Acta Médica Costarricense

Edición de 1996 por el Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica

Volumen 38 Número 1 Diciembre 1996

DIGOXINEMIA

ALVARO APÉSTEGUI BARZUNA, PH. D .
JORGE DELIYORE ROMERO, MD .

RESUMEN

Se discute el uso de la digoxina como adyuvante en la terapia cardíaca; se hace referencia a su mecanismo de acció n y a los diferentes factores fisiológicos y medicamentos que afectan su biodisponibilidad, así como a algunos de los factores que pueden alterar su cuantificación en líquidos corporales. Se ofrecen recomendaciones para optimizar este determinación y se revisan los niveles terapéuticos recomendados.

PALABRAS CLAVES:

Digoxina, cardiotoxicidad, digitalis, monitoreo de drogas terapéuticas.

SUMMARY:

The use of digoxin as an adyuvant in cardiac therapy is discussed. Reference is also made to its mechanism of action and to the different physiological and drug induced mechanisms that could affect its bioavailability and absorption. Factors interfering with its quantification in body fluids are also discussed and recommendations are issued in order to optimize the use of this measurement. Recommended therapeutic levels are also revised.

KEY WORDS:

Digoxine, cardiotoxicity, digitalis, therapeutic drugs monitoring.

INTRODUCCIÓN.

La digoxina es una droga de un grupo de glicósidos obtenidos de la planta Digitalis lanata, el efecto de estas drogas consiste en devolver la fuerza de contracción al músculo en el tallo cardíaco congestivo, también se utiliza en la taquicardia supraventricular.

El principal sitio de acción de los glicósidos digitales pareciera ser en la bomba de sodio por medio de la inhibición de la ATPasa de la bomba de Na+, K+, una enzima que es parte integral de la función de la bomba 1.

Experimentalmente se ha demostrado que el efecto lonotrópico positivo producido por las digitalis se correlaciona directamente con el grado de inhibición de la ATPasa de Na+, K+ a nivel del sarcolema. El efecto pareciera darse a través de la unión reversible de los glicósidos con esta enzima en la parte externa de la membrana celular, la que induce cambios conformacionales que previenen la unión del sustrato, ATP, a la enzima y, por lo tanto, la inactivación de la bomba; esto tiene como consecuencia la inhibición tanto de la salida de sodio como de la entrada de potasio en las células cardíacas, reduciendo la gradiente de sodio/potasio en las fibras de purkinje localizadas en el atrio, ventrículo y unión, lo que resulta en un potencial de transmembrana disminuido.

A bajas concentraciones, la digoxina hace que el atrio sea menos excitable eléctricamente... En concentraciones moderadas, se reduce la taza de despolarización de las fibras conductoras espontáneas (fibras de Purkinje), y en concentraciones tóxicas disminuye la despolarización del miocardio ventricular.

La cantidad de digoxina necesaria para ejercer este efecto inhibidor es influenciada por varios factores. En primer lugar, la bio-disponibilidad del preparado y la efectividad de

su absorción, que determinan la cantidad de droga neta disponible para el organismo; y segundo, la distribución de la droga y la proporción de esta que se une con varios tejidos del cuerpo; lo que afectará la concentración a la que finalmente estará disponible en los sitios donde ejerce su acción. Se ha postulado que el ensayo biológico de algunas drogas que miden los efectos tóxicos en animales enteros, o de los efectos fisiológicos en tejidos o los efectos biológicos sobre receptores, en realidad lo que miden es la respuesta a una mezcla formada por la droga y sus metabolitos, esto en forma proporcional a la suma de la actividad farmacológica de cada componente activo presente.

Los inmunoensayos, que utilizan anticuerpos contra la droga, son capaces de gran especificidad analítica; sin embargo, la respuesta relativa de sus metabolitos es a menudo mayor que la actividad farmacológica de la misma, lo que podría introducir una importante discrepancia entre los niveles de droga en la sangre y su acción farmacológica.

