**AMIODARONA: EFECTOS TÓXICOS**

*(Febrero 2006)*

Valeria Lascano, Margarita C. Briñón

**INTRODUCCIÓN**

La *amiodarona* posee propiedades únicas para el tratamiento de arritmias cardíacas difíciles. Aunque puede necesitarse tratamientos a largo plazo para arritmias ventriculares, que ponen en riesgo la vida, no todos los pacientes que inician tratamiento con *amiodarona* por arritmias auriculares agudas requieren tratamiento continuo. Si la *amiodarona* se usa en forma crónica, debe prescribirse la dosis más baja que sea efectiva y debe informarse a los pacientes de los síntomas potenciales de los RAMs (Reacciones Adversas a medicamentos) relacionados con*amiodarona* y alentarlos a buscar consejo médico si desarrollan estos síntomas.

En diciembre de 2004, la FDA (Food and Drug Administartion) solicitó a los farmacéuticos y a otros profesionales de la salud que distribuyan la “Guía de Medicación para los pacientes” al dispensar *amiodarona*, debido a los riesgos asociados con el uso de este medicamento.

La *amiodarona* presenta varios efectos tóxicos potencialmente fatales, siendo el más importante la toxicidad pulmonar. En pacientes con arritmias ventriculares tratados con amiodarona 400 mg/día, la toxicidad pulmonar se ha manifestado clínicamente en tasas del 10 al 17%. Según *Centro de Vigilancia de Reacciones Adversas de Nueva Zelanda*, las reacciones adversas graves notificadas hasta fines de diciembre de 2004 incluyeron trastornos oculares, pulmonares, hepáticos, cardíacos y tiroideos.

Muchos de los efectos adversos de *amiodarona* están relacionados con la dosis y duración del tratamiento. Por lo que se recomienda realizar ciertos controles cuando la amiodarona se usa en forma crónica.

Así, se debe monitorear:

-   Función pulmonar, incluyendo una placa de tórax cada 6 meses.

-   Controles de ECG y niveles séricos de potasio. (cada 6 o 12 meses)

-   Función hepática (cada 6 meses)

-   Función tiroidea (cada 6 meses)

-    Control oftalmológico anual.

**ACCIÓN Y MECANISMO**

La *amiodarona* es un antiarrítmico de tipo III, perteneciente al grupo de los benzofuranos. La*amiodarona* (benzofurano iodado), bloquea inactivando los canales del sodio y actúa por inhibición no competitiva de los diversos receptores alfa y beta el corazón. Actúa retrasando la repolarización al prolongar la duración del potencial de acción y del período rafractario funcional. También posee propiedades antianginosas. Aprobado para el tratamiento de taquiarritmias graves que no responden a otras terapias.

**FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO**

La absorción de la *amiodarona*es extremadamente lenta, y la biodisponibilidad es baja y variable. La latencia entre la administración y el efecto se reduce usando una dosis de carga oral o intravenosa alta. La droga se une completamente a las proteínas del plasma y tiene un gran volumen de distribución. La *amiodarona* se metaboliza en el hígado. El aclaramiento es bajo y se estima una vida media de eliminación de 30-60 días.

**INDICACIONES**

Tratamiento y prevención de la taquicardia paroxística supraventricular. Síndrome de Wolff-Parkinson-White. Fibrilación y flutter auricular. Taquicardia ventricular y paroxística resistentes a otras terapias. Angina de pecho estable crónica. Angina de Prinzmetal.

**POSOLOGÍA**

Oral: 300 mg, 3 veces al día, después de las comidas durante 7 días; reducir a 200 mg dos veces al día durante la segunda semana. Mantenimiento: 200 mg/día (o el mínimo requerido), cinco días a la semana. IV: (solo en caso de urgencia): 5 mg/kg peso corporal, administrados en un tiempo que oscile entre los 20 y 120 minutos, con monitorización electrocardiográfica.

**EFECTOS ADVERSOS**

-PULMONARES: neumonitis por hipersensibilidad o por una fosfolipoidosis diseminada; fibrosis pulmonar.

-HEPÁTICOS: aumento de las transaminasas, hepatitis de tipo alcohólica.

-CARDÍACOS: puede inhibir el nodo sinusal o el aurículo ventricular; aumenta la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca por su efecto inotrópico negativo; Torsión de punta porque prolonga el QT del ECG aunque menos que los del grupo IA.

-SNC: ataxia, temblor, debilidad muscular, neuropatía periférica, trastornos de la memoria, cefaleas, insomnio y pesadillas.

-TIROIDEAS: inhibe la conversión periférica de T3 a T4 aumentando la concentración de T4 y T3R, hipo o hipertiroidismo.

-GASTRINTESTINALES: nauseas, vómitos, anorexia, constipación.

