial con linfocitosis; inversión de las Células T Supresoras y T Helper; secreción del factor inhibitorio de los leucocitos; transformación linfoblástica positiva y excelente respuesta a esteroides). (Ref. 10).

El Dr. Manzano et al en 1986 revisan los casos reportados de toxicidad pulmonar por amiodarona concluyendo que la amiodarona produce alteraciones del sistema inmune debido a que la toxicidad no ha sido relacionada a las dosis de mantenimiento o acumulativa, la excelente respuesta de corticoesteroides; la presencia de diversos exámenes inmunológicos positivos contra amiodarona; depósitos de C3 en septum alveolar; IgG y IgM en uniones dermoepidérmicas; hiper-gammaglobulinemia; complejos circulantes y anticuerpos antinucleares positivos. Siendo solamente positivos en cinco casos. (Ref. 10, 11, 12, 13, 14, 15).

Patrick J. Dean analiza 11 casos de 171 pacientes que presentaron toxicidad pulmonar por amiodarona (6.4%) desde el punto de vista anatomopatológico encontrando en todos los casos daño difuso alveolar con células intraalveolares de citoplasma finamente vacuolado; con antígeno carcinoembrionario positivo (9 casos) y mielinosis en los Pneumocitos Tipo II. Concluyendo que la amiodarona produce alteración de las vías normales de los lípidos causando fosfolipidosis por efecto tóxico directo en el almacenamiento de los lípidos (Pneumocitos Tipo II), no estando de acuerdo con la teoría de la sensibilidad inmune ya que encontró mínimo infiltrado mononuclear con ausencia de granulomas o eosinófilos en el parénquima pulmonar. (Ref. 16, 17, 18).

En la revisión de la literatura mundial no se ha logrado establecer la frecuencia real de toxicidad pulmonar por amiodarona, sin embargo, se ha calculado en 6%. Así mismo las alteraciones clínicas más frecuentemente encontradas han sido tos seca, pérdida de peso, febrícula y dolor pleurítico y a la exploración física estertores pulmonares y disminución de los ruidos respiratorios. Las radiografías muestran trastornos intersticiales bilaterales difusos o la presencia de infiltrados al-

veolares localizados y derrames pleurales. Las alteraciones tiroideas oscilan en un 2-3% aproximadamente, siendo el hipotiroidismo la manifestación más frecuente encontrándose T4 libre total incrementada; T3 libre disminuída; T3 reversa incrementada; TSH incrementada probablemente por inhibición de T4 a T3 por la amiodarona, y el incremento de TSH puede resultar por la inhibición intracelular de amiodarona a receptores no muy claros de T3. (Ref. 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26).

Ernest Raeder estudia 217 casos consecutivos de pacientes tratados con amiodarona, encontrando alteraciones en 111 -- (52%) siendo las principales: Disfunción Tiroidea en 12 pacientes (5.5%) con el 50% de hipertiroidismo; 11.5% de los pacientes presentaron alteraciones de T4 y TSH sin manifestaciones -- clínicas. 5 Pacientes presentaron toxicidad pulmonar con ataxia; 6 presentaron microdepósitos corneales; 17 con fotosensibilidad; y 5 pacientes con Anticuerpos Antinucleares Positivos y solo uno con exámenes positivos para Lupus Eritematoso Sistémico sin manifestaciones clínicas; un paciente presentó neumonitis, hipertiroidismo, hepatitis y AAN(+); 29 pacientes (13.4%) presentaron alteraciones de las pruebas de función hepática (TGO, TGP, FA). (Ref. 27).

Louis Rakita revisa la literatura y confirma todas las alteraciones reportadas previamente y solo incluye la variante del valor predictivo de las pruebas de funcionamiento pulmonar, la toxicidad pulmonar y la relación de éstas con las dosis acumulativas y de mantenimiento, concluyendo que las pruebas de -- función pulmonar no son predictivas de la toxicidad pulmonar y tampoco se encuentran relacionadas con las dosis acumulativas -- ni de mantenimiento. Sugiriendo disminuir la dosis de manteni-- miento temporalmente. (Ref. 28).



Zimmermann et al reportan un caso de vasculitis y poli-serositis causados por amiodarona durante 6 semanas de tratamiento. (Ref. 29, 30).

Weinberger et al realizan el análisis de dos pacientes tratados con amiodarona que presentaron trombocitopenia durante la fase de impregnación, observando transformación blástica de los linfocitos estimulada por la amiodarona, AAN(-) y respuesta adecuada de las plaquetas al suspender el medicamento y utilizar esteroides, por lo que considera que la toxicidad por amiodarona puede estar relacionada a reacción por hipersensibilidad. (Ref. 31).

Werner J. Pichler, et al, consideran que la toxicidad de la amiodarona se encuentra relacionada con alteraciones del sistema inmune y realiza un estudio de pacientes tratados con dicho fármaco. Detectándoles anticuerpos anti amiodarona en 16 - pacientes de 33 investigados. Los niveles de anticuerpos anti amiodarona estuvieron relacionados con los efectos colaterales y la dosis acumulativa de amiodarona. También detectó anticuerpos antitiroideos positivos en 6 pacientes.

Se ha considerado que los efectos tóxicos por amiodarona pueden estar relacionados con alteraciones del sistema inmune, sin embargo solo se han realizado estudios en pacientes que presentan efectos colaterales importantes, sin llegar a estudiar una prevalencia de alteraciones inmunes en pacientes asintomáticos.

Existen estudios que relacionan el uso de amiodarona con la aparición de anticuerpos antinucleares positivos y casos aislados de trombocitopenia (2), sin llegar a estudiar una prevalencia real de dichas alteraciones.

Nosotros realizamos una investigación de la asociación de amiodarona con anticuerpos antinucleares positivos y trombocitopenia en pacientes sin efectos colaterales graves por amiodarona.

**OBJETIVO.**

Investigar la prevalencia de Anticuerpos Antinucleares y Trombocitopenia asociados con el uso de Amiodarona.

## MATERIAL Y METODOS.

Se investigaron tres grupos distribuidos de la siguiente forma:

- GRUPO I: 15 Pacientes tratados con 500 mg/día de amiodarona durante 8 días (Fase de impregnación).
- GRUPO II: 20 Pacientes que recibían 200 mg/día ó más de amiodarona durante por lo menos 2 meses. (Fase de mantenimiento).
- GRUPO III: 20 Pacientes que no recibían amiodarona (grupo control).

A todos los pacientes del Grupo I se les realizó en forma inicial historia clínica completa y recuento plaquetario y -- al término de la fase de impregnación: Anticuerpos Antinucleares (AAN), CH50, C3, C4; Biometría Hemática Completa, complejos inmunes circulantes; hormonas tiroideas, anticuerpos antitiroideos, nuevo recuento plaquetario y anticuerpos anti-DNA.

