

Aspectos farmacoclinicos de la amiodarona

Dr. Raimundo López-Rodríguez, Dr. Pedro Fránquiz, Dr. Rigoberto Cabrera,

Dr. Jorge López-Rodríguez, Dr. Jorge Piñón, Dr. Lorenzo Llerena

López-Rodríguez, R. y otros: *Aspectos farmacoclinicos de la amiodarona.*

Se indican los aspectos farmacoclinicos de la amiodarona y se revisan algunos aspectos que tienen vigencia en la práctica clínica diaria. Se informa el uso de la amiodarona como uno de los fármacos antiarrítmicos más importantes de la última década y los beneficios e inconvenientes que puede obtener un paciente con su uso.

INTRODUCCION

Para el tratamiento de las taquiarritmias se emplean múltiples medicamentos, cada uno con sus respectivos mecanismos de acción, sin que, hasta el presente, se haya encontrado la droga ideal, capaz de suprimir los síntomas, que no tenga efectos adversos y que prevenga la fibrilación ventricular que es la expresión más frecuente de la muerte súbita coronaria.¹

La amiodarona, uno de los fármacos antiarrítmicos más importantes de la última década, comenzó a utilizarse en nuestro país en el pasado quinquenio con resultados satisfactorios para el control de las arritmias ventriculares.² De ella se ha señalado, aunque no del todo comprobado, que es capaz de prevenir la fibrilación ventricular hasta en un 15 % de los casos, pero se pueden presentar variadas reacciones colaterales.³ Así, dada la versatilidad de la literatura sobre los beneficios e inconvenientes que puede obtener un paciente con su uso, surge el objetivo del presente trabajo el cual es revisar algunos aspectos farmacoclinicos que tienen vigencia en la práctica clínica diaria.

9 Especialista de I Grado en Cardiología.

10 Especialista de I Grado en Medicina Interna.

*^{***} Especialista de I Grado en Cardiología. Jefe del Servicio de Cardiopatía Isquémica del ICCCV.

ORIGEN Y COMPOSICION

Comenzó a utilizarse en Francia en 1961 como droga antianginosa y posteriormente como antiarrítmico.⁴ Cada tableta contiene 200 mg de amiodarona y su composición y estructura se presenta en la figura 1.

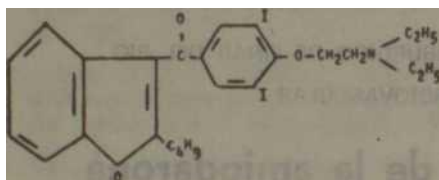


Figura 1. Fórmula estructural de la amiodarona. (2 butil 3-4 metilaminoetoxi 3'5' diiodo benzoil benzofurano).

Es el único antiarrítmico que contiene yodo. Presenta 2 átomos de yodo por molécula lo que equivale aproximadamente a 75 mg por tableta.^{4,5}

ADMINISTRACION Y DOSIS

Existen varios métodos para su uso. A continuación, señalamos algunos de ellos que se consideran de utilidad.

Por vía oral

Primer método²

Se comienza con 800 mg por día en las primeras 72 h; 600 mg por día la siguiente semana y como dosis de mantenimiento 200 ó 400 mg diarios de acuerdo con la respuesta individual de cada paciente. Se suprime la droga durante 7 días en cada mes.

Segundo método⁶

- Dosis de ataque: de 600 a 800 mg/día (primera semana).
- Dosis de impregnación: de 400 a 600 mg/día (segunda y tercera semanas).
- Dosis de mantenimiento: de 200 a 400 mg/día (5 días de cada semana). *Por vía endovenosa^{2,7}*

La dosis inicial es de 5 mg/kg de peso a pasar en 15 min. Si la arritmia persiste, se administra una infusión continua de 600 a 1 000 mg, y se regula el goteo en 12 ó 24 h por un término de 4 ó 5 días. En nuestro país aún no se tiene experiencia con el uso de la droga por vía parenteral.

