

HOSPITAL PROVINCIAL CLINICOQUIRURGICO DOCENTE DE PINAR DEL RIO

Experiencia clínica con amiodarona

Dr. Raimundo López-Rodríguez, Dr. Rigoberto Cabrera, Dr. Jorge Piñón, Dr. Jorge López-Rodríguez, Dr. Bartolomé Brito, Dra. Irene Pastrana

López-Rodríguez, R. y otros: *Experiencia clínica con amiodarona.*

Se utilizó la amiodarona en 80 pacientes con síntomas por taquiarritmias rebeldes. Fue efectiva en 72,2% de los 44 pacientes con taquiarritmias supraventriculares y en el 86,1% de los que sufrían por arritmias ventriculares. Estos pacientes se siguieron durante 18 meses, aunque en 9 no se completó el tiempo de observación. El tiempo medio de comienzo de la efectividad de la droga fue de 7,5 días. Se sugiere que los micropequeños en la córnea que comenzaron a detectarse a partir de los primeros 15 días del tratamiento pueden considerarse como un signo de impregnación del medicamento. Se recomienda el empleo de este fármaco en pacientes cuyo tratamiento con otras drogas antiarrítmicas haya fracasado, pues a pesar de su eficacia puede ocasionar diversas reacciones indeseables.

INTRODUCCION

El clorhidrato de amiodarona es uno de los fármacos más potente e importante de la última década y en composición química es 2 butil 3-4 metilaminoetoxi 3'5' diiodo benzoil benzofurano.

En la década del 60 comenzó a utilizarse en la práctica clínica diaria como droga antianginosa. Posteriormente ha sido utilizada por sus marcados efectos antiarrítmicos, y aunque no existen evidencias significativas, se plantea que es capaz de prevenir la muerte súbita cardíaca hasta en un 15% de los casos² como muy pocos medicamentos.

De variada efectividad y a la que se le atribuyen muchos efectos adversos, ha sido utilizada en nuestro medio en pacientes con arritmias que no habían resuelto su sintomatología con otras drogas, de ahí que la motivación del presente trabajo sea aportar datos a la luz de los conocimientos

7 Especialista de I Grado en Cardiología.

8 Especialista de I Grado en Cardiología. Jefe del Servicio de Cardiología.

Especialista de I Grado en Medicina Interna.

Especialista de II Grado en Medicina Interna. Jefe de las Salas de Terapia.

actuales sobre los beneficios e inconvenientes que puede obtener un paciente con el uso del fármaco.

MATERIAL Y METODO

La población estudiada la constituyeron los primeros 80 pacientes del Hospital Provincial Clínicoquirúrgico de Pinar del Río que por presentar taquiarritmias refractarias a los medicamentos habituales se les indicó esta nueva droga durante 18 meses, donde se incluyó aquéllos en que hubo que suspenderla por algún tipo de situación o efecto indeseable.

De cada caso requerimos los siguientes datos: nombres y apellidos, edad, sexo, enfermedades previas, sintomatología, examen físico, documentación electrocardiográfica del tipo de arritmia, documentación de la recurrencia de la taquiarritmia y de la ineffectividad de las drogas habituales.

Realizamos consultas de acuerdo con el estado hemodinámico del paciente, generalmente con periodicidad de 72 horas en la primera semana de impuesto el tratamiento y semanalmente durante el primer mes. Posteriormente bimensual y de acuerdo con las necesidades de cada caso, ofreciéndoles ser consultados ante el menor síntoma y en cualquier momento que el paciente hubiese deseado.

Además, con fines de estudio, a todos se les indicó para el comienzo del tratamiento los siguientes exámenes: hemograma y eritrosedimentación, glicemia, colesterol, creatinina, transaminasa glutámico pirúvica, y telecardiograma los que fueron repetidos a los 6 y 18 meses. Los exámenes oftalmológicos en la lámpara de hendidura y fondo de ojo se realizaron con la misma periodicidad, pero también en los primeros 15 días y a los 3 meses de impuesto el tratamiento. Se indicó perfil tiroideo en los casos donde hubo sospechas de alteraciones de dicho órgano.