A los pacientes del Grupo II y III se les realizaron las mismas determinaciones en una sola ocasión al momento de ser incluidos en el estudio.

La indicación del antiarrítmico fué por aumento del automatismo ventricular, siendo las patologías más frecuentes: Car--diopatía isquémica, Cardiopatía Reumática inactiva, Síndrome de preexcitación, miocardiopatías primarias (Cuadro I).

## AMIODARONA, TROMBOCITOPENIA Y A.A.N.

## CUADRO I.

## INDICACIONES DE AMIODARONA

DIAGNOSTICO	No. PAC.	PORCENTAJE
CARDIOPATIA ISQUEMICA	16	46%
CARDIOPATIA REUMATICA INACTIVA	5	14%
SINDROME DE PREEXCITACION	5	14%
MIOCARDIOPATIAS PRIMARIAS	2	6%
OTRAS	7	20%
TOTAL	35	100%

La determinación del recuento plaquetario se realizó por observación directa y cuenta manual. (Cuando las cifras de plaquetas eran menores de 150 000, se realizaba una nueva cuenta - plaquetaria por Médico Residente de Tercer Año de Hematología).

Todas las muestras para anticuerpos antinucleares (AAN); anticuerpos antitiroglobulina (Ac-Tg); hormonas tiroideas (TSH, T4, T3); Complejos inmunes circulantes (CIC) y complemento (C3, C4, CH50) fueron centrifugadas y congeladas para posteriormente interpretarlas.

La determinación de CIC fué realizado por método de --- E.L.I.S.A. (Ciq); los anticuerpos antinucleares con inmunofluo-

rescencia indirecta utilizando como substrato células Hep 2; - los Ac-Tg con radio-inmunoensayo isométrico por método de Catt.; C3 y C4 por inmunodifusión radial y CH50 con E.L.I.S.A.

Los criterios de no inclusión fueron aquellos pacientes con diagnóstico o sospecha de enfermedad autoinmune, hematológicas, con cirrosis hepática o aquellos que estuvieran recibiendo medicamentos capaces de ocasionar los trastornos investigados.

El personal de Laboratorio de Inmunología, Medicina Nuclear y demás laboratorios no conocían los objetivos del estudio ni a que grupo pertenecían las muestras.

Todos los pacientes conocían la naturaleza del estudio y estuvieron de acuerdo en participar.

Los anticuerpos antinucleares fueron considerados positivos a dilución 1:64 ó más.

Los anticuerpos antitiroglobulina se consideraron positivos con 1.5U ó más.

Los pacientes con anticuerpos antinucleares positivos - de cualquier grupo se les determinaron Anticuerpos Anti-DNA.

El método estadístico fué realizado por un Investigador de la Universidad Nacional Autónoma de México, utilizando la T de Students emparejada para el recuento plaquetario y la Chi - cuadrada ( $\chi^2$ ) para los anticuerpos antinucleares.

## RESULTADOS .

No se observaron diferencias significativas en relación a edad y sexo entre los tres grupos. El sexo masculino predominó en todo los grupos. La edad promedio del Grupo I fué de  $55.5 \pm 15.6$ ; del Grupo II  $54.35 \pm 15.6$ . La distribución de edad y sexo de los tres grupos esta representada en la Gráfica I.

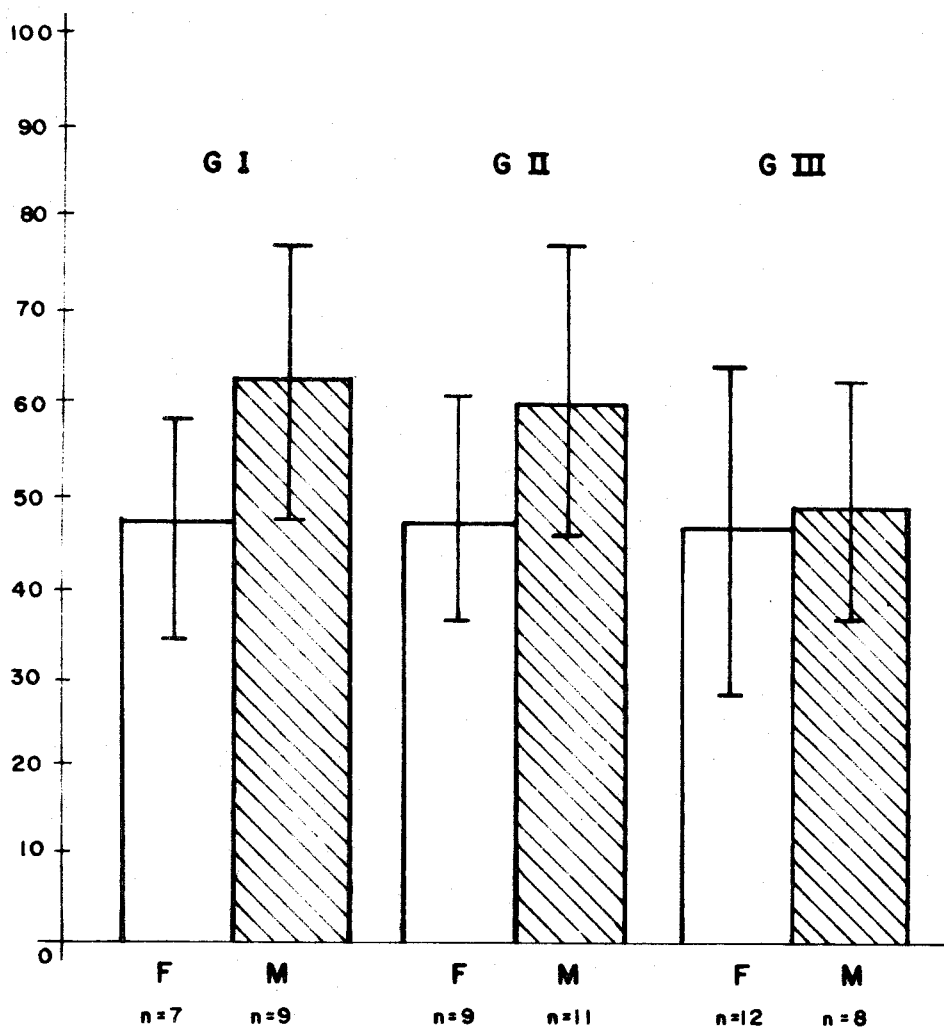
Los resultados globales de los tres grupos se encuentran en los Cuadros II, III, IV.

