

11265
Zej.
17.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO "LA RAZA"

AMIODARONE: Eficacia clínica y efectos colaterales

T E S I S

Que para obtener el Título de
C A R D I O L O G O

presenta el M. C.

JESUS WONG RUIZ

Director de la Tesis: DR. ARTURO ALMAZAN SOO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



México, D. F.

1984



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 está 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.

C O N T E N I D O.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

HIPOTESIS

OBJETIVOS

MATERIAL Y METODOS

RESULTADOS

DISCUSION

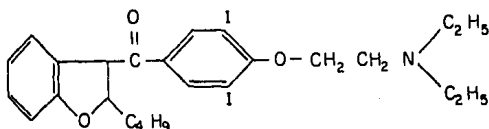
CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA.

AMIODARONE: EFICACIA CLINICA Y EFECTOS COLATERALES

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El Hidrocloruro de Amiodarone (2-n-butil-3 (4-betadietiltiaminoetoxi 3,5 diyodobenzoyl) - Hidrocloruro benzo furano) es un derivado de los benzofuranos, estructuralmente semejante a la tiroxina; Originalmente introducido en 1967 como medicamento antianginoso¹.



El amiodarone ha demostrado poseer efectos electrofisiológicos y propiedades eficaces en el tratamiento de arritmias supraventriculares y ventriculares^{2,3}.

Su acción prolongada, amplio margen de seguridad y la falta de efectos sobre la función ventricular, aún en presencia de insuficiencia cardíaca e hipotensión, lo acercan al antiarrítmico ideal y como tal ha sido propuesto por Leonard S. Dreifus y Santoshi Ogawa⁴.

Para estos autores el antiarrítmico ideal debería alcanzar la mayoría si no es que todos los siguientes criterios: 1- amplio rango terapéutico con un bajo nivel de toxicidad 2- mínimos efectos colaterales 3- efectividad en presencia de toda anomalía en la formación

y conducción del impulso, tales como automatismo, reentrada, ritmos producidos por mediadores del calcio, 4- disponibilidad en presencia endovenosa y oral 5- efectos hemodinámicos favorables, 6- interacción favorable con otras drogas antiarrítmicas, 7- mínimos efectos sobre la formación y conducción normal del impulso 8- Acción prolongada que mantenga un control antiarrítmico sostenido. El amiodarone cumple con la mayoría de estos requisitos.

Singh y Vaughan Williams encontraron que el amiodarone prolonga la duración del potencial de acción en las fibras auriculares teniendo también un efecto menor sobre las fibras de Purkinje en corazones de conejos y caninos sin cambios en el potencial de reposo³, mostrando también un fuerte efecto antifibrilatorio^{3,8}.

Welles et al confirmó el efecto benéfico del amiodarone en el síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), especialmente en aquellos pacientes con fibrilación quienes necesitarían interrupción quirúrgica de la vía anómala para el control del ritmo ventricular⁶.

El amiodarone tiene dos importantes ventajas sobre otras drogas antiarrítmicas: 1ª tiene un efecto acumulativo y 2ª tiene muy baja toxicidad cardíaca.

La mayoría de los antiarrítmicos tienen un efecto terapéutico relativamente corto; los pacientes con arritmias

graves deben tomar el medicamento cada 4 a 6 horas, interrumpiendo su sueño y haciendole la vida potencialmente dependiente de un estricto tiempo de dosificación⁹; En contraste el amiodarone tiene un efecto terapéutico prolongado y el 16 al 34% de la droga puede aún ser retenido en el cuerpo persistiendo sus efectos hasta 30 días después de suspendido el tratamiento^{7,8}.

La toxicidad aguda de la droga es muy baja, la dosis letal media (DL50) administrada por vía intravenosa es 10 veces la dosis terapéutica, comparado con 2.5 veces la dosis terapéutica para la quinidina y procainamida.

La DL50 oral parece practicamente ilimitada⁹.

EL AMIODARONE HA SIDO EXITOSO EN EL CONTROL DE ARRITMIAS PREVIAMENTE REFRACTARIAS AL TRATAMIENTO CON ANTIARRITMICOS CLASE I Y II ^{8,10}.

Se ha reportado que en relativamente altas dosis, el amiodarone suprime los complejos ventriculares prematuros en un 90 a 98%, previniendo la recurrencia de taquicardia ventricular/fibrilación ventricular en enfermos con arritmias resistentes a agentes convencionales ^{20,21}.

Resenbaum y cols. Han informado de excelentes resultados en el 82% de los enfermos con arritmias ventriculares, con supresión y control total en los casos de taquicardia ventricular recurrente en un 77.2%, quienes habian respondido pobremente al tratamiento previo con otras drogas.

Esta eficacia es similar a la reportada por otros autores 8,22,23,24,26.

Moady y cols, han informado que la administración intravenosa de amiodarone es segura y efectiva en el control agudo de la taquicardia ventricular recurrente sin tomatica en el 80% de sus series, cuando otros antiarritmicos fueron previamente inefectivos 25.

En arritmias supraventriculares la droga muestra la mayor efectividad controlándolas en aproximadamente el 92.4%, siendo aún más edicaz en los siguientes subgrupos: Flutter, fibrilación auricular paroxística, taquicardia supraventricular repetitiva 96.6%, taquiarritmias relacionadas con el síndrome de WPW, en el 100% mostrando una menor efectividad en las simples extrasistoles auriculares⁸.

FARMACOLOGIA DEL AMIODARONE

Efecto Vasodilatador.

