

ANTIARRÍTMICOS

INTRODUCCIÓN

Las arritmias cardíacas son el resultado de alteraciones en el inicio o la conducción del impulso cardíaco. La actividad eléctrica se inicia, en condiciones normales, en el nodo sino-auricular (SA) que es el lugar que posee mayor grado de automaticidad y está influenciado por el sistema nervioso autónomo (SNA), se propaga rápidamente hasta el nodo aurículo-ventricular (AV) (el impulso se retrasa 0,2 segundos) y de allí pasa al fascículo de His y red de Purkinje provocando la contracción cardíaca.

Muchos tejidos cardíacos tienen propiedades de automaticidad inherentes, sin embargo, la cadencia de generación del impulso es menor en el resto de los tejidos que en el nodo SA.

Las arritmias pueden clasificarse en:

- Arritmias producidas por *alteración de la generación del impulso* (modificación de la automaticidad). Una generación anormal del impulso puede producirse en cualquier lugar del corazón. Si el umbral de excitación se alcanza espontáneamente en otras zonas antes que en el nodo SA se producirán marcapasos ectópicos.
- Arritmias producidas por *alteraciones en la conducción del impulso*. Se pueden producir alteraciones de la conducción por simple obstrucción de la conducción (bloqueo aurículo-ventricular) hasta por mecanismos de reentrada del impulso.
- Arritmias producidas por una mezcla de ambos procesos.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIARRÍTMICOS:

Se han utilizado varios métodos para clasificar los antiarrítmicos aunque la más utilizada es la de Vaughan-Williams modificada por Harrison (esta clasificación está basada en los efectos electrofisiológicos "in vitro" de estos fármacos sobre las células miocárdicas). La secuencia de cambios de voltaje que acompaña a la despolarización se conoce como **potencial de acción**. El potencial de acción necesario para la contracción del músculo cardíaco consiste en varias fases que están controladas por movimiento de iones a través de la membrana de las células miocárdicas.

Las fases son:

(Fase 0) o de despolarización rápida que se produce cuando la célula es excitada. En ese momento se produce la despolarización de la membrana celular por aumento del flujo de iones sodio al interior de la célula por canales rápidos de sodio. Le sigue un flujo pasajero de salida probablemente producido por transporte de iones potasio que inicia la repolarización (fase 1). A continuación se produce una fase llamada de meseta (fase 2) que consiste en paso lento de iones calcio, principalmente al interior de la célula. Después la célula se repolariza con salida de iones potasio (fase 3) hasta restablecer el potencial de membrana en reposo (fase 4).

Según esta clasificación los antiarrítmicos se pueden dividir en (ver también tabla 1):

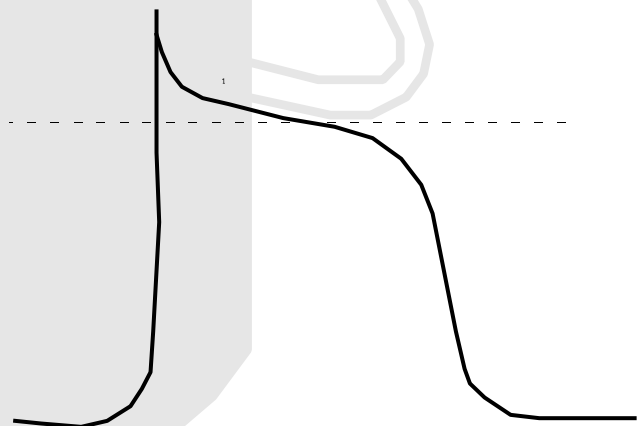


Figura 1: Fases del potencial de acción

Comité de Redacción de "The Pharmaceutical Letter":

Gloria Alba (FCH) • Joan Altimiras (FCH) • Manel Ballester (Cardiólogo) • Josep Barrio (Infectólogo) • Xavier Bonafont (FCH) • Joaquim Bonal (FCH) • Neus Caelles (FCC) • Daniel Cardona (FCH) • Federico Castillo (FCH) • Isabel Castro (FCH) • Anna Clopés (FCH) • Alfonso Domínguez-Gil (Catedrático Universidad de Salamanca) • Rosa Farré (FCH) • M.^a José Faus (Prof. Titular Universidad de Granada) • Benet Fité (FCC) • Jordi Foncuberta (Hematólogo) • Miquel Franco (Internista) • Pilar Gascón (FCC) • José Ibáñez (FCC) • Francesc Jané (Farmacólogo Clínico) • Fernando Fernández Llimós (FCC) • Milagros García (FCH) • M.^a Antonia Mangues (FCH) • Francisco Martínez (FCC) • Indro Mattei (FCC) • Josep Monterde (FCH) • M.^a Estela Moreno Martínez (FCH) • M.^a Luisa Sala (FCH) • Joaquim Sanchís (Neumólogo) • Amparo Santamaría (Hematóloga) • Guillermo Serra (FCH) • Laura Tuneu (FCH) • Guillermo Vázquez (Internista e Intensivista)