-PIEL: fotosensibilidad, tinte azul-grisáceo en la piel

-OCULARES: microdepósitos corneanos, visión borrosa, fotofobia.

La toxicidad pulmonar es el efecto adverso más peligroso de la *amiodarona*, lo cual se ve reflejado en la frecuencia de muertes. Las muertes, típicamente se asocian a neumonitis que progresa a fibrosis pulmonar e insuficiencia respiratoria. Aunque comúnmente el comienzo es insidioso, la toxicidad pulmonar inducida por *amiodarona*también puede desarrollarse en forma rápida. Por ej, a un anciano que tomaba metoprolol, candesartán, aspirina, atorvastatina y risedronato, se le prescribió *amiodarona* 200 mg por día para su fibrilación auricular y a los 6 meses murió por insuficiencia respiratoria secundaria a neumonitis. El riesgo de efectos adversos pulmonares aumenta a medida que aumenta la dosis acumulada, pero también puede presentarse en dosis bajas durante períodos cortos, especialmente en pacientes ancianos y en aquellos con trastornos pulmonares preexistentes. En pacientes con arritmias ventriculares tratados con *amiodarona* 400 mg/día, latoxicidad pulmonar se ha manifestado clínicamente en tasas del 10 al 17%. La toxicidad pulmonar puede ocasionar la muerte de un 10% de los casos. El pronóstico es usualmente bueno si se suspende el fármaco en forma temprana.

El daño hepático es frecuente con *amiodarona*, pero usualmente es leve y se evidencia solo por anormalidades en las enzimas hepáticas. Sin embargo se han dado casos de enfermedad hepática manifiesta, que puede llegar a ser mortal.

Al igual que otros antiarrítmicos, la *amiodarona* puede exacerbar la arritmia. Aunque la frecuencia de los eventos proarrítmicos no parece ser mayor de la que se produce con otros agentes utilizados en esta población, los efectos de la *amiodarona*pueden ser prolongados.

Los pacientes con arritmias indicadas deben ser hospitalizados mientras se administra la dosis de carga de *amiodarona*; y los pacientes tardan como mínimo una semana y usualmente dos o más en responder al tratamiento. La selección de la dosis de mantenimiento es difícil porque el proceso de absorción y de eliminación de este medicamento es variable; no es infrecuente que se requiera la disminución de la dosis y hasta la suspensión del tratamiento. Como el proceso de eliminación de la *amiodarona* es gradual, pero impredecible, resulta difícil calcular cuando hay que empezar a administrar otros antiarrítmicos o cuando hay que suspender el tratamiento con *amiodarona*.

Se debe monitorear la función pulmonar, incluyendo una placa de tórax cada 6 meses, y si aparece disnea o tos debe investigarse de inmediato. También se recomienda realizar controles de ECG, función hepática, niveles séricos de potasio y función tiroidea cada 6 meses. El hipertiroidismo puede presentarse en forma abrupta, como pérdida de peso, miopatía y empeoramiento de la arritmia. Debe realizarse un monitoreo de la función tiroidea durante varios meses después de discontinuar el tratamiento. Se recomienda realizar un control oftalmológico anual. Prácticamente todos los pacientes presentan depósitos corneales, los cuales son usualmente benignos, aunque pueden ocurrir efectos oculares más graves.

Otros efectos adversos frecuentes son alveolitis, constipación, hipotensión, neumonitis intersticial, nauseas, fibrosis pulmonar, fotosensibilidad en la piel, vómitos.

Entre los efectos adversos menos frecuentes, se pueden mencionar: visión borrosa, falla cardiaca crónica, disminución de la función sexual, vértigo, ojos secos, discromía, epididimitis, roboración, hipertiroidismo, hipotiroidismo, insomnio, cambios en la libido, neuritis óptica, neuropatía óptica, taquicardia ventricular paroximal, fotofobia, prolongación del intervalo QT, fibrilación ventricular, torsadas de punto, halos visuales.

Los efectos adversos documentados más raros son: agranulocitosis, dermatitis alérgica, alopecia, anafilaxis, angioedema, fibrilación atrial, bloqueo atrioventricular, hipertensión intracraneal benigna, desordenes de coagulación, tos, diarrea, desordenes hepàticos,disnea, edema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, fiebre, alucinaciones, bloqueo cardiaco, hemoptisis, hepatitis, neumonitis hipersensible, hipoxia, desordenes neutropénicos, pancitopenia, edema pulmonar, enfermedad renal, falla renal, shock, rush cutáneo, arresto sinusal, Síndrome de Stevens-Johnson, desordenes trombocitopénicos, necrólisis epidermal tóxica, Síndrome SIADH, Enfermedad bronco espástica pulmonar.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES**

Contraindicado en alergia al medicamento y al iodo), así como en pacientes con bloqueo cardíaco (grados II y III) y bradicardia sinusal. Contraindicado también en casos de embarazo y lactancia. Precauciones: Deberá realizarse un especial control clínico en pacientes con insuficiencia cardiaca, insuficiencia respiratoria, hipertiroidismo o hipotiroidismo e insuficiencia hepática, pudiendo ser preciso modificar la dosificación en este último caso. Deberán realizarse periódicamente pruebas de las funciones respiratoria, visual y tiroidea. Debe evitarse una exposición prolongada a la luz solar.

