

Amiodarona: fortalezas y debilidades

Amiodarone strengths and weaknesses

Maidelis Prieto Guerra^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-5447-9454>

Mario Jesús Gómez Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-6545-3145>

Elena Esther Vila García¹ <https://orcid.org/0000-0002-2957-9795>

¹Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Salvador Allende”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: xianpg@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La amiodarona es uno de los fármacos antiarrítmicos más prescritos en la práctica clínica por su eficacia. En su inicio se utilizó para tratar la angina de pecho. hoy día es usado para el tratamiento de cualquier forma de taquicardia.

Objetivo: Reconocer la prescripción de la Amiodarona y sus efectos adversos.

Métodos: Se realizó una revisión descriptiva en las bases de datos de Lilacs donde se encontraron 18 artículos y en PubMed/Medline (Mesh) 206 artículos, de los cuales se le aplicaron los criterios de inclusión a 51 artículos.

Conclusiones: La amiodarona es uno de los antiarrítmicos más utilizados para el tratamiento de las arritmias, su variedad de efectos adversos y toxicidad es conocida, por tanto, los pacientes en tratamiento ameritan un minucioso monitoreo.

Palabras clave: amiodarona; toxicidad; uso terapéutico.

ABSTRACT

Introduction: Amiodarone is one of the most prescribed antiarrhythmic drugs in clinical practice due to its efficacy. Initially it was used to treat angina pectoris, however, today it is used to treat any form of tachycardia.

Objective: To identify the prescription of amiodarone and its adverse effects.

Methods: A descriptive review was carried out in Lilacs databases where 18 articles were found and in PubMed/Medline (Mesh) 206 articles were retrieved. The inclusion criteria were applied to 51 articles.

Conclusions: Amiodarone is one of the most widely used antiarrhythmic drugs for the treatment of arrhythmias, its variety of adverse effects and toxicity is known, therefore, patients undergoing treatment justify careful monitoring.

Keywords: amiodarone; toxicity; therapeutic use.

Recibido: 29/03/2021

Aceptado: 29/04/2021

Introducción

La Amiodarona es uno de los antiarrítmicos más prescritos en la práctica clínica por su eficacia incluso con un perfil de toxicidad elevado.⁽¹⁾ Además es de los más utilizados para tratar y prevenir las arritmias.⁽²⁾ Tuvo su primera aparición en 1962 en Bélgica donde se desarrolló con el objetivo de tratar la angina de pecho. Tiempo después se descubrieron sus propiedades antiarrítmicas y se realizaron investigaciones exhaustivas en Sudamérica y Europa, donde fue aceptada ampliamente. *The Food and Drug Administration* (FDA) en los Estados Unidos se aprobó la formulación oral de 200 mg en 1985, para el tratamiento de los adultos con arritmias ventriculares potencialmente mortales y en 1995 su formulación intravenosa. La amiodarona se utiliza para el tratamiento de cualquier forma de taquicardia por lo que su uso está muy difundido.⁽³⁾

Esta investigación tuvo el objetivo de reconocer la prescripción de la amiodarona y sus efectos adversos.

Métodos

Se realizó una revisión descriptiva en las bases de datos: Lilacs, y PubMed/Medline (*Mesh*) con la estrategia de búsqueda: “AMIODARONA” or “AMIODARONA/AD” or “AMIODARONA/AE” or “AMIODARONA/CL” or “AMIODARONA/ME” or “AMIODARONA/PD” or “2017” AMIODARONA/PK” or “AMIODARONA/TO” or “AMIODARONA/TU” [descriptor de asunto] “2016” or “2017” or “2018” or “2019” or “2020” [País, año de publicación] y mes: (“*Amiodarone/administration and dosage*” [Majr] OR “*Amiodarone/adverse effects*” [Majr] OR “*Amiodarone/classification*” [Majr] OR “*Amiodarone/history*” [Majr] OR “*Amiodarone/metabolism*” [Majr] OR “*Amiodarone/pharmacokinetics*” [Majr] OR “*Amiodarone/pharmacology*” [Majr] OR “*Amiodarone/therapeutic use*” [Majr] OR “*Amiodarone/toxicity*” [Majr]) respectivamente. Se encontró un total de 18 artículos en Lilacs y 206 en PubMed, de los cuales se le aplicaron los criterios de inclusión a 51 artículos para el estudio.

Farmacocinética y farmacodinámica

La amiodarona es un derivado de benzofurano que contiene un 37 % de yodo en peso y es estructuralmente similar a las hormonas tiroideas.⁽⁴⁾

La farmacocinética de la misma y sus metabolitos es muy compleja. En primer lugar, su biodisponibilidad por vía oral es muy variable y oscila entre 20 % y 80 %. Luego de absorberse, se produce una importante recirculación entero hepática y un gran efecto metabólico de primer paso hepático. Las reacciones enzimáticas del sistema citocromo P450 producen un metabolito activo, la desetilamiodarona, que tiene efectos electrofisiológicos similares al compuesto original. La concentración máxima de la amiodarona se alcanza 3 a 7 h después de ingerida. Finalmente, se produce la glucuronidación del fármaco y se excreta por vía biliar. La depuración renal es mínima, por lo que no se debe corregir la dosis en los pacientes con insuficiencia renal, incluso si se encuentran en diálisis. La vida media de

eliminación es larga y puede ser más 100 días después de un tratamiento crónico. No existe un criterio unificado acerca de la relación entre la concentración plasmática y el efecto terapéutico, pero se sugiere no superar los 2,5 mg/L.⁽⁴⁾