Electrofisiología

Singh y Vaughan Williams⁸ informaron que la amiodarona administrada intra peritonealmente a cobayos, en dosis de 20 mg/kg de peso por día, durante

6 semanas, causa una prolongación significativa en la duración del potencial de acción de aurículas y ventrículos sin cambios en el potencial de membrana en reposo y ligera depresión de la velocidad máxima de despolarización. Estos autores clasificaron esta droga en la clase III de los agentes antiarrítmicos. Posteriormente, *Rosenbaum* ratifica lo mismo y plantea que no deprime la despolarización diastólica en las fibras de Purkinje.⁵

En el momento actual se acepta que prolonga la duración del potencial de acción y los períodos refractarios en aurículas y ventrículos.^{2,8} " Prolonga la conducción auriculoventricular e intraventricular, por lo que los intervalos PR y QT aumentan después del tratamiento.^{9,12-14} También aumenta la refractariedad y la conducción en el sistema HisPurkinje y vías accesorias.^{9,10} *Nademanef*⁶ ha presentado un ejemplo de cómo la droga administrada por vía oral actúa sobre los diferentes intervalos del electrocardiograma (tabla 1).

Tabla 1. Efectos de la administración crónica de amiodarona sobre los Intervalos del electrocardiograma

	Antes del tratamiento	Durante el tratamiento (dosis de 600 mg a 1,2 g/día)	Significación
Frecuencia cardíaca (n = 17)	73 ± 13	64 ± 15	p < 0,001
QRS (s) (n = 17)	0,09 ± 0,05	0,10 ± 0,02	no significativo
PR (s) (n = 17)	0,18 ± 0,02	0,21 ± 0,02	p < 0,005
QTc (s) (n = 17)	0,44 ± 0,03	0,54 ± 0,04	p < 0,001

Se han ofrecido evidencias en las que esta droga inhibe la conductancia al ión potasio, pero todavía no hay suficiente argumentación al respecto.¹⁶

Este fármaco aumenta el umbral para la fibrilación ventricular,^{8,12} sin embargo muestra una baja efectividad ante la inducción de taquicardia ventricular por estimulación eléctrica programada y sus efectos sobre la función del nodo sinusal no han podido ser medidos a pesar de haberse utilizado en altas dosis con esta finalidad.⁹

EFFECTOS HEMODINAMICOS

Cuando se utiliza por vía oral no precipita la insuficiencia cardíaca en pacientes con moderado daño miocárdico.^{5,13} Los tiempos de intervalos sistólicos no fueron significativamente modificados por el tratamiento con la droga.² Causa bradicardia y reduce los efectos de las catecolaminas por inhibición no competitiva de los receptores alfa y betaadrenérgicos.⁸

Recientemente se sugirió que es efectiva en pacientes que padecen de espasmo coronario; pero se duda de dicho efecto por la pequeña muestra estudiada en dicha publicación.¹⁷

En lo que se refiere a la depresión de la automaticidad de los focos de escape hay datos contradictorios.¹⁸

Se ha probado en pacientes de cardiopatía isquémica con dosis de 5 mg/kg de peso corporal por vía endovenosa, que disminuye ligeramente la contractilidad, la presión diastólica final del ventrículo izquierdo, la presión arterial, así como la resistencia vascular sistémica y por este efecto vasodilatador incrementa el gasto cardíaco.¹⁹ Disminuye la resistencia arterial coronaria y aumenta el flujo sanguíneo coronario al crearse un balance favorable entre la oferta y demanda de oxígeno.¹⁹

FARMACOCINETICA

La amiodarona se absorbe en el tracto intestinal, se retiene bien por el organismo y tiene una vida media de 5 a 7 días, pero puede llegar hasta 28 días.⁴ En dosis entre 200 y 600 mg diarios el nivel terapéutico en el plasma oscila entre 0,5 y 3 mcg/ml.²⁰ En el animal de experimentación se ha encontrado que la concentración de la droga en el tejido adiposo y muscular es de 10 a 30 veces más que en el plasma.²⁰

Aunque carecemos de estudios completos sobre su farmacocinética, se ha visto que en los que padecen de taquiarritmias supraventriculares su acción comienza entre el segundo y tercer día de administrada, y cuando la droga es descontinuada, las arritmias pueden reaparecer entre el octavo y el décimo día. *Toruncha y colaboradores*² plantearon que el efecto comenzaba entre 7 y 10 días y que las formas complejas de extrasístoles ventriculares reaparecieron a los 13 días como promedio después de haber suspendido el fármaco.