(FCH) = Farmacéutico Clínico Hospitalario - (FCC) = Farmacéutico Clínico Comunitario

CLASE I:

Son aquellos fármacos que interfieren directamente en la despolarización de la membrana bloqueando el paso rápido de sodio al interior de las células cardíacas. Se dividen en tres subclases:

Clase Ia: deprimen la pendiente de la fase 0 del potencial de acción, prolongan la duración del potencial de acción, aumentan el período refractario y el intervalo QT del electrocardiograma (ECG). Dentro de esta clase se encuentran: procainamida, quinidina, disopiramida, cibenzolina, hidroquinidina, ajmalina.

Clase Ib: disminuyen la duración del potencial de acción y disminuyen el intervalo QT. Se clasifican en esta clase la lidocaina, mexiletina y la tocainida.

Clase Ic: tienen poco efecto en la duración del potencial de acción, prolongan de manera importante el intervalo PR y QRS. Dentro de este grupo destacan: flecainida, propafenona, encainida, indecainida, moricizina.

CLASE II:

Se caracterizan por su acción β -bloqueante, disminuyendo la conducción y aumentando el período refractario en el nodo AV. Prolongan el intervalo PR del electrocardiograma. En este grupo están incluidos los principales β -bloqueantes: acebutolol, atenolol, metoprolol, pindolol, propranolol, timolol, esmolol. El sotalol se clasifica como clase III porque también bloquea los canales de potasio, con lo que prolonga la repolarización.

CLASE III:

Fármacos que prolongan la fase de repolarización, con lo cual prolongan el potencial de acción y el período refractario. En este grupo se incluyen el sotalol, la amiodarona y el bretilio. Estos fármacos también poseen propiedades β -bloqueantes.

CLASE IV:

Bloqueantes de los canales de calcio, que bloquean el paso de calcio al interior de la célula y enlentecen la conducción en el nodo AV. Dentro de los bloqueantes del calcio poseen acción antiarrítmica el verapamil y diltiazem.

Tabla 1: Principales características electrofisiológicas de los antiarrítmicos

Clase	Velocidad de conducción	Período refractario	Automaticidad	Ion implicado
Ia	↓	↑	↓	Sodio
Ib	0/↓	↓	↓	Sodio
Ic	↓↓	0	↓	Sodio
II	↓	↑	↓	Calcio
III	0	↑↑	0	Potasio
IV	↓	↑	↓	Calcio

La clasificación es complicada debido a que muchos antiarrítmicos poseen características electrofisiológicas de más de una clase. Por ejemplo el Bretilio posee propiedades de la clase II y III. Otros, como la propafenona que está clasificada como clase Ic también tiene propiedades β -bloqueantes. Además, algunos fármacos antiarrítmicos como la adenosina y la digoxina no se incluyen en esta clasificación.

Esta clasificación es bastante criticada porque la acción electrofisiológica de los antiarrítmicos no está claramente relacionada con su efectividad para tratar una arritmia en concreto o un paciente en particular.

Una manera más clínica de clasificarlos sería en función de sus acciones sobre el tejido cardíaco:

• **Fármacos que actúan sobre el nodo SA:**

- β -bloqueantes
- antiarrítmicos clase IV
- glucósidos cardiotónicos

• **Fármacos que actúan sobre el ventrículo:**

- antiarrítmicos clase I
- antiarrítmicos clase III

• **Fármacos que actúan sobre el nodo AV:**

- antiarrítmicos clase Ic
- antiarrítmicos clase IV
- β -bloqueantes
- glucósidos cardiotónicos

• **Fármacos que actúan sobre las aurículas:**

- antiarrítmicos clase Ia
- antiarrítmicos clase Ic
- antiarrítmicos clase III
- β -bloqueantes
- adenosina

• **Fármacos que actúan sobre circuitos o rutas accesorias:**

- antiarrítmicos clase Ia
- antiarrítmicos clase III

FARMACOCINÉTICA DE LOS ANTIARRÍTMICOS:

Debido a la gran variedad de fármacos antiarrítmicos, éstos no poseen características farmacocinéticas similares. La tabla 2 nos muestra las características farmacocinéticas de los antiarrítmicos más importantes:

