

La digitalización en la práctica diaria *

Dr. Luis E. Folle

Introducción

La terapéutica por agentes digitálicos continúa planteando problemas de importancia, a pesar del mejor conocimiento sobre sus indicaciones, contraindicaciones, efectos colaterales y toxicidad. Estos problemas resultan en gran parte de la falta de información acerca de cómo debe hacerse la digitalización y se traducen, ya sea en una dosificación insuficiente, o más frecuentemente quizás, en sobredosificación con aparición de signos de intoxicación digitálica (2).

El escaso margen terapéutico (la dosis efectiva de un digitálico es aproximadamente un 60 % de la dosis tóxica) y la capacidad de acumulación de la droga, son los dos factores que contribuyen a que una dosificación mal planeada pueda producir una intoxicación. Debe tenerse presente que cuando la intoxicación digitálica provoca trastornos del ritmo, la acción terapéutica inotrópica pierde su efectividad (7).

Por esta razón creemos conveniente exponer aquí las bases racionales que guían para determinar cuánto digital debe administrarse al paciente y en qué forma debe hacerse.

Digitálicos en uso en la práctica diaria

Entre los numerosos compuestos existentes, el médico debe escoger 2 o 3 de ellos y lograr destreza en su manejo. En efecto, siendo la acción farmacológica prácticamente la misma para todos los digitálicos, difieren fundamentalmente en su rapidez de acción y su mayor o menor tiempo de eliminación. Con fines prácticos, y teniendo en cuenta los agentes más usados en nuestro medio, hemos elegido seis compuestos, clasificables en 3 grupos de acuerdo a la velocidad de acción y de eliminación:

- de acción corta: ouabaina y estrofantina;

(*) Departamento de Farmacología y Terapéutica y Departamento de Cardiología, Fac. Med., Universidad de la República, Montevideo (Uruguay).

Cuadro I

	Comienzo de acción	Acción máxima	Fin de acción	Presentación	Nombre * comercial
ouabaína/estrofantina	3-10 min	30 min	1-2 días	amp. 0.25 mg i.v.	—
lanatósido-C	10-30 min	1-2 hs	3-6 días	amp. 0.4 mg por ml i.v.	Cedilanid <i>lanoxal</i>
digoxina	10-30 min	3-6 hs	3-6 días	comp. 0.25 mg	Digoxil
digitoxina	30 min-2 hs.	4-8 hs	15-25 días	comp. 0.1 y 0.2 mg	Purodigin
polvo de hoja	30 min-2 hs.	4-8 hs	15-25 días	comp. 0.1 g	—

* A título de ejemplo.

b) de acción intermedia: lanatósido-C y digoxina;

c) de acción larga: digitoxina y polvo de hoja de digital.

Sus caracteres principales, así como (a título de orientación) un nombre comercial, se indican en el Cuadro I.

El manejo diario de estas drogas puede simplificarse si se tiene en cuenta que los agentes que figuran en cada uno de los 3 grupos, son muy semejantes entre sí. De este modo, en lo sucesivo, podemos considerar solamente una droga de cada grupo: ouabaína, digoxina y digitoxina respectivamente, recordando que el compuesto homólogo tiene un comportamiento similar.

Farmacokinética de los digitálicos.

La curva de acumulación y la curva de eliminación.

Dosis de equilibrio.

Vida media

En los últimos años, el desarrollo de técnicas perfeccionadas para la determinación del nivel sanguíneo de los digitálicos, ha permitido avanzar en el conocimiento de su metabolismo (farmacokinética). Estos datos han permitido formular las bases racionales para su manejo terapéutico.

Curva de acumulación. Curva de eliminación.

La terapéutica por agentes digitálicos está basada en un hecho fundamental: el digital tie-

ne un efecto acumulativo en el organismo. La acumulación se produce cuando, en determinado período de tiempo, la cantidad que se elimina es inferior a la que se absorbe.

De este modo, dosis iguales administradas diariamente van elevando la concentración en el miocardio en cantidades proporcionales (3,4), siendo este aumento primero rápido y luego cada vez más lento, hasta que finalmente se logra un equilibrio metabólico al igualarse las cifras de absorción y de eliminación. El aumento de concentración de digital en el organismo sigue entonces una curva de tipo logarítmico, llamada **curva de acumulación** (figura 1-A).