El amiodarone ha sido utilizado clínicamente por varios años en el tratamiento de la angina¹, sus efectos benéficos en esta condición son atribuidos a las siguientes acciones:

- Vasodilatación coronaria.
- Disminución del ritmo cardíaco.
- Disminución del consumo de Oxígeno.
- Inhibición de los efectos adrenérgicos sobre el corazón.

El amiodarone probablemente ejerce sus efectos antiarrítmicos prolongando la duración del potencial de acción, no tiene efectos en el potencial de reposo o en la amplitud del potencial de acción. Por su mayor efecto incrementando la duración del potencial de acción fué clasificado por Singh y Vaughan como antiarrítmicos clase III⁸, 10-12; Esta acción semeja grandemente el efecto de la deficiencia de hormona toroidea pero definitivamente los estudios no han mostrado evidencia de interferencia con la acción de estas hormonas.

Efectos Antiadrenergicos

El amiodarone tiene efectos antagónicos adrenérgicos que interfiere con las acciones alfa y beta adrenérgicas, sin embargo su acción es diferente a la de agentes como fentolamina o propanolol ya que su antagonismo es independiente de la dosis, es no-competitivo y no-específico. La acción del amiodarone es no-específica ya que atenúa los efectos del glucagon sobre el corazón más alla de los receptores adrenérgicos. W.F. Lubbe ha observado que la acumulación de AMP cíclico en las células miocárdicas es suprimido por el amiodarone lo cual podría explicar la acción anterior^{13,14}.

Efectos electrofisiológicos.

Estudios electrofisiológicos en el animal y en el hombre han revelado que el amiodarone:

- Alarga el período refractario en el nodo AV.

- Lentifica la conducción auricular (incrementa el intervalo A-H).
- Incrementa el período refractario absoluto en aurículas y ventrículos.
- Causa una ligera prolongación del intervalo H-V.
- Tiene un muy pequeño efecto inotrópico negativo.
- Alarga el período refractario absoluto de vías de conducción anómalas como el has de Kent.
- Disminuye el grado de incremento en el potencial de acción.
- Disminuye la velocidad de conducción ^{3,8}.

De tal manera que los efectos electrofisiológicos son complicados mostrando propiedades de las clases II y III de las drogas antiarrítmicas; en la clase II antagoniza la estimulación de los receptores alfa y beta teniendo un efecto antifibrilatorio en las arritmias ventriculares y controla las arritmias inducidas por digital.

La principal característica de las drogas clase III es la habilidad para prolongar la duración del potencial de acción y por lo tanto prolongar la duración del período refractario absoluto. El hipotiroidismo también posee este efecto y es interesante que la terapia con amiodarone rara ves produce hipotiroidismo a pesar que su molecula con

tiene dos átomos de Yodo.

La administración intravenosa de la droga en animales de experimentación tiene un efecto de protección contra el desarrollo de arritmias inducidas por Ouabaina, por los cristales de aconitina y por la obstrucción de las arterias en relación con las acciones a nivel celular de la droga.

Ha sido reportado que el mecanismo de acción está en relación con la reducción en la salida de potasio intracelular así como en la corriente rápida de sodio, sin ser calificado como un agente estabilizador de membrana, sin ejercer efecto sobre los canales lentos del calcio y su acción esencial es un alargamiento en la duración del potencial de acción y del período refractario ^{13,18}.

Brown lo ha reportado útil en el síndrome del seno enfermo antes de recurrir a la aplicación de marcapaso temporal o definitivo ¹⁹.

Efectos sobre la Conducción y el Automatismo.

El amiodarone reduce la frecuencia cardiaca (FC) en un 18% aproximadamente y en un pequeño porcentaje (1.1%) produce bradicardia importante pero aún asintomática, resistente a la administración de atropina, alarga el intervalo P-R aprox. en un 15%, el intervalo A-II en un 20% y el QTc en un 13%, sin efecto significativo sobre la duración del QRS o del intervalo H-V.

Resenbaum ha informado que en pacientes con bloqueo intraventricular, auriculoventricular ó ambos, el amiodarone produce un mayor deterioro en la conducción (8.8%) consistiendo en general en un incremento en el grado de bloqueo en un fascículo previamente dañado, sin embargo ningún caso de bloqueo A-V completo fué provocado por la droga, en algunos pacientes con bloqueo A-V de III grado el fármaco no cambió la frecuencia del ritmo idio ventricular espontaneo, lo cual esta acorde con otros reportes que indican que la droga no afecta el automatis mo ventricular ^{8,21}.

Los estudios farmacologicos demuestran que el amiodarone no se elimina hasta que los niveles tisulares alcanzan un total de 2 gramos de yodo en los diferentes teji dos, impregnación tisular que se alcanza con 300 mg dia rios durante un mes de tratamiento.

Ha sido objeto de numerosos reportes, los efectos cola terales observados con la administración del amiodarone presentando:

Manifestaciones dérmicas:

Se presentan hasta en un 24% de los enfermos; estas incluyen: Fotosensibilidad y pigmentación gris pizarra o negro violácea de apariencia metálica en zonas descubier tas de la piel ²⁷.

El pigmento de la piel corresponde a lipofucsina, esto

ha sido demostrado por Verin; ^{27,31}. Estando aún en con
troversia los agentes sensibilizantes (Molécula de yodo,
la propia amiodarone o sus metabolitos).