*Markus*⁴ cita que por vía endovenosa los efectos antiarrítmicos pueden ser observados desde que termina la inyección; pero pueden demorar en aparecer entre 20 min y 4 h.

En lo que se refiere a los diferentes intervalos del electrocardiograma, por vía oral en las dosis sugeridas, disminuye la frecuencia cardíaca a partir del cuarto día y esto se hace significativo al final de la primera semana. El intervalo QT corregido para frecuencia cardíaca y el PR, también comienzan a prolongarse a partir del cuarto día y ya puede observarse su máxima prolongación entre el séptimo y el décimo día.²²¹

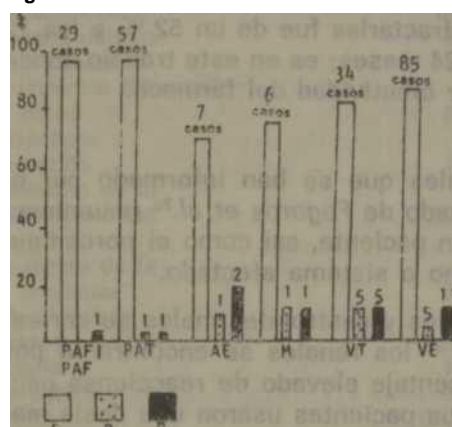
Por vía endovenosa tiene pocos efectos sobre el QT corregido para frecuencia cardíaca, pero sí alarga el intervalo PR.¹⁵

EFFECTIVIDAD

Los criterios sobre la efectividad son variables y cada autor expone en su trabajo los parámetros utilizados; sin embargo, la mayoría coinciden en que los resultados son buenos o excelentes cuando se suprimen las crisis de taquicardia, los

síntomas y la peligrosidad de las arritmias: los grados 3, 4a, 4b y 5 de la clasificación de *Lown*,²² y aunque se sabe que es buen antiarrítmico, su efectividad no está claramente establecida por la carencia de estudios con suficiente número de pacientes, y en grupos de pacientes homogéneos, unos sin tomar la droga y otros usándola. A continuación ofrecemos los resultados de algunos autores: en 1976 *Rosenbaum*⁵ planteó que la droga fue eficaz en el 82 % de los que padecían de arritmias ventriculares y en el 92,4 % de los que tenían arritmias supra-ventriculares de un total de 218 pacientes en un tiempo medio de observación de 17 meses. Los detalles del resultado de su trabajo los presentamos en la figura 2.

Figura 2. Efectos de la amiodarona en diferentes tipos de arritmias. El % de los resultados se indica a la izquierda; los números sobre las barras indican el número de casos, la barra blanca (E): excelentes resultados; la barra punteada: buenos resultados, y la barra negra (P): malos resultados.



Leyenda:

AE: extrasístoles semicirculares.

M: miscelánea.

PAFI: fibrilación auricular paroxística. PAFI: aleteo auricular paroxístico.

PAT: taquicardia auricular paroxística. VE: extrasístoles ventriculares.

VT: taquicardia ventricular.

En 1980, *Haffajee*²³ informó éxitos en 14 de 17 personas que padecían de arritmias ventriculares y en 8 de 9 que padecían de taquicardia supra ventricular.

En 1981, *Markus*⁴ concluye en su revisión que la amiodarona administrada por vía endovenosa revierte a ritmo sinusal las taquicardias supra-ventriculares y ventriculares en el 50 % de los casos. Este mismo año *Podrid* y *Lown*³ administraron el medicamento por vía oral en un tiempo medio de observación de 1 año y encontraron buenos resultados en el 83 % de los pacientes de taquiarritmias supraventriculares refractarias a otras drogas: en el 74 % de las personas que padecían de taquicardia ventricular refractaria también a otros medicamentos, sin compromiso hemodinámico, y en el 64 % de los que padecían de taquicardia ventricular, pero con compromiso hemodinámico.

