

Tema de actualidad

Intoxicación digitálica

Dr. JORGE G. MASANTI (*)

En nuestro país el 60 % de los glucósidos digitálicos consumidos (expresados en unidades de venta) está constituido por la digoxina. Además, la mayor parte de la información sobre biodisponibilidad y farmacocinética de digitálicos que se ha publicado se refiere a la digoxina. Por esas dos razones, casi por completo este artículo se referirá a ese cardiotónico.

La intoxicación digitálica se ha considerado durante mucho tiempo una consecuencia de la sobredosificación de las drogas digitálicas. En la actualidad, tal concepto no puede ser sostenido.

Si bien está demostrado que los niveles sanguíneos de digoxina tienen relación directa positiva con la dosis diaria del cardiotónico (1, 2, 3, 4, 5) y que los niveles de digoxina en sangre son significativamente más altos en los pacientes intoxicados respecto de los controles no intoxicados (tabla 1), (1, 2, 3, 4, 5), la experiencia demuestra que en la mayoría de los casos de intoxicación digitálica no es la sobredosis la causa de la misma. Varios otros factores contribuyen a facilitar la intoxicación (tablas 2 y 3), la cual puede producirse con niveles de digoxina que pueden considerarse normales.

En este artículo, sin considerar los signos y síntomas de la intoxicación digitálica, hemos de analizar brevemente cuatro puntos que consideramos de actualidad:

- 1) dosis e intoxicación digitálica;
- 2) niveles sanguíneos de digoxina en pacientes intoxicados y no intoxicados;

4) interacciones medicamentosas con la digoxina.

3) factores que predisponen a la intoxicación digitálica;

1. DOSIS DE DIGITALICOS E INTOXICACION

La intoxicación digitálica a menudo se produce en pacientes que reciben dosis normales y aun bajas de digoxina u otros digitálicos. En un paciente nuestro, una dosis única de 0,25 mg. de digoxina por vía oral producía extrasístoles ventriculares que desaparecían al no repetir la medicación y reaparecían al dar una nueva dosis (paciente con insuficiencia cardíaca intratable con endocarditis bacteriana con cultivo negativo resistente al tratamiento antibiótico). Según Tawakkol (6) sólo 20 % de sus pacientes con intoxicación digitálica tomaban una dosis mayor que la normal. Por su parte, Hurwitz y col. (7) observaron que la dosis diaria promedio de digoxina era de 0,38 mg/día durante 16 días en pacientes que habían presentado reacciones tóxicas mientras que entre pacientes controles sin reacciones la dosis diaria promedio había sido de 0,43 mg/día.

Beller y col. (2) además de no hallar diferencias en los pacientes que tomaban digoxina, digitoxina y hojas de digital en lo referente a su distribución en los grupos tóxicos y no tóxicos, halló que la dosis media de los tres glucósidos era comparable en los dos grupos de pacientes.

Smith y Haber (8) refieren observaciones similares.

Las observaciones precedentes no pierden nada de su valor a pesar de que en otros estudios (9, 10) se describe una mayor fre-

* Profesor Auxliar de Medicina. Pabellón Modelo Luis Agote. Hospital Rawson.

TABLA 1

ALGUNOS VALORES NORMALES Y ANORMALES SOBRE FARMACOCINETICA DE LA DIGOXINA

Concentraciones terapéuticas de digoxina	1,0 ± 0,5 ng/ml *
Concentraciones tóxicas de digoxina	2,3 ± 1,6 ng/ml *
Vida media normal	1,5 días ** a 1,9 días **
Vida media en anuria	4,4 días ***
Vida media en anuria + insuficiencia hepática	8,0 días ****
Vida media en cirrosis hepática	normal *****

* Beller y col., N. Eng. J. Med., 284: 989, 1971.

