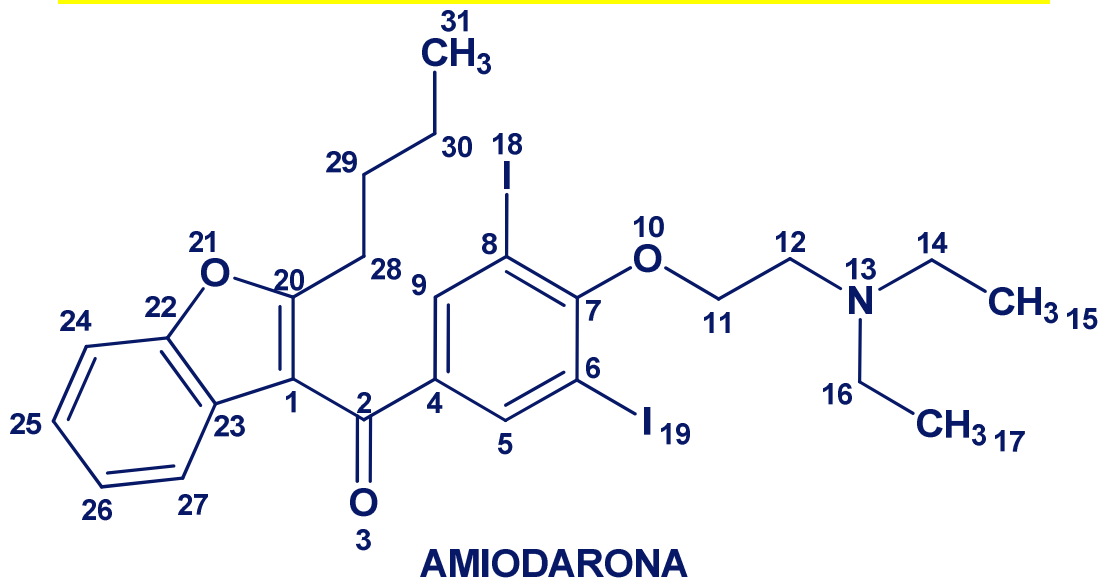


# AMIODARONA: INFORME TÉCNICO



## RESEÑA HISTÓRICA

A mediados de la década de 1950, *Camile Beaudet* y *Bun Hoy Phuc*, trabajando a la sazón en el laboratorio belga *Labaz*, perteneciente a la *Societè Belge de l'Azote et Produits Chimiques du Marly* sintetizaron y estudiaron cientos de sustancias análogas a las obtenidas a partir del *Khellin*, nombre árabe de una planta herbácea umbelífera, [Ammi visnaga](#), muy común en Egipto y otros países de Oriente Medio.

Históricamente el *Khellin* se empleaba en Egipto como un remedio popular para tratar los espasmos, asociados a las infestaciones por gusanos esquistosomas ([Schistosoma](#)), muy comunes en las orillas del Nilo.

La planta fue traída de Egipto durante la [invasión napoleónica](#) (1805), y estudiada a fondo por botánicos franceses. La imagen incluida en este texto corresponde a un libro publicado en Francia en 1833.

En el año 1897, *Ibrahim Mustafa*, de *L'ecole Superier de Pharmacie de Montpellier*, y más tarde, *Fantl* y *Salem*, en 1930, obtuvieron la *Khellina* en forma cristalizada, es decir, con un grado de pureza muy elevado.

Ya en el siglo XX (1938), *E. Späth* y *W. Grüber*, ambos en la Universidad de Viena, establecieron la estructura furocromica. Unos años antes, en 1930, *K. Samaan*, en la Universidad de El Cairo (Egipto) estudió la *Khellina*, descubriendo su utilidad para el tratamiento de la angina de pecho, además de la ya conocida utilidad para el alivio del dolor asociado a los cólicos renales, en virtud de sus propiedades antiespasmódicas.

La *Khellina* fue también el punto de partida para el desarrollo de un importante grupo de medicamentos, los denominados genéricamente “antagonistas del calcio”, más precisamente “bloqueantes de los canales lentos del  $\text{Ca}^{+2}$ ”. Pero este asunto no se corresponde con el tema tratado en este informe.