Las teorías con respecto al mecanismo de depósitos del pigmento en la dérmis son básicamente dos: 1º Tesauris-
mosis.- El depósito del amiodarone o sus metabolitos en la dérmis y la vasodilatación producida por la fotosensi-
bilización facilitaría la captación y la fagocitosis del pigmento por células endoteliales, pericitos o histiocitos dérmicos ^{27,28}, 2º Alteraciones metabólicas producidas por el amiodarone o sus metabolitos bajo la acción de la luz ^{27,33}. Las alteraciones patológicas dérmicas básicamente son: Fragmentación de las fibras elásticas y degeneración basófila de la colágena, ²⁷⁻³⁰ en algunos casos infiltración linfocitaria y de algunas células plasmáticas principalmente alrededor de los anexos, aparición de granulaciones conteniendo el pigmento responsable de la coloración de la piel que puede estar localizado tanto intra como extracelular, la densidad de los depósitos son proporcionales a la duración del tratamiento ²⁷, no se han comunicado complicaciones secundarias a la pigmentación cutánea y su aparición no es un factor importante que obligue suspender la administración del fármaco si la afección cardíaca lo requiere.

Microdepósitos corneales.

Se han observado en porcentajes muy variables, sin embar-
go rara vez causan síntomas oculares ³², son totalmente

reversibles y pueden ser disminuidos o prevenidos con el uso de gotas oftálmicas que contengan metilcelulosa, hasta el momento no se reportado daño irreversible por el material depositado que al igual que en la piel parece corresponder a lipofucsina ³¹. El mecanismo de depósito parece ser puramente mecánico ya que así como otros compuestos yodados el amiodarone pasa a las lagrimas que al resbalar por la córnea depositan el pigmento.

Alteraciones Neurológicas.

Se han reportado parestesias, ataxia sensorial, signos piramidales y tremor, todos ellos reversibles a la suspensión del medicamento también han sido aducidos mareos, alucinaciones y problemas de personalidad, así como cefalea pérdida del cabello, insomnio y sabor amargo de boca ³³.

Se ha documentado debilidad proximal con afección primordial de muslos, retraso en la conducción nerviosa con electromiograma anormal, aunque esto último se presentó solo en los pacientes que recibieron muy alta dosis.

Alteraciones Toroideas

Los cambios más comunes son un incremento en tiroxina (T4) y en la triyodotironina reversa (rT3), con una disminución en la triyodotironina (T3), la T4 se eleva en la mayoría de los pacientes aproximadamente en 20%

por encima de la media del laboratorio, pero esta puede disminuir en algunos presentando elevación de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y mixedema clínico. La T4 como se mencionó puede elevarse 25% o más del límite superior normal y algunos de ellos pueden presentar clínicamente tirotoxicosis. La mayoría de los cambios tiroideos revierten con la suspensión del fármaco ³³.

Alteraciones Hepáticas.

Se han reportado alteraciones bioquímicas únicamente; se ha encontrado un incremento de 1.5 a 4 veces los niveles normales de aspartato-aminotransferasa, con pacientes con altas dosis; también un incremento similar en la alanino-aminotrasferasa y un mínimo incremento en la gama-glutamiltranspeptidasa; no se han reportado cambios en las bilirrubinas séricas o en la fosfatasa alcalina. Estos son transitorios y regresan a la normalidad a pesar de continuar el tratamiento.

No ha sido reportada disfunción hepática clínica ³³.

Interacción con los cumarinicos.

Existen reportes escasos que manifiestan una interacción del amiodarone con el Warfarin sódico, documentandose un alargamiento en el tiempo de protombina probablemente por inhibición de su metabolismo ³⁵.

Interacción con Digoxina.

Los reportes son escasos y contradictorios, algunos sostienen que las concentraciones sericas de digoxina no cambian durante el tratamiento con amiodarone ³⁶.

Afección Pulmonar.

Ha sido propuesto recientemente como causa rara de fibrosis pulmonar, desarrollando cambios pulmonares intersticiales con un patron restrictivo en las pruebas de función pulmonar. La afección no esta plenamente documentada como efecto secundario al fármaco y existe discrepancia si la alteración era pre-existente al inicio del tratamiento ³³.

También se ha informado de casos esporádicos en los que posiblemente exista una asociación con neomonitis ^{37,38}.

Inducción de Taquicardia Ventricular.

Existen reportes de casos aislados que fuertemente sugieren inducción de taquicardia ventricular por la droga, mecanismo de acción no claramente dilucidado podría estar en relación con sus propiedades electrofisiológicas y especialmente con el alargamiento del QTc ³⁹.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las arritmias ventriculares y supraventriculares, continúan siendo una causa muy importante de morbi-mortalidad en especial de muerte súbita. El tratamiento con antiarrítmicos convencionales no es 100% efectivo ni carente de efectos colaterales indeseables; es un reto la búsqueda de antiarrítmicos más eficaces y menos tóxicos.

HIPOTESIS

El control eficaz, prolongado y sostenido del ritmo cardíaco disminuirá la morbi-mortalidad en pacientes con alteraciones cardíacas. El amiodarone utilizado a dosis medias y bajas controla eficientemente estas arritmias con un mínimo de efectos colaterales.

OBJETIVOS: Investigar la eficacia de la droga a dosis bajas (200-400mg/día) en el tratamiento de arritmias ventriculares y supraventriculares contra los efectos colaterales en pacientes que recibieron el fármaco por indicación médica con y sin cardiopatía estructural pacientes ambulatorios que acuden a consulta externa.

