



REVISTA MÉDICA UNIVERSITARIA
Facultad de Ciencias Médicas - UNCuyo

Vol 5 · N° 2 · 2009
ISSN 1669- 0991



Dossier

AMIODARONA: A 50 AÑOS DE SU DESCUBRIMIENTO

Dr. Fernando Peñafort

Fellow de Unidad de Arritmias. Unidad de Arritmias. Departamento de Cardiología.

Hospital Español de Mendoza

Introducción

La amiodarona es considerada uno de los fármacos anti-arrítmicos más potente, tanto para arritmias auriculares como a nivel ventricular.

Inicialmente, en la década del 60, fue utilizada como antianginoso; fueron médicos argentinos, en los años 70, los primeros en utilizarla como antiarrítmico. En 1985 es aprobada por la US Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de las arritmias ventriculares refractarias a otras drogas.¹⁻³

Sin duda que constituye una de la drogas mas efectiva en el manejo de las arritmias, pero debido a la alta prevalencia de los efectos adversos, existe continua investigaciones de otras molecular buscando similar eficacia con menores complicaciones.

El objetivo de este artículo, es realiza una revisión de la farmacocinética, mecanismos de acciones, indicaciones actuales, efectos adversos y manejo de los pacientes que utilizan amiodarona.

Farmacocinética:

La absorción vía oral de la amiodarona es lenta e irregular, presenta una biodisponibilidad por esta vía del 50 % (22-86%). Alcanza niveles plasmáticos estables entre la 1ª y 3ª semanas de administración, esto determina una demora en la acción de 2 días a 3 semanas; por lo anterior es importante la dosis de carga.

Es altamente lipofílica, presentando un elevado volumen de distribución corporal (66 l/Kg), se acumula en el tejido celular subcutáneo, pulmón, miocardio, músculo esquelético y tiroides.³

La amiodarona se metabolizada a nivel hepático por el sistema enzimático del citocromo p 450 (por lo que interactúa con las drogas que usan esta vía metabólica), el metabolito activo es la N-desethylamiodarona. El rango terapéutico varia entre 0.5 a 2.5 microg/ml, pero el nivel plasmático no se correlaciona con la eficacia clínica ni

con la prevalencia de los efectos adversos, no recomendándose el dosaje sérico. Se elimina casi totalmente por vía biliar. Solo existe una mínima depuración renal (<1%), por lo que no debe ajustarse la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Presenta una lenta eliminación luego del tratamiento crónico, la vida media plasmática es entre 3 a 10 días, pero la depuración total de los depósitos se consigue a los 13 a 142 días.³

No se recomienda su uso durante el embarazo, los niveles plasmáticos del feto son menores a los maternos; puede producir bocio y disfunción tiroidea. No es teratogénico y tiene escaso efecto proarrítmico.⁴ Es de segunda elección durante el embarazo. Se excreta en la leche en concentraciones mayores. Su uso en la lactancia no es aconsejable (categoría D).⁵

Mecanismo de Acción:

La amiodarona pertenece al grupo III de la clasificación de fármacos antiarrítmicos de Vaughan y Williams. Forma parte de este grupo por bloquear los canales de potasio, prolongando de forma homogénea la repolarización del miocardio auricular y ventricular común, llevando a la disminución de la dispersión de los periodos refractarios y con ellos las reentradas en fase 2 y así prevenido las arritmias.^{6,7}

La prolongación del periodo refractario (PR) conlleva a prolongar la duración total del potencial de acción, que se traduce en el electrocardiograma (ECG) en una prolongación del intervalo QT y QT corregido.^{6,7}

Pero su alto poder antiarrítmico radica también, en sus múltiples mecanismos de estabilización eléctrica de la célula miocárdica; ya que tiene efecto clase I, al bloquear los canales rápidos de sodio, de esta forma disminuye la velocidad de ascenso de la fase 0 y así la velocidad de conducción miocárdica. También presenta un efecto B-bloqueante no competitivo (clase II) y bloqueo de los receptores lentos de calcio (clase IV), que previene las arritmias por mecanismos automáticos y por

pospotenciales tardíos. Además de deprimir la función del nodo sinusal (bradicardia sinusal) y demorar la conducción por el nodo auriculo-ventricular (NAV) (prolongación de PR en el ECG dando bloqueos AV de diferentes grados).^{6,7}

La amiodarona también disminuye la conversión de la hormona tiroidea T4 en T3, deprimido el efecto periférico de la misma y así su acción proarrítmica.

