

# La amiodarona en el tratamiento de las taquiarritmias supraventriculares en los enfermos con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis

M. E. Martínez Camps, A. Ferragut Canals, E. Rotellar Lampre \*

## Resumen

Las arritmias supraventriculares (ASV) son un problema frecuente en los pacientes en programa de HMD provocando situaciones hemodinámicas comprometidas. La amiodarona se utiliza con éxito en el tratamiento y control de las ASV en pacientes con función renal conservada. En algunos de ellos, puede alterarse la función tiroidea por el acúmulo plasmático de yodo (componente de la molécula de amiodarona).

Estudiamos 6 pacientes con edades entre 61 y 77 años, durante un período de 3 a 9 meses. Presentaron ASV con repercusiones durante y/o fuera de la diálisis. La dosis inicial fue de 600 mg/día, durante 7 días, seguida de una dosis de mantenimiento de 200 mg/día. Valoramos la función tiroidea con T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH y tras estimulación con TRH.

Desaparecieron las ASV en 3 casos y en los otros 3 se presentaron ASV esporádicamente y sin repercusión hemodinámica. Sólo en 1 caso apareció un cuadro clínico de hipotiroidismo. Ninguno presentó efectos secundarios.

La amiodarona es un fármaco de elección para el tratamiento y prevención de las ASV en pacientes en HMD periódicas. Debe controlarse la función tiroidea, ante la posibilidad de aparición de hipotiroidismo o hipertiroidismo.

## Amiodarone in the treatment of the supraventricular tachyarrhythmias in patients with chronic renal insufficiency in a dialysis programme

Supraventricular tachyarrhythmias are a frequent problem in patients in HMD programme, provoking hemodynamic situations. Amiodarone is successfully used in the treatment and control of ASV in patients with conserved renal function. In some of them the thyroid function can be altered by iodine plasmatic accumulation (component of the Amiodarone molecule).

We studied 6 patients, aged between 61 and 77 years, for a period of 3 to 9 months. They showed ASV with repercussions during and/or outside dialysis. The initial dosage was 600 mg/day for 7 days followed by a supporting dose of 200 mg/day. We evaluate the thyroid function with T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH and after stimulation with TRH.

ASV disappeared in 3 cases and in the other 3 ASV appeared sporadically and without hemodynamic repercussions. Symptoms of hypothyroidism only appeared in one case. There were no secondary effects.

Amiodarone is a drug of choice for the treatment of

ASV in patients in periodic HMD. The thyroid function must be controlled in case of the appearance of hypothyroidism or hyperthyroidism.

## Introducción

Las arritmias supraventriculares son un problema frecuente en los pacientes en programa de hemodiálisis. En ocasiones, provocan situaciones de compromiso hemodinámico por disminución crítica del gasto cardíaco. La prevención y tratamiento de estas arritmias se hace difícil a veces.

La amiodarona ha demostrado ser un medicamento útil para el tratamiento y prevención de las arritmias supraventriculares en pacientes con la función renal normal; sin embargo, la administración a pacientes con insuficiencia renal crónica terminal debe controlarse rigurosamente, ya que el yodo forma parte de la composición de la molécula de amiodarona (el 37 % de su peso molecular) y su eliminación es prácticamente total por la orina (1). El acúmulo de yodo en el suero puede provocar la aparición de disfunción tiroidea, por lo que en el tratamiento con amiodarona se hace necesario el control de la función del tiroides (2).

## Material y métodos

Se estudiaron 6 pacientes (5 mujeres y 1 hombre), con edades comprendidas entre 61 y 77 años, que presentaron episodios de arritmias supraventriculares mal toleradas y con repercusión hemodinámica durante y/o fuera de las sesiones de hemodiálisis.

La situación clínica está expuesta en la tabla I, destacando 3 pacientes con insuficiencia cardíaca que se descompensaban durante las cri-

\* Clínica Renal. Barcelona.

sis de arritmias. El caso 6 presentaba, además, estenosis aórtica valvular. En 2 pacientes fue ineficaz el tratamiento con quinidina.

Antes de iniciar el tratamiento con amiodarona, y por lo menos 24 horas después de la última sesión de hemodiálisis, se efectuaron determinaciones de la triyodotironina total ( $T_3$ ), tiroxina total ( $T_4$ ), hormona estimuladora del tiroides (TSH), en situación basal y 30 minutos después de administrar TRH (hormona liberadora de tirotrópina). Estas determinaciones se

hicieron periódicamente durante el tratamiento. Se empleó la técnica de radioinmunoensayo.