MATERIAL Y METODOS

Se siguió la evolución tanto clínica como electrocardiográfica y de laboratorio de 37 enfermos que recibieron el medicamento por indicación médica en el servicio de Cardiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico la Raza, de ellos seis fueron excluidos: tres por confirmarse el diagnóstico de parasistolia ventricular en monitoreos de holters subsecuentes, dos con diagnóstico de Miocardiopatía Hipertrofica no obstructiva en quienes los periodos anginosos se tornaron más frecuentes, intensos y prolongados y en un caso de síndrome de Wolff-Parkinson - White que desarrolló rash eritematoso generalizado, claramente relacionado con la toma del medicamento.

Los 31 enfermos restantes con edades entre 14 y 67 años , con media de 44.7 ± 16.4 tuvieron un seguimiento con rango de 2-60 semanas y media de 26.5 ± 13.7 ; 11 enfermos cursaban con Extrasistoles Ventriculares Persistentes, 15 con Taquicardia Supraventricular Paroxística , tres con con Flutter auricular paroxístico y tres con Fibrilación Auricular paroxística o crónica.

A los casos en que existió sospecha de lesión valvular o disfunción ventricular se les practicó Ecocardiograma modo M , Bidimensional y Eco Doppler, utilizando un equipo Toshiba SSH 10 con un transductor de 2.4 megahertz Phased Array de 32 elementos, tomándose modo M con barrido de

Aorta hacia región apical según la estandarización de la Sociedad Americana de Ecocardiografía.⁴⁰

El Ecocardiograma bidimensional incluyó eje largo y corto paraesternal izq. apical 2 y 4 camaras, el registro fué obtenido en fotografías polaroid.

En los casos de aumento de automatismo ventricular en pacientes con factores de riesgo, se utilizó prueba de esfuerzo en banda sin fin según protocolo de Bruce⁴¹ inyectando thalio 201,⁴² y coronariografía selectiva en caso de positividad.⁴³

El seguimiento de los datos clínicos se hizo mediante la contestación de un interrogatorio pre-establecido a intervalos de 3-6 semanas; Después de la 2a. semana se practicó registro electrocardiográfico continuo ambulatorio, analizado en una procesadora Del Mar Avionics Dynamic Electrocardioscanner Modelo 660 B., en aquellos enfermos con aumento del automatismo ventricular que fué manifiesto en el trazo electrocardiográfico convencional en registros periódicos de 1 a 5 minutos de duración.

Los datos bioquímicos y hematológicos fueron comparados antes y dos semanas o más después de iniciado el tratamiento aplicandose la t de Student para datos pareados. Los resultados fueron considerados Excelentes cuando la arritmia fué totalmente suprimida; en los casos de extrasistoles ventriculares persistentes cuando estas fueron suprimidas al menos en el 90%, Los resultados fueron considerados Buenos cuando la arritmia fué controlada en un 50% o más y Pobres cuando el control de la arritmia fué nulo o menor a un 50%

Los enfermos recibieron una dosis de impregnación de 600 mg diariamente por siete días; Seguido de 400mg/día por siete días más, posteriormente una dosis de sosten de 200-400mg/día en una sola toma o fraccionada de acuerdo con la preferencia del paciente.

A los enfermos que recibían otros fármacos, prescritos por sus médicos tratantes (sea por función ventricular deteriorada, cardiopatía reumática etc) no se modificó ni discontinuó su tratamiento Base.

RESULTADOS

Los resultados se encuentran esquematizados en las tablas 1 a 6, fueron divididos de acuerdo a la arritmia en cuestión y a la patología de fondo.

TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR PAROXISTICA . (TSVP)

Estuvo presente en 15 casos, en 10 relacionada con el síndrome de Wolff-Parkinson-White. En nueve se observaron Excelentes resultados y en uno fué calificado como bueno, en ningún caso de Wolff-Parkinson-White se observaron pobres resultados; De los cinco enfermos restantes uno cursaba con Hipertensión Arterial sistémica, tres sin cardiopatía demostrable y uno con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Los cinco enfermos obtuvieron excelentes resultados. Resumiendo: de 15 enfermos con Taquicardia supraventricular paroxística 14 obtuvieron Excelentes resultados y en uno el resultado fué Bueno.

EXTRASISTOLES VENTRICULARES PERSISTENTES.

Estuvieron presentes en 11 de 31 enfermos, en 5 relacionadas con Cardiopatía Isquémica e infarto antiguo del miocardio de ellos cuatro respondieron Excelentemente al tratamiento y en un caso los resultados se calificaron como bue-

nos, dos enfermos con Extrasistoles ventriculares persistentes y Cardiopatía Hipertensiva Sistémica asociada tuvieron Excelentes resultados, tres con corazón estructuralmente sano las extrasistoles fueron controladas en un 100% y en un enfermo con Cardiopatía isquémica y ectasias coronarias los resultados fueron igualmente Excelentes.

FLUTTER AURICULAR PAROXISTICO.

Estuvo presente en tres enfermos, las patologías de base fueron: Enfermedad del Seno, Cardiopatía Reumática Inactiva con remplazo valvular mitroaortico y Miocarditis de etiología no precisada seguramente viral; En los tres enfermos se observaron Excelentes resultados.

FIBRILACION AURICULAR PAROXISTICA

Presente en tres enfermos, la patología de fondo en dos fué de Cardiopatía Reumática Inactiva y en uno por Cardiopatía Isquémica con ecatásias coronarias, en los tres se observaron Excelentes resultados.