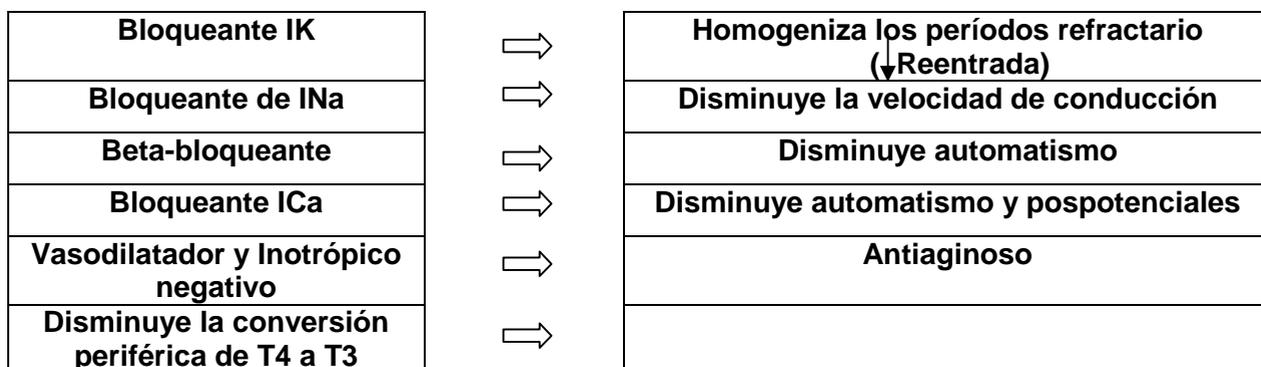
El mecanismo de acción de esta droga depende de la vía de administración, tiempo de infusión y grado de depósito; así la utilización endovenosa aguda, tiene mayor efecto a nivel del NAV, mientras que con el depósito crónico de la droga aparece una mayor acción sobre el miocardio auricular y ventricular común.^{3,6,7}

Otra propiedad de esta droga es que su eficacia es mayor, cuanto mayor sea la frecuencia ventricular de la taquicardia, este fenómeno es conocido como efecto uso-dependiente.^{6,7}

Por otro lado esta droga tiene un efecto antianginoso, ya que mejora la relación oferta-demanda de oxígeno a nivel miocárdico. Por bloqueo de los receptores cálcicos y β -adrenérgico vasculares produce dilatación periférica (disminuyendo la poscarga del ventrículo izquierdo) y coronario (mejorando la perfusión miocárdica), por bloqueo beta-adrenérgico es cronotrópica e inotrópica negativa, disminuyendo la demanda metabólica del miocardio.^{3,7} En el *gráfico1* se resumen los mecanismos de acción.

Gráfico1

Resumen de los mecanismo de acción de la amiodarona (ver texto)



Forma de Administración (Dosis):

Arritmias supraventriculares (sobre todo fibrilación auricular):

Para la reversión de la fibrilación auricular se puede utilizar la vía oral (VO) o endovenosa (VE).

La vía oral es menos utilizada por su absorción errática y lenta acción. Si el paciente se encuentra internado se puede comenzar con una dosis de carga de 1.2 a 1.8 gramos por día (6 a 9 comprimidos de 200 mg), pero si la carga se realiza en forma ambulatoria se recomienda 600 a 800 mg por día (3 a 4 comprimidos), hasta completar los 10 gramos y luego se continua con la dosis de mantenimiento.

La vía endovenosa es la de elección, se utiliza una carga de 5 a 7 mg/ kg disuelto en solución fisiológica 0.9% (SF 0.9 %) o dextrosa 5% (Dx5%) a pasar en 30 a 60 min. (para un paciente de 70 kg, 3 ampolla de 150 mgr diluidas a pasar en 30 a 60 min.), se continua con 1.2 a 1.8 gramos por día (8 a 12 ampollas diluidas a pasar en 24 hs), hasta completar los 10 gramos. Luego de conseguido el ritmo sinusal se continua con un mantenimiento de 100 a 400 mg por día, vía oral (medio a 2 comprimidos diarios).⁸

Arritmias ventriculares:

Taquicardia ventricular (TV) sin descompensación hemodinámica:

Se utiliza siempre la vía endovenosa, se comenzar con una carga de 150 mg (1 ampolla) diluida en 10 min., se puede repetir a los 10 min otros 150 mg. Se continúa con 1mgr/min durante 6 hs (total de 360 mg) y posteriormente 0.5 mg/min durante 18 hs. (total de 540 mg). La infusión continúan del primer día se puede preparar de la siguiente manera: 6 amp. en 500 ml de Dx5% , las primeras 6 hs se pasan en bomba de infusión continua a 33 ml/hs y las restantes 18 hs a 17 ml/hs). Luego se puede continuar los días siguientes con un mantenimiento de hasta un máximo de 2,2 gr. diarios EV (14 ampollas de 150 mg por día).⁹

Fibrilación ventricular (FV) y/o taquicardia ventricular c/descompensación

hemodinámica refractaria y/o recurrente:

Se utiliza 300 mg endovenoso (5 mg/kg) diluida en 30 ml solución de dextrosa al 5% en infusión rápida. Se puede repetir a los 10 minutos otros 150 mgr (1 ampolla).⁹

Indicaciones:

Fibrilación auricular (reversión a ritmo sinusal):

Existen múltiples estudios clínicos pequeños y 5 metanálisis que evalúan el uso de la amiodarona para la reversión al ritmo sinusal de la fibrilación auricular (FA).¹⁰⁻¹⁸

Los metanálisis muestran una eficacia superior al placebo. Comparado contra sotalol, flecainida y propafenona ha demostrado tener una utilidad similar.¹⁵⁻¹⁸

La tasa de reversión varía entre el 70 al 90 %. Se prefiere como droga de elección en pacientes con disfunción ventricular, fibrilación auricular de más de 48 hs de evolución y en pacientes sin cardiopatía estructural refractario a otras drogas.¹⁹

Las guías de práctica clínica la recomiendan con una indicación IIa 5,8, dejado como primera elección en esta arritmia al dofetilide (droga clase III que no se comercializan en Argentina) y a la propafenona y flecainida (drogas clase IC), estas últimas sobre todo en fibrilación auricular aguda de < 48 de evolución.

