

Amiodarona: limitació de les seves indicacions

L'amiodarona va ser introduïda en terapèutica fa més de 20 anys. Les seves propietats com a vaso-dilatador coronari i antagonista adrenèrgic varen determinar que la seva primera indicació fos el tractament de l'angina de pit. Posteriorment es va comprovar que era eficaç per al tractament d'arít-mies supraventriculars i ventriculars. Fins ara, a Espanya i a França -el seu país d'origen- les indicacions aprovades de l'amiodarona havien estat el tractament de l'angina i d'arítmies. Als Estats Units, on va ser enregistrada molt més tard que a Europa, el seu ús es va limitar al tractament d'arít-mies greus refractàries a altres antiarítmics.

L'amiodarona és l'antiarítmic més emprat al nostre país. No es disposa d'informació sobre les indicacions que motiven la seva prescripció, però el fet que se'n consumeixin 2,55 DDD/1.000 habitants al dia -que constitueixen més del 80 % del consum total d'antiarítmics- permet sospitar que s'empra més del que seria desitjable.

L'amiodarona produeix efectes adversos, alguns d'ells greus, amb freqüència.¹ A continuació es resumeix la informació sobre efectes indesitjables de l'amiodarona generada a Catalunya en els darrers anys.

S'han rebut 64 notificacions en les quals l'amiodarona era el fàrmac sospitós. Les reaccions adverses notificades afecten fonamentalment quatre òrgans o sistemes: cardíoc-vascular, respiratori, pell i endocrí. Els pacients eren d'edat avançada, potser perquè les indicacions del fàrmac són malalties amb una incidència més alta entre persones d'edat avançada, i no hi havia un predomini clar de cap sexe. En el 25 % dels casos notificats la indicació era insuficiència coronària i en l'altre 75 % l'amiodarona havia estat prescrita per al tractament d'arítmies cardíques. La majoria de les reaccions notificades era de gravetat moderada o severa, i en dos casos el desenllaç va ser mortal.

Efectes cardíoc-vasculars

Els efectes indesitjables cardíoc-vasculars més freqüents de l'amiodarona són les alteracions del ritme, sobretot els bloqueigs de la conducció. Aquests es presenten amb clínica d'insuficiència cardíaca, que en alguns casos pot arribar a produir convulsions o shock cardiogènic. Cal recordar la freqüència amb què apareixen aquests bloqueigs quan s'administra digoxina simultàniament. Ambdós fàrmacs actuen de manera sinèrgica sobre el teixit de conducció. Per altra banda, l'amiodarona interactua amb la digoxina, probablement modificant-ne la farmacocinètica, i afavorint així la intoxicació digital. Aquesta interacció pot tenir conseqüències greus. Els altres antiarítmics del grup I i els antagonistes del calci també s'han d'emprar amb precaució si es combinen amb l'amiodarona, degut als seus efectes sinèrgics sobre el teixit de conducció. L'administració intravenosa d'amiodarona pot produir hipotensió severa i shock. S'han notificat 18 casos de trastorns del ritme possiblement deguts a l'ús d'amiodarona; d'aquests un 50 % sembla ser conseqüència d'una interacció amb digoxina; un d'aquests darrers va tenir un desenllaç mortal.

Efectes sobre l'aparell respiratori

S'han notificat 14 casos de reaccions adverses pulmonars: 5 pneumonitis, 6 fibrosis pulmonars, 2 alveolitis fibrosants i una radiografia de tòrax anormal amb dispnea. Un dels pacients amb fibrosi pulmonar va morir malgrat que va ser tractat amb dosis altes de corticoides. Alguns estudis han valorat la incidència d'aquests efectes en un 1,4 % dels pacients tractats, sobretot si les dosis són altes. L'amiodarona s'acumula en el teixit pulmonar, fet que podria ser rellevant per a comprendre el mecanisme de producció d'aquests efectes adversos.