Los inmunoensayos. Lo ideal sería desarrollar anticuerpos que tengan actividad dirigida hacia la droga y a sus metabolitos, y que la actividad sea proporcional a la respuesta relativa de esos ligandos con sus receptores naturales. En una reciente publicación Miller y colaboradores2 hacen un primer ensayo con diferentes reactivos comerciales, para probar en qué grado los metabolitos de digoxina concuerdan con su actividad farmacológica. Este mismo autor demuestra que muy pocos inmunoensayos comerciales poseen una especificidad de este tipo.

BIO-DISPONIBILIDAD Y ABSORCIÓN.

A principios de la década de 1970, se descubrió que tabletas de potencias similares producidas por diferentes fabricantes resultaban en concentraciones de plasma marcadamente diferentes 3. En investigaciones posteriores, se demostró que esto se debía a modificaciones en las formulaciones, lo que provocaba grandes diferencias en la bio-disponibilidad (definido como una medida de la magnitud con que la droga alcanza la circulación general) de la sustancia en el organismo. Hoy en día se ha regulado la calidad de las tabletas de digoxina, de forma tal que su solubilidad sea mayor al 65% en un minuto, ya que la bio-disponibilidad de ésta sustancia es fuertemente influenciada por esto; es, pues, de esperar una menor variación debida a éste parámetro. Hoy en día se deben esperar bio-disponibilidades que generan niveles de 75-85% de absorción de la dosis oral.

Algunas enfermedades y drogas que alteran la peristalsis intestinal, pueden también afectar su absorción, así como síndromes de malabsorción 4, sprue, resecciones del intestino delgado, dieta alta en fibra y situaciones de hipermotilidad intestinal.

Por otra parte, las drogas que tienden a disminuir los movimientos intestinales, como por ejemplo las anticolinérgicas, tienden a aumentar la absorción 5. Algunos medicamentos han demostrado también ser capaces de adsorber la digoxina en el intestino evitando su absorción; entre otros, antiácidos que contienen trisilicato de magnesio, antidiarreicos que contienen caolín o pectina, colestiramina (Questran), colestipol, neomicina y carbón activado 6.

DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN.

Para propósitos farmacodinámicos, podemos decir que la digoxina se distribuye en el organismo siguiendo el modelo de dos compartimientos . Este modelo consiste en un compartimiento central que corresponde al plasma y al líquido extracelular, en el que la digoxina alcanza un rápido equilibrio; y un segundo compartimiento representado por tejidos periféricos como músculos y piel, en donde el equilibrio se alcanza mucho más lentamente.

Una vez que se administra la digoxina en tabletas, se alcanzan los niveles pico en suero en 2 a 3 horas, si se utiliza la vía intravenosa, estos se alcanzan casi de inmediato. Posteriormente se observa una disminución dada por la captación de digoxina que hacen los tejidos periféricos del segundo compartimiento, los que alcanzan concentraciones de hasta 15 a 30 veces mayores que las de plasma, necesitándose para alcanzar estos niveles máximos entre 6 y 10 horas. Después de aproximadamente 8 horas la fase de distribución se completa y ambas fases se encuentran en equilibrio.

De inmediato se ve una disminución en ambos compartimientos debido a excreción por parte de los riñones. La eliminación se da por vía renal, siguiendo una cinética de primer orden, por donde 60-80% de la digoxina se elimina sin cambio alguno, o en forma de mono y disacáridos de digoxinenina, y una pequeña cantidad que es metabolizada a dihidrodigoxina, siendo el principal mecanismo la filtración glomerular y una pequeña contribución de secreción tubular. Cuando hay enfermedad renal, se han visto alteraciones en la farmacocinética de la digoxina, ya que al disminuir la filtración glomerular, disminuye su excreción y, por lo tanto, aumenta su vida media en el organismo. El resto es eliminado por medio del metabolismo hepático, y no es afectado por enfermedades menores de ese órgano, o por drogas que afectan su función; de allí es eliminado por heces.

En el plasma, la digoxina se encuentra unida a proteína en un 25%.

