

ESTUDI D'UTILITZACIÓ DE LA DIGOXINA; UTILITAT DE
LA DIGOXINEMIA COM A MARCADOR DEL SEU ÚS.

Tesi presentada per Xavier Mundet i Tudurí
per obtenir el títol de doctor en Medicina.

Unitat de Farmacologia Clínica
Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, maig de 1990



5.- DISCUSIÓ

5.1.- CONSIDERACIONS GENERALS.

5.1.1.- Representativitat de la població estudiada.

L'estudi realitzat en el mitjà extrahospitalari s'ha dut a terme en una àrea urbana de l'entorn de Barcelona, sense que s'hagi tingut en compte cap característica especial dels malalts per entrar en l'estudi. La majoria dels metges de capçalera i els tres cardiòlegs del sector varen intervenir en l'estudi i, per tant, difícilment es varen ometre malalts amb alguna característica diferenciada. Es per això que creiem que els resultats obtinguts es poden extrapolar a una població general urbana.

En aquest sentit, hem d'assenyalar aquí, la bona praxis i el correcte seguiment dels malalts per part dels tres cardiòlegs de la zona on es va realitzar l'estudi fet que, possiblement, ha estat determinant perquè l'ús de la digoxina en aquest treball hagi estat més adequat que en altres similars.

En quant a la població obtinguda en el servei d'urgències no podem dir que aquesta sigui representativa de tota la població que pren digoxina perquè, com ja hem comentat, els

pacients que arriben a un hospital presenten unes característiques especials, i en general, és una població de risc més elevat. De totes maneres com que la finalitat d'aquesta part de l'estudi no és extreure conclusions sobre la població general, la interpretació dels resultats obtinguts es pot extrapolar a la població que ingressa en un servei d'urgències hospitalari.

5.1.2.- Biaixos de l'estudi.

5.1.2.1.- Biaix de selecció.

En l'estudi extrahospitalari es varen incloure tots els malalts (n=250) que els metges de capçalera i/o els cardiòlegs de zona varen aportar, per tant, no va existir una selecció en un sentit estricte.

La forma de contactar amb els malalts va ésser primer per telèfon. A tots aquells que no contestaven o no tenien telèfon els hi enviàvem una carta on els hi explicàvem el motiu per a visitar-se. Amb això preteniem evitar una altra font de biaix de selecció de manera que els malalts més descontrolats per menors recursos econòmics (no tenir telèfon pot ésser una dada

indirecta de migradesa de recursos econòmics) o per no estar freqüentment en el seu domicili no tinguessin menys probabilitats d'entrar en el protocol.

Aquells malalts que, per dificultats de deambulació o per l'estat evolutiu de la seva cardiopatia, expressaven la impossibilitat de desplaçar-se al Centre d'Atenció Primària tampoc eren exclosos de l'estudi i es va fer un esforç per anar a visitar-los a tots en el seu domicili per tal d'evitar el biaix de selecció que podia representar excloure aquest malalts.

Finalment hem d'esmentar els 4 malalts que es varen negar a participar en l'estudi. Els motius adduïts foren variables, com, per exemple, que ja eren controlats per un metge privat o que feia poc temps els havia visitat el seu cardiòleg i els havia trobat bé. En tot cas el seu nombre és tan baix (2%) que no tindran repercussió en els resultats.

Hi va haver, però, 47 malalts que no varen poder entrar en l'estudi per diverses raons que tot seguit exposarem (vegeu l'apartat 3.1.1.2).

En 10 casos el motiu era perquè prenien un altre compost digitàlic com és el Lanatòsid. Té unes característiques químiques i farmacocinètiques diferents a la digoxina i no és un digitàlic molt recomenat. A més a més no és possible la determinació del seu nivell plasmàtic.

En 5 casos es va coagular la mostra sanguínia i, com que és un fet accidental i, per tant, sense cap relació amb el motiu per prescriure la digoxina o la gravetat de la malaltia, no creiem que biaixi el resultat.

El grup de malalts més delicat, des del punt de vista de possibles biaixos, està constituït per 8 malalts que s'havien mort durant l'interval de temps que abarcava des del moment de la recollida de les seves adreces fins el moment en què se'ls va trucar per telèfon. És possible que ens exclogui els malalts més greus o terminals. Malgrat que aquest fet pot comportar un cert biaix hem de tenir present que eren un grup molt reduït de malalts (4%).

5.1.2.2.- Biaix d'informació.

El biaix d'informació es resolia amb un interrogatori exhaustiu als malalts, amb un protocol estructurat i la

posterior revisió de totes les dades manifestades pel malalt, en la història clínica del cardiòleg de zona o, en el cas d'ésser controlat en un hospital, en la història hospitalària. Només en un petit nombre de malalts, que eren controlats per un metge privat, no es va poder realitzar la confrontació de les dades que ells havien donat.

5.1.3.- Característiques de les poblacions.

Les tres poblacions estudiades (hospitalària, extrahospitalària i monitorització de nivells plasmàtics a l'hospital) tenien edats avançades, amb una majoria d'edat superior als 60 anys, com succeeix en totes les poblacions analitzades en els treballs sobre aquest tema (taula 65). Aquesta dada es correspon amb el fet de tractar-se de poblacions de malalts cardiòpates crònics.