A més a més, des de Barcelona, poc abans de l'inici de la targeta groga, es va publicar una sèrie de 6 casos greus de fibrosi pulmonar i pneumonitis, dels quals dos varen tenir un desenllaç mortal.²

Efectes cutanis i visuals

A la pell són freqüents les reaccions de fotosensibilitat per un mecanisme tòxic (alguns estudis han suggerit que es produeixen fins en un 57 % dels pacients tractats durant més de 3 anys).³ La pell pot adquirir una tonalitat blavenca deguda al dipòsit de pigments. S'han rebut 4 notificacions de reaccions de fotosensibilitat, 4 de pigmentació, 2 d'erupcions eritematoses, una erupció ampul·losa i una púrpura al·lèrgica. L'aparició de dipòsits de lipofucsina a la còrnia és gairebé una constant del tractament amb amiodarona. Més rarament apareixen altres alteracions visuals, com la visió d'halos, fotofòbia o visió borrosa. Els dipòsits ja poden aparèixer 10 dies després d'haver començat el tractament.

Altres efectes indesitjables

Pel que fa als efectes endocrino-metabòlics, l'elevat contingut en iode de la molècula (39,3 % del pes) pot produir hipo o hipertiroïdisme. S'han rebut 9 notificacions d'hipertiroïdisme i una d'hipotiroïdisme. No hi ha acord sobre quina de les dues alteracions és més freqüent. S'ha calculat una incidència d'efectes adversos tiroïdals de l'ordre d'un 6 % dels pacients tractats, que seria més alta si hi ha antecedents familiars.⁴ A més a més, l'amiodarona afecta el metabolisme perifèric de T4 a T3, pro-

duint un augment dels nivells de T4 i rT3 i una disminució dels de T3, alteracions que dificulten el diagnòstic de la malaltia.

Altres òrgans o sistemes afectats per l'amiodarona amb una certa freqüència són el sistema nerviós (neuropaties perifèriques) i el gastro-intestinal (nàusees, vòmits, dispèpsia). Aquestes reaccions suposen un 13 % i un 8 % respectivament del total de les notificades a Catalunya.

Conclusió

Es pot apreciar la gran varietat d'efectes adversos de l'amiodarona, molts dels quals, sense ser lleus, apareixen amb elevada freqüència. D'aquí que sigui desitjable restringir-ne l'ús. Actualment l'angina de pit es pot tractar amb altres fàrmacs més segurs i d'eficàcia similar o superior a la de l'amiodarona. Recentment la Comissió Nacional de Farmacovigilància va decidir aconsellar a la Direcció General de Farmàcia que limités les indicacions de l'amiodarona a les arítmies greus que no responen a altres tractaments i que revisés i millorés la informació sobre reaccions adverses oferida al prospecte i a la fitxa tècnica de les especialitats que la contenen. La Direcció General de Farmàcia així ho ha fet.

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

Efectes indesitjables del captopril i l'enalapril

Els inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina (IECA) s'utilitzen per al tractament de la hipertensió i de la insuficiència cardíaca congestiva aguda i crònica que no responen adequadament a altres tractaments. Des de 1981 es disposa de captopril i recentment s'ha comercialitzat l'enalapril.

En el tractament de la hipertensió només se n'hauria de considerar l'ús quan les tiazzides i els bloquejadors b-adrenèrgics hi estan contraindicats, no són ben tolerats o no són suficients per reduir la pressió arterial de manera satisfactòria.¹

En la insuficiència cardíaca congestiva són una bona alternativa als vasodilatadors, quan la resposta als digitàlics i diürètics no és òptima.²

Efectes indesitjables

Algunes de les reaccions adverses relacionades amb el captopril (erupcions, trastorns del gust, neutropènia) s'atribueixen a la presència del grup sulfhidril en la seva molècula. L'incidència podria disminuir amb l'ús de dosis baixes (150 mg al dia o fins i tot menys).

Les reaccions adverses cutànies poden afectar un 4-7 % dels malalts tractats i poden acompanyar-se de pruija, febre i eosinofília.³

La hipotensió simptomàtica és detectable des de l'administració de la primera dosi. S'observa sobretot en pacients amb depleció de volum o de sodi i acostuma a ser conseqüència de l'efecte dels diürètics, d'una restricció salina, d'una diarrea o de vòmits.⁴

També s'han descrit casos d'hiperpotasèmia, proteinúria, síndrome nefròtica i insuficiència renal aguda.

