

AMIODARONA A BAJAS DOSIS: ESTUDIO CONTROLADO SOBRE LA FUNCION PULMONAR

A. Ribes Bautista.* J M. Saniger Herrera.** E. Vázquez Ruiz de Castroviejo.*** B. Alcázar Lanagrán.**** F. Morales Vida.*****

* Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. ** Especialista en Cardiología.*** Especialista en Neumología.**** Especialista en Radiología. Hospital General de Especialidades «Ciudad de Jaén»

RESUMEN

Estudiamos la función pulmonar en un grupo de pacientes tratados con 200 mg/día (5 días a la semana) de amiodarona durante al menos 24 meses y la comparamos con la de otro grupo de características similares que no han tomado dicho antiarrítmico. La muestra quedó constituida por 66 pacientes. Los datos recogidos fueron edad, sexo, motivo por el que tomaba amiodarona, meses de tratamiento, fumador (si/no), clínica y auscultación respiratoria. También se realizó Rx de tórax, curva flujo-volumen, test de difusión (single-breath) y gasometría (ABL 300). La descripción de las variables estudiadas se hizo en forma porcentual, utilizando para el análisis estadístico la prueba Chicuadrado. Consideramos que hay diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0.05$.

De los 66 pacientes, 35 (53%) estaban tomando amiodarona(A) y los 31 (47%) restantes formaban el grupo control(C). No había diferencias respecto a la clínica entre ambos grupos. La Rx de tórax fue patológica en el 31 %. En las curvas flujo-volumen encontramos 30 patrones restrictivos (16A y 14C), 1 patrón mixto (1A) y ningún patrón obstructivo. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la difusión, tanto en la DCO% ($p < 0.01$) como en DNA% ($p < 0.03$).

Nuestros datos sugieren la posibilidad de que largos tratamientos con bajas dosis de amiodarona puedan producir afectación pulmonar. La prueba que detecta esta afectación pulmonar, como primera manifestación de sospecha de una neumopatía intersticial, debida a la amiodarona es el test de difusión. Aconsejamos la realización de test de difusión de forma sistemática en todos los pacientes sometidos a largos tratamientos con amiodarona a bajas dosis.

Palabras clave:

- Amiodarona.
- Neumopatía intersticial difusa
- Función pulmonar.

SUMMARY

The purpose of this study was to compare the pulmonary function of a group of patients treated with Amiodarone (1 gr/week for a minimum of 2 years) with a similar group of patients without amiodarone. In this case-control study we included 66 patients. The following parameters were tabulated: age, sex, reason for amiodarone prescription, months of treatment, smoking (yes/no), respiratory symptoms, chest radiography, flow-volume loop, measurement of diffusing capacity for carbon monoxide (by singlebreath method) and measurement of arterial blood gases (ABL 300). The variables were expressed as percentage. We consider differences statistically significant when $p < 0.05$, using the Chi-square test. Thirty-five out of the 66 patients (53%) were taking amiodarone (Group A). The remaining 31 patients (47%) were free of Amiodarone (control group = Group Q. No differences were found between the rates of respiratory symptoms of the two groups. Chest radiography was abnormal in the 31 % of

the patients. The flow-volume loop showed 30 patients with restrictive pattern (16 patients of the group A and 14 patients of the group C), one patient of the group A had mixed pattern; no patients with obstructive pattern were found. The only statistically significant differences found between both groups were in the diffusion parameters: In the DCO % ($p < 0.01$) as well as in the D/VA% ($p < 0.03$). Our results suggest that a long-term treatment with low-dose of amiodarone could produce pulmonary impairment. The earliest test for the detection of this pulmonary affection (a manifestation of interstitial pneumonitis by amiodarone) is the measurement of diffusing capacity for carbon monoxide by single-breath method. We suggest that a diffusion test should be performed in all patients on a long-term treatment with amiodarone.

Key words

- Amiodarone.
- Interstitial lung disease.
- Lung function.

INTRODUCCIÓN

La Amiodarona es un fármaco antiarrítmico de probada eficacia y uso muy común en nuestro medio, aunque sus efectos secundarios limitan en ocasiones su utilización en tratamientos largos⁽¹⁻⁵⁾. Entre sus efectos secundarios destacan las manifestaciones cutáneas y neurológicas, la disfunción tiroidea, la hepatotoxicidad, la debilidad muscular, las alteraciones oculares y las complicaciones pulmonares⁽⁶⁻⁸⁾. La toxicidad pulmonar consiste en una neumopatía intersticial que fue descrita por primera vez en 1980 por Rotmenssch⁽⁹⁾, siendo uno de sus efectos adversos más importante. La prevalencia de la toxicidad pulmonar por amiodarona es controvertida variando entre 1 y 20%, según las series consultadas^(7,8,10-13), estando descrita en la mayoría de ellas con dosis superiores a 300 mg/día⁽¹³⁻¹⁶⁾.