La distribució per sexes està bastant igualada amb un discret predomini de les dones, com han trobat també altres autors (317). No creiem que això tingui transcendència clínica.

Taula 65: Percentatge comparatiu dels grups d'edat,
per cada sexe, de les tres poblacions estudiades.

| Edat | Població Extrahospitalària | | Població Hospitalària | | Població Monitoritzada | |
|-------|----------------------------|-------|-----------------------|-------|------------------------|-------|
| | HOMES | DONES | HOMES | DONES | HOMES | DONES |
| <40 | 1,1 | 3,6 | 2,4 | 0,0 | 5,1 | 5,0 |
| 41-50 | 9,6 | 5,4 | 4,8 | 4,9 | 0,0 | 5,0 |
| 51-60 | 14,9 | 18,0 | 21,4 | 13,1 | 10,3 | 22,5 |
| 61-70 | 35,1 | 20,7 | 26,2 | 23,0 | 30,7 | 27,5 |
| 71-80 | 28,7 | 39,7 | 26,2 | 34,4 | 38,5 | 30,0 |
| >80 | 10,6 | 12,6 | 19,0 | 24,6 | 15,4 | 10,0 |

5.2.- DESCRIPCIÓ DE L'ÚS DE LA DIGOXINA.

Un cop comentades algunes característiques generals del disseny de l'estudi i de la població entrarem a comentar diferents aspectes que hem trobat al llarg de l'estudi per respondre els interrogants que ens plantejàvem com a objectius d'aquest treball. Els resultats que comentarem a continuació fan referència, en primer lloc, a l'estudi extrahospitalari i en ser el més gran, en ser representatiu de la població que pren digoxina i sobre el qual s'ha fet un estudi més exhaustiu, és el que ens aporta més informació sobre l'ús de la digoxina i els seus nivells plasmàtics en la població general.

Sobre l'estudi hospitalari comentarem aquells aspectes que siguin comparables amb l'extrahospitalari i, a més a més, altres aspectes diferents que ens havíem plantejat en els objectius.

De la mateixa manera, la població obtinguda per monitoritzar la determinació dels nivells plasmàtics serà analitzada a part ja que respon a uns objectius diferents.

5.2.1.- Indicació.

Segons els criteris reconeguts clàssicament per indicar la digoxina (198) com són la fibril.lació auricular associada o no a insuficiència cardíaca crònica; era adequada la seva prescripció en un 52,2% dels malalts. A aquest percentatge hem d'afegir el 10,7% de malalts que tenien una insuficiència cardíaca en ritme sinusal associat a un tercer soroll o cardiomegàlia. Aquestes, segons alguns autors, són dues variables presents en aquests malalts que responen a la digoxina (219, 347, 414). La suma d'aquests dos percentatges resulta que, globalment, en el 63% de malalts la indicació de la digoxina és correcta.

En l'estudi del servei d'urgències la indicació correcta és una mica més elevada arribant al 90,3% conseqüència lògica ja que la selecció dels malalts es va fer en base a una descompensació de l'insuficiència cardíaca crònica o d'una fibril.lació auricular.

Aquests resultats son similars als trobats en la literatura mèdica. Landahl (414) va investigar en una població geriàtrica aquesta mateixa dada i va trobar que aproximadament (considerant com a indicació adequada la insuficiència cardíaca crònica i/o fibril.lació auricular i la insuficiència

cardíaca crònica en ritme sinusal i cardiomegàlia en la radiologia) en el 71% dels malalts la indicació de la digoxina era adequada. Un altre treball similar és el que va realitzar Carlson (347) el qual va trobar, amb els mateixos criteris que Landahl, un 45% d'indicacions adequades o, en el nostre Estat Espanyol, Hernandez (404) que solament va considerar adequada la indicació de digoxina per una insuficiència cardíaca crònica i/o fibril·lació auricular amb un 54% d'indicacions adequades. Cupples (415) hi va afegir com a indicació adequada la insuficiència cardíaca crònica en ritme sinusal si previament s'havien probat els diürètics sense milloria i va observar un 55% d'indicacions adequades. Com podem veure el valor oscil·la entre el 50% i el 70% segons les sèries estudiades i els criteris establerts.

Resumint, doncs, en el nostre estudi la indicació de la digoxina semblava adequada al voltant de dues terceres parts dels malalts, mentre que en la tercera part restant la indicació hauria estat inadequada. La majoria d'aquestes indicacions inadequades, tal i com es veu en la taula 23, es varen fer en malalts que no tenien una clínica d'insuficiència cardíaca crònica i/o de fibril·lació auricular. En molts d'ells es va pautar la digoxina després d'un episodi antic d'insuficiència cardíaca o, fins i tot, respiratòria sense que ningú, posteriorment, es replantatgés el diagnòstic.

Un altre gran percentatge de malalts (16,6%), en els quals es va considerar la indicació de digoxina inadequada, estava format per malalts que tenien una insuficiència cardíaca crònica associada a un ritme sinusal, però sense evidències radiològiques de cardiomegàlia ni la presència de tercer soroll en l'exploració física. En aquests dos grups de malalts es podria plantejar retirar la digoxina sense que, amb molta probabilitat, es deteriorés el seu estat clínic o hemodinàmic.

