

Amiodarona: limitación de sus indicaciones

La amiodarona fue introducida en terapéutica hace más de 20 años. Sus propiedades como vasodilatador coronario y antagonista adrenérgico determinaron que su primera indicación fuera el tratamiento de la angina de pecho. Posteriormente se comprobó que era eficaz en el tratamiento de arritmias supraventriculares y ventriculares. Hasta ahora, en España y en Francia —su país de origen— las indicaciones aprobadas de la amiodarona habían sido el tratamiento de la angina y de arritmias. En Estados Unidos, donde se registró mucho más tarde que en Europa, su uso fue limitado al tratamiento de arritmias graves refractarias a otros antiarrítmicos.

La amiodarona es el antiarrítmico más utilizado en nuestro país. No se dispone de información sobre las indicaciones que motivan su prescripción, pero el hecho de que se consuman 2,55 DDD/1.000 habitantes al día —lo que constituye más del 80 % del consumo total de antiarrítmicos— permite sospechar que se utiliza más de lo debido.

La amiodarona produce efectos adversos, algunos de ellos graves, con frecuencia.¹ A continuación se resume la información sobre efectos indeseables generada en Cataluña en los últimos años.

Se han recibido 64 notificaciones en las que la amiodarona era el fármaco sospechoso. Las reacciones adversas notificadas afectan fundamentalmente cuatro grandes órganos o sistemas: cardiovascular, respiratorio, piel y endocrino. Los pacientes eran de edad avanzada, quizá porque las indicaciones del fármaco son enfermedades de mayor incidencia en el anciano, y no había un claro predominio de ningún sexo. En el 25 % de los casos notificados la indicación era insuficiencia coronaria y en el 75 % restante la amiodarona había sido prescrita para el tratamiento de arritmias cardíacas. Las reacciones notificadas eran, en su mayoría, de gravedad moderada o severa y dos casos tuvieron un desenlace mortal.

Efectos cardiovasculares

Los efectos indeseables cardiovasculares más frecuentes de la amiodarona son trastornos del ritmo, sobre todo bloqueos de la conducción. Estos se presentan con clínica de insuficiencia cardíaca, que en algunas ocasiones puede llegar a provocar convulsiones o shock cardiogénico. Es de destacar la frecuencia con que aparecen estos bloqueos cuando se administra digoxina simultáneamente. Ambos fármacos tienen una acción sinérgica sobre el tejido de conducción. Por otra parte, la amiodarona interactúa con la digoxina, probablemente modificando la farmacocinética de esta última, favoreciendo así la intoxicación digitalica. Esta interacción puede tener consecuencias graves. Otros antiarrítmicos del grupo I y los antagonistas del calcio también deben ser usados con precaución si se combinan con la amiodarona, debido a sus efectos sinérgicos sobre el tejido de conducción. La administración intravenosa de amiodarona puede producir hipotensión severa y shock. Se han notificado 18 casos de trastornos del ritmo posiblemente debidos al uso de amiodarona, de los que el 50% parece ser consecuencia de una interacción con digoxina; uno de estos últimos tuvo un desenlace mortal.

Efectos sobre el aparato respiratorio

Se han notificado 14 casos de reacciones adversas pulmonares: 5 pneumonitis, 6 fibrosis pulmonares, 2 alveolitis fibrosantes y una radiografía de tórax anormal con disnea. Uno de los pacientes con fibrosis pulmonar murió a pesar de ser tratado con dosis altas de corticoides. Algunos estudios han valorado la incidencia de estos efectos adversos en un 1,4% de los pacientes tratados, sobre todo si las dosis son altas. La amiodarona se acumula en el tejido pulmonar, lo que podría ser importante para comprender el mecanismo de producción de estos efectos adversos.

Aemás, desde Barcelona, poco antes del inicio de la tarjeta amarilla se publicó una serie de 6 casos graves de fibrosis pulmonar y neumonitis, de los que dos tuvieron un desenlace mortal.²

Efectos cutáneos y visuales

En la piel son frecuentes las reacciones de fotosensibilidad por mecanismo tóxico (algunos estudios han estimado que ocurren hasta en un 57 % de los pacientes tratados durante más de 3 años).³ La piel puede adquirir una tonalidad azulada debido al depósito de pigmentos. Se han recibido 4 notificaciones de reacciones de fotosensibilidad, 4 de pigmentación, 2 de erupciones eritematosas, una erupción ampollosa y una púrpura alérgica. La aparición de depósitos de lipofuscina a nivel corneal es casi una constante del tratamiento con amiodarona. Más raramente aparecen otras alteraciones visuales como la visión de halos, fotofobia o visión borrosa. Los depósitos ya pueden aparecer a los 10 días de comenzado el tratamiento.