Tabla 2: Características farmacocinéticas de los principales antiarrítmicos

Fármaco	F (%)	t _{1/2} (h)	Vd (L/kg)	UPP (%)	Ruta de eliminación	Rango terapéutico (mg/L)
Quinidina	70-80	5-9	2.0-3.5	80-90	H	2-6
Procainamida	75-95	2.5-5	1.5-3	10-20	H/R	4-15
Disopiramida	70-95	4-8	0.8-2	50-80	H/R	2-6
Cibenzolina	85	7.2	5.6	50-60	R	
Lidocaina	20-40	1-3	1-2	65-75	H	1.5-5
Mexiletina	80-95	6-12	5-12	60-75	H	0.8-2
Tocainida	90-95	12-15	5-12	10-30	H/R	4-10
Flecainida	85-90	12-27	5-13.4	40-50	H/R	0.3-2.5
Propafenona	11-39	3.6-7.2	2.5-4	85-95	H	
Moricizina	34-38	1-6	6-11	92-95	H	
Propranolol	30-40	4-6	3.9	93	H	
Esmolol		9 min	2.5	55	Mediante esterasas en sangre	
Amiodarona	22-88	5-100d	70-150	95-99	H	1.0-2.5
Bretilio	15-20	5-10	4-8		R	0.5-2
Sotalol	90-95	12-20	1.2-2.4	30-40	R	
Verapamil	20-40	4-12	1.5-5	95-99	H	>0.05
Diltiazem	35-50	4-10	3-5	70-85	H	>0.05
Adenosina		<10s			Metabolismo rápido en eritrocitos y células endoteliales de los vasos sanguíneos	

F: biodisponibilidad; t_{1/2}: semivida de eliminación; Vd: volumen de distribución; UPP: unión a proteínas plasmáticas; H: hepático; R: renal.

EFFECTOS ADVERSOS:

Los antiarrítmicos se caracterizan por tener numerosos efectos adversos que pueden ser muy graves. La tabla 3 resume los principales efectos adversos de los antiarrítmicos.

DOSIS:

Las dosis más habituales y las vías de administración de los diferentes antiarrítmicos se muestran en la tabla 3.

TERAPÉUTICA DE LAS ARRITMIAS:

El papel de los antiarrítmicos en el tratamiento de las arritmias cardíacas se ha modificado en los últimos años debido a que pueden provocar arritmias por sí mismos, que pueden ser mortales. Si se administran a pacientes asintomáticos o poco sintomáticos, éstos fármacos pueden aumentar la mortalidad en lugar de disminuirla. Actualmente ha disminuido su prescripción para tratar las arritmias y ha aumentado el papel de opciones no farmacológicas como la cardioversión eléctrica, ablación eléctrica, implantación de marcapasos y desfibriladores.

Criterios de selección:

La elección de un antiarrítmico para una determinada arritmia depende de varios factores:

- eficacia del fármaco en arritmias ventriculares o supraventriculares.
- Características farmacocinéticas: vía de administración (utilización aguda o crónica), mecanismos de eliminación, velocidad de eliminación (condiciona la posología y el tiempo que tarda en alcanzar la concentración terapéutica).
- Existencia de un rango de niveles plasmáticos terapéutico y tóxico establecido que sirva para diseñar pautas de administración acordes para controlar la arritmia.
- Toxicidad tanto cardiovascular como extracardiovascular que delimite las precauciones que se deben adoptar, así como la posibilidad de utilización crónica.

En el capítulo de arritmias se concretarán los tratamientos de elección para cada tipo de arritmia ya sea farmacológico o no farmacológico.

