

DIGOXINA ORAL: DISPENSACIÓN ACTIVA

M^a José Díaz Alonso. Farmacéutica de oficina de farmacia
Emma Zardain Tamargo. Directora del CIM

La **digoxina** es un glucósido cardiotónico que aumenta la fuerza de la contracción cardíaca (efecto inotrópico positivo) reduciendo el consumo de oxígeno del miocardio. Está indicada en la *insuficiencia cardíaca* con disfunción sistólica (especialmente pacientes con dilatación ventricular) y en la fibrilación auricular. También en las *arritmias supraventriculares*, particularmente aleteo y fibrilación auriculares, siendo el principal beneficio la reducción del ritmo ventricular.

POSOLOGIA

Adultos y niños mayores de 10 años

- *Dosis inicial*: depende de la indicación (la arritmia requiere dosis mayores), edad, peso y función renal (aclaramiento de creatinina) del paciente. En general, con 0,125-0,25 mg/día, normalmente por la mañana, se alcanzan los niveles terapéuticos recomendados actualmente de 0,5-1.0 ng/mL (para la insuficiencia cardíaca en adultos entre 0,5 y 0,9 ng/ml). Pacientes más sensibles a reacciones adversas puede ser suficiente con 0.0625 mg/día. Son frecuentes pautas de tratamiento de 5 días a la semana, aunque no hay base clínica que lo apoye. Es mejor establecer dosis e intervalo posológico regulares.

- *Dosis de carga*: Por su larga semivida (unas 36 horas), en casos graves (fibrilación auricular) puede requerirse una dosis de carga de 0,5-0,75 mg/día, para llegar rápidamente al nivel terapéutico.

Recién nacidos, lactantes y niños menores de 10 años (si no han recibido glucósidos cardíacos en las dos semanas precedentes): En los recién nacidos, especialmente en el prematuro, el aclaramiento renal de digoxina se encuentra disminuido y se deben considerar reducciones de dosis adecuadas, por encima de las

instrucciones posológicas generales. Después de la fase de recién nacido, los niños requieren por lo general, dosis proporcionalmente mayores que los adultos en función del peso o del área de superficie corporal.

EFFECTOS ADVERSOS

Normalmente son dosis-dependientes. La intoxicación digitalica sucede habitualmente con concentraciones plasmáticas superiores a 2 ng/ml. Con hipokalemia, puede aparecer por debajo de este nivel.

Gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor o malestar abdominal.

Cardíacos: anomalías de la conducción auriculoventricular, arritmias ventriculares, bradicardia.

Neurológicos: cefalea, parestesias, desorientación, fatiga, somnolencia. Debilidad muscular generalizada. Confusión, alucinaciones, "delirio digitalico". Visión borrosa, halos coloreados alrededor de los objetos.

Otros: ginecomastia, erupción cutánea.

Sobredosis: Trastornos electrocardiográficos, bloqueo cardíaco, arritmia.

CONTRAINDICACIONES

Bradicardia, bloqueo auriculo-ventricular de 2º y 3er grado, enfermedad del seno, síndrome del seno carotídeo, síndrome de Wolf-Parkinson-White, miocardiopatía hipertrófica, hipokalemia, hipercalcemia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

- *Insuficiencia renal*: Reducir la dosis o aumentar el intervalo posológico según niveles plasmáticos.

-*Hipopotasemia* (K plasmático menor de 3,5 mEq/l o 3,5 mmol/l) por desnutrición, diarrea, vómitos, diálisis o uso conjunto de otros medicamentos: aumenta el riesgo de toxicidad digitálica porque aumenta la excitabilidad cardíaca y la fijación de digoxina al miocardio.

-*Enfermedad tiroidea*: altera la excreción renal de digoxina. El riesgo de toxicidad es mayor en el hipotiroidismo porque reduce la excreción y menor en el hipertiroidismo, porque la aumenta.

-Otras situaciones con riesgo de toxicidad: hipercalcemia, hipomagnesemia, acidosis asociada a enfermedad pulmonar grave, cardiomegalia.

Los *ancianos* son más propensos a la intoxicación digitálica, por reducción de la función renal, hipokalemia o hipovolemia. Se recomiendan inicialmente dosis menores y determinaciones regulares de niveles plasmáticos.

INTERACCIONES

Muchos medicamentos usados en cardiopatías junto a digoxina (beta-bloqueantes, espirolactona, etc), interfieren con ella, siendo interacciones que hay que controlar.