** Wilson, W. S., Progr. Enf. Cardiov., 9: 527, 1969; Dohery y col., Archs. In. Med., 180: 531, 1961.

*** Bloom y col., Am. J. Med. Sc., 251: 133, 1966.

**** Reidenberg y col., N. Eng. J. Med., 289: 1148, 1973.

***** Marcus y col., Gastroenterol., 47: 517, 1964.

cuencia de sobredosificación entre los pacientes con intoxicación digitalica.

Los datos precedentes ponen en evidencia que al considerar un caso de intoxicación la dosis administrada es sólo un dato más a tener en cuenta y la misma debe apreciarse a la luz de otros factores que hemos de discutir.

2. NIVELES SANGUINEOS DE DIGOXINA EN PACIENTES INTOXICADOS Y NO INTOXICADOS

Beller y col. (2) hallaron una concentración sérica media de digoxina de $2,3 \pm 1,6$ ng/ml en pacientes intoxicados contra $1,0 \pm 0,5$ ng/ml en pacientes no intoxicados (p. menor de 0,0005). Smith y col. (5) encontraron un valor medio de $3,3 \pm 1,5$ ng/ml con un margen de 2,1 a 8,7 ng/ml entre pacientes intoxicados contra $1,4 \pm 0,4$ y un margen de 0,9 a 8,5 ng/ml entre los no intoxicados.

Evered y Chapman (4) hallaron valores similares a los de Smith: en intoxicados $3,36 \pm 1,20$ ng/ml y en el grupo control sin intoxicación $1,38 \pm 0,77$ ng/ml.

Los datos citados muestran un importante grado de superposición entre los niveles séricos tóxicos y no tóxicos de digoxina. Estas observaciones apoyan a las previamente expuestas en el apartado anterior en el sen-

tido de que la relación entre dosis e intoxicación no es estricta.

La superposición entre los márgenes tóxicos y no tóxicos no es inesperada si se tiene en cuenta que la relación concentración miocárdica/niveles séricos de digoxina es muy amplia (4) y existen numerosos factores capaces de alterar la tolerabilidad individual a los glucósidos digitalicos (4, 11, 12).

Dos factores relacionados íntimamente con la farmacodinámica de las drogas pueden influenciar significativamente los niveles séricos de digoxina y contribuir a que alcancen niveles tóxicos: la absorción y la excreción.

2.1. Absorción

La absorción de la digoxina puede afectarse por variación en la velocidad del tránsito intestinal o el estado de la mucosa. Las drogas que aceleran la evacuación gástrica como la metoclopramida pueden dificultar la absorción y disminuir los niveles séricos de digoxina (de 0,72 ng/ml a 0,46 ng/ml con 30 mg/día por 10 días) mientras que las drogas que retardan la evacuación gástrica favorecen la absorción y hacen aumentar los niveles de digoxina en el suero (de 1.02 a 1.33 ng/ml después de 45 mg/día de propan-

FACTORES QUE PREDISPONEN A LA INTOXICACION DIGITALICA

DOSIS: Por lo general no es la sobredosis la causa de la intoxicación.

DESBALANCE ELECTROLITICO: Administración concomitante de diuréticos.

¿Hipopotasemia? (sólo se halló en 13 % de intox. digitálicas). Mejor controlar con E.C.G. que con potasemia.

EDAD Y SEXO: ¿Más frecuente en ancianos? El clearance de digoxina en ancianos es de 56 ml/min. contra 122 ml/min. en jóvenes. Con igual dosis los niveles de digoxina son el doble en los ancianos.

¿Más frecuente en mujeres?

ENFERMEDADES ASOCIADAS:

Insuficiencia renal

Afecciones cardíacas avanzadas

Enfermedades pulmonares crónicas

Corazón pulmonar agudo y subagudo

¿Infarto de miocardio?

