

Farmacocinética Clínica

Digoxina

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Indicaciones:

- ☒ Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)
- ☒ Arritmias supraventriculares
- ☒ Fibrilación y aleteo auricular
- ☒ Supresión de la taquicardia paroxística supraventricular

⌘ Contraindicaciones:

- ☒ Fibrilación ventricular
- ☒ Hipersensibilidad y alergia

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Uso con precaución

- ⏏ Glomerulitis aguda
- ⏏ Estenosis subaórtica hipertrófica idiopática
- ⏏ Síndrome de Wolf-Parkinson-White
- ⏏ Cardiomiopatía obstructiva hipertrófica
- ⏏ Bloqueo AV incompleto
- ⏏ Bradicardia grave
- ⏏ Taquicardia ventricular o extrasístoles ventriculares
- ⏏ Cardioversión

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Parámetros biofarmacéuticos y farmacodinámicos de las formas de dosificación de digoxina

Forma de dosificación	Biodisponibilidad %	Comienzo de acción (min)	Efecto máximo (horas)
Ampollas IV	100	5-30	1-4
Cápsulas blandas	90-100	30-120	2-6
Comprimidos	60-80	30-120	2-6
Solución	70-85	30-120	2-6

- Se producen pérdidas presistémicas por metabolismo intestinal: hidrólisis ácida, reducción bacterias intestinales

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Parámetros cinéticos: Vd

- ☒ no hay distribución al tejido adiposo
- ☒ fijación intensa a proteínas tisulares
- ☒ atraviesa barrera hematoencefálica y placenta
- ☒ **Volumen distribución: 6-7 L/kg peso corporal total**
- ☒ **Con Insuficiencia renal : 4-5 L/kg peso corporal total**

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Parámetros cinéticos: Cl

- ☒ Aclaramiento corporal diario con función hepática y renal normal: $180 \text{ mL/min/1,73 m}^2$
- ☒ Eliminación renal 75-80%
- ☒ Secreción tubular activa (sistema glicoproteína P) inhibida por espironolactona, quinidina, verapamilo y amiodarona
- ☒ Eliminación biliar ~ 30%
- ☒ Semivida biológica: 1,5-2 días. Pacientes anúricos 3-6 días

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Individualización posológica

- ☒ Indicación y gravedad del cuadro*
- ☒ Edad y peso magro
- ☒ Aclaramiento creatinina
- ☒ enfermedades y tratamientos concomitantes
- ☒ Dosis de carga o impregnación:
 - ☒ Fraccionada a lo largo de 12-24 h
 - ☒ intervalo entre dosis 6 horas (tiempo de distribución)

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Dosis poblacionales recomendadas

Población	Dosis carga IV (mcg/kg)	Dosis mantenimiento	
		IV (% de D*)	Vía oral
Adulto: ICC	8-12	25-35	0,25 mg/día
FA	10-15	25-35	0,25 mg/día
Anciano	6-10	25-35	0,125 mg/día
Insuf. renal	6-10	25-35	0,125 mg/día
Neonatos:			
Prematuros	15-25	20-30	-
A término	20-30	25-35	-
Niños:			
1mes-2 años	30-50	25-35	-
2-5 años	25-35	25-35	-
5-10 años	15-30	25-35	-

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Cálculo dosis mantenimiento

$D_m = 0,250 \text{ mg/día si } CL_{cr} > 20 \text{ mL/min}$

$D_m = 0,125 \text{ mg/día si } CL_{cr} < 20 \text{ mL/min o peso } < 40 \text{ kg}$

⌘ Porcentaje eliminado en 24 h: PE24

⌘ 30% función renal normal

⌘ 14% pacientes anúricos

$$PE24 = 14 + CL_{cr}/5$$

$$D_m = D * PE24 / 100$$

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Parámetros farmacocinéticos poblacionales

Semivida biológica (h)		Tiempo EE (días)	
• Función renal normal	36 (24-48)	• Función renal normal	7
• Paciente anúrico	108	• Paciente anúrico	22
V_d (L/kg)		Aclaramiento total	
• Función renal normal	6,7 (4-9)	(mL/h/1,73 m ²)	180 (100-300)
• Paciente anúrico	4-5 (1,5-8,5)		
Unión prot. Plasmáticas	25% (20-30%)	Eliminación diaria %	30 (25-35)
Excreción renal	75%	Metabolitos activos	Si
T_{max} (h)	1-2	% elim. en Hemodiálisis	No signif.