Els inhibidors de l'ECA produeixen tos en un 3-10 % dels pacients tractats. La tos és persistent, no productiva i s'acompanya d'irritació a la gola. Sovint empitjora quan el pacient està ajagut. Generalment obliga a la retirada del tractament. Es considera que és produïda per la bradixinina i les prostaglandines,⁵ perquè alguns antiinflamatoris la suprimeixen o en redueixen la intensitat.⁶

Entre els efectes indesitjables hematològics s'han descrit neutropènies (0,3 % dels pacients) i ocasionalment agranulocitosi i anèmia.

Poden produir hepatitis, generalment de tipus colostàtic, amb icterícia. També s'han descrit casos d'alteració hepatocel·lular.

En un 2-3 % dels pacients s'ha descrit fatiga i astènia. Altres efectes indesitjables amb una incidència inferior al 2 % són nàusees, diarrea i rampes.

Notificacions rebudes a Catalunya

La reacció adversa notificada amb més freqüència ha estat la tos, que constitueix un 33 % de totes les notificacions (34 casos amb captopril i 5 amb

enalapril). Els pacients eren 35 dones i 4 homes amb una edat mitjana ($\pm$ DE) de 61 ± 9 anys, tractats d'hipertensió. En un 29 % dels pacients la tos va aparèixer en els primers 15 dies de començar el tractament, en un 21 % entre 15 i 30 dies i en un altre 21 % durant el segon mes de tractament. Va desaparèixer entre unes hores i 5 mesos després de suspendre el tractament. La durada total de la tos va ser de 2 dies a 21 mesos; en molts casos el medicament no es va retirar fins molt temps després de començar la reacció, probablement pel desconeixement de la mateixa.

Després de la tos, segueixen en ordre de freqüència les reaccions adverses dermatològiques, sobretot les erupcions, pruija i angioedema.

També s'han notificat 2 casos d'hiperpotassèmia i 3 d'insuficiència renal aguda; un d'aquests pacients també prenia hidroclorotiazida.

Les reaccions hematològiques són un 7,3 % de les reaccions notificades; entre elles hi ha 5 casos de trombopènia i una granulocitopènia.

Finalment, entre les altres reaccions notificades destaquen 3 casos d'alteració del sentit del gust, una estomatitis aftosa que tardà quasi dos mesos en recuperar-se, un cas de galactorrea acompanyat d'hipersiallorrea i 2 vasculitis.

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

El que deu ser notificat

El Programa de Notificació Voluntària de Reaccions Adverses estimula la notificació de tots els efectes adversos observats a l'assistència hospitalària i extrahospitalària, i en particular els següents:

- Totes les sospites de reaccions en pacients tractats amb **fàrmacs de recent introducció en terapèutica**.
- Totes les sospites de reaccions que
 - siguin mortals
 - posin en perill la vida del pacient
 - provoquin ingrés a l'hospital
 - allarguin l'estada hospitalària
 - provoquin absència laboral o escolar
 - siguin malformacions congènites
 - o bé siguin altres efectes irreversibles

El programa de la targeta groga es realitza a les Comunitats Autònomes de Catalunya, Cantàbria, Castella-Lleó, Navarra i València, en el marc de l'anomenat *Sistema Español de Farmacovigilancia*. Amb la informació recollida, en la qual s'assegura la confidencialitat del nom del pacient i del nom del metge notificador, el nostre centre contribueix, junt amb altres 28 centres de sengles països, al Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS, que ha acumulat més de 500.000 notificacions de sospites de reaccions adverses a fàrmacs. Només l'acumulació d'un nombre elevat de notificacions pot ajudar a descobrir noves associacions causals, fins ara no identificades, entre l'ús d'un fàrmac i la producció d'una determinada patologia.

ISSN 0214-1930.

© Institut Català de Farmacologia. CS Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. L'Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i persegueix la promoció d'un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altre promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

Subscripcions: Espanya, 1.000 ptes; estranger 10 \$. Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a l'Institut Català de Farmacologia.

Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo por escrito al Institut Català de Farmacologia.