

Aspectos novedosos de la intoxicación digitalica

New aspects on digitalis toxicity

Dr. Carlos Aquin Roll^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0604-1711>

Dra. Laina María Astorga Zayas² <https://orcid.org/0000-0002-7127-7248>

Lic. Daylín Elizabeth González García³

¹Hospital Juan Bautista Viñas González, Universidad de Ciencias Médicas. Palma Soriano, Santiago de Cuba, Cuba.

²Policlínico Docente Carlos René Montalbán Carnero, Universidad de Ciencias Médicas. Palma Soriano, Santiago de Cuba, Cuba.

³Filial de Ciencias Médicas Julio Trigo López, Universidad de Ciencias Médicas. Palma Soriano, Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: carlosaquinroll46@gmail.com

RESUMEN

Los digitalicos son fármacos con capacidad de aumentar la contractilidad miocárdica (inotrópico positivo), que han desempeñado un rol primordial en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca; su uso inapropiado puede traer complicaciones serias a estos pacientes, incluso, hasta la muerte. La más importante de estas complicaciones es la intoxicación digitalica, originada por la sobredosis de dichos fármacos, a causa de la combinación del efecto inhibitorio en la conducción nodal y la estimulación sobre las fibras individuales auriculares y ventriculares. Debido al uso frecuente de estos medicamentos en todos los niveles de atención de salud y lo difícil que resulta diagnosticar dicha complicación por la complejidad de su cuadro clínico y de su expresión electrocardiográfica, se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva sobre el tema para brindar amplia información, que permita una atención adecuada a los pacientes con este diagnóstico.

Palabras clave: fármaco; contractilidad miocárdica; digitálico; intoxicación digitálica.

ABSTRACT

Digitalis are drugs with the capacity of increasing myocardial contractility (inotropic positive agents) which have carried out an important role in the treatment of heart failure; their inappropriate use can bring severe complications to the patient, even, to death. The most important in these complications is the digitalis toxicity, originated by the overdose of these drugs, caused by the combination of the inhibitory effect in the nodal conduction and stimulation on the individual atrial and ventricular fibers. Due to the frequent use of these medications at all levels of medical care and to the difficulty in diagnosing this complication caused by the complexity of their clinical pattern and of their electrocardiographic expression, an exhaustive literature review was carried out on the topic to give a wide information that allows an appropriate care to the patients with this diagnosis.

Key words: drug; myocardial contractility; digitalis; digitalis toxicity.

Recibido: 26/11/2018

Aprobado: 04/01/2019

Introducción

Según se informa en la publicación de Lévy, la digital se describió por primera vez en el Nuevo Herbario (1543) del Dr. Fuchs (1501-1566), con el título “Von Fingerhutkraut” (de la hierba con flores en forma de dedal, es decir, Finger-hüt).⁽¹⁾ El autor la había denominado *Digitalis* en la edición latina de su herbario, en el cual se distinguían las variedades purpúrea y amarilla, sobre la base del color de las flores. Relataba asimismo, el efecto descongestionante visceral de *Digitalis* purpúrea.⁽²⁾ Por su parte, Hieronymus Bock, médico y botánico de Hombach, reprodujo en 1546 una de las primeras imágenes de la planta de la digital en su libro *Kräuterbuch*, que se imprimió en 1595 en Estrasburgo.⁽³⁾

La irrupción de la digital en la terapéutica clínica se relata en la clásica monografía de Withering (1721-1791), médico del Hospital General de Birmingham y miembro de la Sociedad lunar junto con Joseph Priestley, James Watt, Erasmus Darwin y otros.^(1,3)

La antigüedad de los digitálicos en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y de las arritmias data de 300 años.⁽²⁾

A lo largo del tiempo, la intoxicación digitálica ha sido un problema para los especialistas en medicina interna, cardiología y médicos generales, quienes en su quehacer diario han tratado a los pacientes con dicha intoxicación,⁽³⁾ que es un motivo de ingreso en las salas de Cardiología y Medicina Interna, a pesar de los conocimientos existentes sobre la farmacodinamia y farmacocinética de los digitálicos, así como de la evolución del tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca donde estos fueron fármacos de primera línea desde su descubrimiento hasta las 2 últimas décadas del siglo pasado y principios de este.

De hecho, la llegada de nuevos fármacos ha revolucionado el tratamiento de la citada afección y los digitálicos han pasado a segunda y tercera líneas de dicho tratamiento; sin embargo, todavía siguen siendo efectivos y aplicados por los especialistas antes citados, quienes tienen presente los resultados de investigaciones donde se ha demostrado que la retirada de la digoxina está asociada a un empeoramiento de los síntomas y signos de insuficiencia cardiaca (INSC), a una disminución de la tolerancia al ejercicio y mayor número de hospitalizaciones.^(4,5,6,7)

En el Servicio de Medicina Interna del Hospital General "Juan Viñas González", las causas más frecuentes de ingreso por intoxicación digitálica están relacionadas con un cálculo incorrecto de la dosificación, fundamentalmente en los pacientes diagnosticados con insuficiencias renal y hepática, edad avanzada, así como combinación con fármacos que disminuyen el aclaramiento plasmático de los digitálicos; por tal razón, fue necesario realizar este trabajo con vistas a ofrecer a los facultativos un material de consulta que sirva de base para el tratamiento con estas drogas, de manera tal que se evite la intoxicación digitálica.

Consideraciones generales sobre el empleo de los digitálicos

Relacionadas con el paciente

Preguntarle a estos pacientes si han tenido tratamiento previo con digitálicos y precisar dosis, vía de administración, frecuencia diaria, tiempo de duración, si fue necesario suspender el tratamiento y su causa.