*Ammi visnaga* pertenece a la familia de las [umbelíferas](#) (las flores se agrupan en umbelas), Es una planta herbácea de 50cm a 90cm de altura.

- 2 -

Prácticamente toda la producción mundial (varias toneladas) proviene de Egipto y Marruecos.

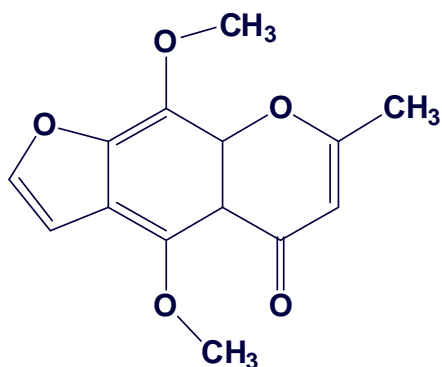
En Egipto (donde fue descrita y traída a Europa durante las Guerras Napoleónicas) se la denomina *Ammi*; mientras en español se la conoce como *Visnaga*. Y en muchos países también se la denomina “hierba cura dientes” en razón de su empelo popular.

La *Khella* (o *Khellina*) se ha utilizado desde tiempos remotos en Egipto en preparados en infusión contra la tos, los cálculos renales, como diurético y antihelmíntico (téngase en cuenta que la planta crece a orillas del Nilo, donde las infestaciones por helminto *Schistosoma* han sido, y continúan siendo, crónicas).

*Samaan* evidenció, a partir de la década de 1930, su acción antiespasmódica sobre la musculatura lisa (intestino, útero, músculos bronquiales, etc.).

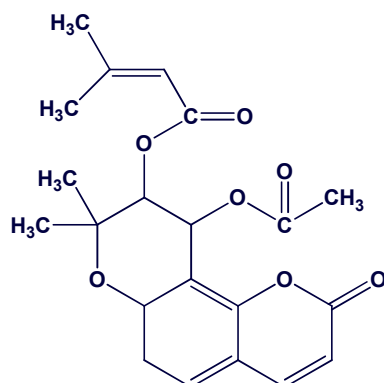
*Anrep* y *Barsoum*, notificaron en el año 1946, la utilidad de estos preparados como sustancias vasodilatadores de arterias coronarias.

La composición química de la planta se puede dividir en dos grupos:

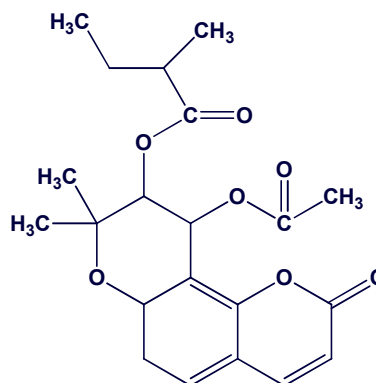


Furano — Cromonas. - La más abundante es la Khellina [1% ↔ 2%]. Fue aislada por *Mustapha* en 1879. Su estructura de cromona (benzo- $\gamma$ -pirona) fue demostrada por *Fant* y *Salem*, en 1933; confirmándose definitivamente por *Spaeth* y *Grüber*, en Alemania en 1938, quienes lograron su síntesis en laboratorio.