Fibrilación auricular (mantenimiento del ritmo sinusal):

Alrededor del 60 % de los pacientes mantiene el ritmo sinusal luego del año de tratamiento con amiodarona.²⁰⁻²¹ Es más efectiva que el sotalol y los antiarrítmicos clase IC para el mantenimiento del ritmo sinusal posterior a la cardioversión.²²⁻²⁸

Es ideal en pacientes con cardiopatía estructural y en ancianos (menos probable el efecto adverso a largo plazo).⁵⁻⁸

Fibrilación auricular (control de la frecuencia cardíaca):

La fibrilación auricular es una arritmia que espontáneamente presenta una frecuencia ventricular mayor a 100 latidos por minuto. En pacientes donde no se decide la

reversión al ritmo sinusal se debe controlar la frecuencia ventricular. Para tal fin se utilizan drogas que disminuyen la conducción por el NAV.¹⁰⁻¹¹

La amiodarona no es una droga de elección para control de la frecuencia cardíaca, ya que existe otros fármacos (beta-bloqueantes, bloqueantes cálcicos, digoxina) mas efectivos y con menos efectos adversos. Queda reservada para casos donde no se puede utilizar otros fármacos o la frecuencia cardíaca continua elevada a pesar del uso de los mismos. Se prefiere la vía endovenosa (indicación IIa) a la oral (indicación IIb).⁵⁻⁸ En caso de utilizar amiodarona se recomienda la anticoagulación del paciente, sobre todo si la arritmia lleva más de 48 hs. de evolución por el riesgo de evento cardioembólico.⁵⁻⁸

Fibrilación auricular y Síndrome de Wolff Parkinson White (WPW):

La fibrilación auricular es una arritmia frecuente en los pacientes con síndrome de WPW, la misma le confiere al paciente mayor riesgo de muerte súbita por degeneración en fibrilación ventricular.²⁹⁻³²

Durante el episodio de FA preexcitada, algunos estudios demuestran que la amiodarona puede revertirla a ritmo sinusal; pero existen reporte de conversión a FV con el uso EV, por lo que en este caso siempre esta recomendada la cardioversión eléctrica. Por otro lado el uso crónico puede entorpecer el diagnóstico y la evaluación en el estudio electrofisiológico. Como antirecurrential, solo podría tener indicación en pacientes con cardiopatía estructural no pasibles de ablación por radiofrecuencia que no puedan recibir antiarritmicos clase IC (clase IIb).^{8, 33}

Otras arritmias supraventriculares.

Debido a la alta prevalencia de efectos adversos con la amiodarona, su uso en taquicardia auricular, reentrada nodal y aleteo auricular es menor, debido además a la alta eficacia de la ablación por radiofrecuencia.

Es una droga de última elección en el algoritmo de tratamiento farmacológico de estas arritmias.³³

Arritmias Ventriculares

La utilización de la amiodarona en las arritmias ventriculares puede ser analizado en diferentes escenarios:

1. Reanimación: durante la presencia de la taquicardia.
2. Prevención secundaria: posteriormente al evento.
3. Prevención primaria: pacientes con alto riesgo de padecerlas pero que aun no la presentan.
4. Portadores de cardiodesfibrilador implantable (CDI).

Arritmias Ventriculares. Prevención primaria.

El uso de amiodarona inmediatamente posterior al infarto agudo de miocardio (IAM) ha sido evaluado en varios estudios, demostrando disminuir los eventos arrítmicos y la muerte súbita, pero no ha tenido impacto sobre la mortalidad total.³⁴⁻³⁸

El problema metodológico de estos estudios, es que no se utilizó betabloqueantes, de probada eficacia post-infarto de miocardio, además de presentar menos efectos adversos. Por otro lado existe poca evidencia, de la utilidad post-IAM con buena función ventricular. En pacientes con disfunción ventricular isquémico neurótica³⁹⁻⁴², la utilidad es controvertida, ya que el estudio con mayor numero de pacientes, no mostró diferencia contra el placebo en la prevención de muerte toral y súbita.⁴²

Resultado similares se observaron en paciente con miocardiopatía dilatada idiopática.⁴²⁻⁴⁴ En disfunción ventricular sistólica moderada a severa, independiente de la etiología, el implante de un cardiodesfibrilador implantable resulto ser mas efectivo en el tratamiento de las arritmias ventriculares y muerte súbita que la amiodarona.³⁹⁻⁴²