Resulta imprescindible conocer el peso corporal para realizar el cálculo de la dosis corporal total del digitálico que se va a administrar, la cual estará relacionada con el funcionamiento de los sistemas renal, hepático, tiroideo, pulmonar y cardiaco, determinado a través de la anamnesis, el examen físico y los exámenes complementarios que, de estar alterados, provocarían una disminución del aclaramiento plasmático, igual que sucede con algunas enfermedades, tales como amiloidosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), anemias, valvulopatías, miocardiopatía hipertrófica (en el hipotiroidismo la vida media de la digital está aumentada y en el hipertiroidismo, disminuida).⁽⁸⁾ Dichos elementos, además de la edad avanzada, están estrechamente relacionados con una enfermedad cardiaca grave que necesitará un tratamiento óptimo para evitar la sobredosificación y finalmente la intoxicación digitalica. Asimismo, otro elemento favorecedor de la toxicidad es el desequilibrio electrolítico (hipopotasemia, hipomagnesemia o hipercalcemia).^(9,10,11)

Durante el tratamiento con digitálicos es necesario realizar cada 6 meses un electrocardiograma (ECG) y pruebas sobre las funciones renal y hepática para detectar precozmente signos electrocardiográficos de impregnación digitalica o un deterioro progresivo de la función de estos órganos, siendo factores de riesgos para la intoxicación digitalica; por tanto, si se manifestara alguna alteración habría que reajustar o suspender la dosis de estos digitálicos.^(10,12)

Relacionadas con los digitálicos

Mecanismo de acción

El efecto inotrópico positivo (leve o moderado) es consecuencia de la inhibición de la ATPasa de la membrana celular y no depende de la acción inotrópica positiva de las catecolaminas, por ende, existe respuesta inotrópica positiva en presencia de bloqueo beta adrenérgico debido a que se bloquea la bomba de sodio, lo cual origina un aumento en la concentración intracelular de sodio y calcio que favorece la contracción del músculo liso cardiaco. Esta acción de estimular la contractilidad miocárdica está ligada a una rapidez en la evolución del síndrome de insuficiencia cardiaca; además, la respuesta inotrópica positiva aumenta de manera lineal hasta la toxicidad e incrementa el riesgo de muerte, pero también conlleva a beneficios, tales como mejoría de la sintomatología del paciente y en su calidad de vida, disminución de la frecuencia de ingreso, de la fracción de eyección y la capacidad de realizar esfuerzo sobre todo cuando se asocia a diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (IECA) especialmente en los pacientes con cardiomegalia y en los que presentan los grados III-IV de la clasificación de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA).^(13,14,15)

Los digitálicos potencian la acción vagal sobre el corazón y disminuyen el grado de activación neurohormonal; además, alargan el periodo refractario funcional de la unión auriculoventricular (AV) y disminuyen la respuesta ventricular, por este efecto son útiles en el tratamiento de pacientes con fibrilación y aleteo auricular, mientras que la disminución del potencial de reposo y el aumento de la excitabilidad del miocardio explica las arritmias producidas por toxicidad digitálica;^(12,16) sin embargo, también se plantea que los digitálicos pueden producir un efecto vasoconstrictor en la circulación normal y quizás en el paciente con insuficiencia cardiaca. Los estudios han demostrado que este efecto está relacionado con la rápida administración de los digitálicos por vía intravenosa, pero no existe evidencia de que este efecto se manifieste con la dosis oral.⁽¹⁷⁾

El mecanismo de la toxicidad es estrictamente celular y se explica de la manera que sigue:

- La sobrecarga de calcio intracelular retrasa la despolarización dependiente de calcio al aumentar el potencial de membrana en reposo y hace la célula más excitable, lo cual conduce al automatismo ventricular.
- Exagerada estimulación vagal [bradicardia y bloqueo auriculoventricular (BAV)]
- Efecto depresor directo de la digoxina sobre el nodo auriculoventricular
- Todo lo anterior conlleva a la disfunción miocárdica.^(2,8,9)

Indicaciones actuales sobre los digitálicos

- Para tratar pacientes con arritmias supraventriculares (específicamente aleteo, fibrilación auricular (FA) con respuesta ventricular acelerada y taquicardia paroxística supraventricular TPSV) en dosis mayores que para los afectados con insuficiencia cardiaca; serán tóxicos en otros eventos cardiacos.⁽⁵⁾
- Insuficiencia ventricular izquierda aguda, tipo edema agudo de pulmón (EAP) que no tenga de base un infarto agudo de miocardio (IMA).⁽⁵⁾
- Insuficiencia ventricular izquierda aguda con disfunción sistólica y fibrilación auricular.⁽¹⁰⁾
- Insuficiencia cardiaca crónica con disfunción sistólica, cardiomegalia y tercer ruido.⁽¹⁰⁾
- Pacientes con fracción de eyección deprimida (FE menor de 40 %) que lleven tratamiento con betabloqueadores (BB) para el control de la frecuencia cardiaca a largo plazo.⁽¹⁰⁾
- Afectados incluidos en la clase III-IV de la NYHA con disfunción ventricular sistólica sintomática en ritmo sinusal o FA que reciban tratamiento combinado con betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I en angiotensina II (IECA) y antialdosterónicos.⁽¹⁰⁾
- Cor- pulmonale crónico (CPC) severo y refractario al tratamiento^(5,18)

Contraindicaciones

- En pacientes diagnosticados con FA y respuesta ventricular acelerada en el curso de un síndrome de preexcitación de *Wolff Parkinson White* (WPW), pues favorece la perpetuación de la arritmia al bloquear la vía fisiológica y dejar intacta la vía accesoria, que son conexiones anormales que permiten la conducción del impulso entre las aurícula y los ventrículos a través del anillo fibroso auriculoventricular (AV); estas aparecen desde el nacimiento debido a la participación incompleta de las aurículas y los ventrículos por parte de los anillos fibrosos AV, con diferentes localizaciones a través de estos y del tabique, muy a menudo entre la aurícula izquierda y la pared libre del ventrículo izquierdo, seguido de otros sitios posteroseptal, pared libre derecha, y anteroseptal; por la cual se conduce el impulso desde la aurícula hacia el ventrículo (conducción anterógrada) y origina la taquiarritmia con todas sus características.^(10,14)
- La insuficiencia renal es una contraindicación relativa.⁽⁶⁾
- Grados avanzados de BAV (segundo o tercer grado) y bloqueo cardiaco intermitente.⁽⁸⁾
- Pacientes con EPOC, cor- pulmonale crónico clasificado en leve o moderado por el grado de hipoxia mantenido, la cual favorece la intoxicación digitálica a través de la alteración del balance hidromineral, puesto que el descenso en la disponibilidad de oxígeno (O_2) para las células inhibe la fosforilación oxidativa y aumenta la glucólisis anaeróbica, conocido como efecto Pasteur, así como mantiene reducida la producción de 5- trifosfato de adenosina (ATP) que al volverse insuficiente para garantizar el equilibrio iónico y osmótico provoca la despolarización de la membrana celular y permite la entrada descontrolada de iones calcio (Ca^{2+}), lo cual provoca la contracción del músculo liso y coincide con el mecanismo de acción de los digitálicos que depende de los iones (Na^+ y Ca^{2+}); además, la hipoxia favorece la activación de fosfolipasas y