Algunos estudios sugieren que los niveles en plasma $> 2,5\text{mg/L}$ están asociados con un incremento en las reacciones neurológicas adversas. Con respecto a la farmacodinámica, los efectos electrofisiológicos son muy complejos. El tratamiento agudo produce una inhibición de la corriente entrante de sodio (efecto de clase I según la clasificación de *Vaughan Williams* y de la corriente entrante de calcio (efecto de clase IV). A su vez, se produce un bloqueo adrenérgico *alfa* y *beta* no competitivo (efecto de clase II). La administración de forma aguda no afecta de manera predecible la fase de repolarización del potencial de acción.⁽⁵⁾ Además, provoca una disminución de la automaticidad del nódulo sinusal, lo que disminuye la frecuencia y la velocidad de conducción, y aumenta la refractariedad del nódulo auriculoventricular. Tiene en su mecanismo el inconveniente intrínseco de los agentes clase III, que alargan la duración del potencial de acción y por tanto el período refractario efectivo, razón por la cual prolongan el intervalo QT cuando cumplen su efecto. Este medicamento hace más uniforme el patrón de potencial de acción en el miocardio y por tal motivo posee un efecto opuesto a la heterogeneidad electrofisiológica subyacente a las arritmias ventriculares de mayor gravedad.⁽⁶⁾

Eficacia

La amiodarona ha demostrado ser eficaz tanto en la terminación de las arritmias como en la prevención de la recurrencia y durante las tormentas eléctricas.⁽⁷⁾

Resultó ser más eficaz que la lidocaína en la terminación de la taquicardia ventricular y fibrilación ventricular con inestabilidad hemodinámica. Algunos autores comprobaron que el intervalo entre el primer shock eléctrico y la administración del fármaco es un predictor importante de supervivencia, ya que el riesgo de mortalidad aumenta significativamente con cada min de demora.⁽⁸⁾

Se requieren de 12 a 24 h para que la amiodarona intravenosa alcance su eficacia máxima. Por este motivo, es esperable encontrar recurrencias ocasionales durante las primeras horas del tratamiento, las cuales no implican de ninguna manera refractariedad al fármaco. Además, si aparece alguna recurrencia, la inhibición de los canales del sodio produce una taquicardia ventricular de menor frecuencia que la original.⁽⁹⁾

Para la prevención de la fibrilación ventricular/taquicardia ventricular (TV/FV), el tratamiento de elección es el cardiodesfibrilador implantable. Su superioridad sobre los antiarrítmicos se demostró en múltiples estudios clínicos aleatorizados, tanto en la prevención primaria como en la secundaria. A pesar de ello, la eficacia de la amiodarona ya había sido comprobada en la era previa al desfibrilador automático implantable (CDI) y se sabe que reduce un 10 % a un 19 % la mortalidad global en los pacientes con alto riesgo de muerte súbita. En la prevención primaria y secundaria de TV/FV en personas con baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la amiodarona sin CDI no parece desempeñar un papel importante. Por el contrario, en la prevención secundaria en individuos con FEVI $> 35\%$, la amiodarona administrada con un betabloqueante puede ser una alternativa razonable al CDI, al menos a corto plazo. En pacientes con un CDI, la

amiodarona o la terapia de ablación pueden utilizarse para disminuir la tasa de disparo del dispositivo. Basados en los datos actuales, los autores recomiendan el tratamiento con bloqueadores *beta* BB en todos los pacientes con un CDI y enfermedad cardíaca estructural en el momento de la implantación. Si el paciente presenta recurrencias de TV/FV con síntomas o shocks eléctricos, se puede agregar amiodarona en dosis de 200 mg/día. En el caso de las tormentas eléctricas, las cuales constituye un peligro para la vida, el uso de amiodarona juega un papel fundamental.^(7,10,11)

La amiodarona se ha utilizado con periodicidad y buenos resultados, en pacientes con CDI que tienen episodios fibrilación auricular.⁽¹²⁾ También tiene un uso frecuente en las prácticas pediátricas, principalmente en los niños con enfermedades congénitas complejas y en arritmias severas.⁽¹³⁾

Las arritmias ventriculares son frecuentes en pacientes con miocardiopatía por chagas, la amiodarona se ha utilizado ampliamente para este propósito resultando ser eficaz para reducir las mismas.⁽¹⁴⁾

La amiodarona mostro ser relativamente segura y moderadamente eficaz para el tratamiento de las TV estables sostenidas.⁽¹⁵⁾

Un grupo de autores se han dedicado a estudiar la combinación de ranolazina con amiodarona desde diferentes puntos de vista. La amiodarona más ranolazina mostró ser un tratamiento alternativo valioso para finalizar la fibrilación auricular posoperatoria en pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI reducida.⁽¹⁶⁾ La ranolazina administrada por vía oral en dosis apropiada mostró la propiedad de acelerar significativamente la conversión de la fibrilación auricular a ritmo sinusal cuando se combina con la amiodarona intravenosa, no así cuando se usa sola. Además, en pacientes en ritmo sinusal la ranolazina demostró reducir la frecuencia de FA de nueva aparición, así como sus recurrencias, especialmente en pacientes sometidos a cirugía CABG que se sabe que tienen un alto riesgo de desarrollar la FA posoperatoria. El uso de la ranolazina parece ser seguro y está asociado relativamente con pocos efectos adversos.⁽¹⁷⁾