En insuficiencia cardiaca, el resultado de los estudios no muestra conclusiones homogéneas^{42, 45, 46}, en el estudio GESICA⁴⁵ con clase funcional más avanzada

y con suspensión de la amiodarona de solo el 5 %, este fármaco disminuyó la muerte total, súbita y por progresión de insuficiencia cardíaca en forma significativa. Por el contrario, en CHF-STAT⁴⁶, pacientes con mejor clase funcional y con mayor tasa de suspensión del fármaco, no hubo mejorías significativas. En el estudio SCD-HeFT⁴², donde se utilizó de rutina IECAS y betabloqueantes tampoco hubo diferencias con el placebo. Como conclusión del metanálisis⁴⁷, sobre la utilidad de amiodarona en prevención primaria, post-IAM o insuficiencia cardíaca (más de 6000 pacientes), se encontró una disminución de la muerte súbita del 30 % y una tendencia no significativa a disminuir un 8% la muerte global.

Se debe tener en cuenta que la mayor evidencia es en pacientes no tratados con beta bloqueante, por lo que se puede sobrevalorar la real utilidad de este fármaco. La guía de práctica clínica de la sociedad americana y europea de cardiología ACC/AHA/ESC⁴⁸; solo recomiendan el uso de amiodarona en pacientes con disfunción ventricular sistólica, post infarto de miocardio o miocardiopatías primarias con taquicardia ventricular recurrente, sintomática y refractaria al uso de betabloqueantes (asociados con estos), o en pacientes con TV que no pueden o rechazan el CDI (clase IIa). No se recomienda el uso de rutina para la prevención primaria.

Arritmias Ventriculares. Prevención secundaria

En pacientes que ya han padecido un episodio de arritmia ventricular grave con repercusión hemodinámica, la amiodarona es más efectiva que otros fármacos antiarrítmicos, reduce la recurrencia de arritmias ventriculares y la mortalidad.⁴⁹

Pero comparado contra CDI, estas prótesis son mejores en el tratamiento de arritmias graves, demostrado reducir la muerte súbita un 53% y la muerte total en un 27% contra la amiodarona⁵⁰⁻⁵³. En pacientes con una fracción de eyección de más del 35% no hubo diferencia entre los dos tratamientos.⁵³

Pacientes portadores de CDI.

El cardiodesfibrilador implantable constituye actualmente el tratamiento más eficaz de las arritmias ventriculares. En pacientes que presenta múltiples terapias por arritmias recurrentes la asociación de amiodarona con beta-bloqueantes ha demostrado ser más efectiva que el sotalol o beta-bloqueantes solo o combinados para prevenir los shock por desfibrilador.⁵⁴

La amiodarona además de disminuir la recurrencia de las arritmias, también hace que el ciclo de la taquicardias ventriculares sean mas lentos, permitiendo el éxito de las terapias de sobreestimulación sin llegar a la necesidad de la cardioversión para restaurar el ritmo sinusal, mejorando la calidad de vida de los pacientes y prolongando la duración de la batería del CDI.⁵⁵

El problema de la amiodarona es que puede aumentar el umbral de desfibrilación hasta 3 veces, por lo que algunos autores recomiendan repetir el umbral si el implante del dispositivo se realizo sin este fármaco.⁵⁶ Las guías recomiendan el uso de amiodarona en pacientes con CDI con episodios recurrentes de TV (indicación clase IIa).⁵⁷

Durante la reanimación. Taquicardia ventricular o Fibrilación Ventricular.

La desfibrilación externa es el tratamiento de elección en pacientes con paro cardiaco secundario a arritmias ventriculares (TV con descompensación hemodinámica o FV).

La Amiodarona es efectiva y segura en caso de arritmias ventriculares recurrentes y/o Refractarias.⁹⁻⁵⁷ Se la recomienda si la procainamida no es exitosa o no esta disponible (clase IIa).⁴⁸

Comparada contra la lidocaína, amiodarona es más efectiva en la FV resistente extrahospitalaria, aumentando el números de sobrevivientes que llegan al hospital (44% vs. 34%).⁵⁸

Cirugía cardíaca

La incidencia de arritmias en el intra y post-operatorio de cirugía de revascularización miocárdica y remplazo valvular es alta, sobre todo fibrilación auricular, lo que prolonga la estadía hospitalaria y el costo de la intervención.

El uso profiláctico de amiodarona en cirugía cardíaca ha sido evaluado en múltiples estudios. Un metanálisis de Bagshaw y col. mostró que la amiodarona disminuye la incidencia de FA un 50%, arritmias ventriculares 60%, accidente cerebrovascular 50%, y acorta la estadía hospitalaria casi un día.⁵⁹ La profilaxis con amiodarona no tubo efecto sobre la mortalidad ni se la ha comparado con los betabloqueantes (también efectivos en la cirugía).⁵⁹

La amiodarona debería suspenderse a las 6 a 12 semanas posteriores a la cirugía para evitar los efectos adversos.³

En la tabla 1 se resumen el uso de la amiodarona en diferentes arritmias.