El régimen terapéutico empleado fue como lo aconsejan otros autores:³

- 800 mg de amiodarona por día en las primeras 72 horas.
- 600 mg por día la siguiente semana.
- 200 o 400 mg por día de acuerdo con la respuesta de cada paciente en los restantes 14 días y suspensión del medicamento la siguiente semana.

Continuamos con dosis de 200 ó 400 mg por día cada 24 días, indicando no tomar el fármaco los restantes 7 días de cada mes.

La efectividad de la droga la consideramos de la siguiente forma: si la arritmia desaparecía y el paciente volvía a ritmo sinusal, era buena; si persistía, pero disminuía en más de un 50% comprobado por monitoreo estático de una hora de duración, era regular. La respuesta era mala cuando persistía la sintomatología o el trastorno del ritmo y existían recidivas, así como en los casos que había que suspender el medicamento y aumentar la dosis o que el paciente fallecía.

RESULTADOS

De los que recibieron este medicamento, 31 (38,7%) pertenecen al sexo femenino y 49 (51,3%) al masculino. La edad media fue 59 años (rango entre 36 y 82 años).

Entre ellos padecían:

- 7 de preexcitación ventricular
- 9 de hipertensión arterial
- 12 de cardiopatía isquémica
- 22 de valvulopatías
- y 30 sin enfermedades cardiopulmonares demostrables.

De acuerdo con el tipo de arritmia tuvimos que:

- 16 padecían de taquicardia paroxística supraventricular (TPSV) para un 20%.
- 28 de flutter o fibrilación auricular con frecuencia ventricular igual o mayor a 120 latidos por minuto para un 35%.
- 12 con extrasístoles ventriculares frecuentes para un 15%.
- 16 con extrasístoles ventriculares pareadas para un 20%.
- 8 con salvas de taquicardia ventricular (TV) para un 10%.

Los mismos padecían de los síntomas comunes con que cursan estas arritmias: palpitaciones en los 80 casos, disnea en 64 pacientes, precordialgias en 50 casos y 4 pacientes presentaron deterioro hemodinámico.

En el momento de comenzar el tratamiento cada uno recibía por lo menos 2 de los medicamentos antiarrítmicos habituales de nuestro medio (quinidina, propranolol y procainamida) asociada o no a la digoxina.

La efectividad de la droga la presentamos en la tabla 1. En las taquiarritmias de origen supraventricular la respuesta fue buena en el 77,2%, regular en un 4,5% y mala en el 18,3%. Así, entre los que padecían de flutter o fibrilación auricular el 78,5% revirtió a ritmo sinusal, en un 7,2% la frecuencia ventricular disminuyó a los límites de la normalidad y en un 14,5% la respuesta fue mala, mientras que el 75% de los que padecían de TPSV ya no sufren de las mismas y en el 25% restante la droga no fue efectiva.

El 86,1% de los que padecían de arritmias ventriculares tuvieron una respuesta buena, el 8,3% regular y en el 5,5% la droga falló. Los que presentaban extrasístoles ventriculares frecuentes resolvieron en sintomatología en el 91,6% y el 8,4% restante evidenció mejoría a pesar de que dichos complejos ventriculares persistían en menos de un 50%. Entre los que sufrían de extrasístoles ventriculares en parejas y salvas de taquicardia ventricular los resultados fueron buenos en el 87,4 y 75% respectiva-

Tabla 1. Resultados obtenidos con el uso de la amiodarona

Tipo de taquiarritmia	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Flutter o fibrilación auricular	22	78,5	2	7,2	4	14,5	28	35
Taquicardia paroxística supraventricular	12	75,0	0	0,0	4	25,0	16	20
Subtotal	34	77,2	2	4,5	8	18,3	44	55
Extrasístoles ventriculares en parejas	14	87,4	1	6,3	1	6,3	16	20
Extrasístoles ventriculares frecuentes	11	91,6	1	8,4	0	0,0	12	15
Salvas de taquicardia ventriculares	6	75,0	1	12,5	1	12,5	8	10
Subtotal	31	86,2	3	8,3	2	5,5	36	45
Total	65	81,2	5	6,2	10	12,5	80	100

mente, en el 6,3% y 12,5% la respuesta fue regular mientras que el fármaco no fue efectivo en el 6,3% de los que sufrían de parejas de extra- sístoles y en el 12,5% de los que se trataron por salvas de taquicardia ventricular.