Tabla 3: Dosis y efectos adversos más importantes de los antiarrítmicos

Fármaco	Dosis habitual e intervalo	Efectos adversos
Quinidina	v.o. (sulfato): 200-400 mg c/4-6h v.o. (gluconato): 324-648 mg/8-12h	Diarrea y otros síntomas gastrointestinales, cinchonismo, granulomas y necrosis hepática, trombocitopenia, hipotensión, bloqueo cardíaco, taquiarritmias, torsades de pointes, fiebre.
Procainamida	v.o.: 50-100 mg/kg/d en dosis fraccionadas Carga IV: 20 mg/min (máx 17 mg/kg) Mantenimiento IV: 2-4 mg/min	Síndrome lupoide, confusión, insomnio, síntomas gastrointestinales, erupciones, hipotensión, arritmias, torsades de pointes, discrasias hemáticas, fiebre, hepatitis e insuficiencia hepática, miopatía, bloqueo cardíaco (vía IV).
Disopiramida	v.o.: 100-200 mg c/6-8h ó 150-300 mg/12h (formulación retard)	Efectos anticolinérgicos (retención urinaria, empeoramiento del glaucoma, estreñimiento), hipotensión, insuficiencia cardíaca, taquiarritmias, torsades de pointes, bloqueo cardíaco, náuseas, vómitos, diarrea, hipoglucemia, nerviosismo.
Lidocaina	Carga IV: 1 mg/kg en 2 min, seguir con 0,5 mg/kg en 2 min c/8-10 min x3 Mantenimiento: 1-4 mg/min	Somnolencia o agitación, disartria, acúfenos, desorientación, coma, convulsiones, parestesias, depresión cardíaca, bradicardia/asistolia.
Mexiletina	Dosis inicial v.o.: 150-200 mg/8h Mantenimiento v.o.: 150-300 mg/6-12h (máx 1200 mg/d)	Molestias gastrointestinales, fatiga, nerviosismo, mareos, temblores, convulsiones, alteraciones visuales, psicosis, fiebre, discrasias hemáticas, hepatitis.
Tocainida	Dosis inicial v.o.: 200-400 mg/8h Mantenimiento v.o.: 200-600 mg/8h	Molestias gastrointestinales, parestesias, mareos, temblores, confusión, pesadillas, reacciones psicóticas, coma, convulsiones, erupciones, fiebre, artralgias, agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, granulomas hepáticos, neumonitis, intersticial.
Flecainida	Dosis inicial v.o.: 50-100 mg/12h Mantenimiento v.o.: 400 mg/d (300 mg/d en taquicardia supraventricular)	Bradicardia, bloqueo cardíaco, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular mantenida, insuficiencia cardíaca, mareos, visión borrosa, nerviosismo, cefalea, molestias gastrointestinales.
Propafenona	Dosis inicial v.o.: 150 mg/8h Mantenimiento v.o.: 150-300 mg/8h	Bradicardia, bloqueo cardíaco, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular mantenida, insuficiencia cardíaca, mareos, desvanecimientos, sabor metálico, molestias gastrointestinales, broncoespasmo, hepatotoxicidad.
Moricizina	Dosis inicial v.o.: 200 mg/8h Mantenimiento v.o.: 200-300 mg/8h	Bradicardia, bloqueo cardíaco, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular mantenida, insuficiencia cardíaca, mareos, náuseas, cefalea.
Propranolol	v.o.: 10-80 mg/6h i.v.: 1-5 mg (1 mg/min)	Fatiga, impotencia, bloqueo cardíaco, hipotensión, insuficiencia cardíaca, broncoespasmo, depresión.
Esmolol	Carga I.V.: 500 µg/kg en 1 min seguidos de 50 µg/kg/min Mantenimiento: 100 µg/kg/min (máx 300 µg/kg/min)	Hipotensión, bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca, broncoespasmo, dolor en la zona de infusión.
Amiodarona	Carga v.o.: 800-1600 mg/d (1-3 semanas) seguido 500-800 mg/d (4 semanas) Mantenimiento v.o.: 100-400 mg/d Carga IV rápida: 150 mg en 10 min, seguida de infusión lenta IV: 360 mg en 6 horas seguidos de dosis de mantenimiento IV: 550 mg en 18h	Toxicidad pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, bradicardia, bloqueo cardíaco, fibrilación auricular, taquicardia ventricular mantenida, torsades de pointes (infrecuentes), hiper o hipotiroidismo, molestias gastrointestinales, neuropatía periférica, ataxia, temblores, mareos, fotosensibilidad, cianosis.
Bretilio	Carga IV: 5 mg/kg con dosis adicionales de 10 mg/kg si es necesario Mantenimiento IV: 5-10 mg/6h o infusión continua 1-2 mg/min	Hipertensión inicial, hipotensión ortostática, náuseas y vómitos, aumento de sensibilidad a las catecolaminas, aumento inicial de arritmias.
Sotalol	Dosis v.o.: 80-160 mg/12h	Bloqueo cardíaco, hipotensión, broncoespasmo, bradicardia, torsades de pointes.
Verapamil	Dosis inicial IV: 5-10 mg en 2-3 in; repetir a los 15 min si es necesario Infusión IV: 0.375 mg/min durante 30 min Mantenimiento IV: 0.125 mg/min v.o.: 40-120 mg/6-8h	Bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca, hipotensión, asistolia, mareos, cefalea, fatiga, edemas, náuseas, estreñimiento.
Diltiazem	Dosis inicial IV: 0.15-0.35 mg/kg en 2 min, repetir si es necesario a los 15-30 min Infusión IV: 5-15 mg/h	Bloqueo cardíaco, hipotensión, asistolia, insuficiencia cardíaca, hepatopatía.
Adenosina	IV: 6 mg en bolus, si no hay conversión en 1-2 min, administrar 12 mg y repetir una vez en caso necesario	Rubor, disnea transitoria, molestias torácicas, hipotensión.
Digoxina	Carga IV o v.o.: 1-1.5 mg en 24h dividido en 3-4 dosis Mantenimiento: 0.125-0.5 mg/d	Bradicardia, bloqueo aurículo ventricular, arritmias, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, cefalea, confusión, alteraciones visuales.

