

# Depósitos corneales secundarios al tratamiento crónico con amiodarona: frecuencia, relación con la dosis, los días de suspensión y la duración del tratamiento

DRES. INÉS VIDAL <sup>1</sup>, ADRIÁN ANTES <sup>2</sup>

## RESUMEN

En poblaciones tratadas con dosis superiores de amiodarona a las usadas en nuestro medio y sin períodos de suspensión, la literatura correlaciona la frecuencia y la magnitud de los depósitos corneales con la dosis total y la duración del tratamiento. Nos propusimos conocer la frecuencia y la magnitud de los depósitos corneales inducidos por la amiodarona y evaluar su relación con la dosis, los días de suspensión semanal y la duración del tratamiento. Fueron incluidos todos los pacientes de la institución tratados crónicamente con amiodarona por la autora (IV), entre setiembre de 1999 y setiembre de 2000, que consintieron en ser estudiados con lámpara de hendidura. Los depósitos corneales se clasificaron en ausentes, muy leves, leves, moderados y severos. En el análisis estadístico, las proporciones fueron comparadas a través del test exacto de Fisher, las medias entre dos o más grupos a través del test de Kruskal-Wallis y para correlacionar las dosis con el grado de depósitos se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. Se incluyó un total de 21 pacientes (90% hombres), con una edad media de 71,3 años (DS=9,4). El 76% presentó depósitos corneales. Se observó una correlación positiva entre el grado de depósitos y la dosis total de amiodarona ( $r=0,630$ ;  $p=0,020$ ), la dosis diaria ( $r=0,706$ ;  $p<0,001$ ) y sobre todo la dosis media semanal ( $r=0,731$ ;  $p<0,001$ ). La ausencia de días de suspensión se asoció con depósitos severos ( $p=0,001$ ). La duración del tratamiento, en cambio, no mostró correlación con los depósitos. Estos resultados pondrían en evidencia la importante influencia que posee el descanso del fármaco sobre este efecto colateral.

## SUMMARY

Current literature states that in populations receiving uninterrupted, higher than usual—in our daily practice—doses of amiodarone, a correlation between frequency and quantity of corneal deposits against total dosage and length of treatment can be established. We therefore decided to determine frequency and quantity of amiodarone-induced corneal deposits and study their relation to dose, weekly interruptions and length of treatment. Those patients of the institution that were chronically treated by the author (IV) with amiodarone between september 1999 and september 2000, who consented to be studied with a splitlamp were included. Corneal deposits were classified as absent, very light, light, moderate or severe. The statistical analysis was conducted by using the precise Fisher test when comparing proportions, the Kruskal-Wallis test for averages between 2 or more groups and the Spearman coefficient to correlate doses with amount of deposits. A total of 21 patients (90% male) with an average of 71.3 years of age (SD=9.4) were included. In 76% of the patients corneal deposits were found. A direct correlation was found between the amount of corneal deposits and total dose of amiodarone ( $r=0.630$ ;  $p=0.020$ ), daily dose ( $r=0.706$ ;  $p<0.001$ ) and particularly the average weekly dose ( $r=0.731$ ;  $p<0.001$ ). Severe deposits were associated to lack of interruptions ( $p=0.001$ ). However, no relation was found between deposits and length of treatment. These results would put in evidence the important influence that the periodic interruption of the drug has on this particular side effect.

## PALABRAS CLAVE:

AMIODARONA  
DEPÓSITOS CORNEALES  
DOSIS  
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO  
DÍAS DE SUSPENSIÓN

## KEY WORDS:

AMIODARONE  
CORNEAL DEPOSITS  
DOSE  
LENGTH OF TREATMENT  
INTERRUPTIONS

1. Ex Profesora Adjunta de Cardiología.

2. Ex Profesor Adjunto de Oftalmología.

Departamento Médico de ANCAP.

Correspondencia: Dra. Inés Vidal. Presidente Giró 2540. CP 11600. Montevideo.

Correo electrónico: invi@montevideo.com.uy

Recibido julio 16, 2009; aceptado agosto 26, 2009.