Se empezó el tratamiento con 600 mg diarios de amiodarona por vía oral durante 7 días y se siguió con 200 mg/día, excepto en un caso que se bajó la dosis a 600 mg a la semana (caso 1).

Se efectuaron controles electrocardiográficos y clínicos mensualmente durante el seguimiento de estos pacientes, que osciló entre 3 y 9 meses.

Para el análisis estadístico se aplicó el test de Student.

**TABLA I**  
**Resultados clínicos. Tratamiento con amiodarona**

Caso	Edad/Sexo	Clínica	Dosis inicial	AMIODARONA		Resultados
				Dosis mantenimiento		
1	77/M	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ESV ++</li> <li>● TASV en HMD y fuera.</li> <li>● FA</li> <li>● Ineficacia de la quinidina.</li> </ul>	600 mg/día	600 mg/semana	Excelentes	
2	73/M	<ul style="list-style-type: none"> <li>● TASV en HMD.</li> <li>● Insuficiencia cardíaca.</li> </ul>	600 mg/día	1.400 mg/semana	Buenos	
3	69/M	<ul style="list-style-type: none"> <li>● FA</li> <li>● TASV en HMD.</li> <li>● Extras V.</li> <li>● Ineficacia de la quinidina.</li> </ul>	600 mg/día	1.400 mg/semana	Excelentes	
4	61/H	<ul style="list-style-type: none"> <li>● TASV en HMD.</li> </ul>	600 mg/día	1.400 mg/semana	Excelentes	
5	62/M	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ESV.</li> <li>● TASV en HMD y fuera.</li> </ul>	600 mg/día	1.400 mg/semana	Buenos	
6	66/M	<ul style="list-style-type: none"> <li>● E. Ao.</li> <li>● Insuficiencia cardíaca.</li> <li>● TASV en HMD.</li> </ul>	600 mg/día	1.400 mg/semana	Buenos	

M: mujer. H: hombre. ESV: extrasístoles supraventriculares. FA: fibrilación auricular. E.Ao.: Estenosis aórtica valvular. TASV: taquiarritmias supraventriculares. HMD: hemodiálisis. Extras.V.: extrasístoles ventriculares.

## Resultados

### Clínicos (tabla I)

Consideramos resultados *excelentes* cuando desaparecieron totalmente las crisis de taquiarritmias supraventriculares, y en los casos que inicialmente estaban en fibrilación auricular pasaban a ritmo sinusal o se controlaba la frecuencia ventricular media por debajo de 90/min. *Buenos*, cuando sólo aparecieron crisis recortadas y bien toleradas de taquiarritmias supraventriculares. *Malos*, si se siguen repitiendo las crisis mal toleradas de taquiarritmias supraventriculares. En cuanto a la valoración de los resultados, debe tenerse en cuenta que la amiodarona por vía oral tarda entre 7 y 15 días para impregnar los tejidos del organismo y el nivel

histórico alcanzado llega a tener propiedades terapéuticas. La amiodarona se impregna en los tejidos del organismo, siendo la concentración en ellos 50-100 veces superior a la que se produce en el plasma.

Tres pacientes tuvieron resultados excelentes: Una paciente (caso 1) que estaba en fibrilación auricular con frecuencia ventricular media de 110/min., y que previamente presentaba frecuentes extrasístoles supraventriculares, pasó a ritmo sinusal estable a 70/min. El intervalo P-R —indicativo de la conducción aurículoventricular— era normal, de 0,18 segundos. En esta paciente, que antes de iniciarse el tratamiento ya presentaba signos bioquímicos de hipotiroidismo, aunque no clínicos, debió bajarse la dosis de mantenimiento a 600 mg a la semana por bradicardia sinusal a 50/min. y aumentar los

signos de hipotiroidismo. Posteriormente, a los 9 meses, se retiró la amiodarona por mantenerse el estado bioquímico de hipotiroidismo.

Otros 3 pacientes tuvieron resultados bue-

nos, ya que ninguno de ellos volvió a tener crisis prolongadas de taquiarritmias y cuando las tuvieron fueron cortas y bien toleradas, sin repercusión hemodinámica.

**TABLA II**  
Resultados electrocardiográficos. Tratamiento con amiodarona

Caso	Ritmo	Pre-tratamiento			Ritmo	AMIODARONA		
		Frec. car.	Onda P	P-R		Frec. car.	Onda P	P-R
1	FA	110/min.	—	—	Sinus.	70/min.	0,12	0,18
2	Sinus.	75/min.	0,12	0,16	Sinus.	76/min.	0,12	0,18
3	FA	100/min.	—	—	FA	70/min.	—	—
4	Sinus.	68/min.	≥ 0,16	0,16	Sinus.	75/min.	≥ 0,16	0,16
5	Sinus.	90/min.	0,12	0,18	Sinus.	82/min.	0,12	0,18
6	Sinus.	100/min.	0,12	0,18	Sinus.	84/min.	0,12	0,19

Frec. car.: Frecuencia cardíaca. P-R: intervalo P-R del ECG. Sinus.: ritmo sinusal. FA: fibrilación auricular. (Los valores de la onda P y de P-R vienen indicados en segundos.)