La mexiletina tiene una eficacia limitada en el tratamiento de la TV recurrente a pesar del tratamiento con amiodarona en dosis altas, en pacientes con cardiopatía isquémica. La ablación con catéter es una estrategia superior en esta población.^(4,5) Los resultados de esta investigación mostraron que la profilaxis durante la cirugía de revascularización miocárdica la terapia con betabloqueadores y amiodarona fue la más eficaz.⁽¹⁸⁾

La evidencia demostró que el tratamiento amiodarona mejoró la restauración y el mantenimiento del ritmo sinusal después de la cardioversión eléctrica de la FA y fue bien tolerada.⁽¹⁹⁾

La amiodarona previno la FV en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda sometidos a reemplazo de válvula aortica en mayor medida que la lidocaína. Además, inhibió la producción posoperatoria de interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa lo que se expresó mejor evolución y menos complicaciones en el postoperatorio.⁽²⁰⁾

La amiodarona y la dronedarona tienen efectos beneficiosos en el tratamiento de las arritmias que se presentan en la leishmaniasis, el uso de estos fármacos se recomienda por su relativo bajo costo, por sus excelentes propiedades farmacocinéticas y su fácil accesibilidad con buenos resultados.⁽²¹⁾

En pacientes con FA, que tienen tratamiento con amiodarona y antagonistas de la vitamina K, como la warfarina, se ha observado que la amiodarona alarga el tiempo de protrombina, pudiendo provocar sangrado (por la interacción a nivel hepático) se debe ajustar la dosis de warfarina en estos casos.^(5,22)

La elevada tasa de recurrencia de fibrilación auricular después de recobrar el ritmo sinusal siempre ha sido un dificultad desde punto de vista clínico, a pesar del establecido y extendido uso de las drogas antiarrítmicas, el deseo de mantener el ritmo sinusal es todavía controversial, *Shi S* y otros⁽²³⁾ realizan un estudio randomizado de amiodarona combinada con betabloqueos para mantener ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular, y verificar una segura intervención para la prevención de fibrilación auricular recurrente mediante meta análisis, los resultados no se han publicado pero esto nos demuestra que se tiene en cuenta la amiodarona para posibles futuras combinaciones de tratamientos.

Efectos adversos

Los efectos adversos (EA) de la amiodarona son múltiples y se conocen en profundidad. En su formulación oral, la fibrosis pulmonar es el EA más temido, ya que puede ocasionar la muerte. El riesgo de toxicidad pulmonar, hepática y cutánea aumenta con dosis mayores de 500 mg/d por períodos prolongados. En más de un 76 % de los pacientes en terapia crónica se pueden encontrar depósitos microscópicos en la córnea, pero que no ocasionan daños permanentes. Solo un 10 % experimentan alteraciones de la visión, principalmente la aparición de halos al mirar luces intensas durante la noche. Otros efectos adversos no cardíacos son las alteraciones tiroideas, la sensibilidad al sol y la decoloración cutánea, y las alteraciones neurológicas. La mayoría de los efectos adversos son reversibles con la disminución de la dosis o la discontinuación del fármaco. Los eventos adversos cardíacos incluyen la bradicardia sinusal y el bloqueo auriculoventricular. Alguna vez, este fármaco puede provocar torsades de pointes (TdP), una arritmia potencialmente mortal. Los pacientes en tratamiento crónico con amiodarona están expuestos a ese riesgo por la prolongación de la repolarización y, en consecuencia, del intervalo QT. Entre los fármacos de clase III, la amiodarona y la azimilida se asocian con un riesgo menor de TdP (< 1 %) que la dofetilida y el sotalol (3 % y 2,5 % respectivamente). Algunos factores de riesgo para la aparición de TdP son el sexo femenino, un intervalo QT prolongado de base, la administración simultánea de otros fármacos que provocan la prolongación de este intervalo, la hipopotasemia, la hipomagnesemia, la bradicardia y la enfermedad cardíaca estructural.⁽⁵⁾

La amiodarona es uno de los fármacos que son ampliamente usados en el tratamiento de la fibrilación auricular a pesar de la considerable prolongación del intervalo QTc y el sustancial grado de bradicardia exhibe una baja frecuencia de eventos pro arrítmicos y un 1 % de incidencia de TdP.⁽²⁴⁾

Como es metabolizada por el sistema enzimático citocromo P450, la amiodarona interfiere con el metabolismo de otros fármacos. Por ejemplo, incrementa los niveles plasmáticos de warfarina, digoxina, simvastatina, metoprolol, diltiazem, flecainida y procainamida.⁽²⁵⁾ El EA más importante observado con la administración intravenosa de amiodarona es la hipotensión, provocada por una disminución del inotropismo y la resistencia vascular periférica. Este efecto es causado principalmente por los disolventes polisorbato-80 y bencil-

alcohol que se utilizan en la formulación actual de la amiodarona intravenosa. Para disminuir tal efecto, se la debe diluir en una solución de dextrosa al 5 % y realizar una infusión lenta. Otros EA relacionados con la formulación intravenosa son tromboflebitis en el sitio de infusión y hepatitis aguda, si bien este último es infrecuente.⁽⁵⁾