Otros efectos indeseables

En cuanto a los efectos endocrinometabólicos, el elevado contenido en yodo de la molécula (39,3 % del peso) puede ser causa tanto de hipo como de hipertiroidismo. Se han recibido 9 notificaciones de hipertiroidismo y una de hipotiroidismo. No hay acuerdo sobre cuál de las dos alteraciones es más frecuente. Se ha calculado una incidencia de efectos adversos tiroideos del orden de un 6 % de los pacientes tratados, que es más frecuente si existen antecedentes familiares.⁴ La amiodarona,

además, afecta el metabolismo periférico de T4 a T3, produciendo un aumento de los niveles de T4 y rT3 y una disminución de los de T3, lo que dificulta el diagnóstico de la enfermedad.

Otros órganos o sistemas afectados por la amiodarona con cierta frecuencia son el sistema nervioso (neuropatías periféricas) y el gastrointestinal (náuseas, vómitos, dispepsia). Estas reacciones suponen un 13 % y un 8 % respectivamente del total de las notificadas a Cataluña.

Conclusión

Puede apreciarse la gran variedad de efectos adversos de la amiodarona, muchos de los cuales, sin ser leves, aparecen con elevada frecuencia. Es deseable, pues, restringir su uso. La angina de pecho puede ser tratada en la actualidad con otros fármacos más seguros y de eficacia similar o superior a la de la amiodarona. Recientemente la Comisión Nacional de Farmacovigilancia decidió aconsejar a la Dirección General de Farmacia que limitara las indicaciones de la amiodarona a las arritmias severas que no respondan a otros tratamientos y que se revisara y mejorara la información sobre reacciones adversas ofrecida en el prospecto y en la ficha técnica de las especialidades que la contienen. La Dirección General de Farmacia así lo ha hecho.

1. Mason JW. *N Engl J Med* 1987; 316:455-66.
2. Morera J, Vidal R, Morell F, Ruiz J, Laporte JR. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24:591-3.
3. Chalmers RJG, Muston HL, Srinivas V et al. *Br Med J* 1982; 285:341.
4. Aronson JK. A MNG Dukes dir. *Meyler's side effects of drugs*, 11ª ed. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1988; 333-58.

Efectos indeseables de captopril y enalapril

Los inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (IECA) se utilizan en el tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia cardíaca congestiva aguda y crónica que no responden adecuadamente a otros tratamientos. Desde 1981 se dispone de captopril y recientemente se ha comercializado el enalapril.

En el tratamiento de la hipertensión deberían utilizarse sólo en los casos en que las tiacidas y los bloqueadores α -adrenérgicos están contraindicados, cuando no son bien tolerados o bien cuando son insuficientes para reducir la presión arterial de manera satisfactoria.¹

En la insuficiencia cardíaca congestiva constituyen una buena alternativa a los vasodilatadores cuando la respuesta a los digitálicos y diuréticos no es óptima.²

Efectos indeseables

Algunas de las reacciones adversas relacionadas con el captopril (erupciones, alteraciones del gusto, neutropenia) se atribuyen a la presencia del grupo sulfhidrilo en su molécula. Su incidencia podría disminuir con el uso de dosis bajas (150 mg al día o incluso menos).

Las reacciones adversas cutáneas pueden afectar un 4-7 % de los enfermos tratados y pueden acompañarse de prurito, fiebre y eosinofilia.³

La hipotensión sintomática es detectable desde la administración de la primera dosis. Se observa principalmente en pacientes con depleción de volumen o de sodio y suele ser consecuencia del efecto de los diuréticos, de una restricción salina, de una diarrea o de vómitos.⁴

También se han descrito casos de hiperpotasemia, proteinuria, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

Los inhibidores del ECA producen tos en un 3-10 % de los pacientes tratados. La tos es persistente, no productiva y se acompaña de irritación de la garganta. A menudo empeora cuando el paciente está tendido. En general obliga a la retirada del tratamiento. Se considera que está producida por la bradicinina y las prostaglandinas,⁵ porque algunos antiinflamatorios la suprimen o disminuyen su intensidad.⁶

Entre los efectos indeseables hematológicos se han descrito neutropenias (0,3 % de los enfermos) y ocasionalmente agranulocitosis y anemia.