### KHELLINA



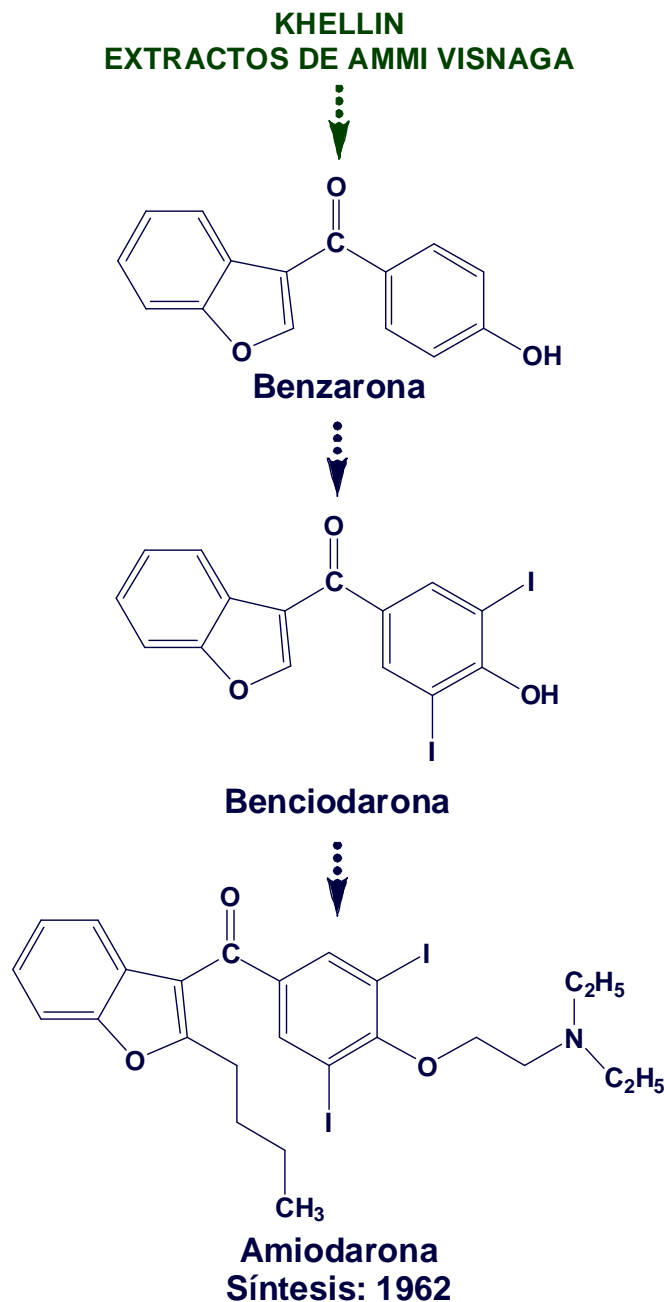
SAMIDINA



VISNADINA

**Pirano — Cromonas.**- Un compuesto aceitoso (Visnagan de *Samaan* [1931]), que se consiguió obtener en forma cristalina en 1951 por *Grindley*. Está constituido por una mezcla de tres sustancias, obtenidas en estado puro durante los años 1956 y 1957: samidina, dihidrosamidina y visnadina.

En España, durante la década de 1950, se comercializaba *Khelina* en dos especialidades farmacéuticas del tipo Kelicorin® y Kelipaver®, recomendándose para el tratamiento de angina de pecho y los espasmos coronarios.



Inicialmente se aisló de la planta (*Ammi visnaga*) la benzarona (por *R. Chalié* y *G. Deltour*, de los laboratorios *Labaz*), que fue comercializada como antiespasmódico. Poco tiempo después se comercializó la benciodarona, usado en un principio por su efecto como vasodilatador coronario para los cuadros de angina de pecho y, más tarde, como úrico—súrico. No obstante, la benciodarona se retiró tras haber sido empleado durante algunos años, como consecuencia de los cuadros clínicos de ictericia a que daba lugar.

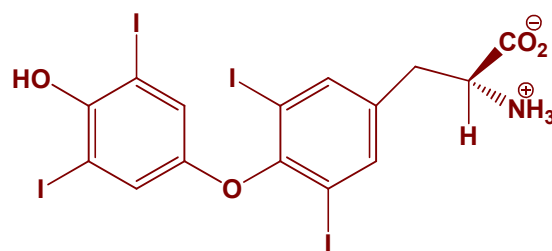
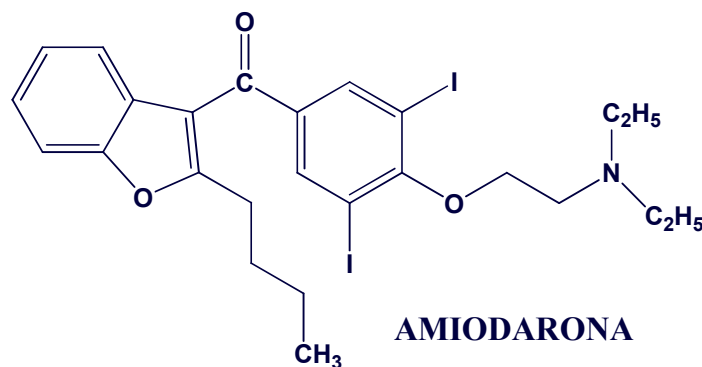
Sin embargo, la línea de investigación iniciada con la benzarona primero, y la benciodarona después, condujo a la síntesis de la Amiodarona en el año 1962.