**INTERACCIONES/INTERFERENCIAS ANALÍTICAS**

-   Antiarrítmicos clase I (disopiramida, mexiletina, propafenona): hay estudios en los que se ha registrado posible potenciación de la toxicidad, con arritmias, por adición de sus efectos sobre la prolongación del intervalo QT.

- Anticoagulantes (acenocumarol, warfarina): hay estudios en los que se ha registrado potenciación de la acción y/o toxicidad del anticoagulante, con riesgo de hemorragias, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

- Aprindina: hay estudios en los que se ha registrado aumento de los niveles plasmáticos de aprindina, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad. No se conoce el mecanismo.

- Betabloqueantes (metoprolol, propranolol, sotalol): hay estudios en los que se ha registrado posible potenciación de la toxicidad del propranolol.

- Ciclosporina: hay estudios en los que se ha registrado aumento de los niveles plasmáticos de ciclosporina, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

- Cimetidina: hay algún estudio en el que se ha registrado variaciones en los niveles plasmáticos de antiarrítmico (aumentos y descensos), por lo que pueden intervenir distintos mecanismos, a parte de la inhibición del metabolismo hepático de amiodarona.

- Clonazepam: hay un estudio en el que se ha registrado posible potenciación de la toxicidad de la benzodiazepina, por inhibición de su metabolismo hepático.

- Colestiramina: hay algún estudio en el que se ha registrado descenso de los niveles plasmáticos de amiodarona, por reducción de su absorción.

- Dextrometorfano: hay estudios en los que se ha registrado aumento de los niveles plasmáticos de dextrometorfano, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

- Digoxina: hay estudios en los que se ha registrado incremento de los niveles plasmáticos de digoxina con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por posible desplazamiento de la digoxina de sus puntos de fijación tisulares.

- Diltiazem: hay algún estudio en el que se ha registrado posible potenciación de la toxicidad de ambos fármacos, por adición de sus efectos inotrópicos negativos.

- Fenitoína: hay estudios en los que se ha registrado aumento de los niveles plasmáticos de fenitoína, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por doble mecanismo de acción, con inhibición de su metabolismo hepático y desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas.

- Flecainida: hay estudios en los que se ha registrado aumento de los niveles plasmáticos de flecainida, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, parece que por inhibición de su metabolismo hepático.

- Hormonas tiroideas (levotiroxina): hay algún estudio en el que se ha registrado posible inhibición del efecto tiroideo, por acción de la amiodarona.

- Lidocaína: hay estudios en los que se ha registrado aumento de los niveles plasmáticos de lidocaína, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, parece que por inhibición de su metabolismo hepático.

- Procainamida: hay estudios en los que se ha registrado aumento de los niveles plasmáticos de procainamida, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, parece que por inhibición de su metabolismo hepático.

- Quinidina: hay estudios en los que se ha registrado posible potenciación de la acción y/o toxicidad de quinidina, por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas.

- Sertralina: hay algún estudio en el que se ha registrado posible potenciación de la acción y/o toxicidad de amiodarona, por inhibición de su metabolismo hepático.

- Teofilina: hay estudios en los que se ha registrado potenciación de la acción y/o toxicidad de la teofilina, con riesgo de taquicardias o temblores, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

-   Este medicamento puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas en sangre: aumento (biológico) de transaminasas, tiroxina, glucosa, lactato-deshidrogenasa y TSH; reducción (biológica) de liotironina.

**ADVERTENCIAS ESPECIALES**

 La *amiodarona* debe utilizarse solo cuando el paciente no responda a otros antiarrítmicos o éstos no se toleren. Periódicamente, cada 3-6 meses de terapia, deben realizarse revisiones mediante radiografías torácicas, niveles de transaminasas y evaluación clínica. Ante toda sospecha de alteración tiroidea (p.ej. aumento de peso o adelgazamiento, apatía, bradicardia, arritmias, angina de pecho) deben determinarse los niveles de TSHu.

      La *amiodarona* administrada a largo plazo posee una vida media muy larga (mayor de 110 días) y se acumula en el tejido adiposo y en órganos ampliamente perfundidos (pulmón, médula ósea, glándulas suprarrenales, hígado, páncreas, corazón, bazo y riñón), con el potencial de causar reacciones adversas (RAM) en estos u otros sistemas corporales. Debido a su larga vida media, las reacciones adversas pueden manifestarse después de haber dejado el tratamiento.