El grado de unión de la digoxina con los tejidos puede ser alterado por varios factores; entre ellos, la alteración de la función renal la que afecta el grado de unión de la digoxina con tejidos, pudiendo alterar la distribución a niveles de hasta 30 a 60%. La hiperpotasemia disminuye la unión con la ATPasa de Na+, K+, en tanto que la hipopotasemia hace el efecto contrario. Se ha asociado el hipertirodismo con niveles de digoxina bajos, y el hipotiroidismo con niveles altos; sin embargo, los mecanismos no son claros aún. 7,8. En 1978 Ejvinson demostró que la quinidina aumenta los niveles de digoxina en suero, posiblemente como una consecuencia de la competencia por la unión a nivel de te-

jidos, lo que es de gran importancia al considerar el potencial tóxico de la digital9. El Verapamil también prolonga su velocidad de aclaramiento, por lo que con su uso también debe ajustarse la dosis.

USO DE LA DIGOXINEMIA.

El análisis de digoxina en suero, es de gran utilidad, y permite al clínico ofrecer al paciente un recurso que, bajo control profesional, proporciona efecto terapéutico adecuado con seguridad. Pero también podría producir complicaciones indeseadas si es usado incorrectamente.

PREPARACIÓN DEL PACIENTE.

La muestra de sangre debe recogerse al menos seis horas después de la administración de la última dosis. Si se desea obtener niveles una vez alcanzado el equilibrio dinámico, entonces se debe tomar la muestra inmediatamente antes de la siguiente dosis. El equilibrio dinámico se obtiene después de cinco días. Si se utiliza radioinmunoensayo, debe asegurarse que el paciente no ha recibido isótopos radioactivos recientemente. No debe confundirse la digoxina con la digitoxina, ya que aunque ambas drogas tienen efectos similares, y dan reacciones cruzadas con inmunoensayos, sus estructuras y metabolismo son diferentes, al igual que los valores terapéuticos. Los niveles tóxicos de digitoxina cuando se analizan como digoxina, dan valores más bajos que los reales.

RANGO NORMAL Y USO.

En adultos se considera que menos de 0.5 ng/ml posiblemente indican niveles subterapéuticos, excepto cuando existen circunstancias especiales que lo expliquen. Entre 1.0 y 2.0 ng/ml se consideran límites terapéuticos, niveles límite entre 2.0 y 3.0 ng/ml y tóxico más de 3.0 ng/ml, niveles que son considerados de pánico incluso dependiendo del aspecto clínico del paciente.

Su principal uso es para el monitoreo de niveles de droga diagnóstico y prevención de la toxicidad de la digoxina, la prevención de la hipodosificación, prevención y terapia de las arritmias cardiacas, en pacientes con marcapasos, pacientes con tratamiento con digoxina y problemas renales, en pacientes que han tomado quinidina 10, ya que en estos casos, la quinidina disminuye su excreción aumentando los niveles, se deben medir los niveles de digoxina antes de iniciar la terapia con quinidina y de nuevo 4-6 días después 11. Los pacientes con fallo renal, tienen en su plasma una sustancia de origen endógeno que da reacción cruzada con la digoxina; por lo que los resultados en ellos son falsamente elevados 12.

Cuando se encuentran niveles inesperadamente bajos de digoxina debe considerarse enfermedad tiroidea, malabsorción, colestriamina, colestipol, caolín, pectina, neomicina, sulfasalizina, efecto de drogas anticolinérgicas y reducción del flujo sanguíneo intestinal por aterosclerosis mesentérica o fallo congestivo.

Los pacientes con resistencia a la digoxina podrían requerir dosis mayores y niveles séricos mayores también por ejemplo en hipertiroidismo.

Aunque los efectos farmacológicos y la toxicidad se correlacionan mejor con los niveles en tejido que con los de plasma, la concentración efectiva y segura de digoxina se observa con niveles séricos de 0.5 a 2.0 ng/ml. Los resultados de muestras tomadas antes de las ocho horas después de ingerida la dosis son engañosos, ya que no representan ni correlacionan con los niveles en tejido.

La toxicidad se caracteriza por síntomas inespecíficos como náusea, vómitos, anorexia y distorsión visual verde/amarillo. Los síntomas cardíacos de intoxicación incluyen contracciones ventriculares multiformes prematuras, bigeminismo, taquicardias y fibrilación ventriculares.