Tenint en compte el marge terapèutic estret de la digoxina i la gravetat potencial dels seus efectes indesitjables, hem d'esmentar la necessitat de millorar la seva indicació en el futur, fet que serà possible amb una clarificació més precisa de les seves indicacions adequades i el seu ampli coneixement entre els metges, en especial d'atenció primària.

5.2.2.- Dosificació.

La dosificació mitjana és clarament baixa ja que no arriba a ésser, en cap de les dues poblacions, ni de 0,25 mg al dia, que és la dosi de manteniment recomanada habitualment.

A més a més, amb aquesta dosificació no s'aconsegueix, en aquest estudi, una mitjana de digoxinèmia que arribi a estar dins del rang terapèutic.

El que sí queda clar és que el nivell plasmàtic està clarament relacionat amb la dosi, com podem veure a la taula 16. Els malalts que prenen únicament tres comprimits a la setmana tenen una digoxinèmia mitjana que no arriba a ser terapèuticament suficient; aquells que en prenen cinc a la setmana arriben a aconseguir nivells en el límit inferior a la normalitat, mentre que els que en reben set a la setmana, tot i que hem de reconèixer que són molt pocs, aconseguixen nivells adequats. La relació dels nivells plasmàtics amb la dosi suggereix que aquesta no s'ajusta en funció de les variables per les quals s'ha establert una influència en la farmacocinètica de la digoxina i els seus nivells plasmàtics. L'escassa variabilitat en la pauta de dosificació contrasta amb el principi bàsic de la farmacologia clínica que considera necessari emprar un ampli ventall de dosis en funció de les característiques dels pacients (individualització) per aconseguir uns nivells plasmàtics similars i adequats.

Un altre aspecte, molt important a destacar, és l'absència de modificacions de la dosi en un alt percentatge

de malalts (72,2%) després de la primera pauta establerta. Això confirma la manca d'ajustament de la dosi segons criteris clínics. Creiem que aquest fet determina en gran part els nivells plasmàtics de digoxina inadequats.

Aquest fet es corrobora clarament en analitzar la dosificació per grups d'edat com podem veure en les taules 17 i 18. En aquestes taules es veu com no es modifica la dosificació en funció de l'edat: a mesura que augmenta l'edat les mitjanes de dosi per dia de digoxina no s'alteren mentre que les digoxinèmies són progressivament ascendents i la funció renal progressivament descendent. Aquesta observació es continua complint en excloure de l'anàlisi els mal complidors (possible biaix en el càlcul de la digoxinèmia mitjana). La tendència a la rutinització i manca d'individualització s'ha observat, també, en altres treballs (415, 416, 419).

En la població hospitalària ens trobem amb una tendència similar però amb unes característiques específiques. En els malalts que formen part d'aquesta població és evident un canvi de dosificació entre els que tenen menys de seixanta anys i els que en tenen més de seixanta. Observi's la taula 38 on veiem que la dosi mitjana en els menors de seixanta anys és de 0,178 mg/dia mentre que en els majors de seixanta oscil·la

entre 0,151 mg/dia i 0,161 mg/dia. Així doncs, en una població probablement amb una cardiopatia més evolucionada s'observa una prescripció de dosis inferiors en els grups d'edat més avançada. Malgrat això, l'ajust no és totalment suficient. Si continuem analitzant aquesta mateixa taula veiem com la digoxinèmia mitjana és molt diferent en el grup de menys de 50 anys (0,733 ng/ml) que en el comprès entre 50 i 60 anys (1,505 ng/ml) amb la mateixa dosificació. Aquest fet es pot deure, en part, als canvis de la funció renal. A la taula 39 veiem que entre aquestes dues categories d'edat hi ha una caiguda de l'aclariment de creatinina de 95,51 ml/min a 79,38 ml/min. Aquest fet ens confirma la importància de la funció renal (i l'edat) en la pauta de dosificació de la digoxina.

Continuant amb la mateixa taula veiem que hi ha una certa tendència a disminuir la dosi en els majors de 61 anys respecte als menors de 61 tot i no ser estadísticament significativa. Les xifres de digoxinèmia en el segon cas són inferiors com a conseqüència d'un aclariment de creatinina més alt. Entre les següents categories d'edat (61-70, 71-80 i més de 80 anys) no hi ha diferències entre si pel que fa a la dosi, digoxinèmia i aclariment de creatinina. La relació entre aquestes variables també és analitzada en l'apartat 5.4.1.1.

5.2.3.- Compliment.

La prevalença de l'incompliment (25,4%) és lleugerament inferior a altres estudis publicats (247, 278). En interrogar amb més precisió sobre aquest tema la proporció baixa fins el 15,1% (31 casos). Lògicament aquesta xifra infravalora l'incompliment real, però alhora ens assegura que aquesta proporció de malalts és veritablement no complidora.