Inversamente, en un paciente digitalizado y que está en la situación de equilibrio metabólico, la suspensión de la medicación determina que se eliminen cada día cantidades proporcionales, de modo que la concentración en el organismo desciende primero rápidamente y luego en forma más lenta, hasta llegar a una concentración vecina a cero. Esto dibuja una curva especular a la anterior, llamada **curva de eliminación** (Fig. 1-B). En ambas curvas, el factor fundamental que determina su forma (curva logarítmica) es que, en cada período de tiempo, se elimina un **porcentaje fijo** de la cantidad presente en ese momento en el organismo.

Vida media

Este valor está expresado en la figura 1. Es el tiempo en que, luego de suspenderse la medicación en un paciente digitalizado en situación de equilibrio, se llega al 50 % de la concentración inicial. Inversamente, **vida media de un digitálico** es también el tiempo en

DIGITAL

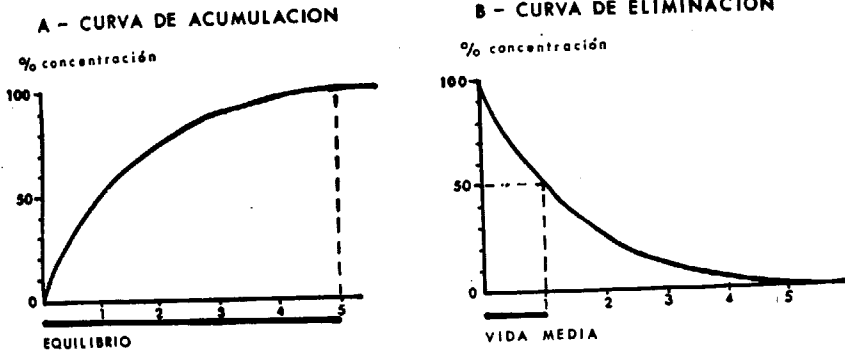


Fig. 1. Curva de acumulación y curva de eliminación del digital. En las ordenadas se expresa el porcentaje de la concentración máxima posible para una dosis diaria determinada. En las abscisas la duración expresada en vidas-medias.

el cual una dosis diaria alcanza al 50 % de la concentración de equilibrio. En todos los casos, si se administra un digitalico en dosis diarias iguales, se llegará al 50 % de la concentración de equilibrio en una vida media, al 75 % en 2 vidas medias y prácticamente al 100 % en 5 vidas medias. Inversamente, un paciente digitalizado y en situación de equilibrio, en el cual se suspende la digital, descenderá su concentración al 50 % en una vida media, al 25 % en 2 vidas medias, y prácticamente a cero, en 5 vidas medias (Fig. 1).

Todos los compuestos digitalicos siguen el mismo patrón de acumulación y de eliminación. Difieren uno de otro en los tiempos en que se alcanzan las distintas concentraciones, y esa diferencia es debida a la diferente proporción que es eliminada diariamente (3, 4). Se conocen con precisión estos valores para la digoxina y para la digitoxina.

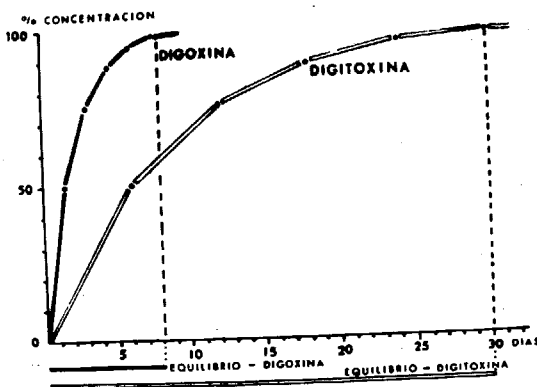


Fig. 2. Curva de acumulación de la digoxina y de la digitoxina. Se muestra la duración de las respectivas vidas-medias.