**TABLA III**  
Resultados de la función tiroidea. Tratamiento con amiodarona

Caso	T <sub>3</sub> ng/dl	T <sub>4</sub> μg/dl	Pre-tratamiento		Tiempo trat	T <sub>3</sub> ng/dl	T <sub>4</sub> μg/dl	TSH-B μU/ml	TSH-30 min μU/ml
			TSH-B μU/ml	TSH-30 min μU/ml					
1	132	8,3	28,3	—	1 mes	—	—	62,1	184
					5 meses	82	6,9	> 100	> 100
					9 meses	116	6,4	38,6	> 100
2	130	6,5	5,2	9,1	1 mes	83	8,1	7,0	12,9
					2 meses	106	10,1	2,7	9,2
					4 meses	92	9,1	3,1	5,4
					5 meses	73	11,7	2,7	5,6
					7 meses	—	—	2,3	5,8
3	174	12,5	2,5	5,8	2 meses	139	8,8	5,7	14,3
					3 meses	86	9,8	—	—
4	87	8,1	2,4	3,6	1 mes	78	7,8	1,9	3,6
					4 meses	104	8,6	2,1	6,6
5	127	10,5	2,5	8,3	3 meses	94	13,1	3,8	9,1
6	128	11,2	1,9	2,0	3 meses	87	12,4	1,3	3,3

Valores normales: T<sub>3</sub> (triyodotironina) 90-230 ng/dl. T<sub>4</sub> (tiroxina) 4,7-12,4 μg/dl. TSH (hormona estimuladora del tiroides) < 8,5 μU/ml; tras estimulación con TRH, debe doblarse o triplicarse a los 30 minutos.

TSH-B: TSH basal. TSH-30 min: TSH 30 minutos después de administrar TRH.

Tiempo trat.: tiempo de tratamiento.

### Electrocardiograma (tabla II)

**Ritmo:** Cuatro pacientes estaban en ritmo sinusal y 2 en fibrilación auricular antes de iniciar el tratamiento con amiodarona. El ritmo sinusal persistió en 4 y en 1 que había caído en fibrila-

ción auricular y que previamente hacía frecuentes extrasístoles supraventriculares. Otro, siguió en fibrilación auricular pero sin crisis de aceleración de la frecuencia cardíaca, controlándola por debajo de 90/min. Todos tenían trastornos de la conducción intraauricular, reflejados por

ondas P de duración superior o igual a 0,12 segundos.

**Frecuencia:** Los cuatro que estaban en ritmo sinusal no mostraron diferencias antes y durante el tratamiento. Uno que estaba en fibrilación auricular a 110/min. pasó a ritmo sinusal a 70/min.; y otro también en fibrilación auricular a 100/min., con el tratamiento pasó a 70/min.

**Intervalo P-R:** Mostró ligero alargamiento en 2 de los 4 casos en ritmo sinusal, pero siempre dentro de los límites de la normalidad.

### *Función tiroidea (tabla III)*

La función tiroidea era normal en 5 casos antes de empezar el tratamiento con amiodarona. En uno (caso 1), si bien las cifras de  $T_3$  y  $T_4$  eran normales, la TSH estaba muy elevada, sugiriendo un hipotiroidismo, que era mudo clínicamente. En otro (caso 4), los valores de  $T_3$  previos al tratamiento eran inferiores a la normalidad, pero tanto la  $T_4$  como la TSH y el test de estimulación fueron normales.

$T_3$  (triyodotironina): Tuvo tendencia a bajar durante el tratamiento de forma significativa ( $p < 0,01$ ), en 3 casos incluso por debajo de los valores normales, pero este descenso de  $T_3$  no se acompañó de descenso de la  $T_4$  ni aumento de la TSH.

$T_4$  (tiroxina): Se mantuvo dentro de los límites de los valores normales antes y durante el tratamiento, sin diferencias estadísticamente significativas.