proteasas que producen edema y muerte celular. Otro electrolito que participa activamente es el ión potasio K^+ porque la inhibición de sus conductos causa despolarización y activa los conductos del Ca^{2+} e induce la contracción de la célula de la musculatura lisa. Durante la hipoxia se estimula el arco reflejo de los quimiorreceptores para inducir vasoconstricción y la vasodilatación acompañada del incremento de la contractilidad miocárdica transitoria en la hipoxia aguda, mientras que en la crónica aparece el efecto contrario que es la disminución de la contractilidad miocárdica.⁽¹⁹⁾

- Afectados con diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica, puesto que aumenta el grado de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (VI).⁽³⁾
- Individuos diagnosticados con infarto agudo del miocardio, pues aumenta el consumo de oxígeno del corazón y favorece su expansión; además el remodelado ventricular izquierdo que son los cambios ocurridos en el corazón en forma, tamaño, estructura celular y funcionamiento (dilatación, balonamiento e hipertrofia ventricular) como consecuencia de la isquemia y de la hipertensión arterial; los digitálicos son medicamentos arritmogénicos, lo cual puede conllevar a la ruptura cardíaca.^(3,10)
- Sospecha de intoxicación digitálica^(10,12)
- Fibrilación ventricular⁽¹⁰⁾
- Alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia⁽¹⁰⁾

Digitalización

Para el tratamiento agudo (FA, aleteo o flúter auricular y EAP) la dosis a emplear es de 1- 1,5 mg en 24 horas por vía intravenosa (IV), que siempre será inferior a la vía oral debido a que su absorción es incompleta por esta última vía; la intramuscular es inconsistente y extremadamente dolorosa, se presenta en ampulita de 0,25 mg/2 mL. Teniendo en cuenta las características de los pacientes a los cuales se les va a indicar (edad avanzada) y como se conoce la eficacia de la digoxina en el control de la respuesta ventricular en el reposo, se utilizan dosis de 0,5-1 mg por 24 horas; se comienza con 0,25 mg por vía intravenosa, repetir a los 30 minutos de ser necesario y

de ahí cada 4 u 8 horas 0,25 mg hasta completar 1 mg en 24 horas o emplear 0,25 mg cada 6 hasta 24 horas. Los digitálicos tienen acción rápida (5-10 minutos).^(6,20)

Para la administración por vía oral (tableta de 0,25 mg) se debe calcular el contenido orgánico total deseable (mg/Kg), digoxina 0,01-0,02 mg/kg; el objetivo es sustituir las pérdidas diarias del fármaco que oscilan entre 37 % del total con un funcionamiento renal normal y 14 % en la insuficiencia renal terminal. La dosis calculada se puede administrar de forma única sino es muy elevada, con alto riesgo de toxicidad; lo ideal es indicarla en un plazo de 24-72 horas y luego la dosis de mantenimiento que corresponde según el funcionamiento renal del paciente.^(1,21)

En la actualidad se prefiere emplear los digitálicos lentamente para evitar el riesgo de toxicidad. Se debe comenzar con dosis de mantenimiento de 0,25 mg/día en aquellos pacientes con función renal normal; para garantizar mayor protección se recomienda descansar sábados y domingos, en cualquier esquema que se utilice independientemente de la función renal.⁽²²⁾ En caso de que esta última sea insuficiente o se trate de un paciente con edad muy avanzada los autores, según su experiencia, utilizan 0,125 mg/día o 0,25 mg en días alternos con descanso el fin de semana, es decir, la insuficiencia renal no contraindica el uso de la digoxina mientras que se administre teniendo en cuenta el filtrado glomerular (lo que el riñón pueda excretar). Cabe decir que en los digitálicos las dosis óptima y tóxica no varían sensiblemente de un preparado a otro; la dosis letal es 5-10 veces superior a la mínima efectiva. El cuadro clínico de la toxicidad se expresa con cifras en sangre superiores a 3-4 veces su valor normal. Los síntomas cardiovasculares se presentan con niveles por encima de 5ng/mL y la parada cardiorrespiratoria con 10ng/mL, pero cuando el tenor en sangre sea de 2ng/mL o más debe constituir un alerta para el médico, quien reevaluará la dosificación; por ello es importante que periódicamente se realice la determinación sérica de los digitálicos en pacientes que llevan tratamiento prolongado con estos fármacos o tienen algún factor de riesgo favorecedor de la toxicidad.⁽¹⁰⁾ La concentración terapéutica es de 1-1,5ng/mL.⁽²³⁾ Hasta hace una década se tomaba como referencia 2 ng/mL, pero debido a que el índice terapéutico es muy cercano al nivel tóxico se pretende que el afectado mantenga su nivel menor a 1ng/mL sobre

todo si tiene una edad avanzada, poca masa corporal y alteración de la función renal.^(10,24)

Interacción medicamentosa

Entre los fármacos de uso frecuente en el tratamiento de cardiopatías y arritmias que aumentan la vida media del digital y elevan su nivel sérico en 70-100 % figuran: amiodarona, quinidina, procainamida, espironolactona, verapamilo, propafenona y flecainide. Existen otros, tales como eritromicina, tetraciclina y omeprazol que aumentan su absorción y consecuentemente los niveles séricos en 40-100 %, entonces se deben indicar con precaución, puesto que favorecen la intoxicación digitálica.^(10,25)

Cabe agregar que el empleo combinado de digitálicos con fármacos como la metildopa, los betabloqueadores, bloqueadores de los canales del calcio y la clonidina pueden originar bloqueos auriculoventriculares y bradicardia sinusal al prolongar el retraso fisiológico de la conducción del estímulo a nivel del nodo A-V.^(5,6)

Existen otros medicamentos que interactúan con los digitálicos y aceleran su eliminación al retrasar la absorción (colestiramina, neomicina, colestipol y los antiácidos).^(6,25) La asociación de digital con quinidina puede aumentar los efectos tóxicos del fármaco debido a que esta última lo desplaza de los tejidos de unión. La succinilcolina, los simpaticomiméticos y el sulfato de magnesio por vía parenteral aumentan la probabilidad de arritmia cardiaca en pacientes tratados con digitálicos.^(26,27)

Relacionada con el tratamiento digitálico

Los pacientes con riesgo de toxicidad digitálica deben ser tratados con dosis pequeñas y a todos se les debe medir la concentración sanguínea de digital.⁽²⁷⁾ En este medio, la respuesta clínica es el parámetro para definir la cantidad de fármaco a administrar, debido a la dificultad en la determinación sanguínea de dichos pacientes.