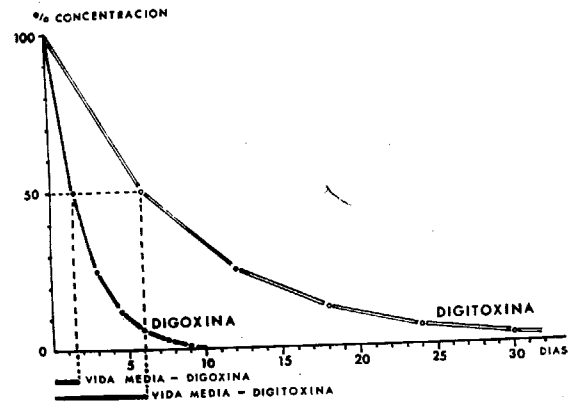


Fig. 3. Curva de eliminación de la digoxina y de la digitoxina. Se indican los días que tarda en lograrse la situación

Digoxina. Cuando se administra una dosis diaria de digoxina, se elimina cada día un 35 % de la concentración presente en el organismo (3). Si se parte de una situación de concentración cero, el equilibrio, o sea la acumulación máxima a que se puede llegar con esa dosis diaria, se logra en 8 días (Fig. 2). La vida media, o sea el tiempo en que se logra una concentración del 50 % de la máxima posible para esa dosis, es de 36 horas. Inversamente, si se parte de una situación de equilibrio, con el paciente digitalizado con digoxina, y se suspende la medicación, la concentración llegará a valores prácticamente de cero, en 5 vidas medias (8 días) (Fig. 3).

Digitoxina. En el caso de la digitoxina, la eliminación diaria es del 11.4 % de la concentración presente en el organismo (4). Esta eliminación comparativamente menor determina

Cuadro II

	Porcentaje de eliminación diaria	Vida media	Tiempo de equilibrio
digoxina	35 %	36 horas	8 días
digitoxina	11.4 %	6 días	30 días

Cuadro III

	Dosis-carga promedial	Rango de dosis	Dosis por peso corporal
digoxina	1.0 mg	0.7-1.4 mg	0.1 mg c/7 kg
digitoxina	1.2 mg	0.8-1.4 mg	0.1 mg c/6 kg

que la curva de acumulación de la digitoxina sea más larga: la administración de una dosis diaria alcanza la situación de equilibrio en 30 días (Fig. 2). La vida media de la digitoxina es de 6 días. La suspensión de la droga en un paciente en equilibrio con digitoxina, descenderá la concentración a un valor vecino a cero en 5 vidas medias, equivalente a 30 días (Fig. 3).

Otros digitálicos. Si bien no hay estudios detallados, se sabe que el lanatósido-C tiene un comportamiento similar a la digoxina y que el polvo de hoja de digital es semejante a la digitoxina. En cuanto a la ouabaína y estrofantina, de acción corta, se eliminan en prácticamente un 90 % en 24 hs.

Los valores numéricos principales, para la digoxina y para la digitoxina, se expresan en el cuadro II.

Concentración

La concentración de la droga en el organismo se ha expresado hasta ahora en términos de porcentaje, siendo el 100 % la cantidad máxima posible que se logra con la administración cotidiana de una dosis determinada. Este 100 % se alcanza al cabo de 5 vidas medias.

En valores absolutos, la concentración en el organismo será tanto mayor cuanto más grande sea esa dosis diaria, y debe ser uno de los valores que el médico fije a priori en su esquema de dosificación. Puede llegarse a esa

concentración en dos formas: a) administrando la dosis diaria durante un tiempo de 5 vidas medias, o b) administrando la dosis total en un corto período de tiempo (dosis-carga), para evitar así la eliminación de la droga.

Digitalización del paciente

Dosis de carga y dosis de mantenimiento

La digitalización del paciente está basada en una **dosis-carga inicial**, destinada a lograr el efecto terapéutico, seguida de una **dosis de mantenimiento**, para reemplazar las pérdidas diarias por eliminación (7).

Dosis-carga

La dosis-carga, administrada en un corto período de tiempo, logra obtener la concentración terapéutica. Se conoce cuál es la cifra promedial para un adulto de peso medio, tanto para la digoxina como para la digitoxina. Los valores promediales se expresan en el cuadro III.

Este cuadro está elaborado para su uso en adultos. En niños, la dosis por kg de peso es algo mayor, pero este punto escapa de los límites fijados a este tema. En muchas pu-

blicaciones, sobre todo sajonas, se encontrarán cifras más altas que las que figuran en el cuadro III (7), sobre todo para la digoxina (y aún más para el lanatósido-C). Sin embargo, los estudios más recientes indican que la dosis correcta es vecina a las expresadas aquí (3, 8).