Hipertiroidismo

Cardioversión

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS (ver tabla 3)

delina por 10 días). Si bien desde el punto de vista de la toxicidad no tiene mayor importancia, debe mencionarse que en los síndromes de mala absorción (excepto el de causa pancreática) los niveles séricos de digoxina son relativamente bajos indicando una absorción incompleta y errática (0,3 ng/ml en pacientes con mala absorción entre 1,3 ng/ml en normales).

2.2. Excreción

La digoxina se excreta en su gran mayoría como digoxina y sólo un 10 % es metabolizada (15). En la insuficiencia renal disminuye significativamente la excreción urinaria de digoxina, alargándose consiguientemente su vida media (tabla 1). En esas condiciones, la excreción extrarrenal no se modifica (con las heces) por lo que la proporción de digoxina eliminada por esta vía aumenta (16) (con un clearance de creatinina de 120 ml/min. la proporción de digoxina eliminada con las heces es del 20 %

mientras que con un clearance de 20 ml/min. es de aproximadamente el 80 %). En los pacientes anúricos la vida media de la digoxina casi se triplica (tabla 1) y la excreción puede verse más alterada en ciertos pacientes en lo que además se agrega una insuficiencia hepática (tabla 1). Según Goodman y Gilman la eliminación de la digoxina tritida está francamente demorada en los pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no siempre las enfermedades hepáticas alargan la vida media de la digoxina: Markus (18) en pacientes con cirrosis hepática ha descrito vidas medias normales de digoxina.

3. FACTORES QUE PREDISPONEN A LA INTOXICACION DIGITALICA

En el apartado anterior hemos visto dos condiciones que puede influir para que la igualdad de dosis puedan observarse o no efectos tóxicos. El mecanismo por el cual la

TABLA 3

INTERACCIONES CON LA DIGOXINA (adaptada de Martin, E.) (20)

	ACCION SOBRE EL EFECTO DE DIGOXINA		
	AUMENTA EL EFECTO (terapéutico o tóxico)	DISMINUYE EL EFECTO	OBSERVACIONES
Adrenérgicos	↑		
Anfotericina B	↑ hipokalemia		Nefritis perdedora potasio (reversible)
Antiácidos,			
Antidiarreicos		↓ menor absorción	
Calcio (sales)	↑ hipercalcemia		Muertes
Calfosan	↑		Contraindicado
Catárticos	↑ hipokalemia	↓ menor absorción	
Corticosteroides	↑ hipokalemia		
Difenilhidantoína	↑ produce bradicardia		
Diuréticos kaliuréticos (tiazidas, furosemida, etc.)	↑ hipokalemia		
Diuréticos antikaliuréticos (espirolactona, amilorida, etc.)		↓ normalizan potasemia	
EDTA (Acido etilendiamínico)		↓ quelante del Ca+	
Tetraacético			
Guanetidina	↑ bradicardia		
Insulina	↑ hipokalemia		
Insuficiencia renal	↑ disminuye excreción		Induce intoxic. digitálica
Isoproterenol	↑		
Laxantes	↑		
Magnesio (sales)	↑ hipomagnesemia		
Mal absorción intestinal		↓	
Metoclopramida		↓	
Potasio (sales)	↑ hipokalemia	↓ hiperkalemia	Evitar sobredosificación
Procainamida		↓	
Propranolol y otros bloqueantes	↑ bradicardia	↓ contractilidad	Paro. Evitar sobredosis
Quinidina	↑	↓ contractilidad	Evitar sobredosis
Reserpina y derivados	↑ bradicardia, toxicidad		
Succinilcolina	↑ arritmias		Produce en ECG signos de digitalización
Tiroides y Tiroxina	↑ efectos tóxicos	↓ Aumenta el metabolismo?	
Veratrum	↑ arritmias		
ANTICOAGULANTES			Digoxina disminuye el efecto de anticoagulantes

absorción y la excreción pueden favorecer la intoxicación está íntimamente ligado con variaciones en más de los niveles séricos de digoxina. En los apartados 1 y 2 hemos visto que la intoxicación digitálica puede producirse con dosis y niveles séricos de digoxina que son normales o bajos. En estos casos la explicación es diferente, el órgano efector tiene una sensibilidad especial para intoxicarse. Esto explicaría en buena parte la amplia dispersión de los valores séricos de digoxina en los pacientes con intoxicación por digitálicos.