BIBLIOGRAFÍA

- Anónimo. Medicamentos para las arritmias cardíacas. Med Lett Drugs Ther (edición española) 1996; XVIII (21):85-91.
- Parfitt K editores. Martindale. The complete drug reference. 32nd edition. London. Pharmaceutical Press. 1999. Págs: 776-777.
- Bauman JL, Dekker M. The arrhythmias. En: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR editores. Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach. 3rd ed. Stamford: Appleton & Lange, 1997. págs. 323-359.
- Speight TM, Holford NHG editores. Avery's drug treatment. 4th edition. Auckland. Adis International Limited, 1997. Págs: 861-879.
- Tamargo J, Valenzuela C. Fármacos antiarrítmicos. En: Florez J. Farmacología humana. 3^a edición. Ed Científicas y Técnicas, 1997. Págs. 649-670.
- Guerra PG, Talajic M, Roy D. et al. Is there a future for antiarrhythmic drug therapy. Drugs 1998; 56: 767-781.

DICAF *Selecciones*

Bibliografía del Sistema de Información Científica DICAF (*Digest Científico para Atención Farmacéutica*)

C01B1A ANTIARRÍTMICOS – AMIODARONA (TRANGOREX°)

Prescrire 1995; 15 (152): 432-433

Riesgo de Neumopatía

La neumopatía es la complicación más grave relacionada con la administración de amiodarona. Se manifiesta por una disnea de esfuerzo progresivamente creciente que puede ir acompañada de tos, febrícula y pérdida de peso. En la radiografía pulmonar, siempre patológica, se observa, a menudo, un síndrome intersticial difuso y, también a veces, opacidades alveolares o una afección pleural. Esta complicación afecta al 1-13% de los pacientes (según los estudios) y parece ser dosis-dependiente (aumento del riesgo si la posología sobrepasa 300 mg/d). Según el estudio de una serie de 22 casos, estas neumopatías aparecen desde algunos meses hasta 7 años después de iniciar el tratamiento (con dos máximos de frecuencia en el 1er y 4º años). En esta serie la evolución fue favorable en el 75% de los casos, suspendiendo el tratamiento y con una corticoterapia inicial, pero el 15% de los pacientes sufrieron secuelas graves (como insuficiencia respiratoria incapacitante) y un 10% de ellos murieron. En la práctica, antes de empezar un tratamiento con amiodarona parece justificado hacer una radiografía torácica que podrá servir como referencia posterior. A lo largo del tratamiento debe repetirse la radiografía al menor signo de alerta. En caso de que aparezca una anomalía pulmonar inexplicable por otras causas, conviene interrumpir el tratamiento con amiodarona.

C01B1A ANTIARRÍTMICOS – AMIODARONA (TRANGOREX°)*

Prescrire 1993; 13 (133): 521

Riesgo de hipertiroidismo, difícil de tratar

La amiodarona es el principal medicamento responsable de distiroidismos inducidos por yodo (200 mg de amiodarona contienen 75 mg de yodo). El hipertiroidismo que aparece en el 3-12% de los pacientes, es especialmente preocupante porque puede ser grave y difícil de tratar. A menudo aparece después de varios meses o años de tratamiento. Se manifiesta por una alteración del estado general (pérdida de peso, astenia) o por trastornos cardíacos (reaparición de arritmias, agravación de dolores de angina). El diagnóstico se confirma por determinaciones hormonales que muestran un descenso de la TSH, una elevación de la tiroxina (T4 libre) y, a menudo, de la triyodotironina (T3 libre). El diagnóstico de hipertiroidismo implica la suspensión inmediata de la amiodarona. En las formas moderadas se puede esperar la curación espontánea que se produce al cabo de algunas semanas. El tratamiento de las formas más graves se basa en administrar anti-tiroideos: el propiltiouracilo (no en España) se considera más eficaz que el carbimazol. En caso de fracaso, el tratamiento es difícil y está mal establecido (corticosteroides, perclorato de potasio, tiroidectomía).

Por lo tanto la amiodarona requiere una vigilancia clínica atenta y determinaciones hormonales si existe la menor duda de distiroidismo.

GENÉRICOS

Prescrire 1997; 17 (170): 123

Límites a la substitución

Para tener la total garantía de la eficacia y la seguridad de los genéricos, los médicos y los farmacéuticos necesitan garantías en materia de bioequivalencia, o de equivalencia terapéutica. Ahora bien, existen casos en que esta bioequivalencia está mal demostrada o no lo está en absoluto: fármacos antiguos que no han sido objeto de estudios adecuados (ej. digoxina), estudios de administración en una sola toma (de medicamentos de gran variedad intraindividual) o realizados sobre muestras insuficientes (de fármacos de gran variedad interindividual), estudios en personas jóvenes (de medicamentos cuyo metabolismo cambia según la edad) o en personas sanas no polimedizadas (sin riesgo de interacciones). Las recomendaciones de diversos países desaconsejan el empleo de genéricos (riesgo de ineficacia o de toxicidad) en los casos siguientes:

- fármacos de estrecho margen terapéutico: antiepilépticos, digitálicos, teofilina, antiarrítmicos, diuréticos, anti-coagulantes orales.
- formas farmacéuticas o vías de administración que entrañan un riesgo de no-equivalencia: soluciones o polvos para aerosoles-dosificadores, formas de liberación prolongada (incluidos los parches) y formas tópicas en general.
- personas de edad avanzada que sufran asma, diabetes o epilepsia.