No deben retirarse los digitálicos en los individuos que ya los reciban si la indicación ha sido acertada, puesto que se ha demostrado que estos individuos revierten a los signos de insuficiencia una vez que se descontinúa la digoxina.⁽⁸⁾ Las dosis masivas de

digital producen hipercalcemia al producir vasoconstricción mesentérica y coronaria, lo que origina isquemia o infarto mesentérico; en caso de intoxicación o sobredosis se recomienda emplear el anticuerpo antidigoxina.⁽²²⁾

Los signos de impregnación digitalica se manifiestan por la denominada cubeta digitalica que está constituida por una disminución del segmento ST de concavidad superior y acortamiento de intervalo QT.^(5,10)

Inmunoterapia antidigoxina (fragmento de anticuerpo fab)

La inmunoterapia antidigoxina es la aplicación del anticuerpo contra la digoxina utilizado en el tratamiento de pacientes con intoxicación digitalica aguda o crónica, obtenido a partir del antisuero de digoxina específico, el cual es capaz de revertir la intoxicación grave.^(5,28)

Mecanismo de acción

Se une a la digoxina libre en el suero para inactivarla y así evitar la unión a los receptores, debido a esto los niveles de digitálicos en sangre se incrementarán después de la terapia; por tal razón, no deben considerarse de primera línea en el tratamiento. Su excreción es por vía renal, su efecto empieza en pocos minutos y se logra la reversión completa en 30 minutos.^(6,28)

Efectos adversos

Reacciones de anafilaxia, insuficiencia cardiaca por la abolición del efecto terapéutico de la digoxina, enfermedad del suero, hipopotasemia e intoxicación de rebote en pacientes con insuficiencia renal causado por la digoxina libre remanente, debido a su mecanismo de acción; el control rápido de la hiperpotasemia con fragmentos de anticuerpo antidigoxina puede conducir en las primeras 4 horas a una hipopotasemia, que refleja la eficacia del tratamiento y ocasionalmente requiere de la administración del cloruro potásico.^(27,29)

Indicaciones precisas en la intoxicación aguda y crónica

Alteraciones que amenazan directamente la vida, tales como taquicardia ventricular o fibrilación ventricular y bradiarritmias, que incluye la bradicardia sinusal sintomática con frecuencia cardíaca por debajo de 40 pulsaciones por minuto y los bloqueos auriculoventriculares de segundo y tercer grados, ambas refractarias a la atropina. También se indica en la asistolia ventricular y en la hiperpotasemia superior a 5 meq/L, digoxinemia de 10 ng/mL o más en la intoxicación aguda; además, en pacientes que han ingerido más de 10 mg de digoxina que es equivalente a 40 comprimidos de 0,25 mg y en aquellos que presenten síntomas y signos rápidamente progresivos de toxicidad digital, así como choque cardiogénico.⁽³⁰⁾

Intoxicaciones potencialmente letales como la bradicardia ligera con frecuencia cardíaca menor de 60 pulsaciones por minuto en adultos con factores de pronóstico negativo asociado, sin tener en cuenta problemas de conducción. En estos pacientes, cuando la atropina no eleva las pulsaciones por encima de 60, se administra la mitad de una dosis equimolar o profiláctica y se monitoriza, puesto que en todos los casos no es necesaria una dosis completa de anticuerpo antidigoxina, y en la intoxicación crónica la dosis es de 6 bulbos o vial de 40 mg.^(31,32)

Dosificación

La dosis de anticuerpo en la intoxicación digitalica está determinada por el peso corporal del paciente, los miligramos de digital ingeridos y los niveles séricos de este. Luego se procede a aplicar las siguientes fórmulas:

- Cuando se conocen los miligramos administrados
$$N^{\circ} \text{ viales} = \text{Dosis ingeridas en mg} \times 0,8 \div 0,5$$
- Cuando se conoce la digoxinemia
$$N^{\circ} \text{ viales} = \text{Digoxina sérica en ng/mL} \times \text{kg de peso corporal} \div 100$$

Si se desconoce la dosis del medicamento que se ha empleado o su concentración sérica se debe administrar 20 vial de 40 mg en infusión intermitente durante 15 a 40

minutos, o directa en vena en caso de parada cardiorespiratoria, cada vial o bulbo neutraliza a 0,5 mg de digital. Se ha sugerido administrar dicha dosis en 2 partes iguales, la primera mitad en unos 15 a 30 minutos y la segunda, en unas 7 horas, con el objetivo de disminuir el riesgo de recurrencia de la intoxicación.^(27,28)

Preparación

Reconstituir cada vial de 40 mg con 4 mL de agua estéril, luego diluir la dosis a administrar en 50-100 mL de solución salina al 0,9 %; una vez preparado el medicamento puede conservarse en una nevera de 2- 8^o por 4 horas y protegerlo de la luz. Se administra en forma directa o intermitente según sean las condiciones del paciente.^(27,28)

Clínica

Se considera que la intoxicación digitálica es una entidad frecuente, pero por sus síntomas larvados e imprecisos iniciales, entre ellos los digestivos, puede pasar inadvertida para el médico sobre todo en intoxicaciones crónicas, si no se correlacionan los datos clínicos con los hallazgos electrocardiográficos, que son más sugestivos. Todos estos síntomas son más evidentes en los ancianos con tratamiento prolongado.^(2,3,4,5)

- Gastrointestinales: anorexia, náusea, vómitos, malestar abdominal, hemorragia gastrointestinal y necrosis esofágica, gástrica o intestinal.⁽⁹⁾
- Neuropsiquiatría: percepción ocular de color verde-rojizo, visión borrosa, de candelilla, diplopía, ambliopía, fotofobia, alucinaciones, pesadillas, afasia, neuralgia del trigémino, parestesia, amnesia, depresión, somnolencia, confusión y delirio.⁽¹¹⁾
- Arritmias cardiacas: son a menudo la expresión inicial de cardiotoxicidad de la sobredosificación digitálica.