Poco tiempo después, la benciodarona fue desplazada de la terapéutica por la benzbromarona (también un fármaco úrico—súrico), en el que los átomos de yodo de la benciodarona han sido sustituidos por átomos de bromo en la benzbromarona (todavía registrada en España [2011] con el nombre de *Urinor*®).

Partiendo de la benciodarona se sintetizaron varios análogos. El grupo fenólico era el responsable de los cuadros de ictericia, de tal manera que se trató de enmascarar este grupo químico, pero sin que ello supusiera pérdida de eficacia. Y es así como se sintetizó la Amiodarona en 1962. En un principio, se estudió la Amiodarona por su efecto vasodilatador coronario. No obstante, los efectos adversos de tipo oftalmológico (alteración de la visión por depósitos en la córnea), pero también de tipo dermatológicos (decoloración de la piel expuesta al sol), y tiroideos, condujeron a la retirada del Mercado Farmacéutico en el año 1967. Sin embargo, 7 años más tarde (1975) se descubrió que era efectivo para el tratamiento de un tipo de arritmias cardíacas denominado [síndrome de Wolf-Parkinson-White](#). Su acción antiarrítmica subyacía en la prolongación del potencial de acción en las fibras de *His-Purkinje* (en honor del suizo [Wilhelm His](#) y del bohemio [Jan Evangelista Purkyně](#)) y en la musculatura ventricular. Se reintrodujo en terapéutica en el año 1980.

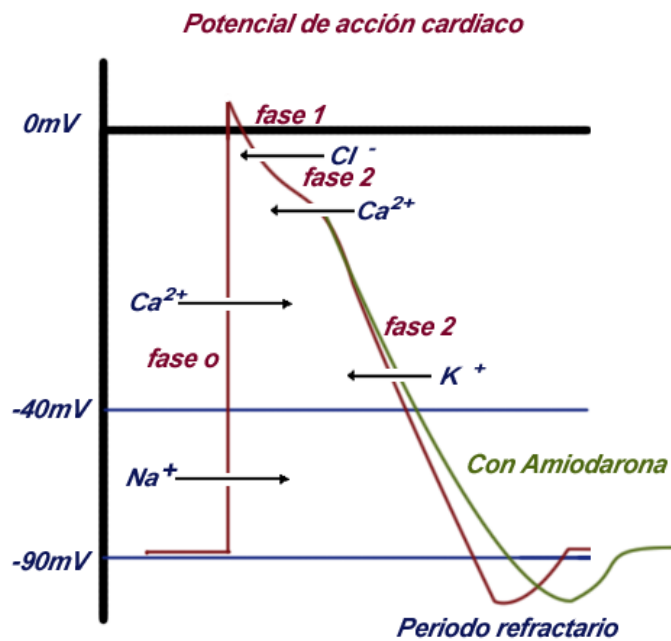
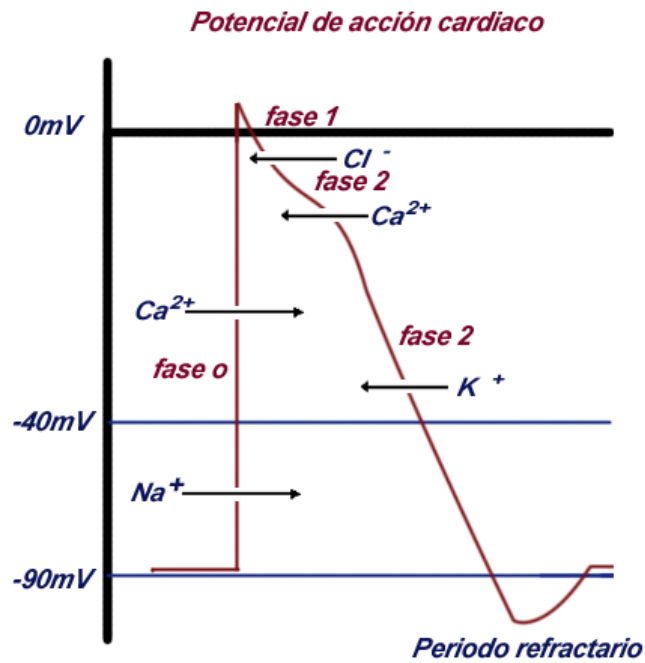
## FARMACOLOGÍA

**Amiodarona** tiene una estructura relacionada con la hormona tiroidea; y parte de su toxicidad es consecuencia de su actividad agonista en los receptores tiroideos.