**EMBARAZO**

Categoría C de la FDA. La *amiodarona*ha mostrado efectos embriotóxicos en animales de experimentación (aumento de la resorción fetal y retraso en el crecimiento). La *amiodarona* y su metabolito atraviesan la placenta alcanzando unas concentraciones en el feto del 10-25% de las maternas. Aunque los estudios en humanos no son adecuados, ni están bien controlados, varios estudios llevados a cabo en mujeres embarazadas muestran que puede producir bradicardia y efectos en el estado tiroideo del recién nacido (se sabe que el iodo produce hipotiroidismo y retraso mental). Los informes efectuados hasta la fecha no indican efectos adversos cuando la*amiodarona* se administra en la fase final del embarazo. No obstante, el uso de este medicamento sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras. Es importante tener en cuenta la lenta eliminación de *amiodarona*en pacientes previamente tratadas.

**MADRES LACTANTES**

La *amiodarona* se excreta en leche materna. El lactante recibe aproximadamente el 25% de la dosis materna. En ratas lactantes produce una disminución de la viabilidad y del crecimiento. Aunque no se tienen datos en humanos, la dosis que recibe el lactante es considerable pudiendo producir efectos tóxicos, por lo tanto se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.

**USO EN NIÑOS**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la *amiodarona* en pacientes pediátricos. Los niños son especialmente susceptibles a la interacción amiodarona-digoxina, así mismo, hay prolongación del comienzo y la duración de la acción de *amiodarona*. Los escasos datos sugieren que puede ser beneficiosa en el tratamiento de niños seleccionados para el tratamiento de taquicardias supraventriculares o ventriculares refractarias. Uso precautorio.

**USO EN ANCIANOS**

No se han realizado estudios adecuados en ancianos. No obstante, los ancianos suelen ser más sensibles a la acción de las hormonas tiroideas, y consecuentemente, a los efectos de la*amiodarona* sobre la función tiroidea. Por lo tanto se recomienda una especial vigilancia de esta función durante el tratamiento. Además, los pacientes geriátricos pueden experimentar un aumento de la ataxia y otros efectos neurotóxicos. Uso precautorio.

**NOMBRES COMERCIALES EN ARGENTINA**

Amibioquim, Laboratorios Bioquím.

Aminodarona, Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A

Amiocar, Klonal SRL

Amiodarona clorhidrato BIOTENIK, BIOTENIK S.A.

Amiodarona Duncan, Laboratorios Duncan S.A.

Amiodarona Fabra, Laboratorios Fabra S.A.

Amiodarona Hetty, Laboratorios Hetty S.R.L

Amiodarona Largan, Veinfar I.C.S.A.

Amiodarona Richet, Laboratorios Richet S.A.

Amiosil, Hexal Argentina S.A

Arritmil, Higia

Atlansil, Roemmers S.A.C.I.F.

Atlansil 100 mg, Roemmers S.A.C.I.F

Coronax, Savant Pharm S.A

Coronovo, Sandoz S.A.

Miodarona, Lafedar S.A.

Ritmocardyl, Sanofi Synthelabo de Argentina S.A

Ritmocardyl 150 mg, Sanofi Synthelabo de Argentina

T.S.R, Dromicap S.A

**BIBLIOGRAFÍA**

1-FDA. U.S. Food and Drug Administration (On-line) EEUU. Acceso: 31/10/05 Disponible en:<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Cordarone>

2-Keep an Eye on Amiodarone Patients. Prescriber update. February 2005. Medsafe (on-line).Acceso: 18/10/05. Disponible en: [www.medsafe.govt.nz/](http://www.medsafe.govt.nz/)Profs/PUarticles/amiod.htm

3-Base de Datos: Clinical Pharmacology 2000. [http://www.cp.gsm.com](http://www.cp.gsm.com/) (Acceso restringido).

4- Kathleen Parfitt, editor. The Complete Drug Reference. Martindale. 32th Edition. United States of America. Pharmaceutical Press. 1999

5- Base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España http://www.cof.es/bot/

6- First DataBank, the American Society of Health-System Pharmacists and Medscape.Medscape DrugInfo [en línea] New York Acceso: Disponible en: [http://www.medscape.com](http://www.medscape.com/)

7- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. [en línea] Acceso: Disponible en: [http://www.anmat.gov.a](http://www.anmat.gov.a/)

8- MedWatch, the FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program (on-line) EEUU. Acceso: Disponible on line: <http://www.fda.gov/medwatch/>

9-http://www.boletinfarmacos.org

10- <http://www.uam.es/departamentos/medicina/anesnet/agenda/farmacologia>/

amiodarona.htm