Farmacocinética clínica: Digoxina

- ⌘ Factores fisiopatológicos que alteran la distribución
 - ☒ Hipertiroidismo
 - ☒ Hipotiroidismo
 - ☒ Obesidad

Farmacocinética clínica: Digoxina

- ⌘ Alteraciones farmacodinámicas
 - ☒ Sensibilidad disminuida
 - ☒ Arritmias supraventriculares
 - ☒ Fibrilación atrial (hipertiroidismo)
 - ☒ Enfermedad amiloidea coronaria
 - ☒ Cardiomiopatías
 - ☒ Pericarditis constrictiva

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Alteraciones farmacodinámicas

⏏ Sensibilidad aumentada

- ⊗ Hipotiroidismo
- ⊗ Cardiomegalia
- ⊗ Enfermedad miocárdica difusa
- ⊗ Isquemia coronaria
- ⊗ Infarto miocardio
- ⊗ Cirugía cardíaca
- ⊗ Hipocaliemia*, Hipomagnesemia e Hipercalcemia
- ⊗ Hipoxia, acidosis metabólica o respiratoria
- ⊗ Betabloqueantes

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Características Farmacodinámicas

⏏ Efecto inotrópico positivos:

- ⊗ Inhibición de la ATPasa Na^+/K^+ — Incremento intracelular de Na^+
- ⊗ Activación intercambio $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ — Incremento entrada de Ca^{2+}

⏏ Efecto cronotrópico negativo:

- ⊗ efecto directo sobre el sistema de conducción
Disminución conductividad a través del nodo AV
- ⊗ efecto indirecto a través de un mecanismo vagal

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Características Farmacodinámicas

⏏ Efecto adversos

- ⊗ Arritmias:
- ⊗ Fibrilación ventricular
- ⊗ Fibrilación auricular con resp. Ventricular < 50ppm
- ⊗ Bloqueos y Bradicardia
- ⊗ Efectos gastrointestinales
- ⊗ Anorexia, náuseas y vómitos
- ⊗ Dolor abdominal, diarreas

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Características Farmacodinámicas

⏏ Efecto adversos

- ⊗ Efectos neurológicos
- ⊗ Cefaleas , fatiga, debilidad muscular, desorientación, confusión, alucinaciones
- ⊗ Efectos oculares
- ⊗ alteraciones de la visión del color, visión borrosa, diplopía, ambliopía

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Interacciones Farmacológicas

⏏ Disminución de la absorción:

⏏ Agentes citotóxicos, antiácidos, 5-ASA, carbón activo, colín-pectina, metoclopramida, neomicina y resinas iónicas

⏏ Recomendación: administrar la digoxina 1 hora antes o 2-3 horas después

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Interacciones Farmacológicas

⏏ Incremento Biodisponibilidad:

⏏ Antibióticos orales por destrucción flora

- Eritromicina y Tetraciclina

⏏ Sustratos de la glicoproteína P

- Buscar

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Interacciones Farmacológicas

⏏ Aumento del metabolismo:

⊗ Fenobarbital, fenitoína, rifampicina y fenilbutazona

⏏ Extremar precauciones en IR al cobrar importancia el aclaramiento no renal

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Interacciones Farmacológicas

⏏ Disminución aclaramiento:

⊗ Alprazolam

⊗ Amiodarona

⊗ Ciclosporina

⊗ Itraconazol

⊗ Quinidina

⊗ Verapamilo

⊗ Espironolactona

⊗ Propafenona

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Criterios de Monitorización: Situaciones de interés clínico.

- ☒ Sospecha de incumplimiento
- ☒ Respuesta subóptima a dosis adecuadas
- ☒ Deterioro clínico en pacientes previamente controlados
- ☒ Alteraciones función renal y hemodiálisis
- ☒ Sospecha de interacción farmacológica
- ☒ Evaluación de la continuidad del tratamiento

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Criterios de Monitorización: Periodicidad solicitud.