Tabla 1

Indicaciones actuales de la amiodarona

| Arritmia | Indicación |
|--|---|
| Fibrilación auricular (reversión) | 2ª línea luego de propafenona y flecainida. |
| Fibrilación auricular (antirecurrencial) | Ideal en cardiopatía estructural |
| Fibrilación auricular (Control de FC) | No se recomienda |
| Otras arritmias supraventriculares | No se recomienda |
| Prevención primaria de arritmias ventriculares | Asociada a CDI |
| Prevención secundaria de arritmias ventriculares | Asociada a CDI. Casos recurrentes y sintomáticos |
| Paro cardíaco por arritmia ventricular | Casos recurrentes y/o refractarios. Mejor que lidocaína |
| Asociado a CDI | Disminuye y optimiza las terapias. |
| Cirugía cardíaca | Previene la fibrilación auricular. |

Efectos adversos:

Una de las principales limitaciones del uso de la amiodarona es la alta prevalencia de efectos adversos. En la tabla 2 se nombran los principales efectos colaterales y la

prevalencia de cada uno de ellos.³

Tabla 2

Efectos adversos por amiodarona. Prevalencia.

| Efecto adverso | Prevalencia |
|--|-------------|
| Micro depósitos corneales | > 90 % |
| Descolocación azul-grisácea de la piel . | 4-9 % |
| Hipotiroidismo | 6 % |
| Toxicidad pulmonar | 1-17 % |
| Temblor y ataxia . | 3-35 % |
| Neuropatía óptica | 1-2 % |
| Fotosensibilidad | 2-75% |
| Hipertiroidismo | 0.9 -2% |
| Hepato – toxicidad | 15-30% |
| Elevación enzimática | < 3 % |
| Hepatitis y Cirrosis | (0.6/año) |
| Neuropatía Periférica . | < 0,3% /año |
| GI: nauseas, anorexia y estreñimiento. | variable |
| Insomnio, mareos, temblor, alteración de memoria y delirium. | variable |

Disfunción tiroidea:

La amiodarona es un derivado yodado benzofuránico. El 37% del peso es yodo; 10% del mismo es liberado por el metabolismo hepático (200 mg de amiodarona – 1 comprimido- posee 75 mg de Iodo, por lo tanto 6-9 g. se libera al torrente sanguíneo). Las necesidades metabólicas de Yodo rondan entre 0.15-0.3 g./día, ósea que un comprimido de amiodarona aporta mas de 20 veces las necesidades metabólicas de este elemento.^{60,61}

Ante una cantidad supra fisiológica de iodo, la glándula tiroides activa distintos mecanismos de adaptación (disminución del transporte activo, oxidación y organificación de yodo, bloqueo de la liberación de T3 y T4 y inhibición de la deiodinasa tipo I con disminución de la producción de T3 a partir de T4).

Por lo anterior, todo paciente tratado con amiodarona presenta disminución de los valores de T3 circulante (entre 20 y 30%), aumento de los valores de T4 (entre 20 a 40%), y aumento en los valores de TSH.⁶⁰

Hipotiroidismo:

Por lo anteriormente descrito el hipotiroidismo por amiodarona es relativamente prevalente, 20% (entre 2 a 32%). Generalmente se desarrolla entre la 2ª y 40ª semana de tratamiento, pero es raro que aparezca luego de los 4 meses. Puede ser reversible, la misma depende de la presencia de anticuerpos anti-tiroideos, si son negativos es reversible en el 90%, pero solo en un 30% si son positivos. Los factores de riesgo para desarrollar hipotiroidismo son la cirugía de tiroides, el tratamiento con I radioactivo y la autoinmunidad tiroidea.

No es motivo de suspender el tratamiento con amiodarona, se maneja con levotiroxina, en forma creciente de 4-6 semanas, hasta normalizar la T4, no esperar normalizar la TSH (porque se puede producir hipertiroidismo).⁶²⁻⁶⁴

Hipertiroidismo:

La prevalencia del hipertiroidismo por amiodarona es variable, tiene una relación inversa con el consumo de Yodo (en zonas carente de I puede llegar hasta un 10%).

Existen dos tipos de hipertiroidismo inducidos por el consumo de este fármaco (Tipo I y II).⁶⁰

El tipo I es debido al aumento de la síntesis de hormona (falla de la autorregulación: fenómeno de Iod-Basedow), se observa un aumento de la vasculatura tiroidea en la ecografía y se acompaña de bocio (homo o heterogéneo). La relación T3/T4 es mayor a 20. Existen dos subtipos: IA: con bocio nodular previo y el IB: Autoinmune, con anticuerpo anti Receptor de TSH +, con bocio difuso.⁶⁰

El Tipo II es debido al efecto tóxico de la droga, se observan cambios histológicos similares al pulmón e hígado (necrosis, inflamación y fibrosis). No presenta autoinmunidad y no se acompaña de aumento de la vasculatura ni bocio. La relación T3/T4 es menor a 20. Luego de 1 a 3 meses evoluciona con hipotiroidismo.⁶⁰

En el hipertiroidismo tipo I se aconseja suspender el tratamiento, si no es posible manejarse con danantizol y betabloqueantes. En casos resistentes perclorato 1 g./día o tiroidectomía.⁶⁰ Debido a que el tipo II es autolimitado, no es necesario retirarla. Puede responder al tratamiento con corticoides (prednisona 40mg/día durante 7 a 14 días) asociado a betabloqueantes.^{65,66}

Deposito corneanos.