## RESULTADOS GRUPO I:

9 del sexo masculino y 6 del sexo femenino. 6 Pacientes presentaron cifras menores de  $150\ 000$  plaquetas/ $\text{mm}^3$  al término de la fase de impregnación (40%). Las cifras de plaquetas iniciales del Grupo I fueron  $232,687 \pm 67$  y al término de la fase de impregnación de  $193,733 \pm 78$  ( $p = 0.001$ ) (Gráfica II) ningún paciente presentó manifestaciones clínicas de trombocitopenia. 3 Pacientes masculinos (25%) presentaron anticuerpos antinucleares positivos; 2 con patrón homogéneo y uno con patrón moteado fino, (Gráfica III); 3 pacientes presentaron complejos inmunes circulantes; 3 con CH50 de cero (o sin hemólisis); 2 con anticuerpos antitiroideos positivos (2%); el resultado de las hormonas tiroideas se muestra en el Cuadro V. 3 Pacientes con AAN(+) presentaron en forma simultánea CIC(+), CH50 de Cero (sin hemólisis) y trombocitopenia. Sólo un paciente presentó AAN y Ac-Tg positivos; trombocitopenia, CIC(+), CH50 de Cero (sin hemólisis). Ningún paciente con AAN(+) presentó positividad para anticuerpos anti-DNA.

# AMIODARONA, TROMBOCITOPENIA Y A. A. N.

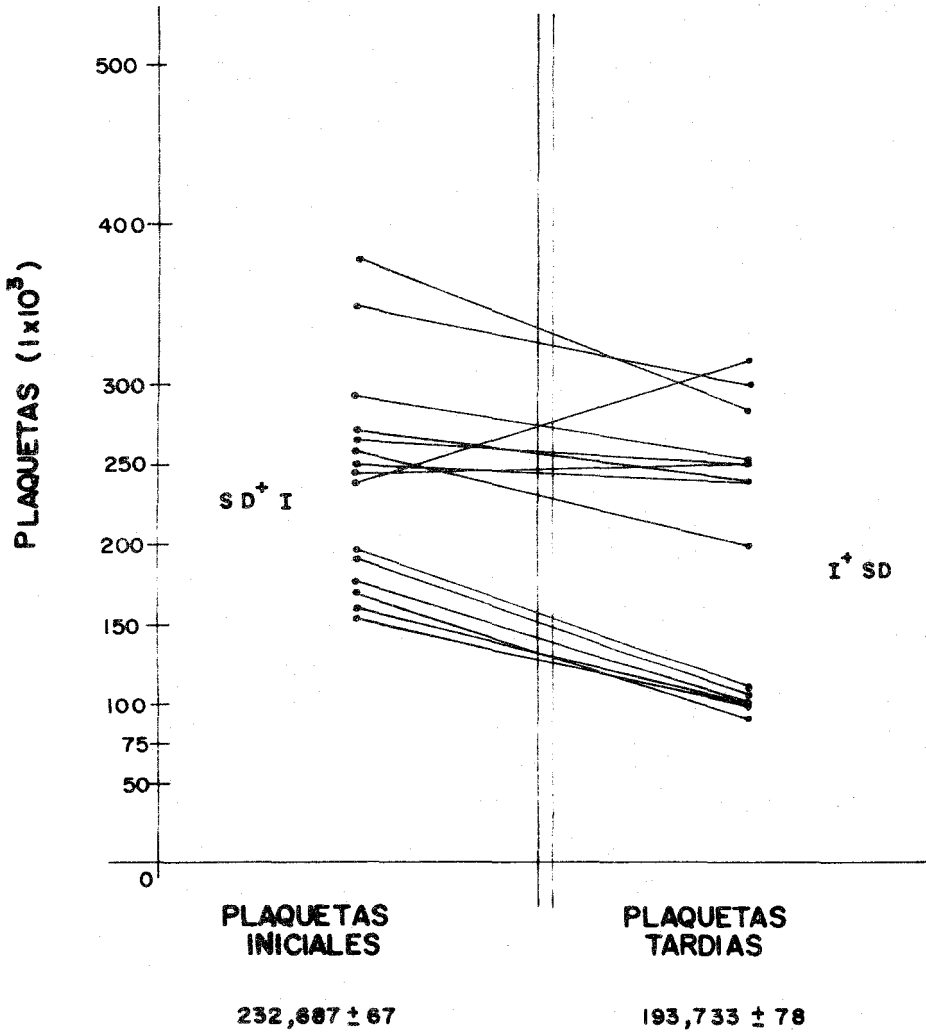
GRAFICA I RESULTADOS DE EDAD Y SEXO DE LOS TRES GRUPOS.





# AMIODARONA, TROMBOCITOPENIA Y A.A.N.

GRAFICA II RESULTADOS DE PLAQUETAS INICIALES Y AL —  
TERMINO DE LA . FASE DE IMPREGNACION DEL  
GRUPO I.



$P < 0.001$

CUADRO V. HORMONAS TIROIDEAS GRUPO I

HORMONA	NORMAL	DISMINUIDA	ELEVADA	SIN DETERMINACION	TOTAL PACIENTES
T3	6(40.0%)	2(13.3%)	1( 6.6%)	6(40.0%)	15(100%)
T4	8(53.3%)	0( 0.0%)	2(13.3%)	5(33.3%)	15(100%)
T.S.H.	8(53.35%)	0( 0.0%)	7(46.7%)	7(46.7%)	15(100%)

## RESULTADOS GRUPO II.

11 Pacientes del sexo masculino y 9 del sexo femenino. El tiempo promedio del uso de amiodarona fué de 18 meses con un rango de 2 a 60 meses. La dosis de mantenimiento vario en todos los pacientes. Ningún paciente presentó clínicamente efectos colaterales de la amiodarona. 2 Pacientes (10%) presentaron disminución -- del recuento plaquetario. (Gráfica IV).

