



¿ES NECESARIO DESCANSAR SÁBADOS Y/O DOMINGOS EN LA TOMA DE DIGOXINA Y AMIODARONA?

Dra. Sandra López López.
R5 Servicio de Medicina Interna
Complejo Hospitalario Xeral-Calde. Lugo

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	2
2. ESTATÉGIA DE BÚSQUEDA BIBIOGRÁFICA	2
3. RESULTADOS	3
4. BIBLIOGRAFÍA	6

FICHA TÉCNICA

- Nombre: ¿Es necesario descansar sábados y/o domingos en la toma de digoxina y amiodarona?
- Autores: Sandra López López
- Extensión: 7 páginas
- Fecha de realización: febrero de 2007



INTRODUCCIÓN

Los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y/o fibrilación auricular (FA) que reciben tratamiento crónico con digoxina, habitualmente lo suspenden dos días consecutivos a la semana por indicación médica. Algo parecido ocurre con los pacientes que toman amiodarona. El objetivo que persigue esta práctica es, probablemente, disminuir el riesgo de toxicidad. Quizás, simplemente, se sigue la tradición, oral y escrita, de años de práctica clínica. A continuación nos planteamos si esta posología es adecuada.

El mecanismo de acción de la digoxina se basa en su efecto inotrópico positivo, cronotrópico negativo y en la capacidad de modular los factores neurohormonales que intervienen en la IC⁹. Administrada por vía oral tiene una biodisponibilidad del 65% y su vida media es de aproximadamente 36-48 horas. La principal vía de eliminación es renal (85%) sin cambios metabólicos. Por lo tanto, reducciones significativas de filtrado glomerular permiten su acumulación hasta valores tóxicos⁶. Su rango terapéutico varía según las fuentes bibliográficas consultadas. Los valores más aceptados oscilan entre 0,8 y 2 ng/ml^{5,6,7}.

La amiodarona es un compuesto muy hidrofóbico. Su absorción es lenta y variable. El volumen de distribución es alto y variable como consecuencia de una acumulación extensa en el tejido adiposo y en los órganos altamente perfundidos (hígado, pulmón y bazo). El 96% se une a proteínas. Su metabolismo es hepático el cual da un metabolito activo (destilamiodarona). El inicio de su acción antiarrítmica ocurre de 2 a 3 días hasta 2 a 3 meses y su tiempo de eliminación oscila desde 13 a 129 días.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Bases de datos: Medline (1995-2006) y Cochrane Library.

Términos de Búsqueda: "Digoxin and treatment"/"Amiodarone and treatment".

Criterios de inclusión: Ensayos clínicos controlados, Revisiones sistemáticas, Metaanálisis, Guías terapéuticas.



RESULTADOS

1. DIGOXINA:

1.1. En las guías de actuación de IC^{4,8,11} se recoge su indicación como fármaco para control de la FA en cualquier grado de IC y en ritmo sinusal con disfunción sistólica. Los estudios PROVED² y RADIANCE¹ demostraron que la digoxina mejora los síntomas en pacientes con IC y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo se encuentren tomando o no IECAS. El estudio DIG³ indica que la digoxina no reduce la mortalidad global en pacientes que reciben diuréticos e IECAS. Los efectos beneficiosos se atribuyen a la disminución de ingresos hospitalarios y muertes por IC progresiva.

1.1.1. En todos estos estudios y guías (más de 10.000 pacientes) se hace referencia a pautas de dosificación continuas. En presencia de valores de creatinina normales las dosis utilizadas en todos ellos son 0,25 mg/día alcanzando una concentración sérica media de 0,8 - 1,6 ng/ml. En ancianos con función renal preservada las dosis establecidas son de 0,125 mg/día.

1.2. Gnocchi et al¹⁰ incluyeron 36 pacientes con IC (con FA o ritmo sinusal con disfunción sistólica). El grupo I (19 pacientes) recibió tratamiento continuo y el grupo II (17 pacientes) tratamiento de lunes a viernes. En el grupo continuo los valores del lunes (1,6 ng/ml) no mostraron diferencias estadísticamente significativas con los del viernes (1,1 ng/ml). En el grupo discontinuo los valores del lunes (0,61 ng/ml) disminuyeron significativamente con respecto a los del viernes (1,04 ng/ml). El régimen de tratamiento continuo demostró que mantiene la digoxinemia constante y en rango útil. Las dosis de digoxina se ajustaron en ambos grupos según el aclaramiento de creatinina. Por tanto, la supresión del fármaco durante 48 horas a la semana produce una disminución de su concentración plasmática de un 40 a 50%, quedando debajo del rango terapéutico aceptado.

1.3. Diversos autores describen una mayor proporción de digoxinemias elevadas en mujeres respecto a hombres por diferencias farmacocinéticas (menor aclaramiento renal y masa corporal)⁵.



PREGUNTAS CLÍNICAS Y EVIDENCIAS EN M.I.

¿Es necesario descansar sábados y/o domingos en la toma de digoxina y amiodarona?