Les diverses freqüències d'incompliment en les dues poblacions no diferèixen (taula 66) a excepció d'aquells malalts que en la darrera setmana van deixar de prendre la digoxina, possiblement es deu a que és una població més seleccionada per la descompensació cardíaca i que per tant, la causa de la descompensació és precisament l'incompliment de la medicació prescrita. No deixa de cridar l'atenció que, en una població clínicament més evolucionada de la seva cardiopatia com és la població hospitalària, quasi bé una quarta part dels malalts no ha pres la digoxina durant la setmana anterior a l'ingrés en el servei d'urgències.

Taula 66: Percentatge de la freqüència d'incompliment en les dues poblacions estudiades.

| Freqüència de l'incompliment | Població extrahospitalària | Població hospitalària |
|------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| > 1 comp /setmana. | 17,3 | 17,2 |
| > 1 comp/ mes. | 28,8 | 17,2 |
| Cap en la darrera setmana. | 7,7 | 22,8 |
| La deixa quan es troba bé. | 5,8 | 5,7 |
| <1 comp /mes | 23,1 | 2,8 |
| No pot prescindir | 17,3 | 34,3 |

Percentatge calculat sobre el total d'incomplidors.

No es varen detectar diferències en quant al sexe i edat com tampoc les han detectades altres autors (247, 278), però, en canvi, sí que es va detectar un percentatge més elevat de no complidors entre els qui consideraven que la digoxina no els era necessària. Lògicament una de les causes d'adhesió del malalt a la terapèutica és la seva fe en ella, per tant, una de les coses a preguntar a un malalt sospitós de no complir bé el tractament és la seva opinió sobre que en pensa i quina repercussió creu que té en el seu cos i, en cas de rebre una resposta negativa, caldrà informar correctament al pacient sobre els motius que han induït a posar-li aquesta medicació i la importància que té per a ell el seu compliment correcte.

5.2.4.- Altres.

5.2.4.1.- Prescripció inicial i seguiment clínic.

La prescripció inicial es va fer majoritàriament a l'hospital mentre que el seguiment del malalt el va fer, majoritàriament, el cardiòleg de zona (taula 67), conseqüència lògica del sistema sanitari del nostre país fortament centrat en l'àmbit hospitalari i on el metge de capçalera queda

Taula 67: Percentatges d'indicadors de la digoxina i posteriors controladors de la medicació en ambdues poblacions.

| | P. EXTRAHOSPITALÀRIA | | P. HOSPITALÀRIA | |
|----------|----------------------|---------|-----------------|---------|
| | INDICACIÓ | CONTROL | INDICACIÓ | CONTROL |
| OPÇALERA | 14,1 | 7,3 | 22,3 | 25,2 |
| ARDIOLEG | 34,6 | 55,1 | 16,5 | 26,2 |
| HOSPITAL | 51,2 | 21,5 | 58,3 | 20,4 |
| NGU | - | 16,1 | - | 26,2 |
| SCONEGUT | - | - | 2,9 | 2,0 |

relegat, la gran majoria de les vegades, a una feina burocràtica i desentent-se del control i seguiment dels seus malalts.

Hem de destacar, també, l'elevat percentatge (16,1%) de malalts que afirmaven no estar controlats per cap metge i les repercussions que això pot representar per aquest tipus de malalts.

Si prenem com a referència l'estudi realitzat per Cupples (415) a Anglaterra trobarem que allà el 62% dels malalts són digitalitzats a l'hospital, un 10% per sobre de la nostra xifra, i un 68% dels malalts són controlats a l'assistència primària, sense especificar si són els capçaleres o els cardiòlegs. Semblaria, doncs, que aquí s'efectua un millor control a nivell d'assistència primària, però el problema rau en que nosaltres hem observat un 16% de malalts que no estan sota cap control mèdic. Aquest fet no és comentat en aquest treball de Cupples, no sabem si per què els malalts que no eren controlats es rebutjaven o si per què tots els malalts estan sota control mèdic.

En la població hospitalària la prescripció inicial continua sent majoritàriament hospitalària (taula 67)

superior, fins i tot, a l'estudi extrahospitalari (58,3%) (taula 67) possiblement per ser una població de malalts amb una cardiopatia de més gravetat.

Curiosament, però, el percentatge de malalts controlats pel seu metge de capçalera és més alta que en la població anterior (25,2%). Si a més hi afegim el 26,2% de malalts que no són controlats per ningú, ens trobem que globalment el control de la malaltia per un metge no especialista supera la meitat del total de malalts. L'explicació d'aquest fet podria residir en què les dues mostres corresponen a àrees geogràfiques diferents o bé a les característiques de la pròpia malaltia o, fins i tot, que un pitjor control augmentés les possibilitats d'agreujament de la malaltia. En tot cas, però, la gravetat de la situació és, a totes llums, evident en aquesta població d'alt risc.

5.2.4.2.- Duració del tractament.

En general la duració del tractament no és molt llarga. Més de la meitat (57-58%) (taula 68) de la població estudiada feia menys de 5 anys que prenia digitàlics. Cal considerar que l'estudi de Framingham va constatar que el 50% dels malalts

Taula 68: Duració del tractament amb digoxina en les dues poblacions estudiades (expressat en percentatge sobre el total).

| ANYS | Població Extrahospitalària | Població hospitalària |
|-------|----------------------------|-----------------------|
| 0-5 | 57 | 58 |
| 6-10 | 27 | 21 |
| 11-15 | 10 | 13 |
| >15 | 6 | 7 |

que pateixen una insuficiència cardíaca moren abans dels cinc anys posteriors al diagnòstic de la malaltia. A més a més ja és prou sabut que si bé la digoxina millora la simptomatologia clínica d'aquests malalts, no s'ha demostrat que els hi allargui la seva vida.