TABLA*No. 1

TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR PAROXISTICA.

| DIAGNOSTICO | No. | Resultados con Amiodarone | | | Tratamiento previo ineficaz. | | | | |
|-------------|-----|------------------------------|---|---|---------------------------------|---|---|---|---|
| | | E | B | P | Bb | V | Q | D | P |
| S. W.P.W. | 10 | 9 | 1 | - | 7 | 5 | 2 | 2 | 1 |
| H.A.S. | 1 | 1 | - | - | 1 | - | - | - | - |
| COR SANO | 3 | 3 | - | - | 1 | - | - | 2 | - |
| E.P.O.C. | 1 | 1 | - | - | 1 | 1 | - | 1 | - |
| total | 15 | 14 | 1 | 0 | 10 | 6 | 2 | 5 | 1 |

E- Excelente B- Bueno P-Pobre.
 Bb-Beta bloqueador V- Verapamil
 Q-Quinidina D-Disopiramida P-Procaïnamida.

TABLA No. 2

EXTRASISTOLES VENTRICULARES PERSISTENTES.

| DIAGNOSTICO | No. | Resultado con Amiodarone | | | tratamiento previo ineficaz. | | | | | |
|-------------------------------------|-----|--------------------------|---|---|------------------------------|---|---|---|---|------|
| | | E | B | P | Bb | V | Q | D | P | Dig. |
| Cardiopatía isquémica I.An.M. | 5 | 4 | 1 | - | 3 | 1 | 2 | 2 | - | - |
| Cardiopatía Hipertensiva Sistémica. | 2 | 2 | - | - | 2 | - | - | - | - | - |
| Cor Sano. | 3 | 3 | - | - | 1 | - | - | - | - | - |
| C. Isquémica Ectasias coronarias | 1 | 1 | - | - | 1 | - | - | - | 1 | - |
| total | 11 | 10 | 1 | 0 | | | | | | |

E-Excelentes B- Buenos P- Pobres.
 Bb-Beta bloqueador V- verapamil Q- quinidina D-disopiramida
 P- procainamida Dig- digoxina.

TABLA No.3

FLUTTER AURICULAR PAROXISTICO

| DIAGNOSTICO | No. | Resultado con Amiodarone | | | Tratamiento previo Ineficaz. | | | | | |
|--------------------------------------|-----|--------------------------|---|---|------------------------------|---|---|---|---|------|
| | | E | B | P | Bb | V | Q | D | P | Dig. |
| ENFERMEDAD DEL SENO | 1 | 1 | - | - | 1 | - | - | 1 | - | 1 |
| C.R.I. Replazo valvular mitroaortico | 1 | 1 | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| Miocarditis | 1 | 1 | - | - | - | - | 1 | - | - | - |
| total | 3 | 3 | | | | | | | | |

E-Excelente B- buenos P- Pobres.

Bb-Betabloqueador V- Verapamil Q- Quinidina D-Disopiramida

P- Procainamida Dig- digoxina.

TABLA No. 4

FIBRILACION AURICULAR PAROXISTICA O CRONICA.

| DIAGNOSTICO | No. | Resultado con Amiodarone | | | Tratamiento previo Ineficaz. | | | | | |
|----------------------------------|-----|--------------------------|---|---|------------------------------|---|---|---|---|------|
| | | E | B | P | Bb | V | Q | D | P | Dig. |
| C.R.I. | 2 | 2 | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 2 |
| C.I. Ectasias coro- narias | 1 | 1 | - | - | 1 | - | - | - | 1 | - |
| total | 3 | 3 | 0 | 0 | | | | | | |

E- Excelente B- Bueno P- Pobres

Bb- Beta bloqueador , V- Verapamil Q- Quinidina P-Procaïnamida

Dig- Digoxina.

TABLA No. 5

PACIENTES CON FUNCION VENTRICULAR DETERIORADA.
QUE RECIBIERON AMIODARONE POR INDICACION MEDICA.

| Sexo | Edad | DIAGNOSTICO | ALT. RITMO | RESULTADOS | SEGUIMIENTO SEMANAS. |
|------|------|---|-------------|------------|----------------------|
| M | 51 | Cardiopatía Isquémica | E.V.F.M. | E | 38 |
| M | 57 | " " | E.V.F.M. | E | 31 |
| M | 36 | " " | E.V.P. | E | 33 |
| M | 28 | C.R.I. Reemplazo valvular mitroaortico. | F.A. rápida | E | 31 |

E.V.F.M. Extrasístoles ventriculares focos múltiples

E.V.P. Extrasístoles ventriculares monofocales persistentes

F.A. Fibrilación auricular.

TABLA No 6

EFICACIA GLOBAL EN 31 ENFERMOS QUE
RECIBIERON AMIODARONE.

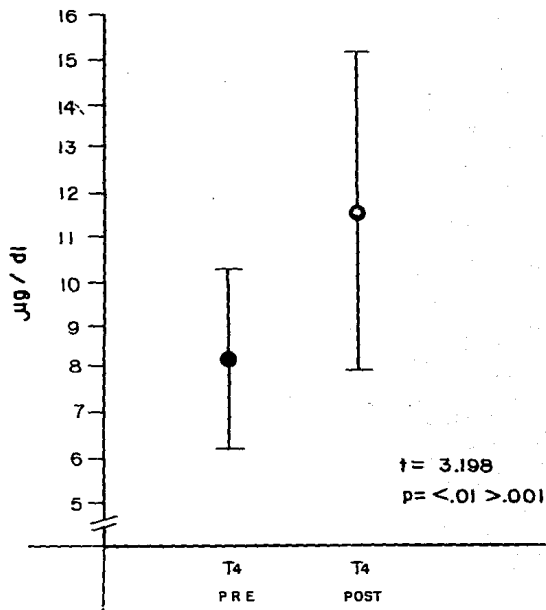
| | |
|------------------------------------|-------|
| ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES | 95.2% |
| ARRITMIAS VENTRICULARES | 90.0% |
| PARASISTOLIA VENTRICULAR | 0.0% |