Se han descrito casi todos los tipos de arritmias, y cualquier nuevo cambio del ritmo que aparezca después de su administración debe ser considerado como sospechoso, las más frecuentes son bradicardia sinusal, fibrilación auricular con respuesta ventricular menor de 50 latidos por minuto, extrasístoles ventriculares en forma de bigeminismo y la taquicardia bidireccional aunque se presentan otras, tales como se muestra a continuación:^(12,13,14,15)

- Extrasístoles ventriculares bigeminados y trigeminados
- Bradicardia sinusal y paro sinusal
- Bloqueos sinoauricular y auriculoventricular: bloqueos de segundo grado, tipo Wenckebach, bloqueos completos y con taquicardia auricular paroxística asociada.
- Taquicardia de la unión no paroxística y taquicardia ventricular bidireccional
- Fibrilación auricular con respuesta ventricular conservada o acelerada
- Ritmo idioventricular acelerado

Cambios en el electrocardiograma causados por la digoxina

Depresión cóncava del ST (cubeta digitálica) sobre todo en las siguientes derivaciones: DI, AVL, V4, V5 y V6; es el signo electrocardiográfico patognomónico y según describían los clásicos puede contener la pastilla de digoxina (fig. 1). Otros hallazgos son onda T (plana, positiva, negativa o isobifásicas y su porción terminal picuda), depresión del punto J, intervalo QT corto, prolongación del intervalo PR con aparición de BAV de diferentes grados, onda U prominente y extrasístoles con criterio de malignidad (bigeminados, trigeminados, en salva o con fenómeno de R en T).^(3,4,23)

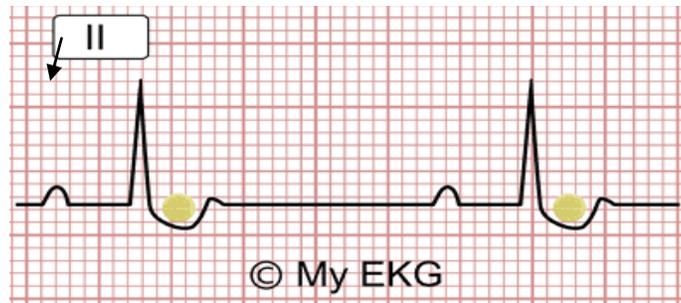


Fig.1. Se muestra el signo electrocardiográfico patognomónico de la intoxicación digitálica que, según los clásicos, puede contener la pastilla de digoxina.

Tomado de: Digoxina en el electrocardiograma <http://www.my-ekg.com/metabolicas-drogas/digoxina-ekg.html>

Tratamiento de pacientes con intoxicación digitálica

Algoritmo para el tratamiento de pacientes con intoxicación digitálica

Presencia de síntomas y signos de toxicidad por digitálicos



Detener la administración del digitálico por 2-3 días y reajustar la dosis.



Determinar su concentración en sangre, en caso de estar en un medio que lo permita.



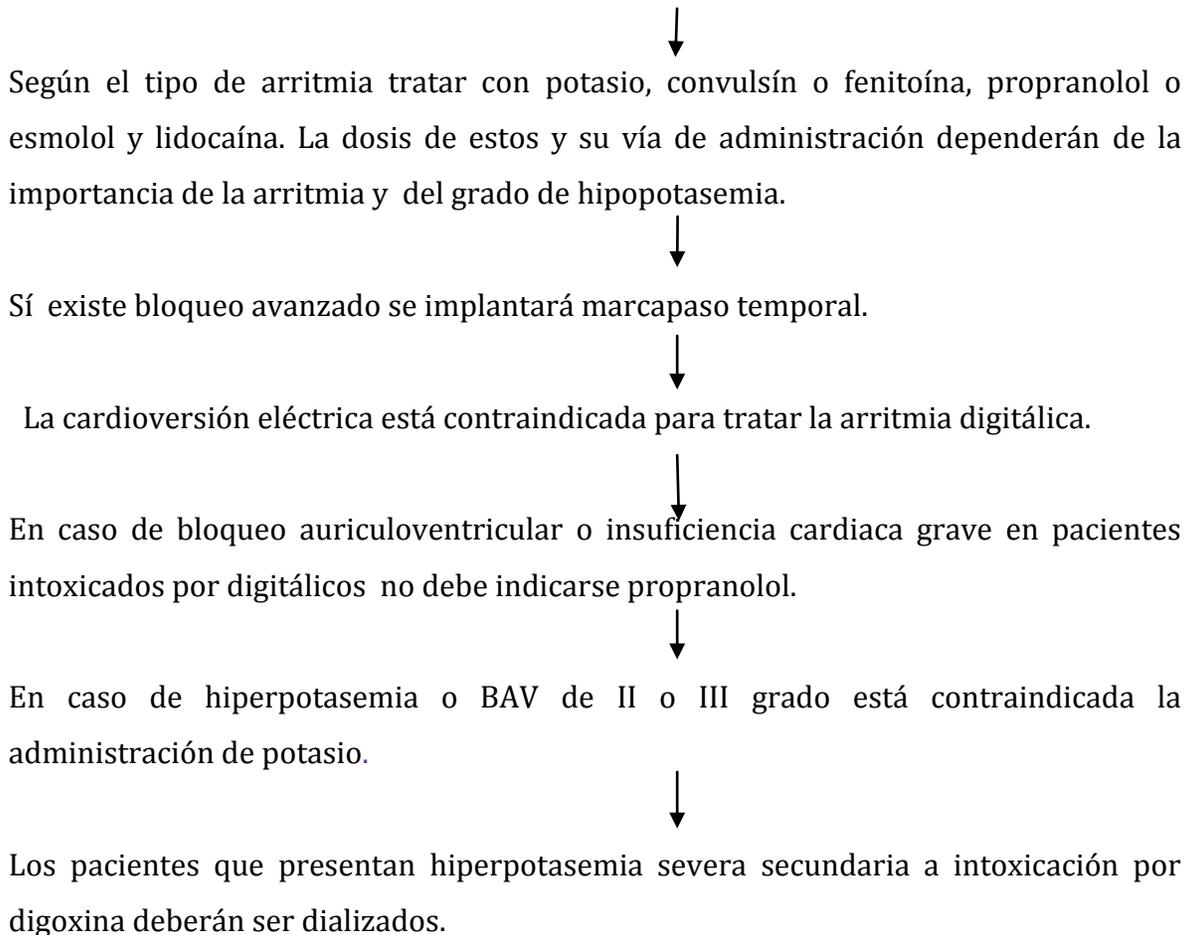
Detectar y tratar tempranamente cualquier factor que pudiera potencializar la toxicidad por digital: 1-medicamentos (amiodarona, espironolactona, verapamilo, quinidina y procainamida); 2- estados patológicos como hipopotasemia y la alcalosis).