El objetivo de este trabajo es estudiar la función pulmonar en un grupo de pacientes tratados con amiodarona (200 mg/día) durante al menos dos años y compararla con la de otro grupo control de características similares que no han tomado este antiarrítmico.

MATERIAL Y METODOS

Se diseñó un estudio descriptivo con grupo control. La muestra consta de 66 pacientes cuyos datos de caracterización figuran en la Tabla 1.

TABLA 1
DATOS DE CARACTERIZACION

	AMIODARONA (N=35)	CONTROL (N= 31)
Edad (X±EE)	64,82± 3,42	61,38± 4,09
Sexo (hombre / mujer)	13/ 22	16 / 15
Meses tto (X±EE)	57 ± 4,3	
Fumadores (%)	3 (8,57)	4 (12,9)
Patología (%)		
Ausencia C.E	25 (71,4)	23 (74,2)
C.E: Valvulopatía	9 (25,7)	7 (22,6)
Miocardopatía	1 (2,85)	1 (3,2)

X= media,EE: Error Estandar, C.E: Cardiopatía Estructural

En el protocolo de estudio se incluyeron: Datos clínicos: tos, disnea (grados I-IV) y auscultación respiratoria, para constatar la existencia de crepitantes basales. Radiografía de tórax, que fue valorada por un radiólogo como no sugestiva de neumopatía intersticial (NPI), sugestiva de NPI o muy sugestiva de NPL Curva flujovolumen realizada en un Transferscreen II, se consideró a) un patrón restrictivo cuando la FVC% era menor del 80% del valor teórico, FEV₁/FVC% mayor del 65% de valor real y mayor del 80% del teórico; b) un patrón obstructivo cuando la FVC% era mayor del 80% del valor teórico, FEV₁ menor del 80% del valor teórico y FEV₁/FVC% menor del 65% del valor real y menor del 80% del teórico y e) un patrón mixto cuando FVC% y FEV₁% eran menores al 80% del valor teórico y FEV₁/FVC% era menor del 65% del valor real y menor al 80% del teórico. Test de difusión por el método de single-breath, por lo que no se pudo realizar en aquellos casos cuya FVC fue inferior a 1500 cc. Se consideró patológico cuando DCO% y/o D/VA% fue menor del 80% del valor teórico.

Gasometría arterial (ABL 300), se consideran valores normales para el pH:7,37 - 7,43; PCO₂ :35-45 mmHg y PO₂ >70 mmHg en menores de 60 años y PO₂ >65 mmHg en mayores de 60 años.

Los datos así obtenidos fueron procesados como una base de datos mediante el programa dbase III plus y posteriormente analizados utilizando el paquete estadístico SPSS-PC. Se describen las variables estudiadas de forma porcentual y se analizan con la prueba Chicuadrado. Se consideran diferencias estadísticamente significativas cuando p<0.05.

RESULTADOS

Clínica y auscultación: El 61 % de los sujetos estudiados no presentaban tos ni disnea, el 11 % tenían tos seca, el 24% disnea grado 1 y el 13% grado 11. No existían diferencias estadísticamente significativas entre aquellos que tomaban amiodarona (A) y el grupo control (C). Se auscultaron crepitantes bibasales en 3 pacientes (4.5%) del grupo A.

TABLA 2

Las curvas correspondían con un patrón restrictivo en

TEST DIFUSION	AMIODARONA (n= 23)		CONTROL (n= 23)	
	Media	Desviación estandar	Media	Desviación estandar
DCO A	15,39	5,93	19,56	7,51
DCO P	87,3	16,29	93,17	20,62
D/VA A	3,97	1,72	4,60	1,5
D/VA P	83,56	15,84	91	14,9

ESPIROMETRIA	AMIODARONA (n= 33)		CONTROL (n= 33)	
	Media	Desviación estandar	Media	Desviación estandar
FEV1 A	1,63	0,69	1,95	0,72
FEV1 P	81,5	25,32	79,86	18,25
FVC A	2,01	0,86	2,42	0,81
FVC P	80,79	22,41	81,14	16,64
FEV / FVC A	83,07	9,34	80,6	7,83
FEV / FVC P	107,27	13,95	105,07	10,05

A: valor real. P (%): valor ajustado según peso, talla, edad y sexo

Radiografía de tórax: El 64% de las radiografías no eran sugestivas de neumopatía intersticial (NP1), el 26,5% eran sugestivas de NPI y el 9,5% eran muy sugestivas. No existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos A y C.