Pueden producir hepatitis, generalmente de tipo colostático, con ictericia. También se han descrito casos de alteración hepatocelular.

Se ha registrado cansancio y astenia en un 2-3 % de los pacientes. Otros efectos indeseables con incidencia inferior al 2 % son náuseas, diarrea y calambres.

Notificaciones recibidas en Cataluña

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia ha sido la tos, que constituye un 33 % de todas

las notificaciones (34 casos con captopril y 5 con enalapril). Los pacientes eran 35 mujeres y 4 hombres con una edad media (\pm DE) de 61 ± 9 años, tratados de hipertensión. En un 29 % de los pacientes la tos apareció durante los primeros 15 días de tratamiento, en un 21 % entre 15 y 30 días y en otro 21 % durante el segundo mes de tratamiento. Desapareció entre unas horas y 5 meses después de suspender el tratamiento. La tos duró entre 2 días y 21 meses; en muchos casos el medicamento no se retiró hasta mucho tiempo después de empezar la reacción, probablemente por el desconocimiento de la misma.

Después de la tos siguen en orden de frecuencia las reacciones adversas dermatológicas, principalmente erupciones, prurito y angioedema.

También se han notificado 2 casos de hiperpotasemia y 3 de insuficiencia renal aguda; uno de estos pacientes también tomaba hidroclorotiacida.

Las reacciones hematológicas suponen un 7,3 % de las reacciones notificadas; entre otras hay 2 casos de trombopenia y uno de granulocitopenia.

Finalmente, entre las otras reacciones notificadas destacan 3 casos de alteración del sentido del gusto, una estomatitis aftosa que tardó casi dos meses en recuperarse, un caso de galactorrea acompañado de hipersialorrea y 2 vasculitis.

1. Anónimo. *Butll Inf Ter ICS* 1989; 3:26-8.
2. Romankiewicz JA, Brodgen R N , Heel RC, Speight TM, Avery GS. *Drugs* 1983; 25:6-40.
3. Wood SM, Mann RD, Rawlins MD. *Br Med J* 1987; 294:91-2.
4. Cody RJ. *Drugs* 1984; 28:144-69.
5. Coulter DM, Edwards IR. *Br Med J* 1987; 294: 1521-3.
6. Nichols MG, Gilchrist NL. *Lancet* 1987; 1:872.

Lo que debe ser notificado

El Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas estimula la notificación de todos los efectos adversos observados en la asistencia hospitalaria y extrahospitalaria, y en particular los siguientes:

- Todas las sospechas de reacciones en pacientes tratados con **fármacos de reciente introducción en terapéutica.**
- Todas las sospechas de reacciones que
 - **sean mortales**
 - **pongan en peligro la vida del paciente**
 - **provoquen ingreso hospitalario**
 - **alarguen la estancia hospitalaria**
 - **provoquen ausencia laboral o escolar**
 - **sean malformaciones congénitas**
 - **o bien sean otros efectos irreversibles**

El programa de la tarjeta amarilla se realiza en las Comunidades Autónomas de Cataluña, Cantabria, Castilla-León, Navarra y Valencia, en el marco del *Sistema Español de Farmacovigilancia*. Con la información recogida, en la que se asegura la confidencialidad del nombre del paciente y del nombre del médico notificador, nuestro centro contribuye, junto con otros 28 centros de sendos países, al Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, que ha acumulado más de 500.000 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a fármacos. Sólo la acumulación de un número elevado de notificaciones puede ayudar a descubrir nuevas asociaciones causales, hasta ahora no identificadas, entre el uso de un fármaco y la producción de una determinada patología.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CS Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y persigue la promoción de un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicadas en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones: España, 1.000 ptas; extranjero 10 \$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho per escrit a l'Institut Català de Farmacologia.