### ANTECEDENTES

Numerosos pacientes reciben tratamiento oral crónico con amiodarona, un antiarrítmico eficaz pero con una amplia gama de efectos colaterales. Los depósitos corneales son uno de ellos. La amiodarona, eliminada por las lágrimas, es conducida por ellas al epitelio corneal donde se deposita en forma simétrica y bilateral. Los depósitos se ubican particularmente en el polo inferior de la córnea debido a la fuerza de gravedad y al impulso repetido del párpado superior. Lo hacen característicamente en forma de remolino, constituyendo la causa más frecuente de córnea verticillata (figura 1). Esta alteración no cursa con disminución de la agudeza visual, no requiere tratamiento y no contraindica la continuación del tratamiento con la amiodarona<sup>(1-3)</sup>. En caso de cesar el mismo, estos depósitos desaparecen por completo en el curso de unos meses<sup>(1)</sup>.

En poblaciones tratadas con dosis superiores a las usadas en nuestro medio y sin períodos de suspensión, la literatura correlaciona la frecuencia y magnitud de los depósitos corneales con la dosis total y la duración del tratamiento<sup>(1,3,4)</sup>.

Por otra parte, parece de interés contar con un monitor de fácil acceso y evaluación como la córnea, en la búsqueda de una mejor comprensión del comportamiento farmacodinámico del fármaco en nuestro organismo. Así, como los depósitos de amiodarona en la córnea dependen de la concentración del fármaco en las lágrimas y la concentración lacrimal es proporcional a la sanguínea, podemos inferir que el grado de depósitos reflejaría la concentración del antiarrítmico en sangre.

### OBJETIVOS

Conocer la frecuencia y magnitud de los depó-



FIGURA 1. Foto de córnea verticillata.

sitos corneales inducidos por la amiodarona y evaluar su relación con la dosis, los días de suspensión semanal y la duración del tratamiento.

### MÉTODO

Fueron incluidos todos los pacientes de la institución en tratamiento crónico con amiodarona por la autora (IV) entre setiembre de 1999 y setiembre de 2000, que consintieron en ser estudiados con lámpara de hendidura. Todos fueron estudiados oftalmológicamente por un único evaluador, autor de este artículo (AA), quien desconocía la dosis y la duración del tratamiento antiarrítmico.

Las variables analizadas fueron: edad; sexo; grado de depósitos corneales (clasificados en ausentes: grado 0, muy leves: grado 1, leves: grado 2, moderados: grado 3 y severos: grado 4); la ingesta de amiodarona en función de las dosis (total, diaria y media semanal); la duración del tratamiento y los días de suspensión del fármaco. En el análisis estadístico, las proporciones fueron comparadas a través del test exacto de Fisher, las medias entre dos o más grupos a través del test de Kruskal-Wallis y para correlacionar las dosis con el grado de depósitos se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

### RESULTADOS

Se incluyeron un total de 21 pacientes, con una edad media de 71,3 años (DS=9,4) y un rango entre 42 y 88 años, 90% de sexo masculino. Dieciséis pacientes (76%) presentaron depósitos corneales. En tres pacientes (19%) eran muy leves, en cuatro (25%) leves, en seis (37%) moderados y en tres (19%) severos (figura 2).

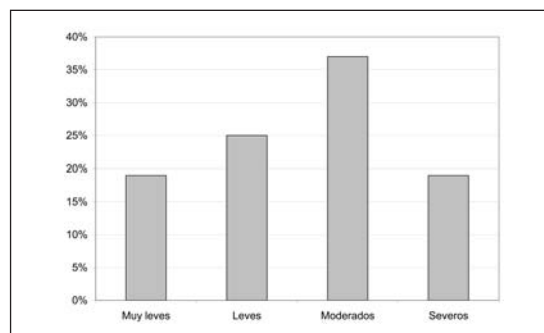


FIGURA 2. Distribución de la población según el grado de depósitos corneales observados.

La distribución de pacientes según la dosis diaria de amiodarona recibida se muestra en la figura 3. La dosis diaria media fue de 154,  $76 \pm 72,29$  mg. La duración mediana del tratamiento fue de 16 meses (rango: 4-72). Se observó una correlación positiva entre el grado de depósitos y la dosis total de amiodarona ( $r=0,630$ ;  $p=0,020$ ), la dosis diaria ( $r=0,706$ ;  $p<0,001$ ) y la dosis media semanal ( $r=0,731$ ;  $p<0,001$ ). Estos resultados se muestran en las figuras 4, 5 y 6 respectivamente. Como puede observarse, la dosis media semanal, además de haber mostrado la más fuerte correlación, es la expresión de la dosis que mejor resume linealmente la relación con el grado de depósitos.

