

Medellín, 20 de Marzo de 2016

PROBLEMA RELACIONADO CON MEDICAMENTO

CASO: Reacciones adversas a amiodarona

DESCRIPCIÓN DEL CASO: En el mes de Marzo de 2016 se recibe la siguiente solicitud asincrónica de asesoría vía correo electrónico, enviada por un profesional en Química Farmacéutica:

“Usuario consulta por que actualmente está tomando un medicamento llamado amiodarona, requiere conocer los efectos adversos del medicamento. Adicionalmente al realizarse una TAC de tórax, refiere que al resultado de la misma aparecen unas manchas negras, necesita saber a qué se debe eso por el consumo del medicamento. El TAC se lo realizaron el 23 de febrero 2016. Inicio de tratamiento: 18 de febrero del 2016. Dosis inicial: 300/9ml Para 24 horas. Dosis de sostenimiento: 100 mg cada 12 horas” [sic].

BIBLIOGRAFÍA RELACIONADA:

1. http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
2. http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/991E49/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/696257/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=0371&contentSetId=31&title=AMIODARONE&servicesTitle=AMIODARONE#
3. Abuzaid A, Saad M, Ayan M, Kabach A, Mahfood Haddad T, Smer A, Arouni A. Corrigendum to "Acute Amiodarone Pulmonary Toxicity after Drug Holiday: A Case Report and Review of the Literature". *Case Rep Cardiol.* 2015;2015:182154. doi: 10.1155/2015/182154. Epub 2015 Oct 19
4. Lee, W., Ryu, D. R., Han, S. S., Ryu, S. W., Cho, B. R., Kwon, H., & Kim, B. R. (2013). Very early onset of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Korean circulation journal*, 43(10), 699-701
5. Al-Shammari B, Khalifa M, Bakheet SA, Yasser M. A Mechanistic Study on the Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:6265853. doi: 10.1155/2016/6265853. Epub 2016 Jan 10
6. Nacca, N., Bhamidipati, C. M., Yuhico, L. S., Pinnamaneni, S., & Szombathy, T. (2012). Severe amiodarone induced pulmonary toxicity. *Journal of thoracic disease*, 4(6), 667-670
7. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/018972s047lbl.pdf

8. Turk U, Turk BG, Yilmaz SG, Tuncer E, Alioğlu E, Dereli T. Amiodarone-induced multiorgan toxicity with ocular findings on confocal microscopy. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015 Apr-Jun;22(2):258-60.
9. Ernawati DK, Stafford L, Hughes JD. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Jul;66(1):82-7. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03177.x. Epub 2008 May 6
10. Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J*. 2009 Mar-Apr;16(2):43-8. Review
11. Sandrino Sánchez, M., Mitjans Fernández, L., Azcuy Ruiz, M., & Trujillo Miló, I. (2012). Enfermedad pulmonar intersticial por amiodarona: a propósito de un caso. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 16(4), 148-157
12. Hudzik B, Polonski L. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *CMAJ*. 2012 Oct 16;184(15):E819. doi: 10.1503/cmaj.111763. Epub 2012 Apr 23
13. Garg J, Agrawal N, Marballi A, Agrawal S, Rawat N, Sule S, Lehrman SG. Amiodarone induced pulmonary toxicity: An unusual response to steroids. *Am J Case Rep*. 2012;13:62-5. doi: 10.12659/AJCR.882757. Epub 2012 May 14.

ANÁLISIS DEL CASO

El medicamento Amiodarona (código ATC C01BD01), pertenece al grupo farmacológico de los antiarrítmico y se encuentra aprobado por INVIMA y FDA para el tratamiento de arritmia ventricular en adultos (**Referencia 1**). Los principales efectos adversos reportados del medicamento son: (**Referencia 2**)

Cardiovasculares

- Bradiarritmia. Frecuencia de 1-10%. Asociado generalmente a administración por más de 1 año
- Falla cardíaca congestiva. Frecuencia de 1-3%.
- Hipotensión. Frecuencia <1% en administración oral
- Aumento del intervalo QT. Frecuencia 2-5%

Dermatológicos

- Alopecia. Frecuencia >4%
- Fotodermatitis. Frecuencia 2-24%. Incrementa el riesgo con dosis día de 200mg o superior
- Fotosensibilidad. Frecuencia 3-10%

Endocrinológicos

- Hipertiroidismo. Frecuencia 1-3%. Incrementa el riesgo en tratamientos crónicos
- Hipotiroidismo. Frecuencia 2-10%