En general la droga fue efectiva en el 81,2% de nuestros casos; el 6,2% experimentó mejoría y en el 12,5% falló, debiendo señalar que en este grupo de pacientes (donde los resultados los consideramos malos) quedan incluidos aquéllos que por alguna situación o efecto indeseable no pudieron completar los 18 meses de tratamiento; a pesar de que en los mismos hubo buena efectividad del medicamento como antiarrítmico hasta el momento que tuvimos que dejar de observarlos.

El tiempo medio de comienzo de efectividad de la droga fue de 7,5 días (rango entre 8 horas y 14 días). Algunos de nuestros casos fueron estrictamente observados en la Unidad de Terapia Intensiva desde el inicio del tratamiento.

En la tabla 2 exponemos los efectos colaterales encontrados así como el tiempo que transcurrió entre el comienzo del tratamiento y el momento de observación de los mismos: 76 casos (95%) presentaron micropunteados en la córnea, pero en ninguno de ellos hubo alteraciones de la visión. Los mismos comenzaron a detectarse a partir de los primeros 15 días. La sensibilidad al sol y las manchas carmelitas en la piel, sobre todo en la cara y miembros superiores fueron encontradas en 4 pacientes (5%) respectivamente a partir de los primeros 2 meses, mientras que las parestesias fueron las molestias más frecuentes: las refirieron 12 casos para un 15% desde el décimo día de inicio del tratamiento y la bradicardia sinusal sin síntomas se encontró desde las primeras 72 horas en 33 casos para un 41,2%. Un paciente presentó hipertiroidismo y otro fibrosis pulmonar

Tabla 2. Efectos colaterales por el uso de la amiodarona y tiempo de comienzo de los mismos

Efectos adversos	No. de pacientes	%	Detección de los mismos
Micropunteados corneales	76	95	a los 15 días
Sensibilidad al sol	4	5	a los 2 primeros meses
Manchas carmelitas en la piel	4	5	a los 2 primeros meses
Parestesias	12	15	a los 10 primeros días
Bradicardia sin síntomas	33	41,2	a las primeras 72 horas

intersticial difusa que representan el 1,2% respectivamente del total a los 3 y 16 meses y en la tabla 3 vemos también que fueron 9 los pacientes en los que hubo que suspender el fármaco ⁽²⁾ por las entidades anteriormente señaladas); una porque salió embarazada (1,2%) a los 3 meses de llevar el tratamiento y 6 casos (7,5%) porque fallecieron (2 de muerte súbita cardíaca, ² por accidente vascular encefálico y ² por edema agudo pulmonar) en los cuales el tiempo medio de observación fue 102 días. No podemos obviar que los mismos (los 2 casos observados por 197 días como promedio) habían experimentado mejoría hasta el momento de producirse los hechos señalados.

DISCUSION

La amiodarona es un potente fármaco que por sus propiedades electrofisiológicas únicas se encuentra en la clase III de los agentes antiarrítmicos.³

Prolonga la duración del potencial de acción y los períodos refractarios de aurículas y ventrículos.^{4,7} Prolonga también la conducción auriculoventricular e intraventricular por lo que los intervalos PR y QT aumentan después del tratamiento.^{6,8,9}

Los criterios de efectividad de la droga son variables y cada autor expone en su trabajo los parámetros utilizados; pero la mayoría coincide que los