Alteraciones tiroideas

La amiodarona inhibe la captación de hormonas tiroideas tanto en el tejido periférico como en el hígado; disminuye la actividad de la 5^α-monodesyodasa la cual es responsable de la conversión de T4 a T3 en los tejidos, resultando en las concentraciones elevadas de t4 y caída de t3⁽²⁶⁾ lo cual produce una disfunción de la glándula.⁽²⁷⁾

La incidencia de hipotiroidismo en pacientes que llevan tratamiento con amiodarona es de 5 a 10 %, y el hipertiroidismo se presenta con una incidencia de 9 a 10 %. Además, puede aparecer tiroiditis y tirotoxicosis inducida por amiodarona, aunque esta última menos frecuente. No existe relación entre el uso de amiodarona y la inducción de autoinmunidad. La incidencia global de la disfunción tiroidea asociada al uso de amiodarona oscila entre 14 y 18 %. El hipotiroidismo inducido por amiodarona es más frecuente en mujeres y personas con anticuerpos antiperoxidasa tiroidea positivo. El bocio es raro y el coma mixedematoso es infrecuente.⁽²⁸⁾ Este medicamento puede inducir tirotoxicosis de cuatro meses a tres años de iniciado el tratamiento, incluso después de suspender el fármaco sin relación a dosis acumulada.⁽²²⁾ *Bohórquez Rivero* y otros⁽²⁹⁾ en su trabajo mencionan que los efectos adversos de la amiodarona sobre la función tiroidea son complejos y pueden ser el resultado de su parecido estructural a las hormonas tiroideas y de su alto contenido de yodo. Además que el hipotiroidismo inducido por amiodarona ocurre de seis a doce meses posteriores al inicio del tratamiento como consecuencia de la inhibición persistente de la función de la glándula o por una tiroiditis crónica autoinmune. *Jiménez Yanza KL* y otros⁽³⁰⁾ describen la disfunción tiroidea inducida por amiodarona. En un estudio de 24 pacientes con arritmias ventriculares y supraventriculares y tratamiento con amiodarona, obtuvieron que el hipotiroidismo inducido por amiodarona se presentó en el 20,83 % de los casos y la tirotoxicosis en el 8,33 %.⁽³¹⁾

Alteraciones hepáticas

El estudio de la biología del hígado humano, sus enfermedades, y el impacto de las aplicaciones terapéuticas las cuales tienden en algunos casos tienden a provocar insuficiencia por el metabolismo hepático de los mismos ha sido de gran interés para muchos autores. Se realizó un estudio en hígados bio artificiales para medir los niveles de superóxido mitocondrial después de aplicado un test con amiodarona, donde se demuestra la toxicidad hepática de la misma.⁽³²⁾

Aproximadamente el 25 % de los pacientes con amiodarona desarrollan de forma transitoria aumento de los niveles séricos de aminotransferasa, situación que resuelve espontáneamente o después de la reducción de la dosis.

La amiodarona produce hepatitis sintomática, cirrosis e insuficiencia hepática rara vez, cuando hacemos el diagnóstico de la misma, la mortalidad aumenta considerablemente en cinco meses, es importante saber que la amiodarona y sus metabolitos se acumulan en los lisosomas

de los hepatocitos y producen inhibición de la fosfolipasa A1 y A2, lo cual produce fosfolipidosis, después esteatosis hepática y posteriormente la irreversible cirrosis hepática.⁽³³⁾ *Kanzake T*⁽³⁴⁾ describe en su reporte de caso clínico la evidencia mediante tomografía axial computarizada de aumento de la densidad hepática por efecto de la amiodarona. El hígado es el órgano principal responsable del metabolismo de las drogas, jugando un rol central en el desmonte y toxicidad incidental;⁽³⁵⁾ algunos autores han descrito formas nuevas de Tratamiento para casos con toxicidad hepática por amiodarona como el uso de N acetilcisteína,⁽³⁶⁾ otros presentan casos clínicos con tendencia al reporte de insuficiencia hepática asociado a drogas especialmente al uso de la amiodarona.⁽³⁷⁾

Alteraciones pulmonares

La amiodarona es asociada con frecuencia a la toxicidad pulmonar.⁽³⁸⁾ La toxicidad pulmonar por amiodarona ha sido descrita desde 1980, es el efecto secundario más limitante para su uso clínico descrito como cuadro grave originado por un mecanismo de hipersensibilidad, tóxico directo o ambos, que puede progresar a la fibrosis o a la muerte.⁽³⁹⁾ La misma tiene una incidencia de 5-7 %. Algunos autores plantean que es dosis dependiente debido a que su frecuencia aumenta con dosis más altas. Existen factores de riesgo de padecerlo tales como el tratamiento por más de 2 meses, las edades avanzadas, la enfermedad pulmonar preexistente, procedimientos quirúrgicos y angiografía pulmonar. La afectación pulmonar por la amiodarona se puede manifestar como neumonitis intersticial crónica, neumonía organizada síndrome de dificultad respiratoria aguda o una masa pulmonar solitaria, y la manifestación clínica de la misma se asemeja a la infección pulmonar, insuficiencia cardíaca, trombo embolismo pulmonar y enfermedad pulmonar restrictiva.

El diagnóstico es difícil y se retrasa con frecuencia si no existe una fuerte sospecha clínica, en varias ocasiones la toxicidad pulmonar inducida por amiodarona es un diagnóstico de exclusión.⁽⁴⁰⁾ Este fármaco puede inducir alteraciones pulmonares del 10 - 28 % de los casos. Puede llegar a causar fibrosis pulmonar y muerte del paciente en un porcentaje variable como del 5-10 % en algunas series. Por lo general la neuropatía intersticial se describe con la administración prolongada de al menos 400mg al día, los síntomas propios (disnea de esfuerzo), pueden solaparse con los derivados de la descompensación de la insuficiencia cardíaca.