Por otra parte, la ausencia de días de suspensión se asoció con depósitos severos (100% grupo sin descanso versus 0% en grupo con al menos un día de descanso semanal;  $p=0,001$ ). La duración del tratamiento, en

cambio, no se asoció con el grado de depósitos (tiempos medianos en semanas según grado de depósitos: grado 0=24, grado 1=84, grado 2=72, grado 3=50, grado 4=72;  $p=0,335$ ). Tampoco se pudo comprobar influencia de la edad y el sexo de los pacientes en la magnitud de los depósitos.

**DISCUSIÓN**

La frecuencia de depósitos corneales secundarios al tratamiento con amiodarona descrita en los últimos años en la literatura varía entre 83,7% (4) y 100% (5), siendo de 93,9% (3) y de 98% (1) en los trabajos con mayor número de pacientes. La menor frecuencia de depósitos encontrada en nuestra población podría relacionarse tanto con la existencia de suspensión periódica del fármaco en la mayoría de los pacientes como con el hecho de recibir para el tratamiento dosis menores que las uti-

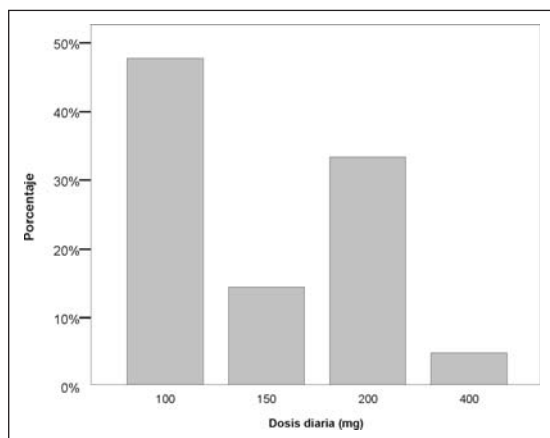


FIGURA 3. Distribución de pacientes según la dosis diaria de amiodarona recibida.

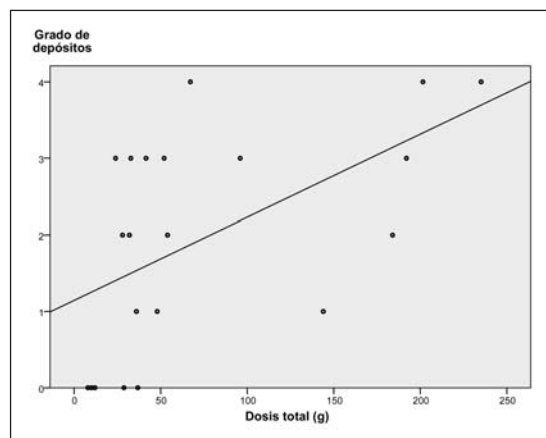


FIGURA 4. Grado de depósitos observado en función de la dosis total de amiodarona.

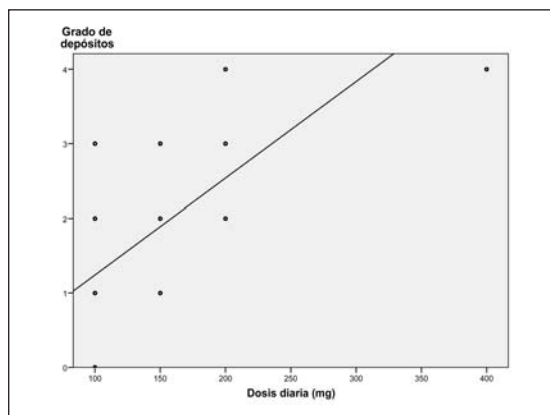


FIGURA 5. Grado de depósitos observado en función de la dosis diaria de amiodarona.

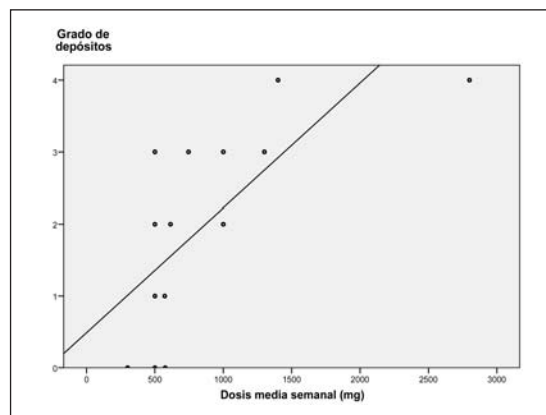


FIGURA 6. Grado de depósitos observado en función de la dosis media semanal de amiodarona.

lizadas en los referidos estudios <sup>(1,4)</sup>. Así, la mayoría de los 103 pacientes analizados por DV Ingram <sup>(1)</sup> habían recibido una dosis de 600 mg/día durante una semana, 400 mg/día la segunda semana y continuaron con 200 a 300 mg/día, sin descanso y por un mínimo de un mes. Por su parte, los pacientes estudiados por Uçakhan OO et al recibían una dosis media de  $224 \pm 71$ , 3 mg, claramente superior a nuestra dosis media de  $154, 76 \pm 72,29$  mg.