En la tabla 2 se presenta una lista de los principales factores que predisponen a la intoxicación.

3.1. Desequilibrios electrolíticos

La hipokalemia, la hipomagnesemia y la hipercalcemia son los tres desequilibrios que más predisponen a la intoxicación digitálica.

La administración concomitante de diuréticos y digitálicos es el principal factor predisponente a la intoxicación por éstos Hurwitz y Wade (7) hallaron 24 % de reacciones tóxicas entre pacientes que tomaban digital y diuréticos y 9 % en los que tomaban digital sola. La acción de los diuréticos se ejercería a través de la depleción orgánica de potasio la cual no siempre puede evidenciarse a través de la determinación del potasio sérico (13 % con potasemia menor de 3.5 m Eq/l según Tawakkol (6) y 15 % según Willems y col. (18)).

Según Chung (19), el electrocardiograma puede tener mayor valor que la potasemia para diagnosticar la depleción potásica.

La hipomagnesemia (11, 20) potencia a la digital aumentando la sensibilidad del miocardio y pudiendo inducir la intoxicación.

En general se acepta (17,21), a pesar de alguna disidencia (22), que la hipercalcemia aumenta los efectos de la digital y predispone a ciertos signos de intoxicación. Se ha informado muertes después de inyecciones endovenosas de Ca. Se ha descrito arritmias en pacientes que además de digital recibían Ca más vitamina D o estrógenos como tratamiento de la osteoporosis.

3.2. Edad y Sexo

La influencia de la edad y el sexo como factor predisponente a la intoxicación digi-

tálica ha sido discutida y hay opiniones encontradas. Según Hurwitz y Wade (7), la incidencia de reacciones tóxicas es del 28 % en pacientes mayores de 70 años y de 13 % en menores de esa edad, y del 26 % entre las mujeres y 14 % en los hombres. Shrager (23) y Giudice (24) por su parte, no hallaron diferencias en lo referente a la edad.

En este punto merecen destacarse las observaciones de Ewy y col. (25) quienes en los viejos hallaron un clearance de digoxina significativamente más bajo que en los jóvenes (ver tabla 2). Dosis iguales de digoxina produjeron niveles séricos dobles en los viejos que en los jóvenes.

3.3. Enfermedades

Clínica y experimentalmente se ha demostrado que ciertas condiciones patológicas pueden aumentar la sensibilidad a la digital en lo referente a efectos adversos. Es bien conocida la tendencia a presentar arritmias de los pacientes con enfermedad miocárdica avanzada (19,23) o con insuficiencia respiratoria con corazón pulmonar (26).

La influencia que tienen los infartos de miocardio sobre la tolerancia a la digital ha sido muy discutida y está controvertida (12).

El hipotiroidismo aumenta la sensibilidad a la digital (11).

Los pacientes con fibrilación auricular pueden tolerar dosis más altas de digitálicos; la dosis que recibe un paciente fibrilado sin intoxicarse puede transformarse en tóxica al pasar a ritmo sinusal (27).

En los pacientes digitalizados se ha descrito una mayor incidencia de arritmias post conversión eléctrica (28, 29). Sin embargo, esa tendencia podría obviarse usando dosis de energía tituladas para producir la cardioversión (30).

4. INTERACCION DE DROGAS

En la tabla 3 se resumen las más importantes interacciones medicamentosas dándose una idea de si la acción es aditiva o antagonica.

COMENTARIO FINAL

Debe hacerse una distinción entre sobredosificación absoluta y relativa (2). La so-

breddosificación absoluta se refiere a la administración de dosis mayores que las normales.