Esta producto por el deposito de lipofuscina. Es muy frecuentes (mas del 90%). Es responsable de halos y visión borrosa en el 10 % de los pacientes. Desaparecen al suspender el tratamiento.³

Afección pulmonar.

La prevalencia de la afección pulmonar por amiodarona varia entre el 2 al 15%.^{3, 67}

La presencia y grado de afección, varia de acuerdo a la dosis de mantenimiento del fármaco (con dosis menores a 400 mg/día la probabilidad de compromiso pulmonar es del 1 al 2%, mientras que aumenta al 5 a 15% con dosis superiores a esta).⁶⁷

Otros factores de riesgo de compromiso pulmonía son la fibrosis previa, dosis acumulativa, enfermedad pulmonar reciente y ancianos.⁶⁷ El mecanismo de daño puede ser directo (tóxico celular), indirecto de tipo autoinmune o por bloqueo del metabolismo de fosfolipídico con acumulación citoplasmática. Existen dos formas de presentación; una insidiosa, que es la mas frecuente (2/3 parte de los casos) que aparece luego de 2 meses de tratamiento con mas de 400 mg/día. Y otra aguda, que simula una pneumonía.⁶⁷

La forma aguda no se relaciona con la dosis ni el tiempo de tratamiento. El mecanismo no esta aclarado. Se caracteriza por producir tos, disnea, fiebre, leucocitosis, infiltrado bilateral en la radiografía de tórax sin respuesta a los antibióticos. El diagnostico de certeza se realiza con lavado bronquio alveolar, que muestra células espumosa y macrófagos cargados de hemosiderina, con hiperplasia

y vacuolación de los pneumocitos tipo II.⁶⁷ Es de mal pronóstico, con una mortalidad hospitalaria del 20 al 35 %. El tratamiento consiste en la suspensión de amiodarona y corticoterapia.⁶⁷

QT prolongado:

Debido al bloqueo de los Canales de K, se produce una prolongación del periodo refractario y del potencial de acción. Esto se ve traducido en el ECG en una prolongación de QT. La incidencia de QT prolongado por amiodarona es del 0.5 al 7%⁵⁸. Pero debido a que el efecto es homogéneo en todo el miocardio ventricular, se disminuye la dispersión de la repolarización ventricular, por lo que la incidencia de torsión de punta por este fármaco es baja, < 1%.⁵⁸

En el gráfico 2 se muestra un paciente que presentó QT prolongado por amiodarona posterior a la reversión de una fibrilación auricular.

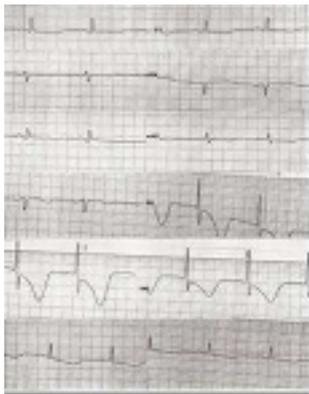


Grafico2: Paciente tratado con amiodarona para revertir fibrilación auricular aguda, presenta posterior a recuperar el ritmo sinusal QT prolongado.

Contraindicaciones:

Debido al mecanismo de acción y efectos adversos de la amiodarona, son contraindicaciones para su uso, la fibrosis pulmonar, cirrosis hepática, trastorno severo de conducción auriculo-ventricular, enfermedad del nodo sinusal sintomática no protegida con marcapaso, hipertiroidismo y un QT corregido mayor a 440 msec.^{3,6}

Interacción Farmacológica:

La amiodarona se metaboliza a nivel hepático por el sistema enzimático del citocromo p 450, por lo que interactúa con todas las drogas que usan esta vía.³ Inhibe y aumenta el nivel plasmático del diltiazem, flecainida y digoxina (se recomienda disminuir a la mitad la dosis de las mismas). Se debe evitar la asociación con fármacos que prolongan el QT. Potencia el efecto depresor cardiovascular del fentanilo; aumenta el efecto del clonazem; disminuye el metabolismo de la warfarina (reducir la dosis un 50% y control con RIN).

Potencia la depresión del nodo sinusal y auriculoventricular por los betabloqueantes y bloqueante cálcicos y aumenta la hepato y miotoxicidad de las estatinas

Seguimiento:

Por los efectos tóxicos de este fármaco se recomienda previo al inicio del tratamiento evaluar los antecedentes de patología tiroidea, respiratoria y hepática y realizar un perfil de hormonas tiroideas, función hepática y respiratoria. ³

Luego de iniciado el tratamiento debe realizarse: ³

- Consulta oftalmológica anual.
- Control TSH, T3, T4, transaminasas y potasio sérico cada 6 meses.
- Control respiratorio anual (evaluación clínico y radiografía de tórax).
- ECG cada 3 meses: control de frecuencia, conducción AV y QTc.