Estos síntomas se observan con niveles séricos superiores a 2ng/ml en adultos, los niños toleran concentraciones mayores y, por lo general, no exhiben síntomas de toxicidad hasta que alcanzan niveles superiores a 4 ng/ml.
la causa primaria de toxicidad con digoxina en gente mayor es la función renal disminuida, hipercalcemia, alcalosis, mixedema, hipomagnesemia, infarto del miocardio reciente u otras enfermedades cardíacas agudas, hipopotasemia e hipoxia pueden aumentar la sensibilidad a los efectos tóxicos de la digoxina 13.

CONCLUSIONES:

La digoxina es una droga útil en el tratamiento de varios desórdenes cardíacos sin embargo, debe tenerse presente los problemas que pueden originarse por su toxicidad, y la utilidad en evitarlos que permite su monitoreo en sangre. Los factores que determinan los niveles sanguíneos de la digoxina incluyen la formulación del medicamento, la absorción intestinal, y la interacción con otras drogas.

BIBLIOGRAFÍA

1- AKERA, T. BRODY, T.M.: THE ROLE OF Na+, K+-ATPASE IN THE IONOTROPIC ACTION OF DIGITALIS. PHARMACOL. REV. 29:187-220 (1977).

2- MILLER J.J., STRAUB, R.W. JR. VALES, R. JR: DIGOXIN IMMUNOASSAY WITH CROSS-REACTIVITY OF DIGOXIN METABOLITES PROPORTIONAL TO THE BIOLOGICAL ACTIVITY. CLIN. CHEM. 40:1898-1903. 1994.

3- LINDENBAUM, J., MELLOW, H.M., BLACKSTONE, M.O., BUTLER, V.P. JR.: VARIATION IN BIOLOGICAL AVAILABILITY OF DIGOXIN FROM FOUR PREPARATIONS. N. ENGL. J. MED. 285:1344-1347 (1971).

4- HEIZER, W.D., SMITH T.W., GOLDFINGER, S.E.: ABSORPTION OF DIGOXIN IN PATIENTS WITH MALABSORPTION SYNDROMES. N.ENG. J. MED. 2855:257-259, 1971.

5- MANNINEN, V., MELIN, J., APAJALAHTI, A., KARESOJA, M.: ALTERED ABSORPTION OF DIGOXIN IN PATIENTS GIVEN PROPARTHELINE AND METOCLOPRAMIDE. LANCET 1:398-400, 1973.

6- MAROKO, P.R., KJKSHUS, J.K., SOBEL, B.E. WATANABE, T., ROSS, J.R. JR., BRAUNWALD, E.: FACTORS INFLUENCING INFARCT SIZE FOLLOWING EXPERIMENTAL CORONARY ARTERY COCLUSSIONS.. CIRCULATION43:67-82, 1971.

7- Moyer, T.P., Boeckx, R. L.: Applied Therapeutic Drug Monitoring. Volume II: Review and Case Studies, AACC, 1984.

8- Lawrence, J.R., Sumner, D. J., Kalk, W.J. Ratckiffe, W.A. Whiting, B., Gray, K., Lindsay, M.: Digoxin Kinetics in patients with thyrold disfunction. Clin. Pharmacol. Ther. 22:7-13. 1977.

9- Ejvinsson, G.: Effect of quinidine on plasma concentrations of digoxin, Br. Med. J. 1:279-280. 1978.

10- Mungall, D.R., Roblohaux, R.P., Perry, W. et al.Effects of Quinidine on Serum Digoxin Concentration: A Prospective Study, Ann. Intern. Med. 93: 689-693, 1980.

11- Jacobs, D.S., Kasten, B.L., Demott, W.R. and Wolfson, W.E. Laboratory Test Hadbook. LexiComp Inc./Mosby, Ohio. 1988.

12- Graves, S.W., Brown, B. and Valdes, R. An Endogenous Digoxin-like Substance in Patients with Renal Impairment. Ann. Inter. Med.Intern.Med. 99:604-608. 1983.

13- Halkin, H. Value of Serum Digoxin Concentration Measurment in the Control of Digoxin Terapy in Atrial Fibrillation. Isr. J. Me. Soi. 15: 490-493. 1979.