La sobredosificación relativa se produce con dosis normales de digoxina principalmente en dos circunstancias:

- a) cuando la excreción está perturbada;
- b) cuando existe una causa que aumenta la sensibilidad a la digital.

BIBLIOGRAFIA

1. Chamberlain, D. A.: Biological Effects of Drugs in relation to their plasma concentration. Brit. Pharm. Soc. Symposium, Edit. Davies/Prichard, Univ. Park Press, 1973.
2. Beller, G. A.; Smith, T. W.; Abelman, W. H.; Haber, E. y Hood, W. B.: New Eng. J. Med., 284: 989, 1971.
3. Chamberlain, D. A.; White, R. J.; Howard, M. R. y Smith, T. W., Brit. Med. J., 3: 429, 1970.
4. Evered, D. C. y Chapman, C., Brit. Med. J., 33: 540, 1971.
5. Smith, T. W.; Butler, V. P. y Haber, E., New Eng. J. Med., 22: 1212, 1969.
6. Tawakkol, A. A.; Nutter, D. O. y Massumi, R. A., Med. Annn. D. C., 36: 402, 1967.
7. Hurwitz, N. y Wade, O. L., Brit. Med. J., 1: 531, 1969.
8. Smith, T. W. y Haber, E., J. Clin. Inv., 49: 2377, 1970.
9. Dreifus, L. S.; Mc Knigth, E. H. y Katz, M., Geriatrics, 18: 494, 1963.
10. Burwell, W. B. y Hendrix, J. J., Am. J. Med., 8: 640, 1950.
11. Stafford, A., en Meiler y Herxheimer: Side effects of drugs. Vol. 7. Excerpta Medica, 1968-71.
12. Surawicz, B. y Mortelmans, S., en Digitalis, Ed. Fisch and Surawicz, Grune and Stratton, N. Y., 1969.
13. Prescott, L. F., en Drug Interaction. Ed. Morseili, Garattini and Cohen, Raven Press, N. Y., 1974.
14. Heizer, W. D.; Smith, T. W. y Goldfinger, S. E., New Eng. J. Med., 284: 257, 1971.
15. Marcus, F. I.; Pavlovich, J.; Burkhalter, L. y Cucchia, C., J. Pharmac. and Exper. Ther., 156: 548, 1967.
16. Reidenberg, M. R., en Drug Interaction. Ed. Morseili, Garattini and Cohen Raven Press, N. Y., 1974.
17. Goodman, L. S. y Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4th. Ed., Mac Millian, 1970.
18. Willems, J. y De Geest, H., Ned. T. Geneesk., 24: 617, 1968.
19. Chung, E. ..., en Digitalis Intoxication Excerpta Medica Amsterdam.
20. Martin, E. W., en Hazards of Medication, Lippincott Co., Phil., 1971.
21. Melmon, K. y col., Patient Care, Oct. 31, 1970.
22. Wallace, J. F. y col., J. Lab. Clin. Med., 70: 408, 1967 (citado en 20).
23. Shrager, M. W., Arch. Int. Med., 100: 881, 1957.
24. Giudice, N., Min. Médica, 58: 2616, 1967.
28. Ewy, G. A.; Kapadia, G. G.; Yao, L. y Marcus, F. J., Circulation, 39: 449, 1969.
26. Hargreave, F. E., Brit. Med. J., 2: 943, 1965.
27. Elkins, R. C.; Vasko, J. A. y Morrow, A. G., Am. J. Card. 20: 229, 1967.
28. Colonna, D.; Sorouche, M., Tep Tho Calisti, G., Coeur Med. In., 7: 455, 1968.
29. Szekely, P.; Wynne, N. A.; Pearson, D. T.; Batson, G. A. y Sideris, D. A., British Heart J., 31: 91, 1969.
30. Hagemeyer, F. y Van Houwe, E., British Heart J., 37: 1303, 1975.