Referencias bibliográficas

1. Rosenbaum MB, Chiale PA, Haedo A, Lazzari JO, Elizari MV. Ten years of experience with amiodarone. *Am Heart J.* 1983;106 (4, pt 2):957-964.
2. Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS y col. Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol.* 1976;38(7):934-944.
3. Vassallo P y Trohman RG. Prescribing Amiodarone: An Evidence-Based Review of Clinical Indications *JAMA.* 2007; 298(11):1312-1322.
4. Conti JB y Curtis AB. La evaluación y el manejo de las arritmias cardíacas durante el embarazo. En: Elizari MV, Chiale PA, editores. *Arritmias Cardíacas. Bases celulares y moleculares, diagnóstico y tratamiento.* 1ª ed. Buenos Aires: Propulsora Literaria; 1999. p. 931-46.
5. Elizari MV; Galperín J; Acunzo RS, Casey MG, Cianciulli T, Chiale PA Consenso de Fibrilación auricular *Rev Argent Cardiol.* 2005 Vol 73 N° 6: 469 - 485.
6. Tamargo J. y Valenzuela C. Fármacos antiaritmiasco. Flores J. En *Farmacología humana.* 3ª Ed. Barcelona: Masson; 1997. cap 38. p 649-669.
7. Singh BM. Los mecanismos de acción y la utilidad clínica de los fármacos antiaritmiasco. En Elizari M, Chiale P. *Arritmias Cardíacas.* 2º Ed. Buenos Aires: Panamericana; 2003 p 969 a 988.
8. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA y col. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation *Europace.* 2006 Sep;8(9):651-745.
9. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2005 Dec 13;112 (24 Suppl):IV1-203. Epub 2005 Nov 28.
10. Donovan KD, Power BM, Hockings BE, Dobb GJ, Lee KY. Y col. Intravenous flecainide versus amiodarone for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1995;

75(10):693-697.

11. Galve E, Rius T, Ballester R, y col . Intravenous amiodarona in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(5):1079-1082.

12. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, y col. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2005;352(18):1861-1872.

13. Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Tsatsakis AM, Simantirakis EN, Chlouverakis GI. y col. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest.* 2000;117(6):1538-1545.

14. Noc M, Stajer D, Horvat M. Intravenous amiodarona versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol.* 1990;65(9):679-680.

15. Letelier LM, Udol K, Ena J, Weaver B, Guyatt GH. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003;163(7):777-785.

16. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. y col. Amiodarone versus placebo and classic drugs for cardioversion of recentonset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(2):255-262.

17. Hilleman DE y Spinler SA. Conversion of recentonset atrial fibrillation with intravenous amiodarone: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacotherapy.* 2002;22(1):66-74.

18. Miller MR, McNamara RL, Segal JB, y col. Efficacy of agents for pharmacologic conversion of atrial fibrillation and subsequent maintenance of sinus rhythm: a meta-analysis of clinical trials. *J Fam Pract.* 2000;49(11):1033-1046.

19. Militello C. La fibrilación auricular. Significación clínica, mecanismos y estrategias terapéuticas. En Elizari M, Chiale P. Arritmias Cardiacas. 2º Ed. Buenos Aires: Panamericana; 2003 p 969 a 988.
20. Galperin J, Elizari MV, Chiale PA, Molina RT, Ledesma R, Scapin AO; y col. GEFACA Investigators-GEMA Group, Buenos Aires, Argentina. Efficacy of amiodarone for the termination of chronic atrial fibrillation and maintenance of normal sinus rhythm: a prospective, multicenter, randomized, controlled, double blind trial. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2001;6:341-50.
21. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, y col. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med 2000; 342:913-20.
22. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. J Am Coll Cardiol. 2003;42(1):20-29.
23. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Simantirakis EN, y col. Intravenous propafenone versus intravenous amiodarone in the management of atrial fibrillation of recent onset: a placebo-controlled study. Pacing Clin Electrophysiol. 1998;21(11, pt 2):2475-2479.
24. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Marketou ME, Kaleboubas MD, Simantirakis EN, Vardas PE. Low dose amiodarone and sotalol in the treatment of recurrent, symptomatic atrial fibrillation: a comparative, placebo controlled study. Heart. 2000;84(3):251-257.
25. Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega- Carpio A, Fernandez-Gomez JM, Santos JM, Camacho C, y col. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. Am J Cardiol. 2000;86 (9):950-953.