Monitorear constantemente el ECG e ionograma de manera que se diagnostique precozmente cualquier arritmia o hipopotasemia.

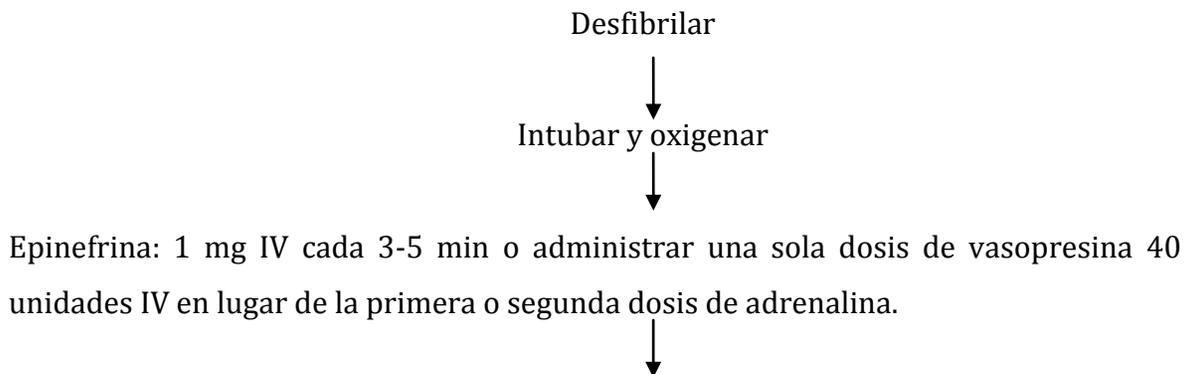


Arritmia detectada



Algoritmo para el tratamiento de pacientes con intoxicación digitálica y alteración hemodinámica

1- La taquicardia ventricular sin pulso y/o fibrilación ventricular por digital se trata:



Lidocaína: 1-1,5 mg/Kg, después administrar 2 terapias adicionales a razón de 0,50-0,75 mg/kg. La dosis máxima es de 3 mg/kg, la infusión en caso de resolver es de 1-4 mg/min, de forma práctica 50 mg cada 5-10 min hasta un máximo de 200-300 mg, hasta obtener la respuesta deseada o alcanzar la dosis máxima; en paciente isquémico comenzar con 100 mg.



Sulfato de magnesio 2g en bolo por vía intravenosa. Si no existe insuficiencia renal de base.



Anticuerpo antidigoxina 20 dosis de 40 mg o cuantas dosis estén disponibles hasta llegar a las 20 de Fab.



Mientras se espera por el efecto del Fab se administra más sulfato de magnesio a una dosis de 1g cada minuto hasta la dosis total de 5-10 g y repetir los bolos de lidocaína como se indica anteriormente.



Los intentos de desfibrilar se deben efectuar cada minuto hasta que se logre la conversión o termine el paro cardiorespiratorio.

2- Los pacientes con ectopia ventricular son tratados solo si presentan deterioro hemodinámico o si se aprecia tendencia a la irritabilidad ventricular, el tratamiento se realiza de la siguiente manera:

- Potasio (K⁺) incluso con niveles séricos normales, especial cuidado en pacientes con insuficiencia renal; está contraindicado si el K⁺ sérico está aumentado o si presentan grado avanzado de bloqueos AV en el ECG. Se prefiere la vía endovenosa con dosis de 40 meq de ClK en un periodo de 2-4 horas, en la mayoría de los pacientes la dosis es 20-40 meq y monitorización obligada con ECG, así como determinación sérica de K⁺ durante su administración en vena. Si no existe alteración hemodinámica y la situación clínica lo permite se puede administrar por vía oral solución al 10 % de cloruro de potasio (ClK) 2-3 cucharaditas que contienen 13 meq de K⁺ cada 3-4 horas.

- Fenitoína o convulsín: es preferible la vía intravenosa cuando se desea un tratamiento rápido con dosis de 250 mg a una velocidad de 25-50 mg/minuto, hasta que se controle la arritmia o se alcance la dosis máxima de 1g; por lo general, los pacientes mejoran al terminar de consumir la infusión o durante 5 minutos después; si tiene respuesta favorable pero insuficiente repetir la dosis de 100 mg, al controlar la arritmia seguir con 2 mg/kg/iv por 12 horas. Se recomienda monitorización electrocardiográfica y hemodinámica. Después de alcanzada la respuesta favorable por esta vía y si el estado del paciente desde el punto de vista clínico lo posibilita se debe pasar a la vía oral 300-500 mg/día, detener su administración al normalizarse la concentración de digital. En casos menos urgentes suministrar por vía oral 1 g el primer día, 1,5 g/día el segundo y tercero; de ahí mantenimiento.
- Lidocaína: la dosis es similar a la mencionada anteriormente, con la infusión continua se logran evitar las recidivas del proceso.
- Propranolol: es útil cuando fallan las medidas anteriores. No se debe administrar si hay hipotensión, insuficiencia cardiaca, BAV importantes, o EPOC; dosis de 1 mg/mL se diluye 1 mg en 1 mL o 5 mg en 5 mL en dependencia de la presentación (ámpula de 1 y 5 mg) y se pasa cada 5 minutos, dosis máxima 0,15 mg/kg en un periodo de 4 horas; es necesario controlar la presión arterial, el ECG y el estado hemodinámica. La dosis por vía oral es de 10-40 mg 4 veces al día, hasta que se elimine la toxicidad. Además, se puede utilizar el esmolol intravenoso, puesto que tiene una vida media más corta alrededor de 9 minutos a la dosis de 0,5 mg/kg en un minuto seguido de infusión continua de 0,05 mg/kg/min.
- Procainamida: la dosis máxima es 17 mg/kg. Se administra cuando han fallado todas las medidas anteriores, por sus efectos conocidos de ser inotrópico negativo y su acción depresora sobre el sistema de conducción. Se usan 100 mg cada 5 min hasta 1000 mg, seguido de infusión continua de 2-6 mg/min. También se emplean 500-600 mg diluidos y se administran a una velocidad constante de 10-30 mg en 20-30 min; en pacientes con arritmias ventriculares o hipotensión arterial se debe disminuir la velocidad de infusión a la mitad.