DICAF *Selecciones*

Bibliografía del Sistema de Información Científica DICAF (*Digest Científico para Atención Farmacéutica*)

C01B1A ANTIARRÍTMICOS – QUINIDINA (CARDIOQUINE°)

Prescrire 1992; 12 (114): 36

Quinidina: Prudencia, efecto pro-arritmogénico

Tras una reducción por shock eléctrico externo de una arritmia completa por fibrilación auricular se suele usar la quinidina para prevenir las recidivas.

Un meta-análisis de todos los ensayos realizados correctamente sobre la fibrilación auricular reagrupó 808 pacientes.

La quinidina demostró su capacidad a largo plazo (en relación al placebo) para prevenir las arritmias. Por el contrario la quinidina produjo mayor mortalidad que el placebo, probablemente por arritmia ventricular.

Así pues la quinidina, junto con la flecainida (CORFLENE° APOCARD°) y la encainida (no en España), se encuentra en el grupo de los antiarrítmicos "pro-arritmogénicos" y puede aumentar la mortalidad en algunos pacientes.

A la espera de un estudio que establezca la relación beneficio/riesgo de la quinidina, ésta debe utilizarse con prudencia para la prevención de las fibrilaciones auriculares.

C01B1A ANTIARRÍTMICOS – QUINIDINA (CARDIOQUINE°)

PAM 1992; 16: 215-218

Interacciones medicamentosas

La acción terapéutica de la quinidina se ve incrementada, pudiendo llegar a toxicidad, cuando se administra con: antiácidos absorbibles y acetazolamida (EDEMEX°) (alcalinización de la orina), cimetidina (TAGAMET°), verapamilo (MANIDON°) y amiodarona (TRANGOREX°).

Fármacos que disminuyen la acción terapéutica de la quinidina: sucralfato (URBAL°) (disminuye la absorción), barbitúricos, fenitoína (EPANUTIN°), rifampicina (RIMACTAN°) (inducción enzimática), disopiramida (DICORY-NAN°), nifedipina (ADALAT°).

La quinidina actúa a su vez sobre otros fármacos, modificando sus acciones terapéuticas: eleva los niveles séricos de digoxina (disminuir la dosis de digoxina a la mitad y monitorizar), disopiramida, flecainida (APOCARD°), propafenona (RYTMONORM°); potencia los beta-bloqueantes (incluso en forma de colirio). Evitar específicamente la asociación con metoprolol (LOPRESOR°), antidepresivos tricíclicos, miorelajantes (suspender la quinidina 24 horas antes de una intervención quirúrgica). Reduce el efecto analgésico de la codeína (CODEISAN°). Interacciones de importancia clínica dudosa con anticoagulantes orales, metoclopramida (PRIMPERAN°).

C01B1A ANTIARRÍTMICOS – AMIODARONA

Ann Pharmacother 1995; 29: 596-602

Eficacia de la amiodarona en el tratamiento de la fibrilación auricular

El objetivo del tratamiento de los pacientes que sufren fibrilación auricular (FA) es mantener el ritmo sinusal normal, para eliminar los síntomas, mejorar la capacidad funcional y reducir el riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Tradicionalmente la FA se ha tratado con antiarrítmicos de tipo quinidina (clase 1A), sin embargo, sus efectos adversos a largo plazo sobre la mortalidad han obligado a dirigir la terapia hacia otros fármacos como la amiodarona. La amiodarona ha demostrado ser igual o superior a los antiarrítmicos clase 1A, sin embargo, no existe experiencia de su utilización a largo plazo en el tratamiento de la FA.

La amiodarona posee menos efectos adversos cardiovasculares que los antiarrítmicos clase 1A, pero a otros niveles, sus efectos adversos son comunes y potencialmente graves. Produce microdepósitos en la córnea, coloración azul en la piel, alteraciones gastrointestinales, hepatotoxicidad, hipotiroidismo o hipertiroidismo, neuropatías periféricas, fotosensibilidad y toxicidad pulmonar.

La amiodarona causa numerosas interacciones con significación clínica. Incrementa los efectos de la digoxina y la warfarina. Deben reducirse las dosis aproximadamente a la mitad al iniciar tratamiento con amiodarona. La amiodarona también puede incrementar los niveles de fenitoína.

No está totalmente establecida la dosis de amiodarona requerida. Las dosis usadas oscilan desde 600 a 1200 mg/día de 5 días a 4 semanas como dosis de carga. La dosis de mantenimiento habitual es de 200-400 mg/día. Otro régimen efectivo y bien tolerado incluye 600 mg/día durante 2 semanas, después 400 mg/día 2 semanas más y finalmente 200 mg/día.