El tiempo durante el cual se administra la dosis-carga debe ser lo suficientemente corto como para que no se produzca una sustancial eliminación de la droga (1). Algunos autores, sobre todo anglosajones, preconizan períodos muy cortos: 6 a 18 horas. Sin embargo, se ha visto que la incidencia de intoxicación aumenta con tales procedimientos (4, 8), por lo que se usan actualmente tiempos más largos.

Para la **digitoxina**, un esquema de digitalización rápida consiste en administrar la dosis-carga en 48 horas, en 8 tomas iguales dadas cada 6 horas. De este modo, un adulto de 70 kg de peso, recibirá un total de 1.2 mg de digitoxina, en forma de tomas de 0.15 mg cada 6 horas.

En el caso de la **digoxina**, el período de digitalización rápida se acorta a la mitad (24 horas). En un adulto de 70 kg se administra la dosis-carga (1 mg) en 4 tomas iguales de 0.25 mg cada una, dadas cada 6 horas.

Acá debe introducirse un concepto clínico de fundamental importancia: la **dosis-carga pretende llevar la concentración de digital en el organismo, a un valor óptimo para lograr el efecto terapéutico sin que aparezcan signos de toxicidad**. Esta concentración variará de paciente en paciente, de donde la cifra indicada en el cuadro III como dosis-carga, es un valor puramente promedial.

Por lo tanto, al hacer la digitalización, el nivel de la dosis-carga se fijará en base a un criterio clínico, del modo siguiente: luego de la segunda toma, el paciente debe ser observado cada 6 horas, antes de administrar la próxima toma (1). Si se ha logrado el efecto terapéutico, se considerará que la concentración de digital en el organismo es la adecuada y se suspenderá la administración rápida de digital para pasar a la dosis de mantenimiento. Igualmente se suspenderá la digitalización si hay signos de intoxicación. En cambio, si no hay aún mejoría adecuada (ni por supuesto signos de toxicidad) se administra la 3ª toma y el paciente será visto nuevamente 6 horas después, antes de la próxima toma. En ese momento volverá a aplicarse el criterio antedi-

cho. Se observará que muchos pacientes alcanzan un efecto pleno antes de llegar a la dosis promedial.

Dosis de mantenimiento

Una vez llegado a la concentración adecuada, el equilibrio de la curva de acumulación se logrará administrando cada 24 horas la cantidad de digitalico necesaria para cubrir la eliminación diaria. Esto representa, si se usa la digoxina, un 35 % de la dosis-carga, y si se emplea la digitoxina, un 11.4 % de esa dosis.

Esquemas de dosificación

En términos generales, el médico puede verse enfrentado a 3 situaciones distintas en lo que respecta a la digitalización del paciente.

Administración urgente de digitalicos

Por ejemplo, paciente no digitalizado, que hace un edema agudo de pulmón. La indicación es de un digitalico de acción corta por vía intravenosa, por ejemplo, ouabaina 0.25 a 0.50 mg. Este efecto se elimina en 24 horas, de tal modo, que luego de este plazo puede pasarse sin inconveniente al plan siguiente, si se considera necesario.

Digitalización rápida

Es el esquema indicado en el capítulo anterior: administración de una dosis-carga seguida de una dosis de mantenimiento. Por ejemplo: paciente con fibrilación auricular descompensada, con una frecuencia ventricular de 130 por minuto. Se fija a priori la dosis-carga de acuerdo al peso del paciente y al digitalico a usar, y se aplica el esquema preindicado. Supongamos que se logra el efecto terapéutico (mejoría clínica, frecuencia ventricular de 80 por minuto), luego de la 5ª toma. La dosis total administrada (usando la digitoxina) ha sido de $0.15 \times 5 = 0.75$ mg. La dosis de mantenimiento será el 11.4 % de la dosis-carga, o sea 0.08 mg (en la práctica un comprimido de 0.1 mg). Esta dosis se iniciará al día siguiente de finalizada la dosis-carga.