La Amiodarona pertenece al grupo III de la clasificación de *Vaughan Williams* (1970), modificada por *Harrison*.

Antiarrítmicos clase III.-



Los medicamentos antiarrítmicos incluidos en esta clase se caracterizan por:

- Prolongar la duración del potencial de acción (por disminución de la pendiente de la fase 3 de dicho potencial de acción).

- Incrementar el periodo de refractariedad en varias áreas del tejido cardiaco.

Se observan importantes diferencias electrofisiológicas dependiendo de la ruta de administración de la Amiodarona:

1. Siguiendo la inyección intravenosa directa (IV Bolus):

- ↑↑ duración del periodo refractario en el nodo AV (aurícula ventricular), lo cual bloquea la transmisión de muchos potenciales de acción en los cuadros de arritmia.
- ↑ duración del periodo refractario en el tejido que circunda el nodo AV, el cual también es “excitable” y podría servir como ruta de transmisión alternativa para los impulsos bloqueados en el nodo AV.
- ↔ duración del periodo refractario en el *atrium*, ni en los tejidos del ventrículo.

2. Tras la administración oral crónica de Amiodarona:

- ↑↑ duración del periodo refractario en todos los tejidos de conducción cardiacos, incluyendo el *atrium*, las vías accesorias, fibras de *His-Purkinje* y las fibras musculares lisas del ventrículo.
- ↓ automaticidad del seno auricular y del nodo AV.

El mecanismo electrofisiológico de la Amiodarona se ha querido relacionar con su actividad anti-tiroidea. No se ha llegado a demostrar qué canales iónicos (de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ó  $\text{Ca}^{2+}$ ) se hallan más involucrados en la acción. Además, la Amiodarona, si bien se clasifica como antiarrítmico Clase III, *Vaughan-Williams*), también comparte propiedades de los fármacos Clase I (bloqueantes de los canales de  $\text{Na}^+$ ); y de la Clase II ( $\beta$  bloqueantes).

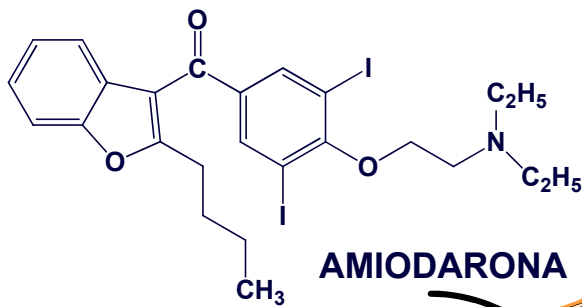
## CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS

La **Amiodarona** es muy liposoluble, acumulándose en tejidos; y su eliminación es extremadamente lenta.

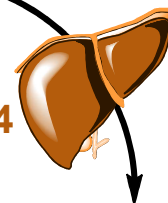
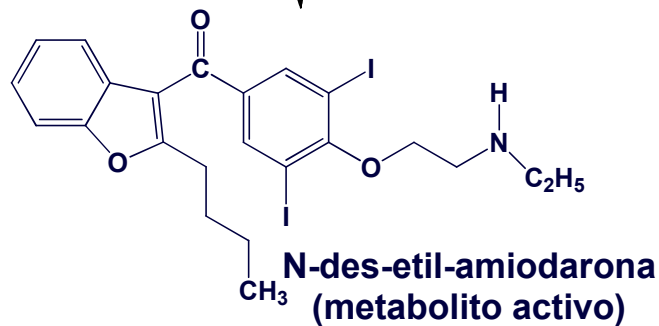
Se debe considerar una biodisponibilidad *per os* de ~30% cuando se cambia de la vía de administración [IV → OR].

Tras la instauración de un tratamiento oral con **Amiodarona**, el aumento de la refractariedad, una medida de su efecto farmacológico, requiere la administración continuada durante varias semanas.