5.2.4.3.- Tractaments coadjuvants.

En les tres poblacions obtingudes el nombre de medicaments que prenen a part de la digoxina és elevat, fet que s'entén si tenim en compte la patologia que pateixen aquests malalts. Coincideix amb l'estudi de Holt (417) el qual va trobar una mitjana de tres medicaments per malalt.

En quant a les característiques de la medicació associada, en línies generals podem afirmar que era adequada. Hem de destacar l'alt percentatge de diürètics que augmenten les pèrdues de potassi juntament amb els antiagregants plaquetars i anticoagulants. En aquest sentit, els nostres malalts prenen molts diürètics enfront d'altres treballs com el de Landahl (414) que va trobar un 49% de malalts o el de Holt (417) que va trobar-ne un 19% de malalts que prenen diürètics. En el present estudi no sembla que els

vasodilatadors siguin fàrmacs emprats amb freqüència ni en el primer ni en el segon grau de la insuficiència cardíaca. No podem criticar aquest fet perquè en l'actualitat és quan es comença a valorar el paper important dels vasodilatadors en el tractament de la insuficiència cardíaca. Molt probablement aquests fàrmacs seran més utilitzats en el futur i més precoçment.

La dieta hiposòdica era una altra variable recollida i les dades en l'estudi hospitalari i extrahospitalari són similars. Al voltant del 14% dels malalts no feien la dieta, el 37% la feien de forma incorrecta i únicament un 40-45% la feien correctament. D'aquest fet podem concloure les dificultats que representa el seguiment, per part del malalt, de la dieta hiposòdica pel condicionament social que existeix sobre la sal, el poc esforç que fan els metges per corregir aquest aspecte tan fonamental de la terapèutica de la insuficiència cardíaca, que moltes vegades pot arribar a descompensar un miocardi en situació precària.

5.3.- DESCRIPCIÓ DELS NIVELLS PLASMÀTICS.

La digoxinèmia mitjana està en el límit inferior de la normalitat ($0,85 \pm 0,46$). És similar a altres estudis com el de Bergman (316) que fou de 0,85 ng/ml o el d'Hernandez (404) que va ésser de 0,8 ng/ml. Hem d'esmentar, però, que aquesta digoxinèmia és un reflex del moment abans de prendre la medicació i, per tant, el moment més baix de la concentració plasmàtica de la "fase replà de concentracions" i, consegüentment, l'hem de considerar un nivell mitjà acceptable per estar dins del marge terapèutic.

El que no és acceptable és que més de la meitat dels malalts (57%) estiguessin a uns nivells clarament infraterapèutics enfront d'altres sèries on no és tant elevat el percentatge. Holt (417) va trobar un 31%, Landahl (414) el 30%, el grup de Liverpool (212) el 40,7% dels malalts a uns nivells per sota de 0,8ng/ml. El més similar al nostre treball és el de Bergman (316) que va trobar un 62% de nivells infraterapèutics.

Un altre punt a destacar referent als nivells plasmàtics i que ja hem comentat amb anterioritat (vegeu apartat 5.2.2.) és la rutinització de les pautes de dosificació. Aquest fet fa

que en augmentar l'edat millori la situació dins del marge terapèutic.

En l'estudi hospitalari la digoxinèmia mitjana és sensiblement més elevada (1,39 ng/ml) però amb una desviació estàndard més alta (1,09). Aquest fet es pot explicar perquè en aquest estudi els intervals d'extracció són més variables que no pas en l'extrahospitalari i en diversos malalts va ésser inferior a les dotze hores. L'interval d'extracció mitjà és inferior a les 24 hores, mentre que en l'estudi extrahospitalari és superior a les 24 hores.

Tantmateix una tercera part dels malalts estan a uns nivells infraterapèutics si els comparem amb la població extrahospitalària on s'hi trobaven, com hem dit anteriorment, més de la meitat dels malalts. En contraposició el nivell supraterapèutic és deu vegades més freqüent en la població analitzada en el servei d'urgències. La raó d'aquesta troballa podria ser la mateixa que hem apuntant anteriorment:

a) per l'interval d'extracció més variable i, en molts casos, més curt.

b) per la patologia de base més greu i descompensada que, en alguns casos, pot motivar un augment de la dosi en alguns casos.

5.4.- FACTORS RELACIONATS AMB ELS NIVELLS PLASMÀTICS.

5.4.1.- Correlació entre la digoxinèmia i les variables quantitatives estudiades.

5.4.1.1.- Dosi, edat i funció renal.

En l'estudi extrahospitalari el coeficient de correlació més alt es dona entre la digoxinèmia i la dosi diària expressada en ng/kg de pes. En aquests sentit és similar a la trobada per altres autors. Holt (417) va trobar un coeficient de correlació de 0,67 i Chamberlain de 0,7 (71).