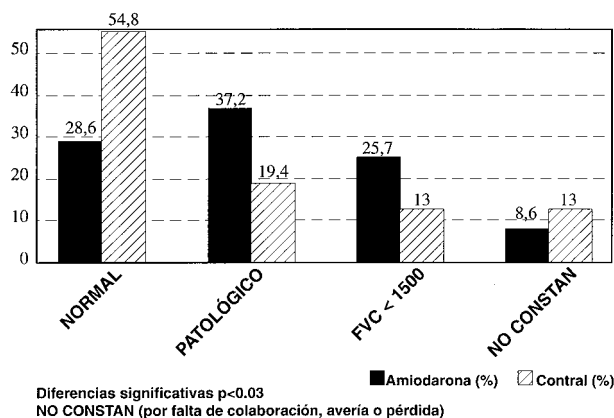
Curva flujo-volumen: Los valores de la media y la desviación típica para los diferentes parámetros aparecen en la Tabla 2.

Las curvas correspondían con un patrón restrictivo en 30 sujetos (16 Ay 14C), con un patrón mixto en un sujeto del grupo C y en ningún caso se objetivó un patrón obstructivo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Gasometría: Se encontraban hiperventilando en el momento de realizarla gasometría el 32,5% de los pacientes. Presentaban hipoxemia el 18,6% y tenían el pH alterado el 16,2%, siendo menor de 7,37 en el 14%.

Tampoco existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Test de difusión: Los resultados aparecen en la Figura 1 y en la Tabla 2. En esta ocasión existían diferencias estadísticamente significativas tanto para DCO% ($p < 0.01$) como para DNA% ($p < 0.03$) entre el grupo que estaba siendo tratado con amiodarona y el grupo control de pacientes que no tomaban este fármaco.



DISCUSIÓN

No existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que estaba tomando amiodarona y el grupo control respecto a sus datos clínicos, gasométricos, radiografía de tórax y pruebas espirométricas^(17,18); al igual que en la mayoría de trabajos publicados, tanto prospectivos como descriptivos con grupo control⁽¹⁹⁻²¹⁾. Las diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos se han constatado para las pruebas de difusión, tanto DCO% como DCO/VA% resultado que también coincide con la literatura revisada. El estudio prospectivo de Ohar et al⁽²²⁾ realizado con 189 pacientes, que aconseja la realización de test de función pulmonar, radiografía de tórax e historia clínica para poder detectar toxicidad pulmonar en este tipo de pacientes con enfermedad cardíaca preexistente fue lo que nos hizo incluir estas pruebas complementarias en nuestro trabajo^(15,16,23). En las publicaciones de Fraire et al⁽¹⁵⁾ y Nistal et al⁽¹⁶⁾ también se indica la importancia de los hallazgos clínicos, radiológicos, funcionales e histopatológicos para detectar toxicidad pulmonar por amiodarona, resaltándose en este último la dificultad para realizar un diagnóstico diferencial adecuado.

Weinberg et al⁽¹⁾ concluyen en su estudio prospectivo con 589 pacientes que la amiodarona, a pesar de sus efectos secundarios, es un fármaco antiarrítmico efectivo y razonablemente bien tolerado. Se considera de interés resaltar que la mayoría de estos trabajos comentados⁽¹³⁻¹⁶⁾, se realizaron con dosis de amiodarona superiores a las utilizadas en este caso, aunque Ulrik et al⁽²⁰⁾ en su estudio prospectivo con 24 pacientes concluía que no existe relación entre la dosis diaria y la posible afectación pulmonar.

Aunque la obtención de datos sobre la prevalencia de toxicidad pulmonar producida por este antiarrítmico no formaba parte de nuestros objetivos en este trabajo, sería interesante desarrollarlo en posteriores investigaciones, dada la actual controversia sobre el efecto tóxico pulmonar a las dosis comentadas.

Los resultados obtenidos en este trabajo sugieren la posibilidad de que largos tratamientos ($57 \pm 4,3$ meses) con bajas dosis de amiodarona (200 mg/día durante cinco días a la semana) pueden producir afectación pulmonar. De todas las pruebas realizadas para detectar una posible afectación pulmonar es el test de difusión el que se mostraría alterado como primera manifestación de una neumopatía intersticial, que es la complicación pulmonar más frecuente en los tratamientos con amiodarona.

Con nuestros resultados y una vez revisada la literatura creemos conveniente la realización de un test de difusión de forma sistemática a todos los pacientes sometidos a largos tratamientos con bajas dosis de amiodarona para poder detectar cualquier afectación pulmonar en fase subclínica.