Digitalización lenta

En este caso no existe mayor apremio en lograr rápidamente el efecto terapéutico completo. Por ejemplo un hipertenso con agrandamiento cardíaco y disnea de esfuerzo de grado mediano. Se indica de entrada la dosis de mantenimiento como dosis diaria. Si se usa la digoxina, el paciente alcanzará el efecto terapéutico pleno y la situación de equilibrio, en 8 días. En el caso de la digitoxina este efecto se logrará en 30 días. Teniendo en cuenta esta diferencia de tiempo, puede ser preferible usar la primera droga para este tipo de dosificación.

Aplicación de las curvas de acumulación y de eliminación a situaciones particulares

Las curvas de comportamiento químico de los digitálicos se cumplen "in toto" para el enfermo cardíopata, que en otros aspectos no se aleje de lo normal, o sea: paciente con absorción intestinal no perturbada, en estado de eutiroidismo, sin modificaciones electrolíticas de importancia y con función hepática y renal normal.

Evidentemente, éste no es el caso de numerosas situaciones. Estos problemas pueden ser contemplados en cada caso en particular, si se tiene presente el comportamiento metabólico del digitálico en el organismo.

Modificaciones de la absorción intestinal

La absorción de la digoxina es, en condiciones normales, prácticamente completa. La digoxina se absorbe normalmente en un 80 a 90 %. La absorción intestinal puede estar perturbada y en ese caso puede ser necesario, ya sea administrar dosis mayores de digital para lograr los niveles adecuados, ya sea utilizar digitálicos por vía parenteral, siendo disponibles en nuestro medio el lanatósido-C y la digoxina para uso intravenoso. Otro problema distinto, pero relacionado a la absorción intestinal, es el de la biodisponibilidad de la droga: un preparado comercial A puede tener la misma cantidad de digitálico que otro

preparado B y sin embargo, su absorción puede —por razones de preparación farmacéutica— ser un 50 o un 60 % menor (5). En este sentido, los esquemas propuestos deben revisarse si se observa que las dosis indicadas no surten los efectos esperados.

Distiroidismo

En el hipotiroidismo las dosis de digital deben disminuirse; lo contrario en el hipertirodismo.

Disionias

Es bien conocida la sensibilización al digital provocada por la hipopotasemia, de modo que este trastorno debe ser corregido, o bien la dosis de digital disminuida en consecuencia.

Insuficiencia hepática

La digoxina se inactiva en un 60 % en el hígado, de modo que en la insuficiencia hepática su comportamiento químico está muy perturbado. En cambio, el metabolismo hepático de la digoxina representa sólo un 8 % del total. (6). En la insuficiencia hepática, la digoxina será el digitálico de elección.

Insuficiencia renal

La principal vía de inactivación de la digoxina (60 %) es la eliminación renal. (6). En cambio, el factor renal juega un papel menor en el metabolismo de la digoxina. En caso de insuficiencia renal severa debe preferirse la digoxina: basta por lo general disminuir la dosis a $\frac{2}{3}$ del valor habitual. Puede también emplearse la digoxina en esta situación, pero la dosis debe regularse con tablas, en función de la tasa de urea en sangre o del clearance de creatinina. (3).

Cálculo de la cantidad de digital presente en el organismo si se conoce la dosis diaria

Es fácil calcularlo conociendo el patrón de eliminación del agente. Supongamos un paciente que recibe desde hace tiempo una dosis dia-

ria de 0.1 mg. de digitoxina. Este paciente está en la posición de equilibrio de la curva, o sea que elimina lo mismo que absorbe. La eliminación diaria de la digitoxina es del 11.4 % de la cantidad total presente. Una regla de tres simple:

$$\begin{array}{r} 11.4 \text{ ————— } 100 \\ 0.1 \text{ ————— } x \end{array}$$

permite calcular que la concentración en el organismo de digitoxina es de 0.87 mg.