El grado de depósitos corneales secundarios se asoció, como era de esperar (la concentración lagrimal de la amiodarona es proporcional a la sanguínea, siendo las lágrimas una de sus vías de eliminación), con la dosis en todas sus expresiones. La dosis media semanal, que toma en cuenta los días de suspensión, fue la que mostró mayor correlación con un coeficiente (r) de 0,731. Al contrario de lo referido en la literatura <sup>(3,4)</sup>, no encontramos correlación positiva entre la magnitud de los depósitos y la duración del tratamiento. Esta diferencia de nuestra población pondría de manifiesto la importancia de una interrupción periódica de la ingesta del fármaco sobre este efecto colateral. También apoya esta interpretación la ausencia de depósitos severos en aquellos pacientes que descansaron la medicación. Los tres pacientes que nunca interrumpieron la ingesta de amiodarona fueron los únicos que presentaron depósitos corneales severos. Estos hallazgos darían también sustento a la idea de que la menor frecuencia de depósitos hallada en nuestra población, en relación con lo referido en la literatura, estaría relacionada con el descanso de la medicación.

La dosis total recibida, por su parte, fue la expresión de menor correlación positiva con el grado de los depósitos corneales. Este hallazgo está alineado con la idea de que los efectos secundarios de la medicación dependerían no solamente de la cantidad de amiodarona ingerida, sino también de la oportunidad que tenga el organismo de eliminarla (de acuerdo a los tiempos de interrupción de la misma).

Importa añadir que en ningún caso fue necesario interrumpir o disminuir el antiarrítmico por sintomatología o patología ocular. Esto iría a favor de la opinión de que no es necesario un control oftalmológico de rutina en los pacientes tratados con amiodarona <sup>(1)</sup>.

Parece de utilidad reseñar que tres pacientes presuntamente bajo terapia con amiodarona,

al solicitar su consentimiento para ser estudiados con lámpara de hendidura, “confesaron” no estar tomando la medicación. Esto plantea la posibilidad de que quizá alguno de los pacientes sin depósitos de amiodarona en sus córneas no estuviera en realidad ingiriendo el fármaco. Por el contrario, la constatación de depósitos permitió confirmar el cumplimiento del tratamiento y en tres casos que por error no descansaban la ingesta de amiodarona como tenían prescrito, se pudo sospechar, confirmar y enmendar este incorrecto cumplimiento, por detectarse depósitos de grado severo.

#### CONCLUSIONES

El 76% de los pacientes presentó depósitos corneales secundarios al tratamiento con amiodarona. El grado de depósitos se asoció con la dosis en todas sus expresiones. La dosis media semanal, que toma en cuenta los días de suspensión, fue la de mayor correlación. La no asociación de los depósitos con la duración del tratamiento y la observación de depósitos severos en ausencia de interrupción semanal, pondrían también en evidencia la importante influencia que posee el descanso del fármaco sobre este efecto colateral.

#### AGRADECIMIENTO

Al Dr. Juan Gil, actual asesor metodológico de la Sociedad Uruguaya de Cardiología, por su valiosa contribución al análisis estadístico.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Ingram DV.** Ocular effects in long-term amiodarone therapy. *Am Heart J* 1983; 106: 902-5.
2. **Mäntyjärvi M, Tuppurainen K, Ikäheimo K.** Ocular side effects of amiodarone. *Surv Ophthalmol* 1998; 42(4): 360-6.
3. **Reingardiene DI, Azaravichiene AP, Vashkeiliene II.** Amiodarone-induced keratopathy. *Kardiología* 2003;43 (5): 56-9.
4. **Uçakhan OO, Kanpolat A, Ylmaz N, Ozkan M.** Amiodarone keratopathy: an in vivo confocal microscopy study. *Eye Contact Lens* 2005; 31 (4): 148-57.
5. **Ikäheimo K, Kettunen R, Mäntyjärvi M.** Visual functions and adverse ocular effects in patients with amiodarone medication. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80(1): 59-63.