Tabla 3. Causas que impidieron el tratamiento y tiempo en que se produjo

Causas de abandono del tratamiento	No. de pacientes	%	Tiempo de seguimiento en que se produjo
Hipertiroidismo	1	1,2	a los 3 meses
Fibrosis pulmonar Intersticial difusa	1	1,2	a los 16 meses
Embarazo	1	1,2	a los 3 meses
Fallecieron	6	7,5	a los 102 días (tiempo medio de observación)
Total	9	11,1	197 días como promedio

resultados son buenos cuando se suprime la sintomatología y la peligrosidad de las arritmias; entiéndase como tal los grados 3, 4a, 4b y 5 de la clasificación de *Lown y Wolf*.¹⁰ Nosotros hemos considerado las respuestas como buenas y regulares acorde a lo descrito en la literatura.^{11,12,13} pero consideramos malos resultados cuando el paciente no resolvió su sintomatología o no pudo llegar a los 18 meses de tratamiento, incluyendo los casos fallecidos aun cuando no tenemos datos que justifiquen que la muerte se produjo por fallo de la droga directa o indirectamente.

EFFECTIVIDAD

En las taquiarritmias supraventriculares

Para esta serie hemos encontrado un 72,2% de resultados buenos, inferior a lo informado por *Rosenbaum*¹¹ en un período similar (17 meses), pero en su investigación no consideró a los pacientes refractarios (rebeldes) a otros medicamentos. *Haffajee*¹² halló un 88% de efectividad en sólo 9 casos estudiados, mientras que *Podrid*² en una población similar a la nuestra referente a refractoriedad para otros fármacos y tiempo de observación, sus resultados fueron casi iguales a los nuestros.

En las de origen ventricular

La respuesta fue buena en el 86,1%. Las cifras informadas en la literatura oscilan en un rango muy amplio: entre el 94,7 al 52% de efectividad.^{2,5} n-H lo cual debe estar influenciado por el modo de selección y tipos de muestras estudiadas. Sin embargo, para las formas de arritmias complejas (parejas y salvos de taquicardia ventricular) la efectividad que hallamos fue de 87,4 y 75% respectivamente lo cual es casi similar a la encontrada por otros autores³ en 4 meses de seguimiento; mientras que en otra investigación² para los casos de TV sin compromiso hemodinámico se encontró un 74% de buenos resultados.

EFFECTOS COLATERALES

Los que encontramos están en correspondencia porcentual con lo que plantea la literatura^{11,13}, aunque *Fogoros*¹¹ informa una mayor frecuencia de presentación de los mismos; pero la dosis terapéutica empleada por dicho autor fue superior a la que nosotros utilizamos y puede que por dicha razón tuvo que suspender el fármaco en mayor número de pacientes.

En ninguno de nuestros casos hubo alteraciones de la visión por la presencia de micropunteados en la córnea. Estas pigmentaciones amarillo carmelitosas son por depósitos de lipofusina en los lisosomas del citoplasma de las células basales e intermedias de la córnea y han sido vistas por otros³ a partir de las primeras 2 semanas de comienzo del tratamiento coincidiendo así con dichos autores. Como los mismos desaparecen cuando se suspende la droga³ sugerimos que deben ser considerados como un signo de impregnación del medicamento pues no hay necesidad de suspender el fármaco cuando se hacen detectables.

A pesar de haber indagado por otros efectos indeseables atribuibles a la amiodarona como insuficiencia renal, hipotiroidismo, eritema nodoso, hepatitis y síntomas de bajo gasto cardíaco por bradicardia sinusal sintomática o ritmo de la unión acelerado¹⁴ no los hemos encontrado; pero sí tuvimos el citado caso con fibrosis pulmonar intersticial difusa que diagnosticamos a tiempo

para suspenderle el fármaco e imponer tratamiento esteroideo con lo cual egresó libre de complicaciones; y los pacientes que sufren de sensibilidad al sol, parestesias y manchas carmelitosas en la piel prefieren continuar con la droga pues están libres de sus taquiarritmias, a los cuales les brindamos los consejos terapéuticos para tratar de minimizar los mismos.

Si tenemos en cuenta los resultados expuestos entendemos que esta nueva droga debe ser indicada a los pacientes con taquiarritmias rebeldes a otros medicamentos por ser de buena efectividad; sin obviar las situaciones adversas a que son sometidos a cambio de no sufrir por la refractoriedad de sus arritmias.