Monedero Prieto JM y otros⁽⁴¹⁾ presentan dos casos de neumopatía intersticial secundaria a la administración de amiodarona, en uno de ellos, tras dosis bajas y periodos relativamente cortos. En la toxicidad pulmonar por amiodarona se puede observar de forma característica macrófagos alveolares con citoplasma espumosos que reflejan el acumulo de fosfolípidos en su interior, la ausencia de estos podrían excluir la toxicidad por fármacos.⁽⁴²⁾ Muchos de los efectos de la amiodarona se deben a la acumulación tisular que se observa con tratamiento oral a largo plazo y no con tratamiento intra venoso de corta duración. Se estima una prevalencia de efectos secundarios del 15 % en el 1er año y hasta el 50 % con tratamientos largos.

Además, que el 20 % precisaran interrumpir el fármaco por efectos adversos graves. La toxicidad pulmonar es uno de los efectos adversos más graves estimándose su incidencia en el

1-5 % es el efecto tóxico responsable de la mayoría de las muertes asociadas al uso de amiodarona y se manifiesta como neumonitis intersticial, neumonía organizada, síndrome de distress respiratorio del adulto, nódulos pulmonares, masas solitarias entre otros tras meses o años de iniciado el tratamiento.⁽⁴³⁾

Síndrome QTc largo

La amiodarona es el fármaco antiarrítmico más usado y tiene alta incidencia de prolongación del intervalo QTc, pero un reporte de arritmias ventriculares asociadas a su uso muy bajo.⁽⁴⁴⁾

Mourad A y otros,⁽⁴⁵⁾ planteó que la terapia con amiodarona y voriconazole prolongaron el intervalo QTc más que la monoterapia, sin embargo, no se observaron eventos cardiacos significativos.

Fernández FM y otros,⁽⁴⁶⁾ en su investigación mostraron que la prevalencia del síndrome QT largo es de 27,9 % en la unidad de cuidados intensivos, y la amiodarona estuvo asociada al síndrome QTc largo con un OR 2,509.

Wei A y otros,⁽⁴⁷⁾ demostró en la presentación del caso, el potencial de la interacción droga - droga fundamentalmente en sujetos especiales. Ellos reportaron un caso de torsión de puntas después de la coadministración de fluoxetine y amiodarona.

Varias drogas tienen un efecto de prolongar el QT y han sido metabolizadas por CYP3A4. La combinación de fármacos que QTc prolongación aditiva del intervalo QTc. *Buch T* y otros⁽⁴⁸⁾ reportan un caso donde se describe que la incidencia de prolongación del intervalo QTc, puede ser por la interacción de amiodarona, claritromicina y fluconazole.

Cuando detectamos prolongación del intervalo QT, se deben buscar causas adquiridas y las más frecuentes son el uso de fármacos que lo alargan, pero también existen otras causas como isquemia, miocarditis, alteraciones electrolíticas alteraciones neurológicas, infecciones entre otras.

El Arizona CERT, organización que se dedica a mejorar los resultados terapéuticos y reducir los eventos adversos vinculados a interacciones medicamentosas divide los fármacos en 4 grupos de acuerdo al riesgo de alargar el intervalo QTc y producir torsión de puntas. La amiodarona pertenece al grupo 1 que son los fármacos que pueden causar torsión de puntas en el uso clínico normal de acuerdo a la evidencia existente.⁽⁴⁹⁾

Ridruejo S y otros⁽⁵⁰⁾ una investigación de 88 pacientes con QT largo adquirido en una UCI, describieron que de ellos, asociados a fármacos era el 61,4 %, con predominio del sexo femenino y relacionados con antiarrítmicos el 40,7 % amiodarona).

El síndrome QT largo adquirido responde con más frecuencia a causas secundarias al uso de drogas y dentro de los factores que aumentan la posibilidad de prolongar el intervalo QT están edad avanzada, sexo femenino (2/3 partes contra 1/3, esta mayor predisposición en las mujeres es porque poseen una respuesta más intensa a las drogas que bloquean los canales I_{Kr}. los estrógenos facilitan la bradicardia que inducen a la prolongación del intervalo QT, al contrario, los andrógenos acortan el mismo.); interacción fármaco - cinética, fármacos antipsicóticos (clorpromacina), antidrepeivos tricíclicos (imipramina, el de mayor poder tóxico, y la amitriptilina).⁽⁵¹⁾

El tratamiento con amiodarona está contraindicado en la lactancia materna. Pero una simple administración de 150 mg de amiodarona a la madre representa insignificante riesgo para el

niño basado en la baja concentración que alcanza el fármaco en la leche materna. La base de datos nacional de fármaco vigilancia francesa averigua constantemente al respecto, y no relevo ningún caso de efectos adversos durante la lactancia después de una simple dosis de amiodarona.⁽⁵²⁾

Se concluye que la amiodarona es uno de los antiarrítmicos más utilizados para el tratamiento de las arritmias, su variedad de efectos adversos y toxicidad es conocida, por tanto, los pacientes en tratamiento ameritan un minucioso monitoreo.