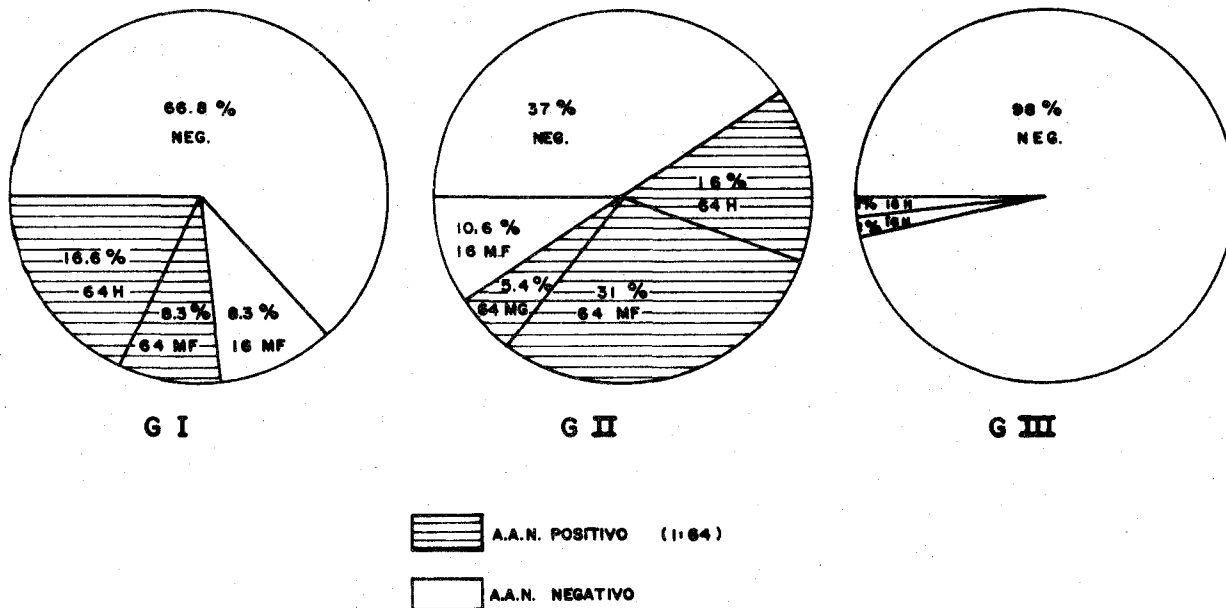
10 Pacientes (52.6%) presentaron anticuerpos antinucleares positivos; 6 con patrón moteado fino, 1 moteado granular y 3 homogéneos; (Gráfica III). Todos con Ac-Anti DNA negativo. El complemento CH50 se encontró sin hemólisis en 2 pacientes (11%).

Los anticuerpos antinucleares positivos del Grupo II fueron estadísticamente significativos en relación a los Grupos I y III ( $P= 0.001$ ).

En 3 Pacientes se corroboró que los resultados de anticuerpos antinucleares en forma inicial eran negativos, y posteriormente, durante el seguimiento de la fase de mantenimiento se observaron determinaciones de anticuerpos antinucleares positivos.

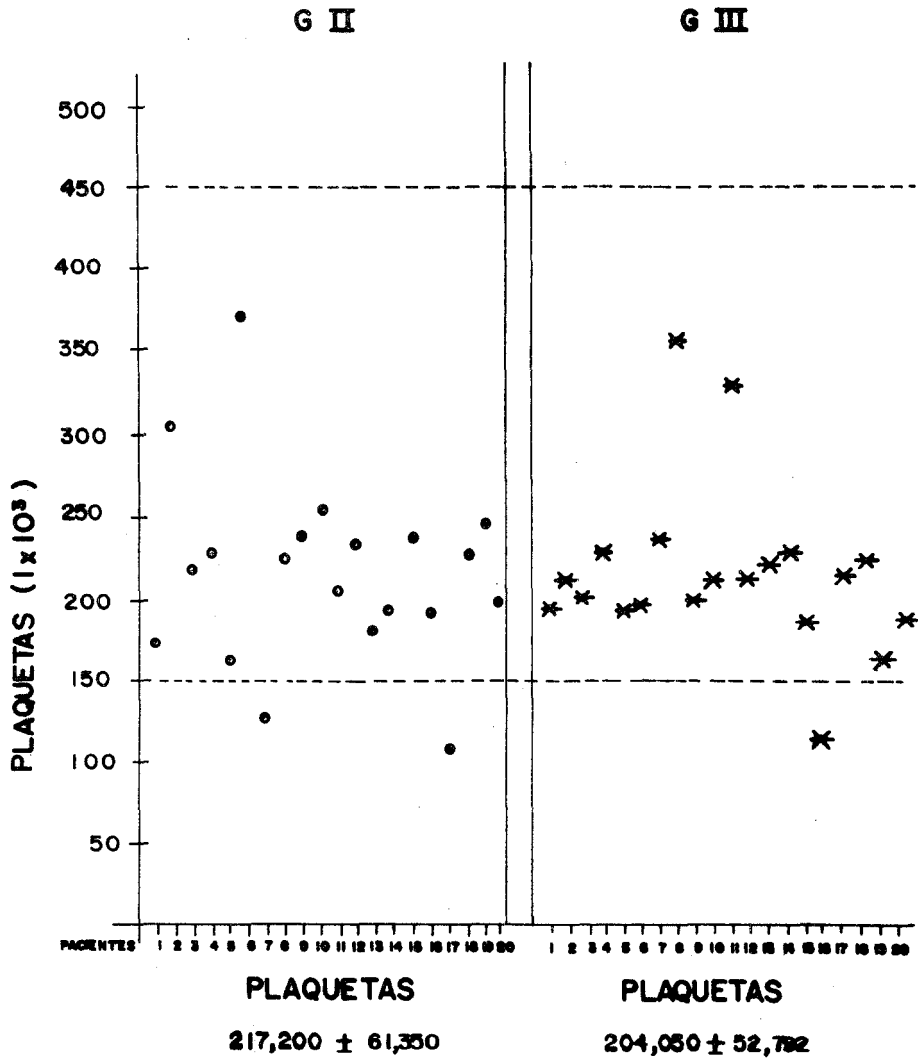
# AMIODARONA, TROMBOCITOPENIA Y A.A.N.

GRAFICA III RESULTADOS DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES DE LOS GRUPOS I, II Y III.



# AMIODARONA, TROMBOCITOPENIA Y A. A. N.

GRAFICA IV RESULTADOS DE PLAQUETAS GRUPOS II Y III .



7 Pacientes (36%) presentaron anticuerpos antitiroglobulina positivos, en solo 5 pacientes se observaron anticuerpos antinucleares y anticuerpos antitiroglobulina positivas en forma simultánea. Las alteraciones de las hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroglobulina es mostrada en la gráfica V y VI.