Paciente insuficientemente digitalizado al que hay que aumentar la medicación

Si este paciente está medicado con digitoxina, la simple elevación de la dosis diaria tardará 30 días en llegar al nuevo equilibrio. Debe entonces, si se desea aumentar la dosificación, hacerse un nuevo período de dosis-carga. Supongamos que sea el paciente del párrafo anterior. El paciente no responde bien a una dosis de 0.1 mg diario. Por el cálculo arriba indicado se sabe que en el organismo hay una concentración de 0.87 mg. Planteamos elevarla, por ejemplo, a 1.2 mg. La diferencia (0.33 mg) se administrará entonces como dosis-carga, o sea, en 8 tomas a intervalos de 6 horas (0.04 mg cada 6 horas), prosiguiendo lógicamente, la dosis de mantenimiento anterior. A las 24 horas de terminar esta dosis-carga suplementaria (siempre con la vigilancia clínica ya indicada), se iniciará la nueva dosis de mantenimiento, que será el 11.4 % de 1.2 mg, o sea 0.13 mg diarios.

Reajuste de una sobredosis

Supongamos que se ha administrado una dosis excesiva de digital y han aparecido signos de intoxicación: suspender la medicación anotando qué concentración existe en el organismo en ese momento. Se registrará en qué día luego de la suspensión del digitalítico, desaparecen los síntomas de intoxicación. Consultando la curva se busca qué porcentaje de la concentración inicial se conserva en ese día (por ejemplo, la intoxicación desapareció al 6º día de suspensión de la medicación con digitoxina: en ese día la concentración ha bajado al

50 %). Esa concentración, por lo tanto, no es tóxica: calcular entonces la nueva dosis de mantenimiento en función de esta nueva concentración y comenzarla al día siguiente.

Aplicación de la curva en caso de iniciarse una cardioversión

Se aconseja suspender la digital en caso de cardioversión eléctrica para prevenir la aparición de arritmias no deseables. Por el análisis de la curva se ve que debe esperarse 4 ½ días para lograr una eliminación del 87 % de la concentración de digoxina, y los 18 días en el caso de la digitoxina.

Uso de digitalíticos en solución para indicación oral

Como se ha visto, algunas de las indicaciones arriba mencionadas, necesitan ajuste de la dosis en función de fracciones de miligramo. Esto puede ser dificultoso de realizar utilizando comprimidos, pero puede facilitarse con las soluciones de digitalíticos a administrar por gotas. En nuestro medio se dispone de digitalíticos en solución: lanatósido-C, digoxina y digitoxina (digitalina).

Resumen

El conocimiento adecuado de la farmacocinética de los digitalíticos permite la formulación de esquemas de dosificación aplicables al cardiópata no complicado, así como a situaciones que se alejen del cuadro habitual. El esquema no excluye, sino que complementa a la cuidadosa observación clínica del paciente digitalizado.

Résumé

Une connaissance appropriée de la pharmacocynétique des digitaliques permet la formulation de schémas de dosification applicables au cardiopathe non compliqué, ainsi qu'aux cas ne dépassant pas le tableau habituel. Les schémas n'excluent pas mais complètent l'observation clinique attentive du malade digitalisé.

Summary

Proper understanding of digitalis kinetics allows the formulation of therapeutic schedules which applied to cardiac patients with or without complications. Guidelines for digitalis therapy do not exclude, but rather complement, closed clinical following of the patient.

Bibliografía

1. COSSIO, P.: *Digitaloterapia*. Buenos Aires, 1931.
2. FOLLE, L. E.: Intoxicación digitálica y su tratamiento. *Sistole*, 21: 102, 1968.
3. JELLIFFE, R. W.: An improved method of digoxin therapy. *Ann. Int. Med.*, 69: 703, 1968.
4. JELLIFFE, R. W.; BUELL, J.; KALABA, R.; SRIDHAR, R.; ROCKWELL, R. and WAGNER, J. G.: An improved method of digitoxin therapy. *Ann. Int. Med.*, 72: 453, 1970.
5. LINDENBAUM, J.; MELLOW, M. H.; BLACKSTONE, M. O. and BUTLER, V. P.: Variation in biologic availability of digoxin from four preparations. *New England J. Med.*, 285: 1344, 1971.
6. MASON D. T. and BRAUNWALD, E. Mechanisms of action and therapeutic uses of cardiac drugs. *Modern Trends in Pharmacology and Therapeutics*. London, Butterworths. 112, 1967.
7. MORGAN, D. Z. and CHUNG, E. K. Congestive heart failure. *Current Therapy*. Philadelphia, Saunders Co. 175, 1972.
8. OGILVIE, R. I. and RUEDY, J.: An educational program in digitalis therapy. *J.A.M.A.*, 222: 50, 1972.