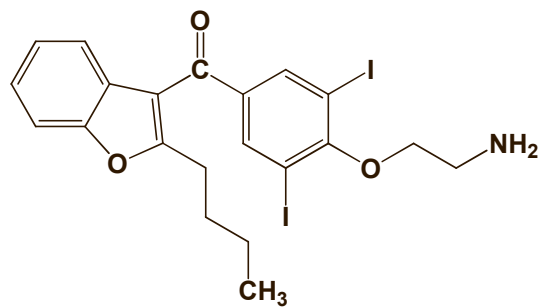
**Amiodarona** se metaboliza (a través de los isoenzimas CYP3A4, perteneciente al complejo citocrómico P450 hepático) a “des-etil-amiodarona” (metabolito activo); y, éste, a su vez, a “di-des-etil-amiodarona” (inactivo).



**ISOENZIMA: CYP3A4**



**ISOENZIMA: CYP3A4**



**Di-des-etil-amiodarona (metabolito inactivo)**

Tras la interrupción de un tratamiento con **Amiodarona** tras su administración durante períodos prolongados (varios años), la **T<sub>1/2</sub> varía de entre varias semanas a**



meses. El mecanismo de eliminación de la Amiodarona y su metabolito activo apenas es conocido.

El rango de concentraciones plasmáticas de Amiodarona es [0,5mcg/ml↔2mcg/ml]. La eficacia de la Amiodarona depende tanto de la duración del tratamiento como de las concentraciones en plasma. Curiosamente una concentración plasmática elevada no es un factor predictivo de toxicidad. Por otra parte, como consecuencia de la acumulación tisular de la Amiodarona (dada su elevada lipofilia), lo correcto es administrar una “dosis de carga” elevada [800mg↔1.600mg] durante varias semanas, antes de establecer la “dosis de mantenimiento”, determinándose esta última en razón de los efectos adversos, como primer criterio; y, en segundo lugar, en razón del tipo de arritmia.

Más detalles acerca de su farmacocinética...

## ABSORCIÓN

Clorhidrato de Amiodarona se absorbe tras su administración oral de manera lenta y relativamente variable. La biodisponibilidad absoluta de las formulaciones comercializadas es de ~50% (rango: 22%↔86%). La razón de que la Amiodarona tenga una biodisponibilidad tan baja y con una variabilidad tan elevada es consecuencia del metabolismo (fundamentalmente “N-des-alquilación”) que tiene lugar tanto en la mucosa como en el lumen intestinal, de su efecto de 1<sup>er</sup> paso hepático; así como de las características de disolución de la forma farmacéutica.

La administración de clorhidrato de Amiodarona junto con alimento favorece la absorción del medicamento.

Siguiendo a la administración de 400mg de Amiodarona en ayunas a voluntarios sanos, la  $C_{MÁX}$  se halla en el rango [0,15mcg/ml ↔ 0,7mcg/ml], concentraciones que se logran al cabo de 3 horas a 7 horas ( $T_{MÁX}$ ), pero con un rango de variabilidad relativamente amplio (2 horas ↔ 12 horas).

En el rango de dosis de 100mg a 600mg, las concentraciones en el estado de equilibrio ( $C_{SS}$ ) son proporcionales a la dosis, con un incremento de 0,5mcg/ml, por cada 100mg de incremento de la dosis.

Sin una dosis de carga inicial, las concentraciones de equilibrio no se consiguen hasta transcurridos 1 mes (en ocasiones hasta 5 meses o más) de iniciar el tratamiento. Es por ello fundamental, cuando se instaura un tratamiento con Amiodarona, administrar una “dosis de carga” durante varias semanas, antes de establecer un “régimen de mantenimiento”.

En un estudio de administración de dosis IV únicas de clorhidrato de Amiodarona [5mg/Kg x 5 minutos] a voluntarios sanos, las  $C_{MÁX}$  logradas se hallan en el rango [5mcg/ml ↔ 41mcg/ml].

Al cabo de 10 minutos de iniciar la infusión intravenosa (IV) de 150mg de clorhidrato de Amiodarona en pacientes con fibrilación ventricular o con taquicardia ventricular hemodinámicamente inestable, la  $C_{MÁX}$  se halla en el intervalo [0,7mcg/ml ↔ 1,4mcg/ml].