⌘ A. Pacientes estables

- ☒ Anual: cumplimiento asegurado, función renal estable, tratamiento sin modificaciones en el último año.
- ☒ Semestral: pacientes de más de 75 años en las condiciones anteriores.
- ☒ Trimestral o inferior: Situaciones diferentes a las referidas.

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Criterios de Monitorización: Periodicidad solicitud.

- ⏏ B. Pacientes agudos:
 - ⊗ al alcanzar el 75% del EE desde el inicio o tras la última modificación posológica.
- ⏏ C. Pacientes críticos
 - ⊗ Si hay inestabilidad hemodinámica y/o disfunción renal cada 72 horas.
- ⏏ D. Pacientes intoxicados
 - ⊗ cada 24 h hasta Cp inferiores a 2ng/mL

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Criterios de Monitorización: Condiciones

- ⏏ Número de muestras: una
- ⏏ Momento de la extracción:
 - ⊗ Predosis
 - ⊗ 6 horas tras la dosis IV
 - ⊗ 8 horas tras la dosis oral
- ⏏ Tiempo necesario para EE:
 - ⊗ Función renal normal 7 días
 - ⊗ Paciente anúrico 22 días.

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Individualización Posológica:

$$\boxed{\wedge} D^* = Vd_{ss} \cdot (Cp_{deseada} - Cp_{experimental}) / F$$

$$\boxed{\wedge} Vd_{ss} (L/1,73 m^2)$$

$$\boxed{\boxtimes} Cl_{cr} (mL/min/1,73m^2) \quad Vd_{ss} = 226 + \left[\frac{298 \cdot Cl_{cr}}{(29,1 + Cl_{cr})} \right]$$

$$\boxed{\wedge} D_m = (CL \cdot PCI \cdot \tau \cdot Cp_{deseada}) / (F) \cdot 10^6 ng/mg$$

$$\boxed{\boxtimes} D_m (mg) \quad PCI (kg)$$

$$\boxed{\boxtimes} Cp_{deseada} (ng/mL) \quad CL (mL/min/kg)$$

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Individualización Posológica:

$$\boxed{\wedge} \text{Dosis diana } 1ng/mL \text{ (1-1,4) para ICC}$$

$$\boxed{\wedge} \text{Dosis diana } 1,5 ng/mL \text{ (1,5-2,5) para FA}$$

$$\boxed{\wedge} \text{Si se dispone de } Cp_{experimental} \text{ en EE para modificarla:}$$

$$\boxed{\boxtimes} \text{Se asume que } F \text{ y } CL_{cr} \text{ constantes}$$

$$\boxed{\boxtimes} Dm' = Dm \cdot (Cp_{deseada} / Cp_{experimental})$$

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Situaciones de Intoxicación:

Nº Pacientes	1994	1995	1996	1997 (en-sep)
Cp ≥ 2 ng/mL	95(18,8%)	109(20,0%)	89(18,8%)	106(26,2%)
Cp ≥ 3 ng/mL	40(7,9%)	43(7,87%)	40(8,4%)	47(11,6%)

Farmacocinética clínica: Digoxina

Características Paciente		Datos Laboratorio	
1. Edad avanzada		Cp ≥ 2ng/mL	Hipomagnesemia
2. Enf. Pulmonar avanzada		Hipercalcemia	Creatinina o Urea sérica
3. Hipotiroidismo		Hipocaliemia	Hipoxemia y acidosis
4. Tipo enf. cardíaca subyacente		Hipercaliemia	
5. Insuficiencia renal			
Signos y Síntomas		Terapia concomitante	
Extracardíacos	Cardíacos	1. Amiodarona	
Náuseas (52%)	Bloqueo AV II o III (33%)	2. Verapamilo	
Vómitos (48%)	Bloqueo AV I (33%)	3. Quinidina	
Anorexia (34%)	Bradicardia sinusal (26%)	Con ΔCp > 50%	
Fatiga (14%)	FA con RV < 50 ppm (12%)		
Dolor abdomin. (6%)	Taquicardia o Fibrilación		
Síncope (6%)	ventricular (10%)		

Criterios a manejar ante la sospecha de intoxicación digitalica

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Factores asociados a toxicidad digitalica

