

Glucósidos cardiotónicos

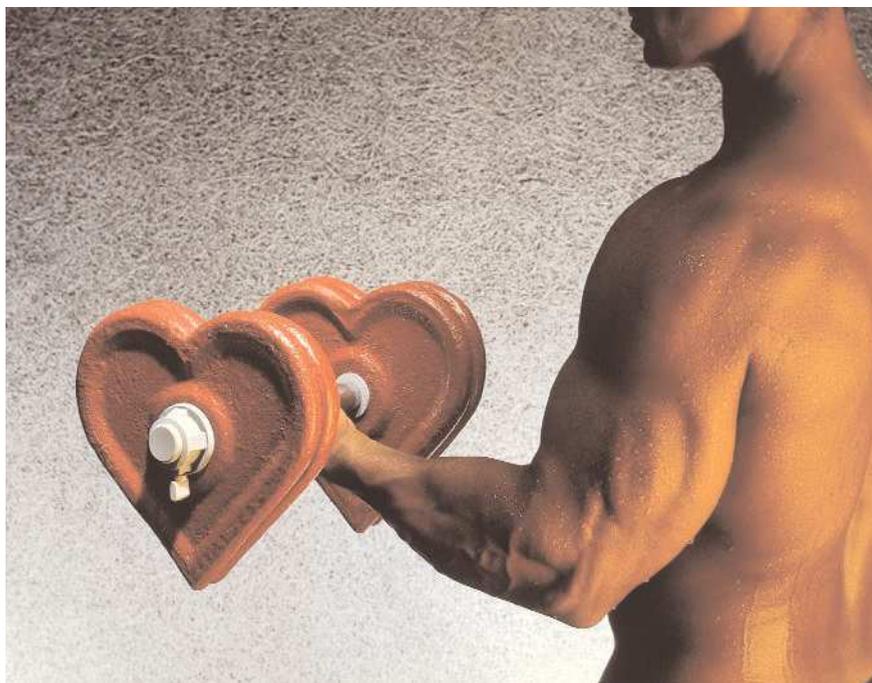
Acción y usos

■ NÚRIA CASAMITJANA i CUCURELLA • Centro de Información del Medicamento.
Colegio Oficial de Farmacéuticos de Barcelona.

Este artículo ofrece una revisión del grupo terapéutico de los glucósidos cardiotónicos en la que se describe el mecanismo de acción, los usos y las dosis, así como las interacciones y precauciones que se han de tener en cuenta en la administración de estos medicamentos y que el farmacéutico debe conocer.

La principal propiedad de los glucósidos cardiotónicos es el incremento de la fuerza y velocidad de las contracciones cardíacas, la denominada acción inotrópica positiva. Su efecto en el miocardio se produce tanto en los pacientes enfermos como en los de corazón sano. Cuando aumenta la fuerza de la contracción en pacientes enfermos, se incrementa el *output* cardíaco, el vaciado sistólico es más completo y disminuye el tamaño diastólico del corazón. La presión final diastólica ventricular es menor y en consecuencia disminuye la presión venosa. En los pacientes con fallo cardíaco congestivo, los glucósidos cardiotónicos producen disminución refleja de resistencia periférica por aumento de la contracción miocárdica. Esta acción compensa el efecto directo vasoconstrictor del fármaco y en total la resistencia periférica se reduce. Los efectos serán máximos en insuficiencia cardíaca sistólica, pero no está aconsejado su uso en insuficiencia diastólica.

Los glucósidos cardiotónicos se obtienen de las hojas de especies de *Digitalis* y todos ellos tienen la misma estructura molecular básica, consistente en una genina o aglicona con uno o más azúcares.



Actualmente sólo están comercializados en España la digoxina y la metildigoxina (ver tabla I).

MECANISMO DE ACCIÓN

Actúan inhibiendo la actividad de la enzima $ATPase_{Na^+/K^+}$ dependiente, enzima necesaria para el transporte del sodio a través de las membranas celulares. A nivel cardíaco esto representa un incremento de la contracción, porque se aumenta la concentración de sodio intracelular, se activa el intercambiador de sodio-calcio y aumenta el calcio intracelular y por tanto la contracción.

Los glucósidos cardiotónicos aumentan el tono vagal y prolongan el período refractario del nodo A-V. Al permitir la recuperación del nodo entre

pulsaciones, sirven para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con taquiarritmias supraventriculares, *flutter* y fibrilación auricular. También a dosis terapéuticas pueden prolongar el intervalo PR, reducir el intervalo QT y el segmento ST, sin que ello signifique una medida directa del grado de digitalización.

Parte del efecto se debe también a la actuación de la enzima a otros niveles, y no únicamente en el cardíaco.