CUADRO VI. HORMONAS TIROIDEAS GRUPO II

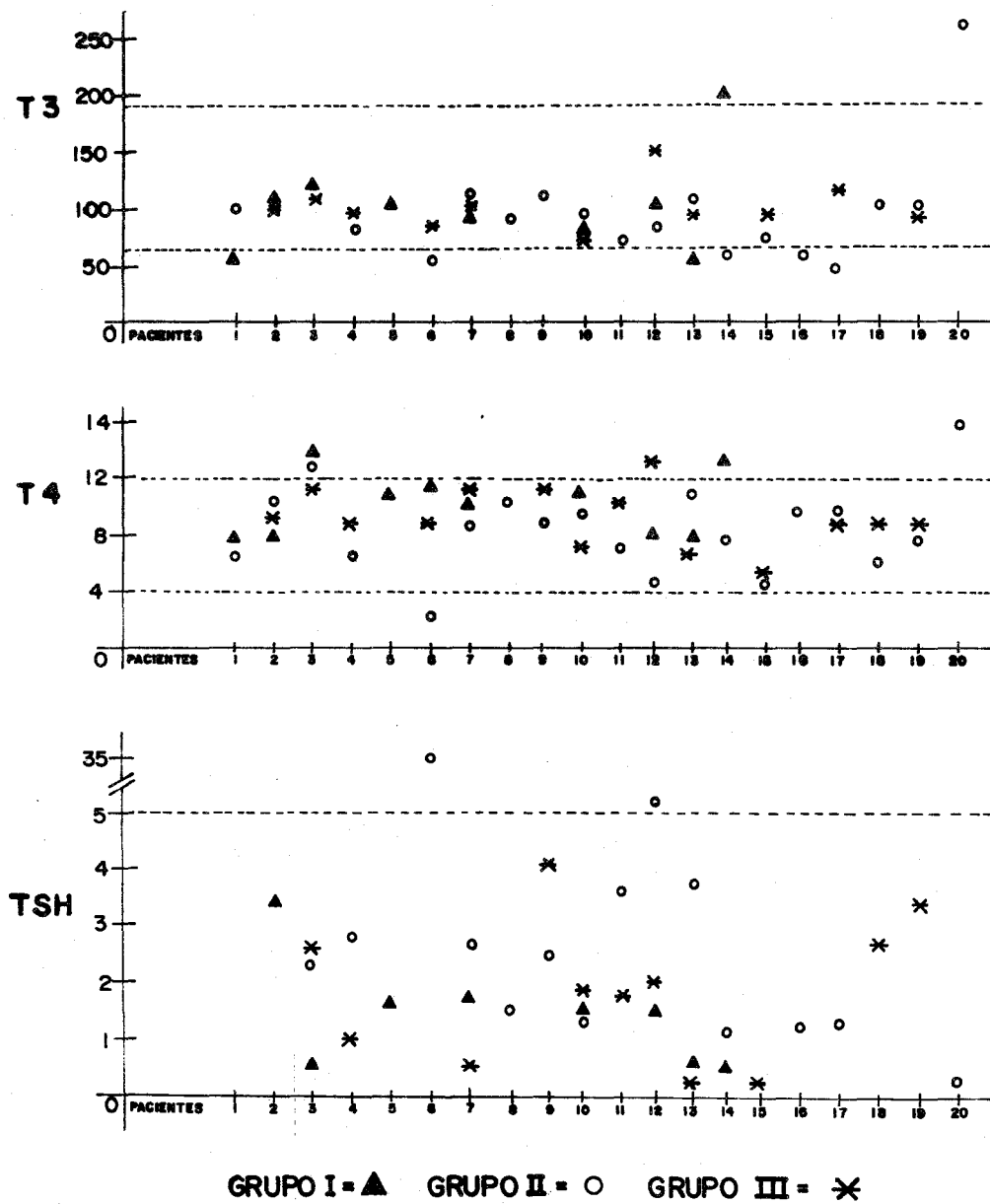
HORMONA	NORMAL	DISMINUIDA	ELEVADA	SIN DETERMINACION	TOTAL PACIENTES
T3	12(60%)	4(20%)	1( 5%)	3(15%)	15(100%)
T4	16(80%)	1( 5%)	2(10%)	1( 5%)	15(100%)
T.S.H.	13(65%)	0( 0%)	1( 5%)	6(30%)	15(100%)

RESULTADOS GRUPO III.

12 Pacientes del sexo femenino y 8 del sexo masculino. (Grupo Control). El promedio de edad fué de 47.15 años con un rango de 22 a 78 años. Sólo un paciente presentó trombocitopenia de  $100\ 000/\text{mm}^3$  (5%) pero era diabético, hipertenso con sepsis abdominal. Ningún paciente presentó alteraciones en el complemento, todos los anticuerpos antinucleares negativos (Cuadro IV y Gráfica III). Un paciente presentó T4 alta (5%) como única alteración en las hormonas tiroideas. (Gráfica V). 5 Pacientes presentaron Ac-Tg positivo (33.3%) sin alteración de las hormonas tiroideas (Gráfica VI).

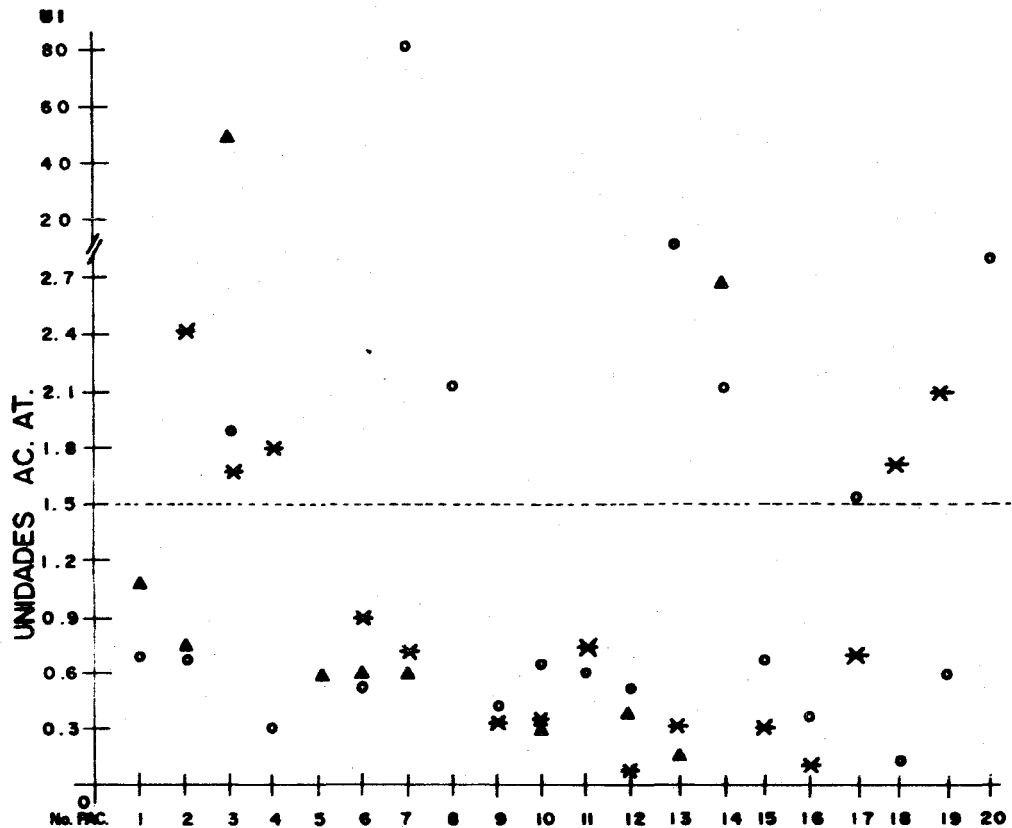
# AMIODARONA, TROMBOCITOPENIA Y A.A.N.