Aquesta correlació està totalment acceptada com a característica farmacocinètica bàsica i va ésser una de les primeres correlacions que es varen buscar i trobar en els primers temps en què es va poder quantificar el nivell plasmàtic de digoxina (282).

També la funció renal expressada amb la creatinina sèrica i, millor encara, amb l'aclariment de la creatinina juntament amb l'edat del pacient varen tenir coeficients de correlació estadísticament significatius.

En l'estudi hospitalari aquestes correlacions també s'han trobat. La correlació entre el nivell plasmàtic i la dosi es va fer expressant aquesta última en mg/dia ja que en aquests malalts, per les seves característiques no es varen poder pesar i, per tant, no podiem trobar la dosi per kilogram de pes del malalt

El fet d'haver trobat aquestes correlacions ens pot semblar lògic pels antecedents que hi ha en la literatura, però l'anàlisi detallada ens demostra que si les dosificacions s'haguessin fet de forma correcte aquestes correlacions no haurien d'haver-se trobat. En definitiva; el que ens estan indicant aquests coeficients és que, per exemple, en augmentar l'edat dels pacients i/o disminuir la funció renal augmenta la digoxinèmia quan en realitat, aquest fenomen no hauria d'haver-se produït. Si la dosificació hagués estat correcta (ajustada per aquestes variables) les digoxinèmies s'haurien mantingut constants malgrat l'augment de l'edat del pacient amb la consegüent desaparició del coeficient de correlació (vegeu apartat 5.2.2).

5.4.1.2.- Freqüència cardíaca central.

Un altre dels objectius principals d'aquest estudi era comprovar una de les controvèrsies existents sobre si la freqüència cardíaca és correlacionada amb els nivells plasmàtics de digoxina. Nosaltres hem analitzat aquest punt en les dues situacions: la hospitalària i la extrahospitalària i des de diverses òptiques.

Inicialment vàrem analitzar globalment tots els malalts de cada població sense tenir en compte si estaven en ritme sinusal o en fibril·lació auricular, però les diferències no van ser estadísticament significatives.

Posteriorment vàrem separar els pacients que estaven en ritme sinusal i en fibril·lació auricular. Aquesta és una condició prèvia, tal i com indica Chamberlain (71) perquè es pugui apreciar una correlació entre els nivells plasmàtics de digoxina i la freqüència cardíaca central.

En els primers no va existir correlació però en aquells que tenien una fibril·lació auricular vàrem trobar una relació estadísticament significativa en la població hospitalària mentre que la extrahospitalària, continuava sense ésser significativa.

Finalment, en la població hospitalària, dels que tenien una fibril·lació auricular vàrem excloure els que tenien trastorns de conducció i la significació estadística va augmentar.

Tots els malalts estudiats en la fase hospitalària tenien algun antecedent relativament proper de taquicardització objectivada en anteriors ingressos hospitalaris. Aquest fet podria explicar la diferència trobada entre la població hospitalària i la extrahospitalària. En aquesta darrera la majoria de malalts estaven estables, molts d'ells amb freqüències cardíques baixes malgrat tenir nivells plasmàtics infraterapèutics i molts altres, d'edat avançada, tenien problemes de conducció sense evidències recents de taquicardització. Tots aquests fets poden fer impossible observar una relació entre la digoxinèmia i la freqüència cardíaca central per existir, ja de base, una important alteració de la conducció aurículo-ventricular.

Amb totes aquestes dades podem concloure que hem observat una relació entre els nivells plasmàtics de digoxina i la freqüència cardíaca en el sentit que: els malalts amb nivells plasmàtics més baixos presenten freqüències cardíques més elevades i a l'inrevés. Aquesta correlació únicament es pot

constatar en aquells malalts que estan en fibril.lació auricular i en els que, a més a més, tenen el sistema de conducció suficientment conservat. La forma d'objectivar això en assistència primària és amb la demostració d'algun antecedent de taquicarditació en un període de temps relativament proper.

5.4.1.3.- Interval d'extracció.

En l'estudi hospitalari, a més, apareix com una variable que es correlaciona amb la digoxinèmia l'interval d'extracció. Això no ha succeït en l'estudi extrahospitalari perquè aquesta variable es va controlar per estudiar-ne d'altres.

Hem de ressaltar la importància d'aquesta variable en la determinació del nivell plasmàtic de digoxina perquè moltes vegades el clínic no la té en compte a l'hora d'interpretar el nivell de digoxinèmia.

5.4.2.- Correlació entre la digoxinèmia i les variables qualitatives estudiades.

De totes les variables estudiades l'única que s'ha demostrat que té una incidència en el nivell plasmàtic de digoxina és el compliment de la prescripció. Conclusió similar és la que va obtenir Gundert (418) a Alemanya.

El grau de seguiment clínic també ha estat estudiat per altres autors com Cupples (415) i com en el nostre cas, no va trobar que fos una variable significativa. Fins i tot Curtis (419) va arribar a afirmar que un ràpid i fàcil accés al metge en cas d'agreujament, té més valor com a mesura de qualitat que una visita regular cada tres mesos.

5.4.3.- Anàlisi de regressió lineal múltiple.