26. Roy D, Talajic M, Dorian P y col. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2000; 342(13):913-920.
27. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Mahe I, Bergmann JF, y col. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166(7):719-728.
28. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP y col. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23): 1825-1833.
29. Redfearn DP, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Klein GJ. Use of medications in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(6):955-963.
30. Boriani G, Biffi M, Frabetti L, y col. Ventricular fibrillation after intravenous amiodarone in Wolff- Parkinson-White syndrome with atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1996;131(6):1214-1216.
31. Schu" tzenberger W, Leisch F, Gmeiner R. Enhanced accessory pathway conduction following intravenous amiodarone in atrial fibrillation: a case report. , *Int J Cardiol.* 1987;16(1):93-95.
32. Perticone F, Cuda G, Spadea F, Pintaudi C, Tropea R. Malignant ventricular arrhythmia in the Wolff- Parkinson-White syndrome during amiodarone treatment. *Clin Cardiol.* 1987;10(8):477-480.
33. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, y col. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias *Circulation.* 2003 Oct 14;108(15):1871-1909.
- 34 Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W, Follath F, Burckhardt D y col. Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct

Survival (BASIS) J Am Coll Cardiol. 1990 Dec;16(7):1711-8.

35. Ceremuzynski L, Kleczar E, Krzeminska-Pakula M, Kuch J, Nartowicz E, Smielak-Korombel, y col. Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. J Am Coll Cardiol. 1992 Nov 1;20(5):1056-62.

36. Elizari MV, Martínez JM, Belziti C, Ciruzzi M, Pérez de la Hoz R, Sinisi A, y col. Morbidity and mortality following early administration of amiodarone in acute myocardial infarction. GEMICA study investigators, GEMA Group, Buenos Aires, Argentina. Grupo de Estudios Multicéntricos en Argentina. Eur Heart J. 2000 Feb;21(3):198-205

37. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet. 1997 Mar 8;349(9053):667-74.

38. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Lancet. 1997 Mar 8;349(9053):675-82.

39. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, y col. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. N Engl J Med. 1996; 335(26):1933-1940.

40. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G; y col. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 1999;341(25):1882-1890.

41. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, y col. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877-883.
42. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, y col. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
43. Bansch D, Antz M, Boczor S, y col. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation*. 2002;105(12):1453-1458.
- 44 . Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, y col. Amiodarone versus implantable cardioverterdefibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia—AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1707-1712.
45. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R; y col. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet*. 1994;344(8921):493-498.
46. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, y col. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia: Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1995;333(2):77-82.
47. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet*. 1997 Nov 15;350(9089):1417-24.
48. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, y col.

ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death J Am Coll Cardiol. 2006 Sep 5;48 (5):e247-346.

49. CASCADE Investigators. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE Study). Am J Cardiol. 1993;72(3):280-287.

50. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, y col . Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation. 2000;101(11):1297-1302.

51. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation. 2000;102(7):748-754.

52. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med. 1997;337(22):1576-1583.

53. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al; AVID, CASH, and CIDS Investigators. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. Eur Heart J. 2000;21(24):2071-2078.

54. Hohnloser SH, Dorian P, Roberts R, Gent M, Israel CW, Fain E, Effect of amiodarone and sotalol on ventricular defibrillation threshold: the optimal pharmacological therapy in cardioverter defibrillator patients (OPTIC) trial. Circulation. 2006 Jul 11;114(2):104-9.

55. Chen J y Josephon M. Indicación de cardiodesfibrilador implantable y los agentes antiarrítmicos para la prevención de la muerte súbita cardíaca sobre la base de las

evidencias científicas. En Elizari M, Chiale P. Arritmias Cardiacas. 2º Ed. Buenos Aires: Panamericana; 2003 p 853-874.

56. Swerlow CD, Russo AM y Degroot MS. The Dilemma of ICD implant testing. PACE 2007; 30:675–700.

57. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, y col. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. N Engl J Med. 1999 Sep 16;341(12):871-8.

58. Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A.. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. N Engl J Med. 2002 Mar 21;346(12):884-90.

59. Bagshaw SM, Galbraith PD, Mitchell LB, Sauve R, Exner DV, Ghali WA y col. Prophylactic amiodarone for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. Ann Thorac Surg. 2006 Nov;82(5):1927-37.

60. Figge H y Figge J. The effects of amiodarone on thyroid function: a review of physiology and clinical manifestation. J Clin Pharmacol 1990;30:588-95
61. Kennedy R y Griffith SH. Amiodarone and the thyroid. Clin Chem 1989;35:1882-87.

62. Martino E, Safran M y Aghini-Lombardi F. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. Ann Intern Med 1984;101:28-32.

63. Trip M, Wiersinga W y Plomp T. Incidence, predictability and pathogenesis of amiodarone induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. Am J Med 1991;91:507-11.

64. Martino E, Aghini Lombardi T, Mariotti S, Bartalena L, y col. Amiodarone induced hypothyroidism risk factor and follow up in 28 cases. Clin Endocrinol (Oxf) 1987;26:227-37.

65. Bartalena L, Brogioni S, Grasso H. Treatment of amiodarone induced thyrotoxicosis a difficult challenge: Result of a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:2930-3

66. Daniels GH. Amiodarone induced thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1-8
67. Stewart JI, Charla R MD, Lloyd J, and Kane GC. Amiodarone Pneumonitis. Respiratory Care 2008;53:370-375.
68. Acunzo R. Las taquicardias ventriculares multiformes y los síndromes de intervalo QT prolongado. En Elizari M, ChialeP. Arritmias Cardiacas. 2º Ed. Buenos Aires: Panamericana; 2003 p 671-698.