Kaski,²⁴ en 23 pacientes con taquicardias ventriculares recurrentes y sintomáticas, halló que el 65 % no las volvió a presentar durante un seguimiento de 21,5 meses.

R.C.M.
NOVIEMBRE, 1985

En 1982, *Toruncha et al.*² en un grupo de 24 pacientes portadores de formas repetitivas de extrasístoles ventriculares encontraron buenos resultados en el 96 % de los casos y *Molina*⁶ en 21 pacientes con taquiarritmias supraventriculares en el 95 %.

*Nademanee*²⁵ informó éxitos en 18 de 19 pacientes con taquiarritmias refractarias y *Waxman*⁹ en un grupo similar de pacientes informó efectividad en el 78 % en un tiempo medio de observación de 8,6 meses.

En 1983, *Morady*⁷ planteó que la amiodarona por vía endovenosa representa un avance en el tratamiento de las taquicardias ventriculares frecuentes y refractarias a otros medicamentos, pues obtuvo el control de las mismas en 12 de 15 pacientes.

*Fogoros*²⁶ informa que la incidencia del tratamiento satisfactorio en pacientes con arritmias ventriculares refractarias fue de un 52 % a los 12 meses de seguimiento y del 28 % a los 24 meses; es en este trabajo donde se encuentra la información de la menor efectividad del fármaco.

TOXICIDAD

Son muchas las reacciones colaterales que se han informado por el uso de la amiodarona. En la tabla 2, tomado de *Fogoros et al.*²⁶ resumimos los efectos adversos que puede sufrir un paciente, así como el porcentaje que representa de acuerdo con el órgano o sistema afectado.

Los efectos adversos oculares, tiroideos y gastrointestinales se corresponden con lo informado por otros^{4,5,23,25} los renales se encontraron por primera vez y este autor²⁶ halló un porcentaje elevado de reacciones neurológicas, lo cual pudo deberse a que sus pacientes usaron una dosis mayor a la recomendada en esta revisión. Se señala que las complicaciones como la fibrosis pulmonar intersticial difusa, la insuficiencia renal y la aparición de otras arritmias como el ritmo de la unión acelerado, la taquicardia y fibrilación ventricular que han sido atribuidas al uso del fármaco, pueden llevar a la muerte del paciente.

Los depósitos microcorneales que se ven con el oftalmoscopio y en la lámpara de hendidura, consisten en pigmentaciones amarillocarmelitosar. en la córnea. Se producen por depósitos de lipofusina en los lisosomas del citoplasma de las células basales e intermediarias de la córnea. Pueden ser vistos a partir de las 2 primeras semanas de utilización de la droga y se quitan cuando se suspende el medicamento. Generalmente no interfieren la visión.⁴

En cuanto al hipotiroidismo se plantea que la amiodarona bloquea la conversión de tetrayodotironina a triyodotironina y regresa espontáneamente con la supresión del medicamento. El hipertiroidismo debe regresar también con la suspensión de la droga y el propranolol ha sido utilizado para disminuir los síntomas y signos. Además, después de suspendido el fármaco hay que tener cuidado, pues hay pacientes que han presentado hipertiroidismo entre los 3 y los 6 meses siguientes, por lo que se plantea que el yodo acumulado en los tejidos, al eliminarse gradualmente, puede producir un aumento en la actividad tiroidea; y si esta