AGRADECIMIENTO:

A Isabel Montilla Millán, enfermera de Neumología (Pruebas Funcionales) por su amable colaboración.

BIBLIOGRAFIA

1. Weinberg BA, Miles WM, Klein LS, Bolander JE, Dusman RE, Stanton MS. Five-year follow-up of 589 patients treated with amiodarone. *Am Heart J* 1993; Jan; 125(1):109-20.
2. Heger JJ, Prytowky EN, Jackman WM, et al. Amiodarone: clinical efficacy and electrophysiology during long term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1981;305:539-45.
3. Kopelman HA, Horowitz LN. Efficacy and toxicity of amiodarone for the treatment of supraventricular tachyarrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 31: 355-66.
4. Ruiz J, Morera J. Toxicidad pulmonar por amiodarona. *Med Clin (Barc)* 1986; 87: 240-2.
5. Roden DM. Pharmacokinetics of amiodarone: implications for drug therapy. *Am J Cardiol* 1993; Nov 26;72(16):45F-50F.
6. Rothenberg F, Franklin JO, Demasio SJ. Use, value, and toxicity of amiodarone. *Heart Dis Stroke* 1994; JanFeb;3(1): 19-23.
7. Mason JW. Amiodarone. *N Engl J Med* 1987; 316:455-66.
8. Hawthorne HR, Wood MA, Stambler BS, Damiano RJ, Ellenbogen KA. Can amiodarone pulmonary toxicity be predicted in patients undergoing implantable cardioverter defibrillator implantation? *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; Dec 16(12): 2241-9.
9. Rotmensch HH, Liron M, Tupilski M, Laniado S. Possible association of Pneumonitis with amiodarone therapy (letter). *Am Heart J* 1980; 100:412-3.
10. Kudenchuk PJ, Pierson DJ, Greene HL, Graham EL, Sears GK, Trobaugh GB. Prospective evaluation of amiodarone toxicity. *Chest* 1984; 86: 541-8.
11. Adams GD, Kehoe R, Lesch M, Glassroth J. Amiodarone induced pneumonitis: assesment of risk factors and posible risk reduotion. *Chest* 1988; 93: 254-63.
12. Magro SA, Clinton PE, Wheeler SH, Krafchek J, Lin H, Wyndham C. Amiodarone pulmonary toxicity: prospective evaluation of serial pulmonary function tests. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 781-8.
13. Fajuri A, Rodriguez JA, Gonzalez R, Jalil J, Garcia E, Molgo M. Efficacy and secondary effects of chronic treatment with amiodarone. *Rev Med Chit* 1993; May 121(5):516-22.
14. Rakita L, Sobol SM, Mostow N, Vrobel T. Amiodarone pulmonary toxicity. *Am Heart J* 1983; 106:906-1
15. Fraire AE, Guntupalli KK, Greengberg SD, Cartwright J, Chasen MH. Amiodarone pulmonary toxicity: a multidisciplinary review of current status. *South Med J* 1993; Jan 86(1): 67-77.
16. Nistal F, Allende J, Herrero B, Cabrerros E, Moller 1, Perez C, Castilla S. La toxicidad pulmonar de la amiodarona en nuestro hospital: aproposito de 8 casos. *An Med Intema* 1993; Feb 10(2):59-64.
17. Delany SG, Taylor DR, Restieaux N, Doyle TC. Amiodarone pulmonary toxicity: its radiological features. *Australas Radiol* 1993; Feb 37(1):47-9.

18. PapirisSA, ManiatiMA, ManoussakisMN, Constantopoulos SH. Orthodeoxia in amiodarone-induced acute reversible pulmonary damage. *Chest* 1994; Mar 105(3):965-6.
19. Roca J, Heras M, Rodriguez-Roisin R, Magrífia J, Xaubet A, Sanz G. Pulmonary complications after long term amiodarone treatment. *Thorax* 1992; 47:372-6.
20. UlrikC, BackerV, AldershvileJ, PietersenA. Serialpulmonary function tests in patients treated with low-dose amiodarone. *Am Heart J* 1992; 123:1550-5.
21. Pollak P, Sharma A, Carruthers S. Relation of amiodarone hepatic and pulmonary toxicity to serum drug concentrations and superoxide dismutase activity. *Am J Cardiol* 1990; 65:1185-91.
22. Ohar J, Farris J, Redd R, et al. Usefulness of serial Pulmonary function testing as an indicator of amiodarone toxicity. *Am J Cardiol* 1989; 64:1322-6.
23. Kennedy J, Myers J, Plumb V, Fulmer J. Amiodarone pulmonary toxicity, clinical, radiologic and pathologic correlations. *Arch Intern Med* 1987; 147:50-5.