Gastrointestinales

- Constipación. Frecuencia 4-9%
- Pérdida del apetito. Frecuencia 4-9%
- Náuseas. Frecuencia 10-33%
- Pancreatitis. Frecuencia 14.5%

Hematológicos

- Desórdenes de la coagulación. Frecuencia 1-3%

Hepáticos

- Incremento de las enzimas hepáticas. Frecuencia 4.9%

Neurológicos

- Trastorno de la marcha y la coordinación. Frecuencia 4-9%
- Alteración del sueño. Frecuencia 1-3%
- Mareo. Frecuencia 4-9%
- Dolor de cabeza. Frecuencia 1-3%

Reproductivos

- Reducción del libido. Frecuencia 1-3%

Uno de los efectos secundarios más graves del medicamento y que limita su uso, es la toxicidad pulmonar por amiodarona, ampliamente reportada en la literatura, con al menos 182 artículos indexados en medline. Su Frecuencia es de 5 a 10% de los pacientes tratados (**Referencia 3**). Se caracteriza por edema, fosfolipidosis, inflamación y engrosamiento de los septos alveolares (**Referencia 4**).

La amiodarona puede causar daño pulmonar por tres mecanismos: a) reacción inmunológica (asociado preferentemente con la toxicidad aguda), b) por un efecto citotóxico directo (acumulación de radicales libres) (**Referencia 5**) o c) por la potente inhibición de la fosfolipasa lisosomal, que conduce a acumulación de fosfolípidos en los lisosomas de las células pulmonares, promoviendo que los bronquiolos y los conductos alveolares sean obstruidos por tejidos de granulación (**Referencia 6 y 7**).

Dentro de los factores de riesgo que llevan a toxicidad pulmonar por amiodarona se encuentran: a) Dosis superior a 400mg/día, b) Duración de tratamiento superior a dos meses, c) enfermedad pulmonar preexistente y d) edad avanzada (**Referencia 8 y 9**). Aunque más escasa, también ha sido reportada con dosis bajas del medicamento, $\leq 200\text{mg/día}$ (**Referencia 10**).

Los síntomas son muy variables, pueden incluir disnea progresiva, tos seca, malestar, dolor torácico y sonidos crepitantes. También puede presentarse pérdida de peso de forma menos frecuente (**Referencia 11**). La tomografía de tórax, es un examen radiológico útil en el diagnóstico de infiltrados localizados o difusos en el pulmón (Figura 1)

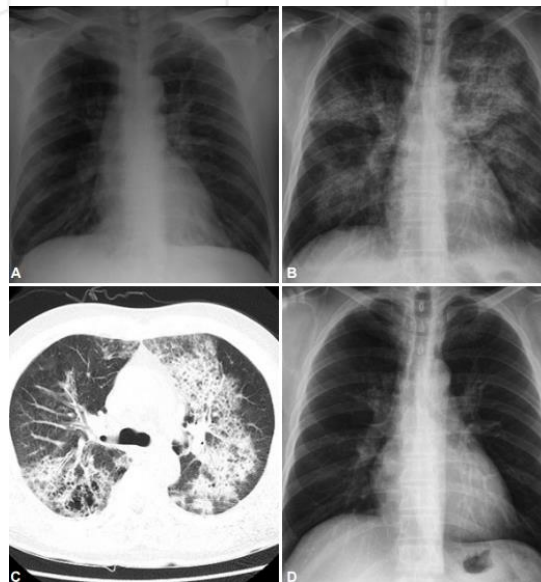


Figura 1. Imagen tomada de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3831017/pdf/kcj-43-699.pdf>

Interrumpir el medicamento es la terapia de elección cuando se presenta la toxicidad por amiodarona. A pesar de la falta de estudios controlados, los expertos sugieren que los corticosteroides pueden contribuir a la recuperación (**Referencia 12 y 13**).

CONCLUSIÓN

Con la información disponible para la evaluación del caso, no es posible dar una conclusión precisa sobre la razón por la cual se presentan dichas “manchas” en el TAC. Sin embargo, existe una gran probabilidad de que dichas “manchas” sean causadas por infiltrados pulmonares producto de la toxicidad por amiodarona. Por esta razón, sugerimos suspender el tratamiento con el medicamento y realizar estudios adicionales que permitan dar un diagnóstico diferencial. Tener presente que en al menos la mitad de los pacientes tratados con Amiodarona hay presencia de macrófagos espumosos aun cuando no presenten toxicidad, razón por la cual no es útil para el diagnóstico. (**Referencia 10**)