**GRAFICA V RESULTADOS GLOBALES DE HORMONAS TIROIDEAS**



# AMIODARONA, TROMBOCITOPENIA Y A.A.N.

GRAFICA VI RESULTADOS DE ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS DE LOS TRES GRUPOS. ( RESULTADOS POSITIVOS CON CIFRAS DE 1,5 UI ó MAYORES ).



GRUPO I = ▲ ( IMPREGNACION ).  
GRUPO II = ○ ( MANTENIMIENTO ).  
GRUPO III = \* ( S/AMIODARONA ).

## CONCLUSIONES.

Este es el primer estudio prospectivo de prevalencia de trombocitopenia y anticuerpos antinucleares asociados con el uso de Amiodarona.

Practicamente todas las investigaciones de efectos colaterales de la amiodarona previas, solo han sido realizadas cuando existen complicaciones importantes (Pneumonitis, hipo ó hipertiroidismo, vasculitis, etc.), sin llegar a estudiar las alteraciones bioquímicas en pacientes que reciben amiodarona y no presentan efectos colaterales aparentemente.

Desde 1980 es cuando se inician la mayoría de reportes de toxicidad por amiodarona a diferentes sitios del organismo (siendo principalmente afectado pulmones, tiroides, ojos, piel entre otros), y se observan alteraciones del sistema inmune, -- demostrando presencia de anticuerpos antinucleares positivos, -- degranulación basófila positiva en piel con amiodarona, complejos inmunes circulantes, inversión de la relación de linfocitos okt4/okt8 y consumo de complemento y anticuerpos antitiroideos y antiamiodarona positivos. No se ha logrado establecer una -- prevalencia de anticuerpos antinucleares con el uso de amiodarona, ya que solamente se ha determinado en sujetos que presentan efectos colaterales importantes y no en todo sujeto que reciba amiodarona.

Hasta el momento no se conoce con exactitud la etiología de algunos efectos colaterales de la amiodarona. Se han --- planteado básicamente dos teorías, la primera habla de la toxicidad directa del fármaco en el metabolismo normal de los fosfolípidos (FOSFOLIPIDOSIS), básicamente por ser un derivado de -- las benzofuronas y que en reportes de anatomía patológica no se



han encontrado granulomas o alteraciones eosinofílicas que hablen de hipersensibilidad. La segunda teoría, y probablemente la más correcta es aquella que afirma que la amiodarona produce alteraciones de la inmunorregulación (como se ha comprobado con la presencia de AAN, Ac antitiroglobulina, Anticuerpo antiamiodarona, Complejos inmunes circulantes, degranulación basófila - positiva en piel con amiodarona, transformación linfoblástica, - entre otros).

Nosotros realizamos esta investigación para conocer la prevalencia de anticuerpos antinucleares positivos en nuestra población y además por considerar que la toxicidad por amiodarona puede ser más probable por alterar el sistema inmune que por efectos tóxicos directos, por lo que, también les determinamos anticuerpos antitiroideos, complejos inmunes circulantes y consumo de complemento (CH50).

↓ Nuestros resultados muestran una frecuencia inesperadamente elevada de anticuerpos antinucleares positivos (53%) asociados con el uso de amiodarona, lo cual sobrepasa las frecuencias reportadas previamente (menos del 10%) y comparada la frecuencia del Grupo I (IMPREGNACION) y Grupo III (CONTROL), obtuvimos significancia estadística ( $P= 0.001$ ).

Consideramos que esta prevalencia de AAN positivos puede ser secundaria a el uso de amiodarona, ya que sobrepasa el valor normal esperado en la población general (menos del 10%). Probablemente se encuentre relacionada a antígenos de histocompatibilidad (HLA) y además de que la positividad se observó más en el sexo masculino que en el femenino.

Otro dato que apoyaría la asociación de AAN(+) con amiodarona es el hecho que en tres de nuestros pacientes se corroboró que antes de tomar la amiodarona sus Anticuerpos Antinucleares eran negativos y posteriormente a su uso se encontraron positivos.

La explicación que encontramos a que el alto porcentaje de positividad de anticuerpos antinucleares asociados con amiodarona no concuerde con lo reportado en la literatura mundial, es de que no a todos los pacientes con efectos colaterales se les haya determinado AAN y además de que no se le han efectuado estudios a sujetos que reciben amiodarona y no presentan efectos colaterales, como lo hicimos con nuestra serie.

Por lo anterior consideramos que la toxicidad por amiodarona se debe en gran parte a la alteración de la inmunorregulación como se mostró en esta serie AAN(+), Ac-Tg(+), CIC, Consumo de (CH50) y deberá tomarse en cuenta su uso en pacientes con enfermedades autoinmunes, hematológicas y tiroideas. (Aunque la frecuencia real de los complejos inmunes circulantes no fue posible corroborarla por falta de reactivos y presupuestos de nuestro hospital).

En relación a reportes previos (2 casos reportados) de trombocitopenia asociada a el uso de amiodarona durante la fase de impregnación, nosotros investigamos el comportamiento del re cu en to pl aq ue t ar io ta rio tanto en la fase de impregnación, de man ten i m i e n t e n t e n u n g r u p o control. Encontramos que la prevalencia de trombocitopenia es mayor que la reportada previamente, como lo muestran 6 sujetos (de 15 del grupo de impregnación) que pre sen t ar on dis mi nu ic i o n de re cu en to pl aq ue t ar io ta rio sin manifestaciones clínicas durante la fase de impregnación con resultados signifi cativos estadísticamente ( $P= 0.001$ ) con una frecuencia de ap ro

ximadamente el 40%.

Sin embargo durante la fase de mantenimiento solo dos - pacientes presentaron disminución del recuento plaquetario y - en el grupo control solo un paciente (Paciente con Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial y Septicemia) lo que muestra que durante la fase de impregnación el recuento plaquetario disminuyó en forma considerable, mientras que en la fase de mantenimiento practicamente no se encontraron estas alteraciones.

Por lo anterior sugerimos vigilar el recuento plaquetario en pacientes que se encuentren en la fase de impregnación y sobre todo en aquellos pacientes tratados con dicho fármaco y - que además presenten alteraciones hematológicas o gástricas (Cirrosis Hepática).

En relación a las alteraciones de la inmunorregulación por amiodarona y sobre todo por la positividad de anticuerpos - antinucleares, consumo de complemento y complejos inmunes circulantes, no podemos aún considerar a la amiodarona dentro de las drogas capaces de producir fenómenos semejantes a el Lupus Eritematoso Sistémico (Lupus Like por drogas) ya que las determinaciones de anticuerpos anti-DNA fueron negativas en todos los pacientes con AAN(+).

Para concluir creemos conveniente realizar nuevos estudios prospectivos de prevalencia en todos los sujetos que recibían amiodarona para conocer en forma más integral los efectos - colaterales de la amiodarona y así valorar su uso en forma más adecuada. Debiendo considerar los hallazgos previos en sujetos con enfermedades autoinmunes, hematológicas, tiroideas y gástricas. (Cirrosis Hepática).