Referencias bibliográficas

1. Elnaggar MN, Jbeili K, Nik Hussin N, Kozhippally M, Pappachan JM. Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction: A Clinical Update. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018 [acceso: 12/10/2020];126(6):333-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29558786/>
2. Furtak A, Wędrychowicz A, Kalicka Kasperczyk A, Januś D, Wójcik M, Kordon Z, *et al*. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in the developmental period: prenatally, in childhood, and adolescence - case reports and a review of the literature. *Endokrynol Pol*. 2019 [acceso: 12/10/2020];70(5):392-400. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31274186/>.
3. Balik M, Waldauf P, Maly M, Matousek V, Brozek T, Rulisek J, *et al*. Efficacy and safety of 1C class antiarrhythmic agent (propafenone) for supraventricular arrhythmias in septic shock compared to amiodarone: protocol of a prospective randomised double-blind study. *BMJ* 2019;9(9):1-7. <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2019-031678>
4. Hawatmeh A, Thawabi M, Abuarqoub A, Shamooun F. Amiodarone induced myxedema coma: Two case reports and literature review. *Heart Lung*. 2018 [acceso: 12/10/2020];47(4):429-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29793782/>
5. Opie LH, Gersh B. *Fármacos en cardiología*. 5ta ed. Méxic: McGraw-Hill Interamericana; 2002. 304-18.
6. Tamargo J, Valenzuela C. *Fármacos antiarrítmicos*. En: Flores J. *Farmacología Humana*. 3ra ed. Vol.I. Barcelona: MASSON, SA.1997;649-69.
7. Adelborg K, Ebbelhøj E, Nielsen JC, Grove EL. Treatment with amiodarone. *Ugeskr Laeger* 2015 [acceso: 21/06/2020];177(24):1168-71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26554056/>
8. Harayama N, Nihei S, Nagata K, Aibara K, Kamochi M, Sata T, *et al*. Drug Therapy for Shock-Resistant Ventricular Fibrillation: Comparison of Nifekalant and Amiodarone. *Journal of UOEH*. 2016 [acceso: 21/02/2020];38(1):35-46. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/26972943>
9. Haverkamp W, Israel C, Parwani A. Clinical aspects of treatment with amiodarone. *Herzschrittmachertherapie*. 2017;28(3):307-16. <https://doi.org/10.1007/s00399-017-0516-0>
10. Larsen JM, Heath FP, Riahi S, Holm K, Johansen MB, Hjortshøj SP, *et al*. Single and dual coil shock efficacy and predictors of shock failure in patients with modern implantable cardioverter defibrillators-a single-center paired randomized study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;54(1):65-72. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0443>

- ¹1. Cozma D, Tint D, Szegedi N, Sallo Z, Geller. Update in Electrical Storm Therapy. *American Journal of Therapeutics*. 2019 [acceso: 24/06/2020];26(2):257-67. Disponible en: https://journals.lww.com/americantherapeutics/Abstract/2019/04000/Update_in_Electrical_Storm_Therapy.9.aspx.
- ¹2. Watanabe T, Inoue K, Kashiwase K, Mine T, Hirooka K, Shutta R, *et al*. Differences in amiodarone efficacy in relation to ejection fraction and basal rhythm in patients with implantable cardioverter defibrillators. *J Electrocardiol*. 2018 [acceso: 12/10/2020];51(6):1111-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30497740/>.
- ¹3. Furtak A, Wędrychowicz A, Kalicka-Kasperczyk A, Januś D, Wójcik M, Kordon Z, *et al*. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in the developmental period: prenatally, in childhood, and adolescence - case reports and a review of the literature. *Endokrynol Pol* 2019 [acceso: 12/10/2020];70(5):392-400. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31274186/>
14. Stein C, Migliavaca CB, Colpani V, da Rosa PR, Sganzerla D, Giordani NE, *et al*. Amiodarone for arrhythmia in patients with Chagas disease: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 [acceso: 12/10/2020];12(8):1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6130878/pdf/pntd.0006742.pdf>.
- ¹5. Foerster CR, Andrew E, Smith K, Bernard S. Amiodarone for sustained stable ventricular tachycardia in the prehospital setting. *Emerg Med Australas*. 2018 [acceso: 12/10/2020];30(5):694-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30084131/>
- ¹6. Simopoulos V, Hevas A, Hatziefthimiou A, Dipla K, Skoularigis I, Tsilimingas N, *et al*. Amiodarone plus Ranolazine for Conversion of Post-Cardiac Surgery Atrial Fibrillation: Enhanced Effectiveness in Reduced Versus Preserved Ejection Fraction Patients. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018 [acceso: 12/10/2020];32(6):559-65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30255400/>
- ¹7. De Vecchis R, Ariano C, Giasi A, Cioppa C. Antiarrhythmic effects of ranolazine used both alone for prevention of atrial fibrillation and as an add-on to intravenous amiodarone for its pharmacological cardioversion: a meta-analysis. *Minerva Cardioangiol*. 2018 [acceso: 12/10/2020];66(3):349-59. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28497941/>.
- ¹8. Osmanovic E, Ostojic M, Avdic S, Djedovic S, Delic A, Kadric N, *et al*. Pharmacological Prophylaxis of Atrial Fibrillation After Surgical Myocardial Revascularization. *Med Arch* 2019 [acceso: 12/10/2020];73(1):19-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31097854/>.
- ¹9. Um KJ, McIntyre WF, Healey JS, Mendoza PA, Koziarz A, Amit G, *et al*. Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2019 [acceso: 12/10/2020];21(6):856-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30875422/>
- ²0. Mita N, Kagaya S, Miyoshi S, Kuroda M. Prophylactic Effect of Amiodarone Infusion on Reperfusion Ventricular Fibrillation After Release of Aortic Cross-Clamp in Patients with Left Ventricular Hypertrophy Undergoing Aortic Valve Replacement: A Randomized Controlled Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 [acceso: 12/10/2020];33(5):1205-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30416026/>