SUMMARY

López-Rodríguez, R. et al. *Clinical experience with arniodarone.*

Amlodarone was used in 80 patients with symptoms of sustained tachyarrhythmias being effective in 72,2% of the 44 patients with supraventricular tachyarrhythmias and in 86,1% of those suffering ventricular arrhythmias. The patients were followed up during 18 months, although in 9 of them observation time was not completed. Mean time for starting the effectiveness of the drug was 7.5 days. It is suggested that micropoints detected in the cornea at the first 15 days of starting treatment can be considered as a sign of impregnation of the drug. Use of this drug is recommended in patients whose treatment with other antiarrhythmic agents has failed. because despite its efficiency can cause several undesirable reactions.

RÉSUMÉ

López-Rodríguez, R. et al.: *Expérience clinique avec arniodarone.*

Il a été utilisé de l'amiodarone sur 80 malades ayant des symptômes pour des tachy- arythmies rebelles. Elle a été efficace dans 72,2% des 44 malades porteurs de tachy- arythmies supraventriculaires et dans 86,1% des malades porteurs d'arythmies ventriculaires. Ces malades ont été suivis pendant 18 mois, quoique chez 9 le temps d'observatlón n'ait pas été complété. Le temps moyen de début de l'efficacité de la drogue a été de 7,5 jours. On suggère que les micropoints qui ont été observés dans la cornée à partir du 15e jour du traitement peuvent être considérés comme un signe d'imprégnation du médicament. On recommande l'emploi de ce médicament sur des malades chez lesquels le traitement par d'autres drogues anti-arythmiaues ait échoué, car malgré son efficacité elle peut entraîner diverses réactions indésirables.

BIBLIOGRAFIA

1. *Molina, i. y colaboradores:* La amiodarona en el control de las taquiarritmias su- praventriculares. Arch Inst Cardiol Mex 53: 13. 1983.
2. *Phillip, P. J. et al.:* Arniodarone therapy in symptomatic sustained refractory atrial and ventricular tachyarrhythmias. Am Heart J 101: 374, 1984.
3. *Toruncha. A. y colaboradores:* Oral arniodarone in high risk ventricular arrhythmias Cor Vasa 24(5): 354, 1982.
4. *Singh, B. et al.:* The effect of arniodarone. Br J Pharmacol 39 : 657, 1970.
5. *Markus Frank, I. et al.:* Clinical pharmacology and therapeutic applications of the antiarrhythmic agent arniodarone. Am Heart J 101: 480, 1981.

6. *Harry L. Waxman, et al.*: Arniodarone for control of sustained ventricular tachyarrhythmias. Clinical and electrophysiologic effects in 51 patients. *Am J Cardiol* 50: 1066, 1982.
7. *Wellens. H. et al.*: Effect of arniodarone In the Wolf Parkinson White Syndrome. *Am J Cardiol* 38: 189, 1976.
8. *Lubbe, W. F. et al.*: Protective action of arniodarone. *Am J Cardiol* 43: 533, 1979.
9. *Dreifus, L S. et al.*: Quality of the ideal antiarrhythmic drug. *Am J Cardiol* 39: 466, 1977.
10. *Braunwald. E.*: Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, Saunders, 1980.
11. *Rosenbaum, M. et al.*: Clinical efficacy of arniodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol* 38: 934, 1976.
12. *Hallajee. C. et al.*: Arniodarone for refractory symptomatic tachyarrhythmias. *Circulation* 62 (Supp III): 152 1980.
13. *Nademanee, K. et al.*: Antiarrhythmic efficacy and electrophysiologic action of amiodarone. *Am Heart J* 103: 950, 1982.
14. *Fogoros, R. N. et al.*: Arniodarone: clinical efficacy and toxicity In 96 patients with recurrent drug refractory arrhythmias. *Circulation* 68 (1): 88, 1983.

Recibido: 3 de noviembre de 1984.

Aprobado: 8 de enero de 1985.

Dr. *Raimundo López-Rodríguez*
Hospital Provincial Clínicoquirúrgico Docente
Pinar del Río

J.R.C.M.

DICIEMBRE, 1985