METABOLISMO

La absorción por vía oral se produce por proceso pasivo no saturable. La actividad de la digoxina aparece a los 30-90 minutos y alcanza su máximo a las 1,5-5 horas. Hay variaciones interindividuales en la concentración plas-

mática alcanzada y también en la que produce efectos tóxicos.

Por vía intravenosa su acción aparece a los 5-10 minutos y alcanza su máximo a los 60 minutos.

Se une poco a las proteínas plasmáticas (aproximadamente un 25%) y se distribuye ampliamente.

Los glucósidos altamente polares como la digoxina sufren poco metabolismo hepático, antes de la excreción, que es principalmente renal (un 75-80% en forma inalterada) aunque también se eliminan vía heces. En los pacientes con función renal normal, la semivida de eliminación de la digoxina es de 36 horas. En los enfermos renales la semivida puede prolongarse 2-4 veces, por lo que hay que monitorizar y ajustar la dosis del fármaco.

USOS

Su utilización principal es en profilaxis y tratamiento de la congestión cardíaca, en especial si se acompaña de fibrilación auricular o *flutter*. Puede asociarse a diuréticos e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA).

Los mejores resultados se obtienen en la insuficiencia cardíaca sistólica asociada a miocardiopatías, miocardiopatía isquémica, hipertensión arterial o lesiones valvulares reumáticas. También es útil en pacientes que no se controlan con diuréticos y/o IECA.

En pacientes en ritmo sinusal que reciben diuréticos y IECA la digoxina no reduce la mortalidad total o cardiovascular, pero sí los ingresos hospitalarios por agravamiento de la insuficiencia cardíaca. También parece que retrasa el empeoramiento de la enfermedad.

PRECAUCIONES

Están contraindicados en pacientes con taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, insuficiencia coronaria, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y pericarditis periférica.

Deberá tenerse precaución y modificar las dosis en pacientes con insuficiencia renal, hipotiroidismo (ya que se incrementa en este caso la actividad de los digitálicos) o hipertiroidismo que los reduce.

La hipocalcemia e hipercalcemia también incrementan la actividad digitálica, en tanto que la hipercalcemia y hipocalcemia la reducen.

La digoxina atraviesa la barrera placentaria y está clasificada en la categoría C por la Food and Drug Administration (FDA) en cuanto a efectos teratogénicos.

TOXICIDAD

El estrecho margen entre dosis terapéutica y dosis tóxica contribuye a la alta incidencia de toxicidad asociada. En muchas ocasiones es difícil diferenciarla de las manifestaciones o síntomas de la propia enfermedad.

Los efectos son normalmente a nivel gastrointestinal (anorexia, náuseas, vómitos), neurológicos (cefalea, cansancio, depresión, desorientación, parestesias). No hay una dosis tóxica mínima, ya que pacientes con factores predisponentes o que están recibiendo tratamiento de forma crónica pueden tolerar dosis menores. Por tanto, la concentración plasmática es útil en la confirmación del diagnóstico de toxicidad, pero esta se debe interpretar en todo el contexto clínico y junto con las otras informaciones relevantes.

Los glucósidos
cardiotónicos tienen
un estrecho margen entre
la dosis tóxica y terapéutica,
por lo que la dosis
del glucósido cardiotónico
tiene que ajustarse
individualmente

Si aparecen signos de toxicidad tiene que abandonarse el tratamiento con glucósidos cardiotónicos. En la mayoría de situaciones esta retirada, junto con medidas de soporte, es suficiente para superar la situación. Se recomienda controlar estrechamente la concentración sérica de potasio, y en algún caso también la de magnesio. Si se administra potasio para desplazar la digoxina de sus receptores cardíacos se ha de realizar vigilando el electrocardiograma, la función renal y potasemia, ya que un aumento de ésta aumentaría aún más el grado de bloqueo producido por la digoxina. Como tratamiento específico de la intoxicación

Tabla I. Especialidades de glucósidos cardiotónicos comercializadas en España

Principio	Especialidad	Laboratorio	Presentación	Código nacional
Digoxina	Digoxina Boëhringer	Roche	0,25 mg 50 comprimidos	793778
Digoxina	Digoxina Boëhringer	Roche	0,25 mg 5 ampollas 1 ml	745067
Digoxina	Lanacordin	Wellcome Farmacéutica	0,25 mg 25 comprimidos	777169
Digoxina	Lanacordin	Wellcome Farmacéutica	0,25 mg 50 comprimidos	972489
Digoxina	Lanacordin	Wellcome Farmacéutica	0,25mg/5ml solución 60ml	777151
Digoxina	Lanacordin	Wellcome Farmacéutica	0,25mg/ml 5 ampollas 2 ml	777177
Metildigoxina	Lanirapid	Ken Pharma	0,1 mg 20 comprimidos	793901
Metildigoxina	Lanirapid	Ken Pharma	0,1 mg 50 comprimidos	794164
Metildigoxina	Lanirapid	Ken Pharma	0,2mg 10 ampollas 2ml	777474

grave está la administración intravenosa de anticuerpos antidigoxina, que forman complejos con la digoxina unida a la célula cardíaca y que rápidamente se eliminan por la orina.