- ²¹. Oryan A, Bemani E, Bahrami S. Emerging role of amiodarone and dronedarone, as antiarrhythmic drugs, in treatment of leishmaniasis. *Acta Trop.* 2018 [acceso: 12/10/2020];(185):34-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29689189/>
- ²². Kim I-S, Kim H-J, Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S, Kim J-Y, *et al.* Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants with amiodarone, P-glycoprotein inhibitors, or polypharmacy in patients with atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *J Cardiol.* 2019[acceso: 12/10/2020];73(6): 515-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30770140/>
- ²³. Shi S, Jia Q, Shi J, Shi S, Yuan G, Hu Y. The efficacy and safety of amiodarone combined with beta-blockers in the maintenance of sinus rhythm for atrial fibrillation. *Rev. Medicine Baltimore.* 2020 [acceso: 12/10/2020];99(38):1-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505403/>
- ²⁴. Lakušić N, Slivnjak V, Ciglencčki N, Cerovec D. Torsades de Pointes in Elderly Patient with Paroxysmal Atrial Fibrillation Treated by Short-Term Parenteral Amiodarone Therapy. *Acta Clin Croat.* 2019 [acceso: 12/10/2020];58(4):751-6. Disponible en: https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=341946
- ²⁵. Min JS, Bae SK. Prediction of drug-drug interaction potential using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Arch Pharm Res.* 2017 [acceso: 22/09/2020];40(12):1356-79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29079968/>
- ²⁶. García Sáenz M, Espinosa Cárdenas E. Tirotoxicosis inducida por Amiodarona (TIA): un reto diagnóstico y terapéutico. *Rev. Fac. Med. UNAM.* 2018 [acceso: 13/03/2020];61(5):24-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2018/un185e.pdf>
- ²⁷. González Argüelles N, Crespo Hidalgo M, Placer Martínez JR, Rabanal Llevot JM, Torres Diez E, Gill García A. Embolización preoperatoria de las arterias tiroideas en un caso de tirotoxicosis refractaria por amiodarona. Reporte de caso. *Rev Col Anest.* 2019 [acceso: 03/03/2020];47(3):202-5. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/rca/v47n3/es_0120-3347-rca-47-03-202.pdf
- ²⁸. Rivero J de JB, Alvear Orozco AS, Rivera Moreno MM, Rivera Moreno E, Restom Arrieta JG. Amiodarona y su Papel en la Disfunción Tiroidea: La Importancia del Conocimiento y Seguimiento. *Archivos de medicina.* 2019 [acceso: 12/02/2020];15(4):37-9. Disponible en: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/amiodarona-y-su-papel-en-la-disfuncioacuten-tiroidea-la-importancia-del-conocimiento-y-seguimiento.php?aid=25184>
- ²⁹. Bohórquez Rivero JJ, Alvear Orozco AS, Rivera Moreno MM, Rivera Moreno E, Rostom Arrieta JG. Amiodarona y su papel en la disfunción tiroidea. *Arch Med [Internet].* 2019 Dic [acceso: 13/03/2020];15(4):1-2. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/338477532_Amiodarona_y_su_Papel_en_la_Disfuncion_Tiroidea_La_Importancia_del_Conocimiento_y_Seguimiento_Amiodarone_and_its_Role_in_Thyroid_Dysfunction_The_Importance_of_Knowledge_and_Follow-up
- ³⁰. Jiménez Yanza KL, Ochoa Reinoso RM, Bravo Legarda AA, Bermeo Naranjo MA. Amiodarona en hipertiroidismo. *Reciamuc.* 2018 [acceso: 13/03/2020];3(3):517-43. Disponible en: <http://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/288>
- ³¹. Chien Yang H, La Salle RE, Bracchitta G, Oliveros H, Hung ML, Pérez AJ. Disfunción tiroidea inducida por amiodarona en pacientes portadores de arritmias. *Med interna Caracas.*