Los agentes que causen hipopotasemia o déficit intracelular de potasio, como *acetazolamida*, *tiazidas* y *diuréticos de techo alto*; *corticoides*; *litio*, pueden aumentar los efectos arritmógenos de la digoxina y su toxicidad. También los *estimulantes beta-2 adrenérgicos* (salbutamol, salmeterol, terbutalina, formoterol, etc); *anfotericina B intravenosa*; *sirolimus*, *teofilina*, *gentamicina*.

Hay suma de efectos cardiacos con *fármacos bradicardizantes como verapamilo, diltiazem, clonidina, mefloquina, anticolinesterásicos* (donepezilo, galantamina, rivastigmina, piridostigmina), *pilocarpina, beta-bloqueantes*.

Los hipercalcemiantes también pueden aumentar el riesgo de intoxicación digitálica: *vitamina D y derivados, sales de calcio IV, teriparatida*.

Aumentan los niveles séricos de digoxina:
Antiarrítmicos: amiodarona (también interacción farmacodinámica con bradicardia y riesgo incrementado de arritmias, mucha precaución dada la larga vida media de amiodarona), flecainida, propafenona, quinidina: reducir a la mitad la dosis de digoxina. *Espironolactona* (posible reducción de la excreción renal de

digoxina e interferencia en la determinación plasmática); *ciclosporina, itraconazol* (ajustar dosis de digoxina); *prazosin; antibacterianos macrólidos y afines* (eritromicina, claritromicina, roxitromicina, telitromicina), *tetraciclina, gentamicina, trimetoprim; quinina, cloroquina, hidroxicloroquina; alprazolam; diclofenac e indometacina*.

Antagonistas del calcio: *verapamilo, diltiazem* incrementan los niveles séricos de digoxina. Verapamilo, además, aumenta el riesgo de bradicardia y bloqueo auriculo-ventricular: reducir las dosis de digoxina. *Nifedipino, felodipino, lercanidipino*, pueden aumentar los niveles de digoxina en suero.

Los *IECA* también pueden aumentar los niveles de digoxina. *Telmisartán* aumenta los niveles de digoxina. Precaución con dosis altas de *atorvastatina*, puede aumentar los niveles de digoxina. Precaución con AINE, que pueden deteriorar la función renal. Precaución con antidepresivos ISRS como *fluoxetina, paroxetina, sertralina* que pueden disminuir el metabolismo de digoxina.

Disminuyen los niveles séricos de digoxina:
Antiácidos, colestiramina, colestipol (interferencia con la absorción intestinal¹: separar las tomas, tomar 1 hora antes o 3-4 horas después); *acarbose, sulfasalazina, neomicina, penicilamina*, inductores enzimáticos (*fenitoína, rifampicina, hipérico*); algunos *citostáticos; salbutamol; algunos laxantes (bisacodilo)*.

Por su parte, la digoxina puede reducir la excreción renal de *metformina*, aumentando el riesgo de efectos adversos, incluido acidosis láctica.

EMBARAZO Y LACTANCIA

La digoxina puede usarse en el *embarazo* (categoría C de la FDA), aunque la dosis puede ser menos predecible en embarazadas (algunas requieren dosis mayores durante el embarazo). No se han observado efectos adversos significativos en el feto o recién nacido con concentraciones séricas maternas dentro del intervalo normal y la digoxina administrada por vía materna se ha usado para tratar insuficiencia cardíaca congestiva y taquicardia fetal. Ha habido efectos adversos fetales en madres con toxicidad digitálica.

La digoxina puede usarse en *madres lactantes*, ya que las cantidades excretadas en la leche son mínimas.

¹ Hay fuentes que incluyen también la fibra dietética (salvado).

MONITORIZACION

Medidas de aclaramiento de creatinina, potasio sérico y niveles de digoxina (mayores de 75 años, pacientes con insuficiencia renal o polimedicados o si se sospecha incumplimiento).

La digoxina oral tiene un pico plasmático 2-3 horas después de la toma. Las concentraciones de equilibrio se alcanzan en aproximadamente 1 semana, según la dosis de carga administrada y la gravedad de la insuficiencia cardiaca, que entorpece la distribución. La eliminación es principalmente renal, por filtración glomerular pasiva y secreción tubular activa. La concentración sérica depende de la dosis y de la función renal. La medida óptima se obtiene como mínimo 6 horas después de la última dosis, idealmente entre 12 y 24 h. En general, el margen recomendable de concentración plasmática es de 0,5 a 1 ng/ml. En insuficiencia cardiaca, 0,5-0,9 ng/ml. La fibrilación auricular puede necesitar niveles mayores.

ESPECIALIDADES

Digoxina Kern Farma 0,25 mg; 25 y 50 comp.
Digoxina Teofarma 0,25mg, 25 comp. Las especialidades de digoxina no son sustituibles (OM de 28-V-1986, BOE 6-VI-1986).