TABLA No. 7

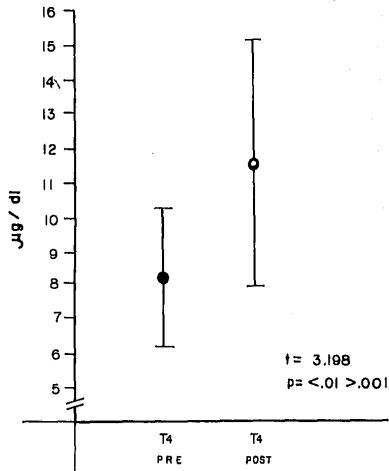
EFECTOS COLATERALES EN EL TRATAMIENTO
CON AMIODARONE. (31 Pacientes)

| | |
|----------------------------------|-----|
| DEPOSITOS CORNEALES | 52% |
| MANCHAS EN PIEL | 42% |
| INSOMNIO | 32% |
| FOTOSENSIBILIDAD..... | 29% |
| NERVIOSISMO | 29% |
| SABOR AMARGO DE BOCA | 26% |
| MAREO | 19% |
| PARESTESIAS | 16% |
| CEFALEA | 16% |
| DISMINUCION DEL APETITO | 6% |
| CAMBIOS EN LA PERSONALIDAD | 6% |

GRAFICA No. 1



GRAFICA No. 1



DISCUSION

El Amiodarone como ha sido demostrado previamente posee efectos electrofisiologicos y propiedades eficaces en el tratamiento de arritmias supraventriculares y ventriculares^{2,3} Del total de nuestros casos en 29 se observaron Excelentes resultados y en dos buenos resultados en ninguno de ellos los resultados fueron considerados Pobres. La eficacia global en arritmias supraventriculares fué de 95.2% y en arritmias ventriculares, concretamente extrasistoles ventriculares persistentes monofocales o de focos múltiples la eficacia fué de 90.0% resultados similares a lo previamente reportado.

27 enfermos habían recibido uno o más medicamentos antiarrítmicos previos a dosis terapéutica con pobre resultado solamente a cuatro se les administró el medicamento de primer intención , 19 enfermos recibieron Beta bloqueador (61%) , 7 Verapamil (22%) , 5 Quinidina (16%) , 9 Disopiramida (29%) , 4 Procainamida (13%) y 4 Digoxina (13%) Acorde con lo reportado, El Amiodarone ha sido exitoso en el control de arritmias previamente refractarias al tratamiento con antiarrítmicos clase I y II^{8,10}.

Su acción prolongada, su amplio margen de seguridad y la falta de efectos sobre la función ventricular, aún en presencia de insuficiencia cardíaca e hipotensión, lo acercan al antiarrítmico ideal y como tal ha sido propuesto por Dreifus y Ogawa⁴; De nuestros enfermos cuatro cursaban con daño miocárdico severo (tabla 5) tres de ellos con extrasistoles ventriculares de focos múltiples relacionadas con cardiopatía isquémica e infarto antiguo del miocardio y un caso con fibrilación auricular rápida de difícil control relacionada con C.R.I. y remplazo protésico valvular mitroaortico, en los cuatro enfermos se

observaron Excelentes resultados, en ninguno de ellos la función ventricular fué mayormente deprimida a consecuencia del medicamento.

Se encuentra documentado ampliamente los efectos sobre la conducción y el automatismo; Reduciendo la frecuencia cardíaca en un 18% aprox. alargando el intervalo P-R un 15% aprox. , el intervalo A-H en 20% y el QTc 13% sin efecto significativo sobre la duración del QRS o el intervalo H-V , A ninguno de nuestros casos se les practicó registros intracavitarios y en promedio el alargamiento del P-R obtenido fué del 10% aprox., el QTc de un 8% y la frecuencia cardíaca disminuyó un 6% , lo que se apegó a lo obtenido por otros autores.

Los efectos colaterales se encuentran en orden de frecuencia en la tabla No. 7 , aunque estos se encuentran presentes en porcentajes elevados, la verdad es que la mayoría de ellos son irrelevantes y la característica es que son transitorios; Por ejemplo los depósitos corneales se presentaron en un 52% pero estos en ningún caso ocasionó trastornos visuales, pueden ser eliminados e incluso prevenidos con la aplicación de gotas oftálmicas de metilcelulosa Las manchas en la piel negro violáceas o gris prizarrosa no ocasionan sintomatología y son transitorias desapareciendo en el curso de 3-15 días, en cuanto a la fotosensibilidad que se encontró presente en el 29% de los casos basta con evitar exponerse a los rayos solares, el resto de los efectos colaterales fueron de mucho menor importancia y fácilmente controlables.