Tabla 2. Toxicidad por amiodarona

Efectos adversos	Número de pacientes con efectos adversos	Pacientes con tratamiento por más de 1 semana	Número de pacientes en que hubo que suspender el tratamiento
<i>Oculares</i>		29,7	
Microdepósitos corneales	27		
<i>Dermatológicos</i>		22,0	
Sensibilidad al sol	11		
Decoloración	4		
Petequias	2		
Flash	2		1
Eritema nodoso	1		1
<i>Tiroideos</i>		14,3	
Hipotiroidismo	10		
Hipertiroidismo	3		
<i>Pulmonares</i>		6,6	
<i>infiltración intersticial difusa</i>	6		6
<i>Hepáticos</i>		4,4	
Hepatitis	1		1
Aumento de la transaminasa	18		
<i>Renal</i>		8,8	
Aumento de la creatinina	8		1
<i>Neurológicos</i>		49,8	
Tremor	9		
Ataxia	7		
Parestesias	3		
<i>Otras</i>	6,2		
Fibrilación y flutter auricular	1		1
Taquicardia ventricular y fibrilación ventricular	3		3
Bradicardia sintomática	1		
Ritmo de la unión acelerado	1		

exacerbación de dicha actividad se produce en pacientes de una cardiopatía isquémica, puede llevarlos al empeoramiento de una angina de pecho o a un infarto del miocardio.⁴

Por vía endovenosa, si es inyectada rápidamente, hay un aumento de la frecuencia cardíaca, lo cual se atribuye al diluyente de la droga.⁴ Puede producir bloqueo auriculoventricular tipo Mobitz I, así como fibrosis pulmonar, neuropatías, periarteritis nodosa y manchas en la piel.⁷

OTROS ASPECTOS

Durante el embarazo

Cuando ha sido utilizada en el último trimestre de gestación los niveles en el plasma del recién nacido han sido el 25 % de los de la madre y el niño ha presentado bradicardia. Dada la composición bioquímica de la droga y como el yodo atraviesa rápidamente la barrera placentaria puede existir bocio neonatal.²⁷

En niños

Ha sido utilizada en la misma dosis con resultados y efectos colaterales similares a los adultos con excepción de que no se encuentran los depósitos microcorneales.²⁰

Asociada con otros medicamentos

Potencializa los efectos de los anticoagulantes.⁴ Su uso con digoxina es efectivo, pues acorta el intervalo QT corregido del electrocardiograma; sin embargo, la digoxina compite con los sitios de excreción de la amiodarona y los niveles plasmáticos del digitálico se triplican, lo que puede provocar intoxicación digitálica.²⁸

Para finalizar debemos plantear que la amiodarona no puede indicarse en pacientes de disfunción tiroidea, de disfunción sinusal, con bradicardia sinusal, con bloqueo auriculoventricular, ni cuando el intervalo QT corregido en el electrocardiograma esté alargado (mayor o igual a 420 ms), que aunque es el antiarrítmico más eficaz de los empleados actualmente es también uno de los más tóxicos y el médico debe estar conciente de los problemas que puede ocasionarle a sus pacientes, por lo que debe limitarse su uso para aquéllos que padecen de taquiarritmias rebeldes a otros medicamentos.

Agradecimiento

Al doctor David García-Barreto por su valiosa ayuda en la revisión del trabajo. **SUMMARY**
López-Rodríguez, R. et al. *Pharmacoclinical aspects of the amiodarone.*

Pharmacoclinical aspects of amiodarone are pointed out and some aspects standing in the daily clinical practice are reviewed. The use of amiodarone as one of the most important antiarrhythmic agents of the last decade is reported, as well as the benefits and disadvantages for patients using it.

RÉSUMÉ

López-Rodríguez, R. et al.: *Aspects pharmaco-cliniques de l'amiodarone.*

Les aspects pharmaco-cliniques de l'amiodarone sont indiqués et certains aspects qui son en vigueur dans la pratique clinique quotidienne sont revus. Il est rapporté l'emploi de l'amiodarone comme l'un des médicaments anti-arythmiques les plus importants des dix dernières années, ainsi que les avantages et les inconvénients de son emploi.