En les dades mitjançant la regressió lineal ens hem trobat que els nivells plasmàtics de digoxina s'expliquen per les variables: dosi diària i compliment de la prescripció en ambdues mostres, l'hospitalària i l'extrahospitalària. L'aclariment de creatinina únicament ha resultat significatiu en l'estudi

extrahospitalari i la freqüència cardíaca i l'interval d'extracció únicament en l'hospitalari. Totes aquestes variables han estat estudiades per altres autors (296, 391) que han trobat resultats similars.

L'anàlisi de regressió ens confirma el que ja ens havia detectat l'anàlisi estadístic bivariant en el sentit que les variables que determinen principalment el nivell plasmàtic de digoxina són la dosificació i el compliment de la medicació que són les dues variables que han coincidit en les dues poblacions. També l'interval d'extracció que solament s'ha estudiat en la mostra hospitalària i que com ja hem comentat en l'apartat 5.4.1.3. s'ha trobat en altres estudis (417). La manca de correlació entre la freqüència cardíaca i el nivell plasmàtic de digoxinèmia en la població extrahospitalària no ens sorprèn per tot el que ja hem comentat anteriorment. Com es comenta en l'apartat 5.2.2. la manca de correlació entre l'aclariment de creatinina i la digoxinèmia en la població d'urgències suggereix que, en part, els pacients amb una funció renal més alterada (per exemple d'edat més avançada) reben una dosi inferior (més ajustada).

5.4.4.- Nivell plasmàtic infraterapèutic i ingrés hospitalari.

Un altre dels objectius principals d'aquest estudi és poder quantificar, d'una manera indirecta, en quina proporció de malalts la descompensació cardíaca es pot atribuir a la insuficient dosificació o a l'incompliment de la prescripció.

Com hem vist, al voltant d'una tercera part dels malalts es descompensen sense una causa aparent i amb una correcta indicació de la digoxina, fet que pot ser degut a uns nivells plasmàtics insuficients, ja sigui per una dosificació insuficient o un compliment de la prescripció defectuós.

S'ha intentat ésser molt rigorós en la selecció dels malalts i hem exclòs totes les possibles causes que poguessin explicar la descompensació de la insuficiència cardíaca. El resultat ha estat que el nombre de malalts analitzats ha disminuït però creiem que el percentatge trobat no hagués variat gaire si haguèssim augmentat el nombre de malalts de l'estudi. Aquest resultat es pot considerar una conseqüència lògica de la freqüent, i ja demostrada, insuficiència en la dosificació de la digoxina i la, també freqüent, manca de compliment de la seva prescripció .

Malgrat aquestes consideracions, cal tenir en compte que pel disseny observacional i retrospectiu de l'estudi no es pot descartar que la causa de la descompensació en els pacients amb nivells plasmàtics infraterapèutics hagi estat l'evolució espontània de la cardiopatia de base o una altra causa no identificada. Aquesta qüestió només es podrà aclarir: 1) augmentant en aquests pacients la dosi de digoxina com a única mesura terapèutica addicional i valorant la possible milloria del malalt, 2) fent un seguiment prospectiu d'una població de pacients tractats amb digoxina i valorant la incidència de descompensacions en funció de la digoxinèmia assolida, ajustant per altres predictors, 3) Comparant els nivells plasmàtics de digoxina observats en la nostra població amb els d'una població de controls adequats sense insuficiència cardíaca descompensada, 4) fent un assaig clínic randomitzat per avaluar la influència de la situació intencionada en diferents marges de nivells plasmàtics sobre l'evolució clínica dels pacients.

5.5.- MONITORITZACIÓ DELS NIVELLS PLASMÀTICS DE DIGOXINA A L'HOSPITAL

5.5.1.- Motiu de petició.

El control de dosificació va ser el motiu de petició més freqüentment adduït (38,9%) per demanar la determinació del nivell plasmàtic de digoxina. S'han aixecat veus discrepants sobre si aquest no és un motiu prou justificable per demanar la determinació dels nivells plasmàtics de digoxina (420, 421, 422, 423) ja que suposa una despesa econòmica considerable i, amb un bon coneixement de la farmacocinètica i farmacodinàmia, la dosificació de la digoxina es pot realitzar de forma correcta sense recórrer al coneixement dels nivells plasmàtics.

Si bé creiem que aquesta afirmació és certa, no és menys cert que la dosificació intuïtiva només aconsegueix uns nivells plasmàtics en un 57% (392) donada la gran variabilitat interindividual, i això explica els diferents nivells aconseguits en diverses persones amb la mateixa dosi.

Hem de destacar també que les veus que s'han aixecat a favor d'aquesta opinió es basen en estudis que han trobat un

percentatge molt elevat de peticions de digoxinèmia en les quals el motiu era el control de dosificació com el 91,5% de Hallworth (420), o el 82,5% de Clague (422). Altres com Slaughter (424) varen trobar un percentatge inferior al nostre (49%).

El següent motiu, en freqüència, és la sospita de toxicitat (27,4%); motiu suficientment important com per demanar un nivell plasmàtic de digoxina. El que sí volem esmentar és que d'aquestes peticions només estaven en nivells tòxics el 26,9%, que és lleugerament superior al trobat per De la Morena (405) que va ser del 12,5%.