## AMIODARONA, TROMBOCITOPENIA Y A.A.N.

CUADRO II		GRUPO I											
Nº.	EDAD/SEXO	DIAGNOSTICO	PLAQUETAS INICIALES	PLAQUETAS TARDIAS	A.A.N.	C 3	C 4	CH50	C 1 C	T 3	T 4	T 3 H	AC. AT.
1	70 / M	DM C ISQ EV	163	100	64 MF	74	49	SH	52	80.2	8.48	8/9	1.10
2	75 / M	C ISQ EV HTAS	170	89	16 MF	111	39	102	—	108	8.7	3.6	0.70
3	76 / M	C ISQ EV HTAS	190	115	(-)	120	30	166	—	117	13.3	0.50	45
4	45 / M	Sx W. P. W.	350	300	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D
5	43 / F	PROLAPSO MITRAL EV	385	235	(-)	90	34	91	—	100	9.61	1.79	0.80
6	31 / F	MIOCARDITIS EOSIN C ISQ	241	315	(-)	78	17	S/D	—	S/D	11.3	S/D	0.69
7	65 / F	HTAS EV	290	260	(-)	62	49	91	—	98	9.4	1.8	0.60
8	49 / M	HTAS TPSV	160	100	(-)	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D
9	83 / M	C ISQ HTAS	251	235	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D
10	35 / F	CRI FA C/RVA	271	235	(-)	120	34	102	—	77.3	11.3	1.67	0.39
11	57 / M	CARDIOPATIA MIXTA EV	280	205	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D
12	42 / F	CRI EV	235	225	(-)	78	41	112	—	106	8.5	2.37	0.45
13	67 / M	C ISQ EV EPOC	172	102	64 H	111	26	SH	27.5	57	6.36	1.70	0.20
14	38 / M	C ISQ TPSV	190	115	64 H	153	42	SH	18.3	204	13.8	0.50	2.84
15	49 / F	TPSV	220	225	(-)	111	39	91	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D

CUADRO III

GRUPO II

No.	EDAD/SEXO	DIAGNOSTICO	TIEMPO CON AMIODARONA	PLAQUETAS (x10 <sup>9</sup> )	A.A.N.	C3	C4	CH50	CIC	T3	T4	TSH	AC.AT.
1	71 / F	TPSV EPOC	13 MESES	177	(-)	146	32	93	—	116	7	S/D	0.69
2	31 / F	C ISQ EV MIOCARDITIS EOSINOFILICA	48 "	315	64H	98	33	131	—	S/D	11.3	S/D	0.69
3	54 / M	C ISQ EPOC EV	60 "	220	64MF	11	46	MH	—	S/D	12.9	2.17	1.94
4	68 / M	C ISQ MARCAPASO EV	14 "	229	64MF	107	46	SH	—	66.1	6.08	2.58	0.30
5	48 / M	TPSV HTAS	36 "	160	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D
6	47 / F	T P S V	30 "	385	(-)	49	11	100	—	51.2	1.93	35	0.62
7	78 / M	C ISQ EV	24 "	125	64H	129	46	79	—	115	6.02	2.81	60
8	70 / F	C ISQ EV	6 "	230	64MF	103	41	87	—	94.1	10.2	1.78	2.14
9	42 / F	CRI COMISURATOMIA EV	47 "	235	(-)	78	41	112	—	106	6.56	2.57	0.45
10	32 / F	ENF EBSTEIN	2 "	230	(-)	66	44	141	—	63.3	9.64	1.67	0.70
11	63 / M	C ISQ	3 "	200	(-)	160	46.6	90	—	69	7.03	3.30	0.69
12	43 / F	PROLAPSO MITRAL EV	5 "	225	64H	103	24	104	—	64.9	4.16	5.12	0.50
13	44 / M	C ISQ HTAS EV	12 "	180	64MF	111	42	112	—	106	11.5	3.25	6.36
14	35 / F	C ISQ HTAS FA C/RVA	36 "	190	(-)	125	64	126	—	59	6.32	1.30	2.11
15	63 / M	C ARTEROESCL. HTAS	2 "	235	64MF	76	37	114	—	64.8	5.50	S/D	0.60
16	62 / M	EDEMA AGUDO PULMONAR DAÑO MIOCARDICO SEVERO	12 "	178	16MF	67	44	158	—	57.2	10.7	1.60	0.50
17	32 / M	CRI DLM FA C/RVA	3 "	100	16MF	116	39	123	—	49.1	10.6	1.51	1.50
18	61 / M	C ISQ HTAS EV	4 "	230	(-)	134	52	126	—	101	7.58	S/D	0.23
19	53 / F	CRI FA C/FVR	3 "	280	64MF	98	32	SH	—	101	6.9	S/D	0.65
20	70 / M	C ISQ HTAS	6 "	200	64MG	125	38	158	—	259	14.3	0.70	2.90

## CUADRO IV

## GRUPO III

No.	EDAD / SEXO	DIAGNOSTICO	PLAQUETAS ( $\times 10^3$ )	A A N	C3	C4	CH 50	CIC	T 3	T 4	T 8H	As. At.
1	53 / F	CARDIOP. ISO MARCAPASO	175	(-)	120	52	89	-	S/D	S/D	S/D	S/D
2	61 / M	DISF. VALVULAR HTAS	200	(-)	125	70	66	-	100	9.34	S/D	2.43
3	61 / M	CRI DLM	190	(-)	195	98	125	-	115	11.7	2.96	1.60
4	22 / F	TROMBOPLBITIS HTAS	220	(-)	264	117	199	-	94.9	8.54	1.06	1.80
5	54 / M	C ISO HTAS	180	(-)	103	36	56	-	S/D	S/D	S/D	S/D
6	34 / M	CRI DLM	175	(-)	78	46	83	-	79.2	8.10	S/D	0.90
7	37 / F	HIDROCEFALIA	230	(-)	158	32	166	-	97.6	11.2	0.68	0.80
8	39 / F	A.H.A. HTAS	350	(-)	56	21	50	-	S/D	S/D	S/D	S/D
9	41 / M	HTAS AMP. MD	170	(-)	163	70	109	-	S/D	10.5	4.14	0.50
10	58 / F	HTAS MIELOPATIA	185	(-)	248	94	166	-	88.4	7.24	1.66	0.60
11	31 / F	MENINGITIS HTAS	315	(-)	190	80	100	-	S/D	10.1	1.56	0.80
12	35 / F	CRI	200	16H	195	76	135	-	150	12.9	2.0	0.16
13	33 / M	Ca. COLON HTAS	210	(-)	139	46	128	-	75.8	7.20	0.62	0.42
14	33 / F	F.O.A.D.	225	(-)	134	47	151	-	S/D	S/D	S/D	S/D
15	65 / M	C. ARTEROESCL. I.A.A.	185	(-)	129	42	158	-	97.5	5.6	0.25	0.46
16	68 / F	P.O.P. SEPSIS DM HTAS	100	(-)	67	39	120	-	S/D	S/D	S/D	0.18
17	78 / F	C ISO	210	(-)	163	84	114	-	118	8.75	S/D	0.71
18	58 / F	DM HTAS	215	(-)	144	84	208	-	100	10	2.78	1.76
19	69 / F	DM C ARTEROESCL.	155	16H	134	74	144	-	93.9	10.4	3.39	2.12
20	46 / M	C ISO HTAS	191	(-)	139	59	91	-	S/D	S/D	S/D	S/D