Respecto a los datos de laboratorio comparados antes y durante el tratamiento que incluyó: Biometria Hemática completa, Reticulocitos, Plaquetas, Sedimentación globular, Tiem-

pos parciales de coagulación, Glucosa, Urea y Creatinina pruebas de función hepática: Bilirrubinas, Colesterol, Proteínas totales, Albumina, Globulinas, Transaminasa Glutámica Oxalacética, Transaminasa Glutámico Piruvica, Fosfatasa Alcalina y Deshidrogenasa Láctica; Examen Gral de orina y Electrolitos séricos; En ninguno de estos parametros se obtuvieron resultados estadísticamente significativos con excepción del sodio sérico, el cual se elevó un promedio de 3.35 meq respecto a la basal aunque sin alcanzar niveles por arriba de nuestros valores normales ($p < 0.02$) no tenemos explicación para éste hallazgo. Respecto a la función tiroidea la Tetrayodotironina (T4) se elevó significativamente con una $p < 0.01 > .001$ sin embargo la media permaneció en límites normales, aquellos pacientes que tuvieron elevación por encima del límite superior normal, la media correspondió al 16% similar a lo reportado por otros autores,³³ La Triyodotironina (T3) no se modificó significativamente; La elevación en la T4 no presentó traducción clínica.

Vale la pena mencionar tres pacientes que referían dolor precordial atípico y se les practicó prueba de esfuerzo con thalio 201, mostrando esta defectos difusos de perfusión; La coronariografía y la función ventricular resultó normal; Este hecho nos parece importante pues puede ser fuente de resultados falsos positivos, aunque reconocemos que el número de casos es demasiado pequeño para emitir un juicio. No tenemos explicación para ésta alteración que motivaría investigación especial.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES.

El Hidrocloruro de Amiodarone es un medicamento altamente eficaz en el control de trastornos del ritmo cardíaco de origen ventricular y supraventricular, irrespectivamente de la patología de fondo; No deprime la función miocárdica y los efectos colaterales aunque en porcentajes elevados son irrelevantes desde el punto de vista clínico y además transitorios ó de fácil control.

DR. JESUS WONG RUIZ.

DR. ARTURO ALMAZAN SOO.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Vastesaegeer M, Gillot P, Rassin G.
Etude clinique d, une nouvelle Medication antiangoreuse
Acta Cardiol (Brux) 1977; 22: 483-500.
- 2.- Charlier R. Deltour G, Baudine A. Chaillet F.
Pharmacology of amiodarone, an anti-anginal drug whit a
new biological profile.
ARZNIEMITTELFORSCH 1968; 18:1408-17
- 3.- Singh MB, Vaughan-Williams EM
The effect of amiodarone a new anti-anginal drug on cardiac
muscle.
Br. J Pharmacol. 1970; 39:657-67
- 4.- LEONARD S. DREIFUS, MD, FACC
SANTOSHI OGAWA, MD
Quality of the ideal antiarrhythmic drug.
The Am. J. Cardiol 39; 466-68 March 1967
- 5.- EDWARD ROWLAND , DENNIS M KRIKLER. Electrophysiological
assessment of amiodarone in treatment of resistant supra-
ventricular arrhythmias.
Br Heart J 1980; 44:82-90
- 6.- Wellens HJ, Lie KI, Bhr FW, et al: Control of tachyarrhyth-
mias associated with Wolff-Parkinson-White syndrome by
amiodarone hydrochloride.
Am J Cardiol 34:215-223, 1974

- 7.- Rosenbaum MB, Chaile PA, Ryba D, et al.
Control of tachyarrhythmias associated with WPW Syndrome
by amiodarone hydrochloride.
Am J Cardiol 34:215, 1974
- 8.- Rosenbaum MD, Chaile PA, Halpern MS, et al.
Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic
agent.
Am J Cardiol 38: 934-944 1976
- 9.- David Leak MD, John N Eydt, MD
Control of refractory cardiac arrhythmias with amiodarone
Arch Intern Med 139: 425-28 April 1979.
- 10.- Vaughan Williams. E. M. : The development of a new
antidysrhythmic drugs. Schweiz Med Wochnschr 103:262.1963
- 11.- Verner Rasmussen and Jens Berning.
Effect of amiodarone in the Wolff-Parkinson-White Syndrome
Acta Med Scand 205: 31-37, 1979
- 12.- Vaughan Williams EM: Clasification of anti-arrhythmic drugs
In, Symposium on Cardiac Arrhythmias (Sandoe E, Flensted-
Jensen E, Olesen KH. ed) Sodertalje, Seden, AB Astra 1970
pag. 449
- 13.- Polster P, Broekhuysen J: The adrenergic antagonism of
amiodarone . Biochem Pharmacol 25: 131 -134, 1976
- 14.- W.F. Lubbe, MD, M.L. McFadyen, BSc et al: Protective action
of amiodarone against ventricular fibrillation in the
Isolated perfused rat heart. The Am J Cardiol 43:533-40
March 1979

- 15.- Frank I. Marcus, M.D., Guy H. Fontaine, M.D., Robert Frank, M.D. , Yves Grosogeat, M.D. : Clinical pharmacology and therapeutic applications of the antiarrhythmic agent amiodarone: Am. Heart J. April 1981 480-493
- 16.- Koonlawee Nademanee, M.D. Bramah N. Singh, M.D.
Advances in Antiarrhythmic Therapy; JAMA Jan 8 1982-Vol 247, No. 2 , 217-22.
- 17.- Perre Coté , M.D., Martial G. Bourassa, M.D. y cols.
Effects of amiodarone on cardiac and coronary hemodynamics and on myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. Circulation 59 No. 6; 1165-1172 June 1979
- 18.- Philippe Coumell, M.D., Jean Fidelle, M.D.: Amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias in children: One hundred thirty-five cases;
- 19.- Allen K. Brown, Robert A. Primahak, and Paul Newton
Use of amiodarone in bradycardia-Tachycardia syndrome
British Heart Journal, 1978, 40, 1149-1152
- 20.- Nademanee K, Hendrickson JA, Cannon DS, Coldreyer BS, Singh MN.
Control of refractory life-threatening ventricular arrhythmias by amiodarone.
Am Heart J 101: 579, 1981
- 21.- Nademanee K, M.D., Hendrickson JA, Kannan, M.S. Singh M.D. Antiarrhythmic efficacy and electrophysiologic actions of amiodarone in patients with life-threatening ventricular arrhythmias: Potent suppression of spontaneously occurring tachyarrhythmias versus inconsistent abolition of induced ventricular tachycardia Am Heart J 103-6; 950-959, Jun 1982