Factor	OR	IC 95%
Edad ≥ 80 años	2,75	1,17-6,45
Dosis diaria $\geq 0,250$ mg	2,51	1,16-5,47
Cr $\geq 1,4$ mg/dL	3,75	1,69-8,32
Tratam. Amiodarona, propafenona, quinidina o verapamilo	2,60	1,07-6,31
Politerapia: 6 o más medicamentos	2,32	1,04-5,22

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Perfil poblacional de pacientes con digoxinemia $> 2,2$ ng/mL
Hospital Universitario Dr. Peset (1/96-5/96)

⌘ Características poblacionales (n=21):

☒ Sexo: 18 mujeres (86%), 3 hombres (14%); Edad 79.77 (9,74) años; Peso 60,40 (9,63) kg; talla 158,6 (7,03) cm

⌘ Parámetros bioquímicos:

☒ Al ingreso Cr = 1,74 (0,75) mg/dL; K= 4,98 (0,64) mEq/L

☒ Al alta Cr= 1,53 (0,60) mg/dL; K= 4,69 (0,66) mEq/L

⌘ Posología con DGX más frecuente:

☒ Al ingreso: 1 comp/día excepto Sa y Do (38%)

☒ tratamiento concomitante amiodarona (33%) quinidina (5%)
amiodarona+ espironolactona (5%) espironolactona (19%)

☒ Al alta: 1/2 comp/día (50%)

☒ tratamientos concomitantes amiodarona (12%)

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Perfil poblacional de pacientes con digoxinemia > 2,2 ng/mL
Hospital Universitario Dr. Peset (1/96-5/96)

⌘ Determinación de concentraciones plasmáticas

- ☑ Primera: 3,77 (1,01) ng/mL
- ☑ N° deter. por paciente: 2,14 (0,85)
- ☑ última: 1,6 (0,86) ng/mL

⌘ Signos y síntomas indicados en la solicitud:

- ☑ Alterac. Gastrointestinales 48%
- ☑ Alterac. Cardíacas 71%

⌘ Medidas para forzar la eliminación:

- ☑ Ninguna 14%
- ☑ carbón activado 0%
- ☑ Colestiramina 86%

⌘ Incidencia de $C_p \geq 2$ ng/mL en los pacientes monitorizados:

- ☑ 12% (17% sobre los ingresados)

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Ubicación del paciente, procedencia de la primera C_p

- ☑ UCI: 0%; Unidades hospitalización 48%; Urgencias 38%; Unidad de corta estancia 14%

⌘ Origen de la iatrogenia digitálica

- ☑ Extrahospitalario 57% (incluye pacientes cuya C_p se origina en las primeras 72 h)
- ☑ Intrahospitalario 43%

⌘ Origen de la prescripción

- ☑ Hospital 48%; Unidad hospitalización domiciliaria 4,8%; Ambulatorio 4,8%; Otro hospital 4,8%; Autodosificación 9,5%; Desconocido 29%

⌘ Situación al alta hospitalaria

- ☑ No continúan tratamiento con DGX 47% (exitus 29%)
- ☑ Continúan tratamiento con DGX 53%
 - ☑ Pauta modificada 100%
 - ☑ trat. Concomitante con amiodarona 12%
 - ☑ sexo 33% hombres y 67% mujeres Edad 84,2 (7,8) años

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Impacto económico de la intoxicación:

- ☒ Coste (pesetas): 342.624 (252.302)
- ☒ Estancia (días): 7,90 (5,72)

Farmacocinética clínica: Digoxina

⌘ Criterios de diagnóstico de toxicidad por digoxina

- ☒ Síntomas y signos electrocardiográficos compatibles con toxicidad digitálica, a pesar de que no existan arritmias diagnósticas de la situación, ésta se debe sospechar en cualquier paciente que presenta a la vez automaticidad aumentada y conducción disminuida (p. ej FA con RV < 60 ppm)
- ☒ Concentraciones plasmáticas > 1ng/mL
- ☒ Resolución de toxicidad con la retirada o eliminación forzada por adsorbentes, o reducción de dosis de DGX y/o administración de anticuerpos antidigoxina.

Intoxicación definitiva si se cumplen los tres criterios y posible si se cumplen los dos primeros