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Evelyn V. Hess, et al, INTRODUCTION TO DRUG-RELATED LUPUS. Arthritis and Rheumatism. 1981; 24(8): VI-IX.
- 2.- Gold S: Role of Sulphonamides and penicillin in - the pathogenesis of sistemic lupus erythematosus. Lancet I: 268-272, 1951.
- 3.- Marcus M. Reidenberg et al, THE CHEMICAL INDUCTION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND LUPUS-LIKE -- ILLNESSES. Arthritis and Rheumatism. 1981; 24(8), 1004-1008.
- 4.- Sterling G. West et al, QUINIDINE-INDUCED LUPUS - ERYTHEMATOSUS. Annals of internal Medicina. 1984; 100; 840-842.
- 5.- Peter Amadio et al, PROCAINAMIDA, QUINIDINA AND - LUPUS ERYTHEMATOSUS. 1984 Letters and corrections.
- 6.- Edith Sim et al DRUGS THAT INDUCE SYSTEMIC LUPUS INHIBIT COMPLEMENT COMPONENT 4. Lancet 1984. Aug. 25, 422-424.
- 7.- Robert I. Rubin, et al, SEROLOGIC CHANGES DURING INDUCTION OF LUPUS-LIKE DISEASE BY PROCAINAMIDE. The American Journal of Medicine 1986; (80; 999-1002).
- 8.- Yaron Bar-El et al, QUINIDINE-INDUCED LUPUS ERYTHEMATOSUS. Am Heart J. 1986, 111(6); 1209-1210.
- 9.- W.W. Weber et al, PHARMACOGENETIC STUDIES ON THE DRUG-RELATED LUPUS SYNDROME Arthritis and Rheumatism 1981; 24(8) 979-984.
- 10.- George M. Akoun et al, AMIODARONE-INDUCED HIPERSENSITIVITY PNEUMONITIS Chest 1984;85(I) 133-135.
- 11.- L. Manzano et al, AFECCION PULMONAR POR LA AMIODARONA Y ANTICUERPOS ANTINUCLEARES. Rev. Clin. - Esp. 1986; 179(4); 54-55.

- 12.- Marchlinski et al, AMIODARONE PULMONAR TOXICITY. Ann Intern Med. 1982;97; 839-845.
- 13.- Dan M. Grefl. et al, AMIODARONE AND PNEUMONITIS. Ann Inte Med. 1983; 99; 732.
- 14.- Venet A. Caubarrere et al, FIVE CASES OF IMMUNEM-DIATED AMIODARONE PNEUMONITIS. Lancet 1984; 1; -962-963.
- 15.- Raeder EA, et al, SIDE EFFECTS AND COMPLICATIONS OF AMIODARONE THERAPY. Am Heart J. 1985; 109; --975-983.
- 16.- Harris L. Mc Kenna et al, SIDE EFFECTS OF LONG - TERM AMIODARONE THERAPY Circulation 1983; 67; --45-52.
- 17.- Amiodarone-Associated PULMONARY TOXICITY. Am. J. Clin Pathol; 1987; 87; 7-13.
- 18.- Kudenchu et al, PROSPECTIVE EVALUATION OF AMIO---DARONE PULMONARY TOXICITY. Chest 1984; 86; 541-548.
- 19.- James J. Heger et al, USO CLINICO Y FARMACOLOGICO DE LA AMIODARONA. Clínicas Médicas de Norte - América 1986. 1376-1389.
- 20.- Fogoros et al, AMIODARONE: CLINICAL EFFICACY AND TOXICITY IN 96 PATIENTS WITH RECURRENT, DRUG RE-FRACTARY ARRITHMIAS. Circulation 1983; 68; 88-94.
- 21.- Heger et al, ANTIARRTHMIC, ELECTROPHYSIOLOGIC - AND ADVERSE EFFECTS OF AMIODARONE DURING LONG-THERM THERAPY OF VENTRICULAR TACHYARRITHMIAS. Circulation 1983; 68; 111-280.
- 22.- Morady et al, LONG-TERM EFFICACY AND TOXICITY OF HIGH DOSE OF AMIODARONE THERAPY FOR VENTRICULAR TACHICARDIA OR VENTRICULAR FIBRILLATION. Am J -- Cardio 1983; 52; 975-979.
- 23.- John A. Oates et al, AMIODARONE. The New England Journal of Medicine 1987; 316(8); 455-466.
- 24.- Mason JW et al, AMIODARONE TOXICITY STUDY GROUP OF AMIODARONE Circulation. 1985; 72 sup 113; --11-272 abst.



- 24.- Amico JA, et al, CLINICAL AND CHEMICAL ASSESSMENT OF THYROID FUNCTION DURING THERAPY WITH AMIODARONE. 1984; 144; 487-490.
- 26.- Aanderud S et al, AMIODARENE INHIBITS THE CONVERSION OF TIROXINE TO TRIIODOTHYRONINR IN ISOLATED RAT HEPATOCYTES. Endocrinology 1984; 115; 1605-1608.
- 27.- Ernst A. Raeder et al, SIDE EFFECTS AND COMPLICATIONS OF AMIODARONE THERAPY. Am Heart J. 1985; -- 109; 975-983.
- 28.- Louis Rakita et al, AMIODARONE PULMONARY TOXICITY. Am Herst J. 1983; 106; 906-916.
- 29.- Zimmermann A. et al, AMIODARONE-INDUCED VASCULITIS AND POLYSEROSITIS. PostgradMed. J. 1985; 61; 245-247.
- 30.- D. Starke et al, CUTANEOUS VASCULITIS ASSOCIATED WITH AMIODARONE THERAPY. British Medical J. 1985; 291; 940, oct. 5.
- 31.- Itshak Weinberg et al, AMIODARONE-INDUCED THROMBOCYTOPENIA. Arch Intern Med. 1987; 147; 735-736.
- 32.- Werner J. Pichler et al, ANTIAMIODARONE ANTIBODIES: DETECTION AND RELATION SHIP TO THE DEVELOPMENT OF SIDE EFFECTS. Am. J. Of Medicine. 1988;85; 197; 202. August.