Siguiendo la administración de **Amiodarona**, el tiempo necesario para observar la acción antiarrítmica es muy variable. La respuesta terapéutica tarda en ponerse de manifiesto de 1 semana a 3 semanas.

Teniendo en cuenta que la **Amiodarona** tiende a acumularse en el organismo, **la respuesta terapéutica tiende a aumentar durante el tratamiento crónico**, llegando a un máximo al cabo de entre 1 mes a 5 meses de iniciado el tratamiento. Por el mismo motivo (acumulación de fármaco en el organismo), los efectos persisten de 10 días a 15 días, tras la suspensión del tratamiento. Sin embargo, la duración de la actividad antiarrítmica es variable e impredecible, y parece depender tanto de la duración del tratamiento como del tipo de arritmia que está siendo tratada.

En general, cuando se reinstaura el tratamiento con **Amiodarona** por reaparición del cuadro arrítmico, tras haber sido suspendido previamente, el efecto terapéutico se inicia rápidamente, muy posiblemente debido a que aun quedaba remanente de medicamento en los tejidos que no había sido aclarado.

Existe una considerable variación interindividual entre las concentraciones plasmáticas de **Amiodarona** y los efectos antiarrítmicos. Se observa, de hecho, una correlación más precisa entre las concentraciones plasmáticas de **Amiodarona** y la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (una medida de la duración del potencial de acción ventricular). El efecto terapéutico antiarrítmico óptimo se obtiene con concentraciones plasmáticas de **Amiodarona** en el rango de [1mcg/ml ↔ 2,5mcg/ml]. Los efectos adversos de tipo hepático, oftalmológico y neuromuscular suelen aparecer cuando las concentraciones plasmáticas >2,5mcg/ml.

## DISTRIBUCIÓN

Tras la administración crónica de **Amiodarona**, tanto éste como su principal metabolito (N-des-etil-amiodarona) se distribuyen extensamente en muchos tejidos corporales: tejido adiposo, hígado, pulmón, bazo, músculo esquelético, médula ósea, glándulas adrenales, riñones, páncreas, testículos, semen, saliva, nódulos linfáticos, miocardio, glándula tiroides, piel y tejido cerebral. También se concentra en la bilis: la concentración biliar llega a ser 50 veces la concentración plasmática. Durante el tratamiento crónico, las concentraciones en tejidos de "N-des-etilamiodarona" (su principal metabolito, farmacológicamente activo) superan las de **Amiodarona**, excepción hecha del tejido adiposo, donde apenas se detecta el metabolito, lo cual es lógico si se tiene en cuenta su mayor hidrosolubilidad.

Hasta un 96% de toda la **Amiodarona** en circulación se halla unida a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina; y, en menor extensión, lipoproteínas de alta densidad, **HDL** (*High Density Lipoproteins*).

Siguiendo la administración intravenosa (IV), **Amiodarona** se distribuye rápida y extensamente.

El  $V_D$  (volumen aparente de distribución) del fármaco + principal metabolito, tiene un valor promedio de 65,8L/Kg [18,3L/Kg ↔ 147,7L/Kg], siguiendo la administración oral; y: [68L/Kg ↔ 168L/Kg], siguiendo la inyección intravenosa directa (IV *Bolus*).

**Amiodarona** cruza la placenta. También se acumula en la leche materna, alcanzándose concentraciones superiores a las plasmáticas.

## ELIMINACIÓN

Las concentraciones plasmáticas de **Amiodarona** declinan de un modo bifásico (bicompartimental), aun cuando la cinética de la **Amiodarona** se ajusta mejor a un modelo multicompartmental. Tras una inyección IV en voluntarios sanos, la  $T_{1/2\beta}$  estimada es de 25 días (rango: 9 ↔ 47 días). La  $T_{1/2}$  del principal metabolito (N-des-etil-amiodarona) es igual o mayor a la de la propia **Amiodarona**.

Tras la administración de dosis orales únicas a voluntarios sanos, la  $T_{1/2}$  promedio fue de 58 días (rango: 15 ↔ 142 días) para la **Amiodarona**; y de 36 días (rango: 14 ↔ 75 días) para el metabolito (N-des-etil-amiodarona).