- 2018 [acceso: 13/03/2020];34(1):43-52. Disponible en: <https://www.svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/458>
- ³². Van der Mark VA, Adam AAA, Chang JC, Oude Elferink RP, Chamuleau RAFM, Hoekstra R. Overexpression of the constitutive androstane receptor and shaken 3D-culturing increase biotransformation and oxidative phosphorylation and sensitivity to mitochondrial amiodarone toxicity of HepaRG cells. *j.taap*. 2020 [acceso: 12/10/2020];399:69-71. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X20301794>.
- ³³. Tsuda T, Tada H, Tanaka Y, Nishida N, Yoshida T, Sawada T, *et al*. Amiodarone – Induced reversible and irreversible hepatotoxicity: two case reports. *J Med Case Rep*. 2018 [acceso: 13/03/2020];12(95):1-4. Disponible en: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13256-018-1629-8>.
- ³⁴. Kenzaka T. Hepatic computed tomography changes caused by amiodarone. *Korean J Intern Med*. 2015 [acceso: 13/03/2020];30(5):745-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4578033/>.
- ³⁵. Prill S, Bavli DV, Levy G, Ezra E, Schmäzlin E, Magnus S, *et al*. Real-time monitoring of oxygen uptake in hepatic bioreactor shows CYP450-independent mitochondrial toxicity of acetaminophen and amiodarone. *Arch toxicol*. 2015 [acceso: 13/03/2020];90:1181-91. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00204-015-1537-2>
- ³⁶. Mudalel ML, Dave KP, Hummel JP, Solga SF. N-Acetylcysteina treats intravenous amiodarone induced. *World J Gastroenterol*. 2015 [13/03/2020];21(9):2816-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4351236/>.
- ³⁷. Jun Hong Y, Yunn Fang H, Angela W. F, Wen Wen C, Yen Ming H, Wei I H, *et al*. Trends in reporting drug - associated liver injuries in Taiwan: a focus on Amiodarone. *Int. J. Clin. Pharm*. 2018;40:911-20. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0698-5>
- ³⁸. Roden AC, Camus P. Iatrogenic pulmonary lesions. *Semin Diagn Pathol* 2018 [acceso: 12/10/2020];35(4):260-71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29631763/>
- ³⁹. Cabrera Rego JO, Luzurriaga Navas JD, Yanes Quintana AA. Toxicidad pulmonar aguda por amiodarona con dosis baja de impregnación: reporte de caso. *Medwave*. 2020 [acceso:18/03/2020];20(7):1-5. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Estudios/Casos/7996.act#>
- ⁴⁰. Bahena López E, Bucio Reta E, Bahene López JP. Toxicidad Pulmonar por Amiodarona. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2015 [acceso: 15/03/2020];22(4):214-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2015/ms154k.pdf>.
- ⁴¹. Monedero Prieto JM, Alvisa Negrín J, González Pérez JM, Medina García JA, Pelazas González R, García Rosado D, *et al*. Toxicidad pulmonar por amiodarona. *Canarias Médicas y Quirúrgica*. 2017 [acceso: 15/03/2020];5(13):1-4. Disponible en: https://accedacris.ulpgc.es/bitstream/10553/5994/1/0514198_00013_0003.pdf
- ⁴². Kotoda M, Hishiyama S, Ishiyama T, Mitsui K, Matsukawa T. Amiodarone exacerbates brain injuries after hypoxic-ischemic insult in mice. *BMC Neurosci*. 2019 [acceso: 12/02/2020];20(1):1-7. Disponible en: <https://bmcneurosci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12868-019-0544-2>

43. Santos Seoane SM, Rodríguez Prida J, Escudero M. Toxicidad pulmonar por Amiodarona: No todo es insuficiencia cardiaca. SEMERGEN. 2019 [acceso: 15/03/2020];45(5):359-60. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7024649>
44. Miranda Aquino J, Pérez Topete SE, Ortega Pantoja W, Gómez Vázquez CA, Meneses Pérez LG, González Padilla C, *et al.* Long QT syndrome secondary to drug interaction between hydroxychloroquine and amiodarone. Rev. Mex Cardiol. 2018 [acceso: 15/03/2020];29(2):98-101. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=80465>.
45. Mourad A, Stiber JA, Perfect JR, Johnson MD. Real-World implications of QT prolongation in patients receiving voriconazole and Amiodarone. J Antimicrob Chemother 2019 [acceso: 15/03/2020];74(1):228-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30295798/>
46. Fernández FM, Silva EP, Martins RR, Oliveira AG. QTc Interval prolongation in critically ill patients: Prevalence, risk factors and associated medications. Rev. Plo SOne. 2018 [acceso: 15/03/2020];13(6):1-12. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0199028&type=printable>
47. Wei A, Penq J, Gu Z, Li Z. QTc prolongation and torsades de pointes due to a coadministration of fluoxetine and Amiodarone in a patient with implantable cardioverter-defibrillator: Case report and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2017 [15/03/2020];96(49):1-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5728935/>
48. Buch T, Anderson SE. Combination therapy with fluconazole and other QTc –prolonging drugs increase the QTc Interval. Ugeskriftet.dk. 2015 [acceso: 15/03/2020];177(41). Disponible en: <https://ugeskriftet.dk/videnskab/kombinationsbehandling-med-fluconazol-og-andre-qt-c-forlaengende-laegemidler-forlaenger-qt-c>
49. Karinauskė E, Abramavicius S, Musteikiene G, Stankevicius E, Zaveckiene J, Pilvinis V, *et al.* A case report and literature review: previously excluded tuberculosis masked by amiodarone induced lung injury. BMC Pharmacol Toxicol. 2018 [acceso: 12/02/2020];19(1):88-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30594249/>
50. Canet Fajas C, Urieta González L, Ibañez Pérez de Viñaspre JA. Síndrome de QT largo secundario a fluoxetina. FMC 2018 [acceso: 12/02/2020];44(1):66-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1138359317302241>
51. Grosu AI, Radulescu D, Grosu LC, Pop D. Remodelling in atrial fibrillation: the impact of amiodarone. Cardiovasc J Afr. 2019 [acceso: 12/02/2020];30(3):174-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31140543/>
52. Javot L, Pape E, Yéléhé Okouma M, Barotte E, Divoux E, Gillet P, *et al.* Intravenous single administration of amiodarone and breastfeeding. Fundam Clin Pharmacol. 2019 [acceso: 12/10/2020];33(3): 367-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30471135/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.