El paciente tratado con amiodarona debe estar controlado para detectar la posible aparición de efectos adversos y evitar las consecuencias de las posibles interacciones.

Información de nuevos medicamentos



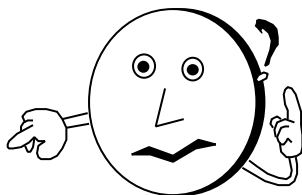
Aporta mejoras



Eventualmente
útil



No aporta nada
nuevo



ABACAVIR

El abacavir es un nuevo análogo de nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa, aprobado en España para el tratamiento de la infección por VIH, en terapia de combinación con otros antiretrovirales.

ACTIVIDAD:

El abacavir es un profármaco que intracelularmente se convierte en carbovir trifosfato, un análogo de la 5 desoxiguanosina trifosfato que es, en último término, quien inhibela reversotranscriptasa del virus VIH.

FARMACOCINÉTICA:

El abacavir se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, alcanzando una biodisponibilidad del 83%, que no se ve afectada significativamente por la ingesta de alimentos. Se une en un 50% a proteínas plasmáticas y atraviesa la barrera hematoencefálica, alcanzando, en líquido cefalorraquídeo, concentraciones del 18 al 33% de las obtenidas en el plasma. Se metaboliza en el hígado mediante la alcohol deshidrogenasa y la glucuroniltransferasa, con una escasa influencia del citocromo P450, lo que minimiza las interacciones. Los metabolitos se excretan por vía urinaria, eliminándose un 1% en forma inalterada. Un 16% de la dosis se elimina por las heces. La semivida de eliminación oscila entre 1 y 2 horas.

EFFECTOS ADVERSOS:

Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. En un 5% de los pacientes que reciben abacavir se puede producir una reacción de hipersensibilidad, caracterizada por fiebre, fatiga y sintomatología gastrointestinal que se suele acompañar de rash cutáneo. Aparece normalmente en las 6 primeras semanas de tratamiento y se resuelve rápidamente tras la retirada del fármaco. Si una vez resuelta se vuelve a administrar abacavir, se puede producir una reacción más severa, con hipotensión, e incluso se ha descrito al menos un caso de muerte. Por ello se ha de aconsejar al paciente que si aparece rash cutáneo debe informar inmediatamente a su médico, pero no debe discontinuarse el tratamiento a no ser que este rash se acompañe de sintomatología sistémica.

POSOLOGÍA:

La dosis recomendada en adultos es de 300 mg dos veces al día, y en la población pediátrica y adolescente (3 meses a 6 años) 18 mg/kg dos veces al día.

PAPEL EN TERAPÉUTICA:

La administración de abacavir con zidovudina y lamivudina durante 16 semanas en pacientes que no habían sido tratados previamente provocó un aumento de los niveles de CD4 y disminución de la carga viral hasta niveles indetectables en el 66% de los pacientes tratados. En un estudio de 48 semanas de duración esta misma asociación mostró la misma efectividad que indinavir-lamivudina-zidovudina, aunque, este segundo grupo, fue más efectivo en pacientes con cargas virales altas al inicio del tratamiento. Hasta ahora sólo se dispone de ensayos limitados en combinación con inhibidores de la proteasa, en que parece que el tratamiento puede disminuir la carga viral a niveles indetectables en la mayoría de los pacientes no tratados previamente. Las cepas de VIH resistentes a lamivudina y zidovudina pueden ser también resistentes a abacavir.

CONCLUSIÓN:

Abacavir se ha mostrado efectivo en combinación con lamivudina y zidovudina en la reducción de la carga viral y en el aumento del número de CD4. Los estudios que han demostrado esta efectividad se han hecho a corto plazo y en pacientes que no habían recibido medicación previa, requiriéndose más estudios fuera de estos supuestos. Por ello hoy en día el abacavir se ha de usar en pacientes que no toleren o sean resistentes a los tratamientos actualmente disponibles.

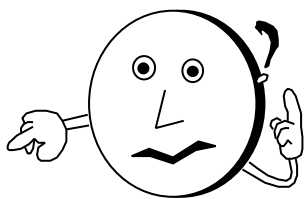
DISPONIBILIDAD COMERCIAL:

Abacavir	Ziagen®	Glaxo-Wellcome
	300 mg 60 comp.	PVP: 63.825 ptas.
	100 mg/5 ml sol. 240 ml	PVP: 17.019 ptas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Drugdex® Information System. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado (expedition data March 31, 2000). Drug Evaluation Monograph of Abacavir.
2. Tesmesgen Z, Wright A. Antiretrovirals. Mayo Clinic Proceedings 1999; 74 (12): 1248-1301.
3. Glay PG, Rathbun RC, Slater LN. Management Protocol for Abacavir-Related Hypersensitivity Reaction. Ann Pharmacother. 2000; 34: 247-249.
4. Anónimo. Fármacos Para la Infección por el VIH. Med Lett Drugs Ther (Edición Española) 2000; 22 (4): 17-22.
5. Anónimo. Tres Nuevos Fármacos para la Infección por VIH. Med Lett Drugs Ther (Edición Española). 1999. 21 (2): 6-8.
6. Base de Datos del Medicamento. En www.cof.es.