BIBLIOGRAFIA

1. Gheorghide M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2006; 113(21): 2556-64.
2. Semsarian C. Digoxin in the 21st century. *Aust Prescr* 1999; 22:136-7
3. Kern Farma SL. Digoxina Kern Farma. Ficha técnica. En: <https://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>. Acceso 6-06-06
4. British Heart Foundation. The use of digoxin. En: <http://www.patient.co.uk/showdoc/40024528/>. Acceso 6-06-06
5. Instituto de Salud Pública de Chile. Folleto digoxina (oct 2005) En: <http://www.ispch.cl/encabezado/folleto/doc/DIGOXINA.PDF>. Acceso 6-06-06
6. Servicio de Farmacia del Jackson Memorial Hospital. Digoxina. En: <http://um-jmh.org/body.cfm?id=8629>. Acceso 6-06-06
7. Intéractions médicamenteuses. Comprendre et décider (Edn 2006). *Rev Prescr* 2006; 26(270): 38-40.
8. Stockley IH. *Drug Interactions*. 6th Edn. London: Pharmaceutical Press; 2002.
9. Cardiac glycosides interactions. BNF 51. En: <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/41001i478.htm>. Acceso 6-06-06
10. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre el riesgo de interacciones medicamentosas con *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan). En: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/hiperico.htm>. Acceso 6-06-06
11. De Blas Matas B, Laredo Velasco LM, Vargas Castrillón E. Interacciones de los fármacos más consumidos. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2004; 8(1): 1-11.
12. Yasui-Furukori N, Kaneko S. Digitalis intoxication induced by paroxetine co-administration. *Lancet* 2006, 367: 788
13. ADRAC. Interactions with macrolides. *Aust Adv Drug React Bull* 2006; 25(2): 7
14. Tanaka H, Matsumoto K, Ueno K, Kodama M, Yoneda K, Katayama Y et al. Effect of clarithromycin on steady-state digoxin concentrations. *Ann Pharmacother* 2003; 37(2): 178-181

DISPENSACIÓN ACTIVA

Los riesgos potenciales del tratamiento con digoxina hacen aconsejable que el farmacéutico sepa qué pacientes la usan, para poder informarles adecuadamente al respecto. Para cumplir los *objetivos de la dispensación activa*, y asegurar el uso óptimo del medicamento y prevenir o resolver problemas relacionados, todos los pacientes con digoxina

deben identificarla, saber *para qué* se les ha prescrito, qué beneficios pueden esperar del tratamiento, *cómo, cuándo y durante cuánto tiempo deben tomarlo*, qué reacciones adversas pueden aparecer y qué hacer en su caso, además de estar advertidos sobre las *interacciones y contraindicaciones* de esta medicación.

CONSULTA FARMACÉUTICA: MEDICAMENTOS SIN RECETA

El farmacéutico debe ser extremadamente prudente ante la consulta de un paciente con digoxina que presente *síntomas digestivos* (diarrea, anorexia, vómitos), pulso lento, mal estado general, remitiendo al paciente al médico.

Entre los *medicamentos sin receta*, considerar que *laxantes (bisacodilo), antiácidos, diclofenac, cimetidina e hipérico* (hierba de S. Juan) pueden alterar la absorción y/o el metabolismo de digoxina.