BIBLIOGRAFIA

1. Lown, B.: Sudden cardiac death. The major challenge confronting contemporary cardiology. *Am J Cardiol* 43: 313, 1979.
2. Toruncha, A. et al.: Oral amiodarone in high-risk ventricular arrhythmias. *Cor Vasa* 24: 354, 1982.
3. Podrid, P. J. et al.: Amiodarone therapy in symptomatic sustained refractory atrial and ventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 101: 374, 1981.
4. Markus, F. I. et al.: Clinical pharmacology and therapeutic applications of the anti-arrhythmic agent, amiodarone. *Am Heart J* 101: 480, 1981.
5. Rosenbaum, M. et al.: Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol* 38: 934, 1976.
6. Molina L. y cols.: La amiodarona en el control de las taquiarritmias supraventriculares. *Arch Inst Cardiol Mex* 53: 13, 1983.
7. Morady, F. et al.: Intravenous amiodarone in the acute treatment of recurrent symptomatic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 51: 156, 1983.
8. Singh, B. et al.: The effect of amiodarone, a new antiarrhythmic drug on cardiac muscle. *Br J Pharmacol* 39: 657, 1970.
9. Harvey, L. et al.: Amiodarone for control of sustained ventricular tachyarrhythmias. Clinical and electrophysiologic effects in 51 patients. *Am J Cardiol* 50: 1066, 1982.
10. Wellens, H. et al.: Effect of amiodarone in the Wolf-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 38: 189, 1976.
11. Amiodarone. *Lancet* 1(8116): 592, 1979.
12. Lubbe, V.J. F. et al.: Protective action of amiodarone against fibrillation in the isolated perfused rat heart. *Am J Cardiol* 43: 533, 1979.
13. Dreifus, L. S. et al.: Quality of the ideal antiarrhythmic drug. *Am J Cardiol* 39: 466, 1977.
14. Zipes, D. P. et al.: New antiarrhythmic agents: amiodarone, aprindine, disopiramide, ethmozin, mexiletine, tocainide, verapamil. *Am J Cardiol* 41: 1005, 1978.
15. Nademanee, K. et al.: Control of refractory life-threatening ventricular tachyarrhythmias by amiodarone. *Am Heart J* 101: 759, 1981.
16. Goupil, N.; J. Lenfant: The effects of amiodarone on the sinus node activity of the rabbit heart. *Eur J Pharmacol* 39: 23, 1976.
17. Rutitzky, B. et al.: Efficacy of chronic amiodarone therapy in patients with variant angina pectoris and inhibition of ergonovine coronary constriction. *Am Heart J* 103: 38, 1982.
18. Guangeng, C. et al.: Ventricular flutter during treatment with amiodarone. *Am J Cardiol* 51: 609, 1983.
19. Cote, P. et al.: Effects of amiodarone on cardiac and coronary hemodynamics and on myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Circulation* 59: 1165, 1979.
20. Harrison, D. C.: *Cardiac arrhythmias. A decade of progress.* Boston, Hall Medical Publishers, 1981. P. 135.
21. Rosenbaum, M. et al.: Control of tachyarrhythmias associated with Wolff-Parkinson-White syndrome by amiodarone hydrochloride. *Am J Cardiol* 34: 215, 1974.

22. Braunwald, Heart Disease. Philadelphia, Ed. W. B. Saunders, 1980.
23. Haffajee, C. et al.: Amiodarone for refractory symptomatic tachyarrhythmias. Circulation 62(III): 152, 1980.
24. Kaski, J. C. et al.: Long-term management of sustained recurrent symptomatic ventricular tachycardia with amiodarone. Circulation 64: 273, 1981.
25. Nademane, K. et al.: Antiarrhythmic efficacy and electrophysiologic actions of amiodarone in patients with life-threatening ventricular arrhythmias. Am Heart J 103: 950, 1982.
26. Fogoros, R. N. et al.: Amiodarone: clinical efficacy and toxicity in 96 patients with recurrent drug-refractory arrhythmias. Circulation 68: 88, 1983.
27. McKenna, W. J. et al.: Amiodarone therapy during pregnancy. Am J Cardiol 51: 1 231, 1983.
28. Moyse, J. O. et al.: Amiodarone increases plasma digoxin concentrations. Br Med J 282: 272, 1981.

Recibido: 6 de diciembre de 1984 Aprobado: 10 de diciembre de 1984

Dr. Raimundo López-Rodríguez
Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico
de Pinar del Río
Cuba