Información de nuevos medicamentos



AMPRENAVIR

El amprenavir es un nuevo inhibidor de la proteasa del VIH comercializado en EEUU para el tratamiento, junto a otros antiretrovirales, de la infección por VIH en adultos y niños mayores de 4 años.

ACTIVIDAD:

Amprenavir se une a la proteasa del VIH impidiendo la maduración y replicación viral y dando lugar a virus inmaduros sin capacidad infecciosa.

FARMACOCINÉTICA:

El amprenavir se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, alcanzando una biodisponibilidad que se estima entre un 60 y un 80%, la cual se puede ver disminuida por la ingesta de comidas ricas en grasas. Se une en un 90% a proteínas plasmáticas, especialmente α_1 -glicoproteína, y se metaboliza en el hígado mediante el citocromo P₄₅₀ CYP3A4, por lo que puede interactuar con numerosos fármacos. Se pueden llegar a doblar las concentraciones plasmáticas en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se excreta en forma de metabolitos, fundamentalmente por heces (75%) y orina (14%), detectándose un 3% de la dosis inalterada en orina. La semivida de eliminación oscila entre 7 y 10 horas.

EFFECTOS ADVERSOS:

Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea, parestesias periorales y dolor abdominal. Pueden presentarse erupciones que suelen ser moderadas y que permiten continuar el tratamiento, aunque un 1% de los pacientes pueden desarrollar erupciones graves, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson.

POSOLOGÍA:

La dosis recomendada en adultos y adolescentes de 13-16 años mayores de 50 kg. es de 1200 mg dos veces al día. La dosis para adolescentes de menos de 50 kg. y los niños de 4 a 12 años es de 20 mg/kg. dos veces al día o 15 mg/kg. tres veces al día. Las preparaciones disponibles contienen cantidades de vitamina E que sobrepasan las cantidades diarias recomendadas, por lo que se debe aconsejar a los pacientes tratados con amprenavir que no tomen simultáneamente suplementos de esta vitamina.

PAPEL EN TERAPÉUTICA:

La asociación de amprenavir con zidovudina y lamivudina se ha mostrado más eficaz que la lamivudina más zidovudina solas. Cuando se comparó con indinavir en terapia combinada con inhibidores de la reversotranscriptasa nucleosídicos, amprenavir no se mostró más eficaz ni en la reducción de la carga viral ni en aumento de CD₄. El amprenavir presenta el inconveniente de su presentación en cápsulas de 150 mg, de modo que para administrar los 1200 mg/12 horas el paciente debe tomar 8 cápsulas cada vez, dificultándose el cumplimiento. El virus del VIH puede desarrollar resistencia al amprenavir, especialmente cuando se usa como monoterapia, pero el patrón de resistencia puede ser diferente al de otros inhibidores de la proteasa.

CONCLUSIÓN:

Se requieren más estudios y mayor experiencia clínica en el uso del amprenavir que definan su papel en terapéutica. Hasta que esto ocurra el amprenavir debe quedar para el tratamiento en politerapia como alternativa en aquellos casos en que no se puedan utilizar otros inhibidores de la proteasa.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Drugdex[®] Information System. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado (expedition data March 31, 2000). Drug Evaluation Monograph of Amprenavir.
2. Tesmesgen Z, Wright A. Antiretrovirals. Mayo Clinic Proceedings 1999; 74 (12): 1248-1301.
3. Anónimo. Fármacos Para la Infección por el VIH. Med Lett Drugs Ther (Edición Española) 2000; 22 (4): 17-22.
4. Anónimo. Tres Nuevos Fármacos para la Infección por VIH. Med Lett Drugs Ther (Edición Española). 1999; 21 (18): 6-8.
5. Anónimo. Amprenavir. Med Lett Drugs Ther (Edición Española). 1999; 21 (18): 78-80.

Información y suscripciones:

DICAF, S.L. - C/. Muntaner, 560, pral. 1.^a - 08022 BARCELONA
Tel. 93 211 30 93 - E-mail: dicaf@lix.intercom.es

Edita: The Pharmaceutical Letter - DICAF, S.L.
c/. Muntaner, 560, pral. 1.^a - 08022 BARCELONA
ISSN: 1575-3611 - N.I.F.: B-61640439
Imprime: Gráficas Gispert, S.A. - Depósito Legal: GI-557/1999