Además, la  $T_{1/2}$  de la **Amiodarona** es más prolongada durante la administración de dosis múltiples que tras la administración de dosis únicas.

Siguiendo la administración oral crónica de **clorhidrato de Amiodarona** en pacientes con arritmias cardíacas (rango de dosis: 200mg ↔ 600mg diarios durante períodos de 5 meses a 52 meses), la cinética del medicamento parece ser bifásica, con una  $T_{1/2}$  de eliminación inicial (fase  $\alpha$ ) en el rango de 2,5 ↔ 10 días; la cual es seguida por otra fase de eliminación (fase  $\beta$ ) con una  $T_{1/2}$  de 53 días (rango: 26 ↔ 107 días). Este modelo de eliminación de la **Amiodarona** y su principal metabolito, se explica por una rápida eliminación del fármaco de tejidos muy profundos, seguida por una eliminación más lenta del fármaco depositado en el tejido adiposo, peor profundo, donde se acumula por tratarse de un fármaco muy lipofílico.

Tras la administración a voluntarios sanos de dosis únicas de **clorhidrato de Amiodarona** por infusión IV [5mg/kg x 15 minutos], el aclaramiento de **Amiodarona** y su principal metabolito activo (N-des-etil-amiodarona) se halló en el rango [90ml/minuto ↔ 158ml/minuto] en el caso de la **Amiodarona**; y de [197ml/minuto ↔ 290ml/minuto], para la "N-des-etil-amiodarona".

El fármaco es peor aclarado en pacientes geriátricos (~ 100ml/Kg, hora), en relación con el observado en adultos (~ 150ml/Kg, hora). Asimismo, la vida media en plasma ( $T_{1/2}$ ) es mayor en pacientes geriátricos (~ 47 días), en relación con la pacientes adultos más jóvenes (~ 20 días).

El destino de la **Amiodarona** en el organismo continúa siendo poco conocido. El medicamento parece ser metabolizado, tanto en el hígado como en el intestino, a, al menos, 1 metabolito principal, N-des-etil-amiodarona), el cual, como ya se ha escrito antes, es farmacológicamente activo.

Prácticamente toda la **Amiodarona** (y su metabolito activo) son eliminados en heces, vía biliar. La eliminación renal del fármaco es indetectable.

Tanto la **Amiodarona** como su metabolito NO SON ELIMINADOS durante la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal. Ello es debido a la amplia distribución tisular, de tal suerte que el propio hígado del paciente metaboliza el fármaco más rápidamente de lo que se conseguiría con la diálisis.

## EFFECTOS ANTIARRÍTMICOS Y ELECTROFISIOLÓGICOS

En estudios llevados a cabo en animales de experimentación, **Amiodarona** es eficaz a la hora de prevenir o suprimir las arritmias inducidas experimentalmente.

El mecanismo preciso de acción no se ha descifrado completamente. La **Amiodarona** se considera antiarrítmico clase III según la clasificación de *Vaughan-Williams*. Pero no es antiarrítmico clase III-específico, ya que también tiene acciones propias de los otros grupos de antiarrítmicos.

El efecto principal de la **Amiodarona** sobre el tejido nodal es retrasar la re-polarización, prolongando el potencial de acción, y el período refractario efectivo.

La **Amiodarona** ejerce los efectos electrofisiológicos característicos de los antiarrítmico clase III (prolonga el tiempo para la re-polarización y aumenta el periodo refractario). Más precisamente:

1. Prolonga la duración del potencial de acción en todos los tejidos eléctricamente excitables del corazón (atrio, músculo ventricular, nodo sino-auricular, nodo atrio-ventricular y fibras de *His Purkinje*).
2. No altera el potencial de membrana en reposo, ni la altura del potencial de acción, excepto en el nodo sino-auricular y en el haz *His Purkinje*, en las cuales reduce la pendiente de la despolarización diastólica y, consiguientemente, reduce la automaticidad.

Aun cuando los efectos antiarrítmicos son en cierta medida comparables con los observados durante el hipotiroidismo, los efectos tiroideos de la **Amiodarona** contribuyen mínimamente a las acciones electrofisiológicas del fármaco.

*Revisado: julio, 2011*

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Zaragoza