TSH (hormona estimuladora del tiroides): Estuvo dentro de los valores normales, así como el test de estimulación con TRH, excepto en el caso 1, que estaba alto ya basalmente y que siguió alto durante el tratamiento. (Consideramos el test de TRH normal cuando las cifras basales aumentan 2-3 veces a los 30 minutos de haber administrado TRH. Sugiere hipertiroidismo, si no supera el doble de la cifra basal; e hipotiroidismo, si la respuesta es superior al triple de los valores iniciales.) Antes de iniciarse el tratamiento, 3 casos tenían respuestas inferiores a las normales, que durante el tratamiento con amiodarona aumentaron ligeramente, pero sin valor significativo. El caso 1 siempre mostró respuestas exageradas, sugestivas de hipotiroidismo.

### **Discusión**

Existe un desconocimiento real de las posibles causas de las arritmias supraventriculares que presentan muchos pacientes sometidos a

programas periódicos de hemodiálisis. Se ha supuesto que podrían estar relacionadas con los cambios iónicos (3), de volumen plasmático, por isquemia miocárdica, etc., pero ningún estudio ha sido definitivo al respecto.

La presencia de arritmias rápidas supraventriculares puede afectar severamente el gasto cardíaco de algunos pacientes cuyo equilibrio hemodinámico está muy inestable, situación frecuente entre los pacientes sometidos a hemodiálisis periódicas.

Cuando los episodios de taquiarritmia son frecuentes y la tolerancia hemodinámica es mala, debe intentarse un tratamiento de prevención de estas arritmias.

La digoxina y el verapamil son drogas útiles para el tratamiento agudo de estas arritmias; sin embargo, muchos de estos pacientes ya están bajo tratamiento digitálico por mostrar signos de insuficiencia cardíaca, y el verapamil, que debe administrarse por vía venosa en los tratamientos de las crisis agudas, tiene efectos depresores de la contractilidad miocárdica, y los resultados a largo plazo administrándolo por vía oral para la prevención de las crisis no son buenos.

La quinidina sí es un buen producto para prevenir las arritmias supraventriculares rápidas, pero se elimina por vía renal, por lo que las dosis administradas deben ser menores a las habituales. La absorción es variable según el pH del estómago y la relación con las comidas, por lo que los niveles plasmáticos son muy variables, pudiendo pasar con facilidad a una situación de intoxicación quinidínica con los consiguientes problemas cardíacos que ello representa. Finalmente, la quinidina potencia de forma importante la acción de la digoxina con los consiguientes problemas de la intoxicación digitálica (4). Entre los 6 pacientes de nuestra casuística, 2 habían tomado quinidina sola y asociada a digoxina sin resultados positivos y en 1 de ellos con signos de intoxicación quinidínica (caso 1).

La amiodarona es un derivado de benzofurano y su molécula posee una alta concentración de yodo (37,2 %) y se ha mostrado como un importante y efectivo medicamento para prevenir las arritmias supraventriculares (5). Sin embargo, su uso está sujeto a tres problemas importantes: 1) la impregnación del medicamento es muy lenta, de forma que la dosis inicial debe ser alta y administrarse durante 1-2 semanas para empezar a obtener niveles hísticos con eficacia terapéutica (los efectos cardiovasculares son secundarios a los niveles hísticos y no plasmáticos) (1); 2) la eliminación del yodo de la molécula de amiodarona es por vía renal, por lo que la dosis administrada en los pacientes

con insuficiencia renal crónica terminal debe ser menor (1); 3) la amiodarona puede provocar la aparición de hipo- o hipertiroidismo por el efecto de la acumulación del yodo de su molécula, sobre todo teniendo en cuenta la alta proporción, aunque quizá se ha sobrevalorado este punto de la disfunción tiroidea.

Pero teniendo en cuenta los buenos resultados que se obtienen para la prevención de las recurrencias de las arritmias supraventriculares, nosotros ensayamos este producto bajo estricto control bioquímico de la función tiroidea ( $T_3$ ,  $T_4$ , TSH y test de estimulación con TRH), clínico y electrocardiográfico.

La dosificación de  $T_3$  y  $T_4$  en los pacientes con insuficiencia renal crónica y en hemodiálisis periódica está sujeta a múltiples factores que influyen el resultado. La hemodiálisis, quizá por el efecto de la heparina que desplaza a la tiroxina de las proteínas a las que va ligada, aumenta los valores reales de  $T_4$ ; la insuficiencia renal crónica, sin embargo, desciende los valores tanto de  $T_3$  como de  $T_4$ . Secundariamente a la liberación de la  $T_4$  de las proteínas transportadoras y por mecanismo de «feed-back», la TSH puede disminuir, todo ello sin que se halle afectada directamente la función tiroidea (6). En estos casos, sería la respuesta al test de estimulación con TRH lo que en realidad nos indicaría cómo se halla la función tiroidea, ya que la respuesta es independiente de los niveles séricos de TSH y depende sólo de la actividad hipofisaria: valores de TSH superiores en 2-3 veces a los basales tras TRH son significativos de hipotiroidismo, mientras que por debajo del doble de los valores basales sugieren hipertiroidismo. Sin embargo, algunos autores han demostrado cierta hiporreactividad hipofisaria relativa en pacientes eutiroides que estaban tomando amiodarona (2) y también en pacientes urémicos eutiroides.