3- Arritmias supraventriculares con una respuesta ventricular rápida que producen un deterioro sintomático. Los pacientes que presentan estas arritmias deben ser tratados con potasio y después fenitoína; en los casos que no resulte efectivo dicho tratamiento se puede emplear propranolol y procainamida en las dosis antes mencionadas. El convulsín inhibe la actividad ectópica y mejora la conducción A-V, no antagoniza la acción inotrópica positiva de los digitálicos.

4- Los pacientes con bradicardia sintomática y bloqueos auriculoventriculares deben recibir atropina para contrarrestar los efectos vagales medios de los digitálicos, puesto que puede revertirse temporalmente la toxicidad y aumentar el automatismo de los nodos sinusal y auriculoventricular. Se presenta en ampulas de 0,5 mg, la dosis se calcula a razón de 0,03-0,04 mg/kg (0,5-1 mg cada 3-5 min hasta 3 mg); aplicar en caso de que exista riesgo de asistolia dado por antecedente de síncope, pausa sinusal mayor de 3 seg, BAV de segundo grado mobitz II y BAV completo con complejo QRS ancho, si el paciente no resuelve aplicar marcapaso por vía intravenosa o transcutánea; si aún no se logra dar solución se considera realizar tratamiento con aleudrina o isuprel en perfusión continua, siendo este último una conducta heroica por su efecto arritmogénico.

5- En situaciones menos apremiantes pero delicadas, tales como insuficiencia cardiaca con gasto cardiaco bajo, presión arterial sistólica menor de 90 mmhg, frecuencia cardiaca menor de 40lts y arritmias ventriculares que requieren tratamiento, se puede aplicar la dosis anterior de atropina o 0,5-1 mg cada 3-4 horas por vía intravenosa; si no resuelve aplicar marcapaso transvenoso. En los pacientes asintomáticos y sin elementos clínicos de riesgo la conducta es la observación hasta que desaparezcan los efectos del digital y se recupere la frecuencia cardiaca entre 7-10 días de suspendido el fármaco.

6- Cuando hay bloqueos auriculoventriculares completos, con potasio elevado en el plasma y sospecha de intoxicación digitálica no se deben suministrar suplemento de potasio, puesto que su incremento intensifica el grado de BAV y deprime el automatismo de los marcapasos ventriculares, lo cual lleva al paciente al bloqueo auriculoventricular completo o al paro cardiorrespiratorio.

La cardioversión eléctrica se considera especialmente peligrosa en los episodios de toxicidad digitálica, solo está indicada en arritmias que ponen en peligro la vida del paciente (taquiarritmias que no responden al tratamiento), utilizar estímulo eléctrico de baja intensidad (5-10j) y administrar lidocaína si después del proceder aparecen extrasístoles ventriculares o fibrilación ventricular, los joules son los mismo de la reanimación cardiopulmonar (PCR 200, 300 y 360 J).

Resulta importante señalar que la intoxicación digitálica crónica generalmente se asocia a hipopotasemia, hipomagnesemia (K^+ , Mg^{++}), deshidratación, función renal deprimida, pérdida de la masa corporal; se trata con restauración de los almacenes de potasio y magnesio, este último electrolito está contraindicado en la insuficiencia renal, bradiarritmias y BAV. Esta terapéutica combinada con electrolitos y la restauración de volumen corrigen la mayor cantidad de arritmias en una hora.

Consideraciones finales

Los digitálicos siguen siendo la piedra angular en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca y arritmias supraventriculares antes mencionadas, edema agudo de pulmón que no se relacione con un infarto agudo de miocardio y en la insuficiencia cardiaca congestiva crónica, a pesar de sus efectos secundarios, toxicidad, su estrecho margen terapéutico y el advenimiento de nuevas drogas; por ello la profundización sobre el tema es obligatoria para todos galenos.

Referencias bibliográficas

1. De Micheli Serra A, Pastelín Hernández G. Breve historia de la digital y los digitálicos. Homenaje a la memoria del ilustre maestro y académico Dr. Rafael Méndez Martínez, pionero de los estudios farmacológicos sobre la digital y los glucósidos digitálicos. Gac Med Mex. 2015; 151: 660-5.
2. Corcoran G, Chan B, Chiew A. Use and knowledge of single dose activated charcoal: A Survey of Australian doctors. Emerg Med Australas. 2016; 28 (5): 578-85.