INTERACCIONES

Los antiácidos disminuyen la absorción oral de la digoxina cuando se administran simultáneamente, por tanto tienen que separarse tanto como sea posible su administraciones. Cualquier fármaco que modifique el tránsito o la motilidad intestinal, como por ejemplo metoclopramida, antimuscarínicos o el difenoxilato, pueden variar el grado de absorción de los glucósidos cardiotónicos.

También con neomicina y sulfasalicina podrían presentarse cambios en la absorción, por las modificaciones a nivel de mucosa intestinal que se producen.

Igualmente la administración de determinados antineoplásicos, al igual que los tratamientos radiológicos, pueden producir daños temporales en la mucosa que disminuyan la absorción de los digitálicos.

Los fármacos que afectan el balance electrolítico, tales como furosemida, ácido etacrínico o tiazidas, por ejemplo, predisponen al paciente a la toxicidad digitálica y por tanto ha de hacerse un seguimiento de los electrolitos de forma periódica en aquellos pacientes que los toman.

Otros fármacos que disminuyen la cantidad de potasio corporal, como corticoides o anfotericina B, pueden predisponer a los pacientes digitalizados a una mayor toxicidad.

El efecto inotrópico de la digoxina es sinérgico con las sales de calcio y pueden presentarse arritmias en la administración conjunta.

En cuanto a la quinidina, se han documentado aumentos de los niveles de digoxina con posible potenciación

de su acción y toxicidad. Lo mismo ocurre con la amiodarona, con la que se han detectado incrementos de los niveles de digoxina cuando se administran conjuntamente, que puede aumentar gradualmente en períodos que pueden abarcar incluso meses.

Con el grupo de los bloqueadores de los canales del calcio, hay datos contradictorios, por ejemplo, con diltiazem algunos estudios hablan de incrementos de hasta el 50% (seguramente por disminución de la excreción renal de los glucósidos), pero en otros estudios el diltiazem no modificaría significativamente las concentraciones de digoxina. Está claro que tienen que controlarse los niveles plasmáticos y observarse los síntomas que pudiesen hacer sospechar una toxicidad digitálica para ajustar las dosis.

En el caso del nifedipino, la mayor parte de estudios muestran que con el uso conjunto no vendrían afectados de forma sustancial los niveles de digoxina, mientras que otros comentan posibles incrementos entre el 15-45%.

Con el verapamilo parece que pueden aumentar los niveles de digoxina entre un 50-75% durante la primera semana y ello es especialmente así en los pacientes con afección hepática. La dosis del glucósido cardiotónico tiene que ajustarse individualmente.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, los niveles de digoxina han aumentado entre el 15-30% cuando se administra conjuntamente con captopril. Estos incrementos parecen ser consecuencia del menor aclaramiento renal.

Debe tenerse precaución con los antibióticos, en especial con los de amplio espectro, ya que cantidades importantes de la digoxina se metabolizan por las bacterias de la luz intestinal. La menor formación de metabolitos inactivos por la menor presencia de estas bacterias durante los tratamientos con antibióticos significará que algunos pacientes pueden llegar a pre-

sentar concentraciones séricas más elevadas de digoxina.

DOSIS

Los glucósidos cardiotónicos tienen un estrecho margen entre la dosis tóxica y terapéutica, por tanto, la determinación de la dosis es fundamental y han de estar establecidas y modificadas de forma totalmente individualizada.

La digoxina normalmente se administra de forma oral en una única dosis diaria, pero en niños suele repartirse en más. Cuando la administración oral no es posible, o cuando se precisan efectos más rápidos, puede ser administrada por vía intravenosa, que se reemplazará por la oral tan pronto sea posible.

Por vía oral, el tiempo necesario para alcanzar niveles plasmáticos estables es de unos 7 días, y a partir de aquí, se puede instaurar una dosis de mantenimiento que suele ser para la digoxina de 0,25mg/día y para la metildigoxina de 0,1mg/día.

La determinación de la digoxinemia permitirá ajustar la dosis en situaciones que queda modificada la farmacocinética del medicamento (ancianos, enfermos renales, etc.) y asegurar que el enfermo está con niveles terapéuticos. □

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Antiagregantes plaquetarios (editorial). Panorama Actual del Medicamento 1998;22(218):704-7.
- Antiagregantes plaquetarios (editorial). The Pharmaceutical Letter 1999;I(4):27-31.
- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2001.
- Micromedex [base de datos en CD-ROM]. Volumen 11. Healthcare Series, 2001.