En nuestros pacientes, los valores de tiroxina y TSH antes y durante el tratamiento con amiodarona no mostraron diferencias significativas y estuvieron dentro de la normalidad, excepto en el caso 1 que los valores de TSH previos al tratamiento estaban ya elevados, pero no los de  $T_4$ . No ocurre lo mismo con la  $T_3$ , que muestra unos valores más bajos al final del seguimiento que antes de iniciar el tratamiento ( $p < 0,01$ ). Este mismo fenómeno ha sido observado por otros autores (7), sin encontrar una explicación satisfactoria. Jonckheer y cols. creen que puede estar relacionado con una desyodinación de  $T_4$  en exceso (2). Además, Mirouze y cols. estudiaron la vida media de la  $T_3$  y la  $T_4$  en enfermos con insuficiencia renal crónica y hallaron que ambas estaban alargadas considerablemente, pero en mayor grado la  $T_4$  (8).

Antes de administrar amiodarona, en nuestros pacientes la respuesta de la TSH tras la administración de TRH es ligeramente hiporreactiva, aunque tras la administración de la droga se halla en valores normales, si bien no hay diferencia estadísticamente significativa. Esta respuesta disminuida no significa la existencia de un hipotiroidismo larvado; ya fue observada por Frankhauser en pacientes urémicos (9).

A las dosis de amiodarona administrada, la conducción auriculoventricular y el automatismo sinusal apenas se ven afectados.

## Conclusiones

Pensamos que la amiodarona es una droga muy útil para la prevención de arritmias supraventriculares, sobre todo si condicionan compromiso hemodinámico. Sin embargo, debe controlarse la función tiroidea para prevenir la aparición de disfunción tiroidea, aunque este evento sea raro. Los mejores parámetros son los niveles séricos de TSH antes y 30 minutos después de la estimulación con TRH.

## Bibliografía

1. Perry, W. F., y Hughes, J. F. S.: The urinary excretion and thyroid uptake of iodine in renal disease. *J. Clin. Invest.*, vol. 31, pág. 457, 1952.
2. Jonckheer, M. H.; Broeckart, I.; Blockx, P., y Bernard, R.: Amiodarone et fonction thyroïdienne. *Arch. Mal. Coeur.*, 69 année, n.º 12, págs. 1315 a 1319, 1976.
3. Valderrábano, F.; Alcázar, J. M.; Jofré, R.; Resano, M., y Anaya, F.: Arritmias cardíacas en hemodiálisis periódicas. IX Reunión Soc. Esp. Nefro., tomo 1, págs. 330-335, 1976.
4. Rotellar, C.; Gutiérrez, L.; Ferragut, A.; Esqué, J.; Maza, A.; Villarreal, J., y Rotellar, E.: Dosificación de digoxina en la insuficiencia renal crónica. *Revista de la SEDYT*, vol. III, n.º 3, 125-128, 1981.
5. Rosenbaum, M. B., y cols.: Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *The American Journal of Cardiology*, vol. 38, págs. 934-944, 1976.
6. Young, D. S.; Pestaner, L. C., y Val Gibberman: Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests. *Clinical Chemistry*, vol. 21, n.º 5, pág. 367D, 1975.
7. Piffanelli, A.; Pilizzola, D.; Ricci, L.; Codecá, L.; Masoni, A., y Romelli, P. B.: Amiodarone and the thyroid. *The Lancet*, June 23, pág. 1350, 1979.
8. Mirouze, M. M.; Jaffiol, C.; Mion, C., y Pastorello, R.: Devenir métabolique des hormones thyroïdiennes marquées (tri-iodo-thyronine 131 et thyroxine 125) dans l'insuffisance rénale urémique évoluée mais non encore dialysée. *J. d'Urologie et de Néphrologie*, vol. 73, n.º 10-11, págs. 781-790, 1967.
9. Frankhauser, S.; Zeyer, J.; Huber, D., y Reubi, F.: Le retentissement de l'insuffisance rénale sur l'appareil endocrinien et plus spécialement sur la fonction thyroïdienne. *J. d'Urologie et de Néphrologie*, vol. 73, n.º 10-11, págs. 767-780, 1967.