3. Juurlink DN. Activated charcoal for acute overdose: a reappraisal. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 81 (3): 482-7.
4. Restrepo A, Aristizábal JM. El electrocardiograma en el paciente intoxicado. En: *Protocolos de manejo del paciente intoxicado.* 2 ed. Colombia: Universidad de Antioquia; 2017. p. 61 – 70.
5. McMurray JV, Pfeffer MA. Insuficiencia cardíaca: fisiopatología y diagnóstico. En: *Tratado de Medicina Interna. Cecil y Goldman.* 24 ed. Barcelona: Elsevier, 2013: p.305-20.
6. Mehra MR. Insuficiencia cardíaca: tratamiento. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. *Principios de Medicina Interna.* 19 ed. New York: McGraw - Hill Education; 2016. p. 1507-16.
7. Ortiz González E, González Valdés Y. Insuficiencia cardíaca. En: Vicente Peña E. *Medicina Interna. Diagnóstico y Tratamiento.* 2 ed. La Habana: Ecimed; 2016. p. 103 – 14.
8. MacLeod Glover N, Mink M, Yarema M, Chuang R. Digoxin toxicity. Case for retiring its use in elderly patients? *Can Fam Physician.* 2016; 62 (3): 223-5,227-8.
9. Medeiros Barros IC, Marra da Madeira Freitas E, Rassi Salvador, Carneiro WJ, Rego Rodrigues C, Deus Honório TC, et al. Monitorización terapéutica de la digoxinemia en pacientes con insuficiencia cardíaca: comparación entre dos métodos analíticos. *Farm Hosp.* 2014 [citado 04/02/2016]; 38 (1): 38-43. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432014000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Roca Goderich R. Insuficiencia cardíaca. En: Noya Chaveco ME, Moya González NL, Llamas Sierra N, Morales Larramendi R, Cardona Garbey NL, Filiú Herrera JL, et al. *Temas de Medicina Interna.* 5 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, t1; 2017. p. 364-76.
11. Nogué S, Cino J, Civeira E, Puiguriquer J, Burillo Putze G, Dueñas A, et al. Tratamiento de la intoxicación digitálica. Bases para el uso de los anticuerpos antidigital. *Emergencias.* 2012; 24: 462- 75.
12. García Iranzo EM, Rodríguez Lucena FJ, Matoses Chirivella C, García Monsalve A, Murcia López AC, Navarro Ruiz A, et al. Seguimiento farmacocinético del tratamiento crónico con digoxina desde Atención Primaria. *Farm Hosp.* 2017; 41 (4): 527-32.

13. Giardina EG, Lynne S. Treatment with digoxin: Initial dosing, monitoring and dose modification. Up to date. 2015 [citado 05/10/2016]. Disponible en <https://ultra-medica.net/Uptodate21.6/contents/UTD.htm?8/32/8711?source=see link>
14. Michaud GF, Stevenson WG. Taquiarritmias supraventriculares. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 19 ed. New York: McGraw - Hill Education; 2016. p. 1476 - 89.
15. Souza FC, Marques EB, Scaramello RB, Christianne BV. Study of digoxin use in a public health unit. An Acad Bras Cienc. 2015 ; 87 (2): 1033-1040.
16. Spragg DD, Tomaselli GF. Bradiarritmias: trastornos del nodo auriculoventricular. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 19 ed. New York: McGraw - Hill Education; 2016. p. 1470 -76.
17. Borda Velásquez L, Razzeto Rubio J, Rey Mendoza J, Félix Medina F, Mormontoy W. Estrategias de reperfusión usadas en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST en un hospital general. Rev Med Hered. 2015 [citado 05/10/2016]; 26: 35-41. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v26n1/a07v26n1.pdf>
18. Torres Murillo JM, Jiménez Murillo L, Romero Moreno MA, Degallon Rojo H, Montero Pérez FJ, Suárez de Lazo Cruz Conde J. Arritmias cardiacas: estrategias diagnóstica y tratamiento general. En: Jiménez Murillo L, Montero Pérez J. Medicina de Urgencias y Emergencias. Guía diagnóstica y protocolos de actuación. 4 ed. España: Elsevier; 2015. p. 146 - 52.
19. Loscalzo J. Hipoxia y cianosi. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 19 ed. New York: McGraw - Hill Education; 2016. p. 247-50.
20. Adams KF, Ghali JK, Herbert PJ, Stough WG, Butler J, Bauman JL, et al. A perspective on re-evaluating digoxin's role in the current management of patients with chronic systolic heart failure: targeting serum concentration to reduce hospitalization and improve safety profile. Eur J Heart Fail. 2014; 16 (5):483-93.
21. Bonino A, Zócalo Y, Varela G, Calleriza F, Do Mato G, Reyes Caorsi W. Terapia de resincronización cardíaca: experiencia a diez años y análisis de la evolución clínica de los pacientes en un centro de nuestro país. Rev Urug Cardiol. 2014; 29 (2): 173-80.

22. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayr WC, Xu X, Ullal AJ, Than CT, et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: Findings from the TREAT- AF Study. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64 (7): 660-8.
23. Thompson TM, Theobald J, Lu J, Erickson TB. The general approach to the poisoned patient. *Dis Mon.* 2014; 60 (11): 509-24.
24. Livshits Z, Sampson BA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Retained drugs in the gastrointestinal tracts of deceased victims of oral drug overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2015; 53 (2):113-8.
25. Huanta Carreño LA, Vásquez Alva R. Bradiarritmia por intoxicación digitalica en emergencia. *Rev Fac Med Hum.* 2016; 16 (3): 91-4.
26. Thierer J. Insuficiencia cardíaca: evidencia, experiencia y opinión. Buenos Aires: Inter-Médica; 2013.
27. Berlango Jiménez L, Jiménez Murillo S, Constala Ramos M, Alvarez Osorio P, Montero Pérez FJ. Insuficiencia cardíaca. En: Jiménez Murillo L, Montero Pérez J. *Medicina de Urgencias y Emergencias. Guía diagnóstica y protocolos de actuación.* 4 ed. España: Elsevier; 2015. p. 137-41.
28. Complejo Hospitalario Albacate. Servicio de Farmacia. Anticuerpos Antidigital (Fab antidigoxina). Guía de dosificación de antidotos. Versión 1. 2013. (citado 10/10/2018). Disponible en: http://www.chospab.es/area_medica/farmacia_hospitalaria/profesional/guiaAntidotos/doc/ANTICUERPOS_ANTIDIGITAL.pdf
29. Marrafa JM, Cohen V, Howland MA. Antidotes for toxicological emergencies: a practical review. *Am J Health Syst Pharm.* 2012; 69 (3):199-212.
30. Bacallao Méndez RA, Moñalich Comas R. Hipopotasemia. En: *Trastorno del equilibrio hidromineral y ácido básico. La visión fisiopatológica.* La Habana: Ecimed. 2017; c12. p. 111 - 40.
31. Palacios Zabalza I, Corcostegui Santiago B, Peral Aguirregotia J. Combination treatment with digoxin antibodies and plasmapheresis for the management of digoxin toxicity in a patients with renal failure. *Farm Hosp.* 2013; 37 (2): 170-2.

32. Konstantinou DM, Karvounis H, Giannakoulas G. Digoxin in heart failure with a reduced ejection fraction: a risk factor or a risk marker? *Cardiology*. 2016; 134 (3): 311-9.



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).