DIGOXINA ORAL

Especialidades	Digoxina Kern Farma 0,25 mg- 25 y 50 comp, Digoxina Teofarma 0,25mg, 25 comp.
¿Para qué?	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Arritmias</i> (taquicardias supraventriculares especialmente fibrilación auricular y aleteo auricular). • <i>Insuficiencia cardíaca</i>.
¿Cuánto?	<p><i>Adultos y niños mayores de 10 años:</i> Inicialmente puede administrarse una <i>dosis de carga</i> para digitalizar al paciente: Rápida, oral 0.75-1.5 mg como dosis única. Lenta, oral 0.25-0.75 mg diariamente una semana.</p> <p><i>Dosis de mantenimiento:</i> 0.125-0,25mg al día. Pacientes más sensibles a reacciones adversas, suficiente con 0.0625 mg/día.</p> <p><i>Niños menores de 10 años:</i> Según peso y desarrollo, así como la respuesta. Dosis por kg mayores que en adultos.</p>
Cómo-cuándo	<p>Oral, tomar los comprimidos con un vaso de agua. Tomarlo con la comida puede mejorar la tolerancia digestiva.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tómela según le han prescrito. Tómela siempre a la misma hora para no olvidarla. • Si olvida una dosis de digoxina y aún no han pasado doce horas desde el momento en que debió tomarla, tome la dosis olvidada, en caso contrario, no la tome. Nunca tome dos dosis a la vez. • Si olvida dos o más dosis seguidas, consulte a su médico.
Controles	<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina y potasio séricos. • Digoxinemia (mayores de 75 años, polimedcados, sospecha de intoxicación o incumplimiento). Niveles recomendados en insuficiencia cardíaca: 0,5-0,9 ng/ml
Otras enfermedades/Contraindicaciones/Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bradycardia, bloqueo aurículo-ventricular, síndrome de Wolf-Parkinson-White.</i> • <i>Insuficiencia renal:</i> Ajustar las dosis • <i>Hipotiroidismo:</i> aumenta la actividad digitálica, riesgo de toxicidad. Hipertiroidismo: disminuye la actividad digitálica • <i>Desequilibrios electrolíticos:</i> la hipopotasemia y la hipercalcemia aumentan la actividad digitálica. Hiperpotasemia e hipocalcemia disminuyen la actividad digitálica. • <i>Ancianos:</i> Precaución, excreción reducida, posibles efectos adversos con niveles tolerados en adultos.
Reacciones adversas (para más información ver documentación adjunta)	<p><i>Al principio y casi siempre hasta ajuste de dosis:</i> Molestias digestivas, anorexia, cansancio, cefalea, somnolencia.</p> <p><i>Manifestaciones precoces de intoxicación:</i> Trastornos digestivos, diarrea, pulso muy lento, alucinaciones, confusión, trastornos visuales.</p>
¿Toma otros medicamentos? (para más información ver documentación adjunta)	<ul style="list-style-type: none"> • Hipokalemiantes, aumentan el riesgo de arritmias: <i>acetazolamida, tiazidas y diuréticos de alto techo; corticoides sistémicos.</i> Precaución con beta-agonistas (salbutamol), litio. • ↑ digoxinemia: Antiarrítmicos (<i>amiodarona, flecainida, propafenona, quinidina</i>), <i>verapamilo, diltiazem</i>, además aumentan el riesgo de arritmias → Ajustar dosis de digoxina. <i>Espironolactona, ciclosporina, itraconazol</i> (ajustar dosis de digoxina); <i>prazosin, macrólidos y derivados, tetraciclinas, gentamicina, trimetoprim; cloroquina, hidroxiclороquina, quinina; telmisartán, felodipino; alprazolam; diclofenac, indometacina.</i> Precaución: dosis altas de atorvastatina, antidepresivos ISRS, medicamentos que pueden deteriorar la función renal (AINES, IECA, ARAII), fármacos nefrotóxicos. • ↓ la digoxinemia: <i>Antiácidos, colestiramina, colestipol</i> (separar las tomas, tomar 1 hora antes o 2-3h después). <i>Acarbosa, sulfasalazina, neomicina, penicilamina, bisacodilo, algunos citostáticos, inductores enzimáticos</i> (barbitúricos, fenitoína, rifampicina, hipérico), <i>salbutamol, bisacodilo.</i> • La digoxina puede reducir la excreción de <i>metformina</i>, aumentando su toxicidad.
Embarazo/Lactancia	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Embarazo:</i> categoría C de la FDA, uso en ausencia de alternativas más seguras. • <i>Lactancia:</i> Compatible con la lactancia, se excreta en leche en cantidades mínimas.
Recomendaciones al paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Siga la dosificación prescrita, incluso aunque se encuentre bien: No tome ni más ni menos digoxina de lo que su médico le ha recetado. No interrumpa su tratamiento sin consultar previamente al médico. • Antes de tomar cualquier otro medicamento, incluso sin receta o plantas medicinales, consulte a su médico o farmacéutico. Si tiene que tomar <i>antiácidos</i>, no los junte con la digoxina, tómelos una hora antes o 3-4h después. • Antes de una operación quirúrgica, tratamiento dental o de urgencia, advierta al médico que está tomando digoxina. • Acuda puntualmente a sus controles analíticos y revisiones médicas. • <u>Consultar</u> si náuseas, vómitos, diarrea, somnolencia, debilidad, pulso lento. • <u>Acudir con urgencia</u> si vómitos y diarrea intensos, confusión, delirio, alucinaciones, trastornos visuales (visión borrosa, halos coloreados alrededor de los objetos). • Si está embarazada o cree estarlo, consulte a su médico. <p style="text-align: center;"><i>Cuidado si conduce o maneja maquinaria peligrosa.</i></p>
<p>Proteger el envase de la luz, calor y humedad. Mantener fuera del alcance de los niños. Para desecharlo, no lo tire, llévelo a su farmacia.</p>	