- 22.- Heger JJ, Prystowsky EN, Jackman WM, Naccarelli GV, Warfel KA Rinkenberger RL, Zipes DP.: Amiodarone. Clinical efficacy and electrophysiology during long-term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation.
N Engl J Med 1981; 305:539-545
- 23.- Wheeler PJ, Puritz R, Ingram DV, Chamberlain DA. Amiodarone in the treatment of refractory supraventricular and ventricular arrhythmias. Postgrad Med J 1979; 55: 1-9
- 24.- Ward DE, Camm AJ, Sprurrell RAJ, Clinical antiarrhythmic effects of amiodarone in patients with resistant paroxysmal tachycardias.
Br. Heart J. 1980; 44:91-5
- 25.- Morady F, MD, Scheinman, MD, Shen E, MD, Shapiro W. MD. Sung R.J., MD, Dicarlo L, MD.
Intravenous Amiodarone in the acute treatment of Recurrent symptomatic Ventricular Tachycardia. Am J Cardiol 1983; 51: 156-159
- 26.- Kaski JC, MD., Girotti LA, MD., Messuti H, MD., Rutitzky M.D. Rosenbaum M.D., Long-term Management of Sustained Recurrent, Symptomatic Ventricular Tachycardia with amiodarone. Circulation 1981; 64 No.2 : 273-279
- 27.- J.A. Casillas Ruiz, D Fernandez Berridi, F. Malpartida de Torres y E. Quintanilla Gutierrez.
Pigmentación cutánea producida por amiodarone, Revista Española de Cardiología 31 No. 6: 617-23 1978.

- 28.- Morand, M, Benatre, J., Vian. G y cols. Etude clinique et Histologique (ultrastructure) de la pigmentation par le clorhidrate d' amiodarone. Sem Hop Paris, 48, 553, 1972.
- 29.- TEXIER, L., y MENNIR, J y cols Pigmentations cutanees accidentelles au cours de traitements par amiodarone Le Concours Medical, 93, 4854, 1971
- 30.- LAMBERT , J. : NOBLE , P.: JUSTRABO, E., y HEWIT, J.: Pigmentación cutánea secundaria a L' Amiodarone. Problemes histogenetiques. Ann Dermatol Syphiligr., 102, 277, 1975.
- 31.- VERIN, PH.: GENDRE, PH., y BARCHEWITZ.G., y cols.: Thésaurismose cornéenne par amiodarone Données recents . Arch. Ophthalmol., 31, 581-96 , 1971.
- 32.- Rowland E, Kridler D.M. Electrophysiological assesment of amiodarone in treatment of resistant supraventricular arrhythmias. Br. Heart J 1980; 44:82-90
- 33.- Harris L.M.B., McKenna W.J., M.D., y cols. Side effects of long-term amiodarone therapy Circulation 67, No. 1: 45-51 , Jan 1983
- 34.- Jonckheer MH, Blockx P, Broeckaert I, Cornette C, Beckers C: Low T3 Syndrome in patients chronically treated with amiodarone. Clin Endocrinol 9:27, 1978.
- 35.- M J Serlin, RG Sibeon, G J Green: Dangers of amiodarone and anticoagulant treatment; British Medical Journal July 1981, 238:258

- 36.- AUGUSTO ACHILLI, NICOLA SERRA; Amiodarone increases plasma digoxin concentrations. British Medical Journal may 1981 282:630
- 37.- Rotmensch III, Liron M, Tupilski M, LaniadoS, Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy. Am Heart J 1980; 100: 412-13
- 38.- S A RILEY, MB, SE WILLIAMS, MD NJ COOKE, BSC: Alveolitis after treatment with amiodarone. British Medical Journal Jan 1983; 284: 161-162
- 39.- DOUGLAS C. WESTVEER, M.D.; GERALD A. GADOWSKI, D.O.; SEYMOUR GORDON, M.D.; and GERALD C. TIMMIS, M.D. Amiodarone- Induced Ventricular Tachycardia. OCT 1982, 97 No. 4 561-2
- 40.- Sahn D.J. y Cols., Recomendations regardin quantitation in M-Mode Echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurement. Circulation, 58: 6, 1072 1978.
- 41.- BRUCE, R.A., GEY, G.O., COOPER, M.N., FISHER, L.D., and PETERSON, D.R.: Seattle heart watch. Initial clinical, circulatory and electrocardiographic responses to maximal exercise. Am. J. Cardiol. 33:459 1974.
- 42.- BAILEY, I.K., GRIFFITH, L.S.C. y Cols Thallion-201 Myocardial perfusion Imaging al rest and during exercise: Comparative sensitivity to electrocardiographic in coronay artery disease. Circulation, 55:79, 1977.

43.- SONES, F.M., Jr., and SHIREY, E.K.:

Cine coronary arteriography. Mod. Concepts Cardiovasc. Dis.

31:735, 1962.