1.4. La monitorización farmacológica se realiza en los siguientes casos: para evaluar el cumplimiento terapéutico, confirmar la toxicidad, cuando la IC empeora, en caso de deterioro de función renal, y si se añaden otros fármacos que puedan interactuar^{6,7}. Dado su estrecho margen terapéutico, se podría evitar la toxicidad digitálica conociendo las alteraciones clínicas, metabólicas (edad avanzada, hipopotasemia, hipercalcemia, hipomagnesemia, hipoxemia, acidosis metabólica y respiratoria, hipotiroidismo, IAM, cardioversión eléctrica e IR) y las interacciones con otros fármacos:

- 1.4.1. Aumentan sus niveles: quinidina, verapamilo, amiodarona, diltiazem, indometacina, ciclosporina.
- 1.4.2. Potencian su efecto: espironolactona
- 1.4.3. Disminuyen sus niveles: fenitoina, rifampicina, fenobarbital.
- 1.4.4. Disminuyen su absorción: metoclopramida, colestiramina.
- 1.4.5. Favorecen su toxicidad por inducir hipopotasemia: diuréticos, corticoides, alcalosis, abuso crónico de laxantes, insulina...

CONCLUSIONES:

- El régimen de tratamiento continuo en pacientes que toman digoxina de forma crónica, independientemente de su indicación clínica, es el que se establece en las guías de actuación, ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones consultadas.
- No se ha encontrado ninguna referencia que justifique la terapia discontinua. En cambio, sí hay estudios que la desaconsejan.
- La intoxicación digitálica podría prevenirse ajustando la dosis diaria, de acuerdo con la función renal, las condiciones clínicas y metabólicas del paciente y las interacciones con otros fármacos, más que interrumpiendo el tratamiento.
- La dosis debe individualizarse.



2. AMIODARONA:

- 2.1. Las indicaciones del tratamiento continuo con amiodarona quedan establecidas para la profilaxis de arritmias ventriculares postIAM¹³, profilaxis de FA paroxística , flutter o TSVP, Síndrome Wolf Parkinson White^{4,14,15} , Guías de RCP^{16,18}.
- 2.2. No se ha encontrado ninguna referencia bibliográfica que establezca tratamiento con "descansos semanales".
- 2.3. En los estudios consultados aparecen diferentes esquemas terapéuticos, aunque en todos ellos se recomienda una dosis de carga que oscila desde 600 hasta 1600 mg o bien ajustadas al peso: 5-10 mg/Kg durante horas o varios días, que se disminuye de forma progresiva, hasta conseguir la dosis de mantenimiento efectiva más baja , para prevenir la aparición de efectos secundarios. Existe una amplia variación interindividual en la relación dosis /concentración plasmática alcanzada y entre ésta y la aparición de sus efectos tóxicos que suelen aparecer a partir de los seis meses de tratamiento continuo y ocurren en el 80% de los casos pero sólo el 10-15% obligan a la suspensión del fármaco y pueden persistir durante meses.

CONCLUSIONES:

- Los estudios farmacocinéticos relativos a la amiodarona son escasos si se comparan con la información existente en la literatura para otros fármacos. Es necesario de definir la relación exacta entre la dosis de amiodarona, el tiempo de administración y la aparición de efectos tóxicos.
- No se ha encontrado ninguna referencia bibliográfica que avale el régimen del tratamiento discontinuo.



BIBLIOGRAFÍA

1. Parker M, Gheorghide M, Young JB. RADIANCE study. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993;329:1-7. Comité Científico del Estudio IBERCOP. IBERCOP: valoración de resultados. *Arch Bronconeumol* 1999; 35 (Suppl. 3): S40-43.
2. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE. PROVED. Investigative Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-62.
3. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group (DIG). *N Engl J Med* 1997;336: 525:33.
4. Fuster V, Rayden L. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1231-65.
5. Young JB, Gheorghide M, Parker M. Are low serum levels of digoxin effective in chronic heart failure?. Evidence challenging the accepted guidelines for the therapeutic serum level of the drug. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:378.
6. Rhatore S, Curtis J, Wang Y, Krumholz H. association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871-78.
7. Carbonin P, Zuccalá G. Optimal digoxin concentrations for patients with Heart failure. *JAMA* 2003;289:2643.
8. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22: 1527-60.
9. Krum H, Bigger JT, Goldsmith RL. Effect of long-term digoxin therapy in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:289-92.
10. Gnocchi CA, Mazzocchi O, Yaryour C. Digoxin: continuous or discontinuous treatment?. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 271-76.
11. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: summary. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:2101-13.
12. Haffajee CJ. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin Cardiol* 1997; 10:16-19.
13. Connolly S, Cairns J, Gent M. Effects prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and congestive heart failure. Meta-análisis. *Lancet* 1997; 350:1417-24.
14. Roy D, Talajic M, Dorian P. N Engl J Med. Canadian Trial Investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000;342:913-20.



PREGUNTAS CLÍNICAS Y EVIDENCIAS EN M.I.

¿Es necesario descansar sábados y/o domingos en la toma de digoxina y amiodarona?

15. Leletier LM, Udol K, Ena J. Effectiveness of amiodarone for conversion atrial fibrillation to sinus rhythm. *Arch Intern Med* 2003;163: 775-85.
16. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Eng J Med* 1999;16:871-78.
17. Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Eng J Med* 2002;346:884-90.