El motiu de petició estava correctament detallat en un 44,3%. Es un percentatge molt baix, donada l'escassa dificultat que representa especificar el motiu per el qual es demana la digoxinèmia en el full de sol.licitud i essent una evidència més de la inèrcia amb què es fan les coses.

Que el servei de Medecina Interna sigui el més demandant de nivells plasmàtics de digoxina no és cap fet il.lògic sinó que és conseqüència del major nombre de malalts ingressats en aquest servei. Tanmateix la no existència de diferències en els nivells entre els diferents serveis s'explica per la

homogeneïtat des del punt de vista cardiològic, dels malalts ingressats en els diferents serveis.

5.5.2.- Canvis de dosificació.

Un altre objectiu principal d'aquest treball consistia en conèixer com utilitzen els clínics els nivells plasmàtics de digoxina.

Es va modificar la dosificació a causa dels nivells plasmàtics en 43 casos (45,3%). Aquests percentatge és molt variable segons les diferents sèries. Mentre que alguns troben que s'han modificat les pautes en un 22% (397) altres troben que s'ha fet en un 50% (423).

Es va modificar la dosi per motius estrictament farmacocinètics de forma adequada en 52 casos (54,7% sobre el total) (taula 62), proporció que augmenta al 65,3% a l'afegir les causes clíniques (10 casos, 10,6%) (taula 63) de manera que en els 33 casos restants (34,7%) les modificacions no es van fer de forma adequada.

En una tercera part dels casos, per tant, l'actuació realitzada, ja fos la de modificar la dosi o no tocar-la, havia estat feta en un sentit contrari al que s'hauria d'haver fet.

Ni la finalitat de l'estudi, ni el disseny metodològic estaven enfocats a censurar les actituds dels metges per el que fa a la dosificació de la digoxina. El que sí volem assenyalar és que una tercera part de les sol·licituds de nivells plasmàtics no sembla que, aparentment, hagin influït en la conducta terapèutica posterior. La conseqüència lògica és preguntar-se si calia demanar la digoxinèmia en aquests casos i si el clínic s'hagués pogut estalviar de demanar el nivell plasmàtic de digoxina si després no li ha servit per modificar la dosificació que, per les dades que tenim, sembla que hauria d'haver fet.

També és important destacar que en la majoria dels casos en què la modificació va ser inadequada ho va ser per motius farmacocinètics (87,5% sobre els no adequats i 29,4% sobre el total), més difícilment justificable. Es a dir, malalts a qui se'ls va modificar la dosificació en un sentit contrari a com se'ls hi hauria d'haver fet o a qui no se'ls hi va modificar malgrat estar en nivells fora del marge terapèutic.

L'ajustament de la dosi entre els diferents serveis es feia de forma més adequada en els serveis més especialitzats, com cardiologia UCI o UCC, que no pas en els serveis de medicina interna. Encara que la diferència no arriba a ésser estadísticament significativa la tendència és clara i possiblement no ho ha estat per un nombre insuficient de malalts. Això es deu amb tota probabilitat a una millor utilització de la digoxina en aquests serveis.

5.6.- CONSEQÜÈNCIES QUE ES DESPRENEN D'AQUESTS RESULTATS.

5.6.1.- Ús de la digital.

De totes les dades i comentaris que hem descrit en les planes anteriors podem veure com encara hi ha moltes indicacions no adequades entre els malalts que en l'actualitat segueixen un tractament amb digoxina. Lògicament, per tant, com apunten molts autors que ja hem citat, a molts d'aquests malalts se'ls podria retirar la digoxina sense deteriorament del seu estat clínic ni hemodinàmic.

Cada vegada estan més clares les indicacions precises per donar la digoxina i, amb l'aparició de nous inotrops i el millor coneixement i maneig dels vasodilatadors, podem aventurar que en el futur la digoxina no serà l'únic fàrmac d'ús davant de qualsevol insuficiència cardíaca, sinó que molt probablement quedarà com un inotrop d'efecte lleuger per sota de possibles nous inotrops més potents i amb un efecte cronotrop negatiu que faràn que la seva principal indicació sigui la fibril·lació auricular aïllada o associada a la insuficiència cardíaca moderada, deixant les formes més greus d'insuficiència cardíaca o les no associades a la fibril·lació auricular en mans dels inotrops més potents o dels

vasodilatadors i les formes més lleus sense fibril·lació auricular en mans dels diürètics, com en l'actualitat, o dels vasodilatadors.

La por a intoxicar els malalts és el motiu per el qual las dosificacions són tant baixes i la causa que fa que s'aconselli el descans del cap de setmana en la medicació; hem mostrat que ambdues actituds, comporten, amb molta freqüència nivells infraterapèutics.

La rutinització d'aquestes pautes suposa la manca d'ajust de la dosi en funció de l'edat i és el que porta a un risc superior d'infradosificació en pacients joves i d'intoxicació en pacients vells.

El compliment és una altra de les dades a tenir en compte en els nostres malalts i que haurem de preguntar quan ens trobem amb una resposta insuficient o amb uns nivells plasmàtics baixos, sobretot, com hem apuntat abans, quan el malalt expressa una incomprensió sobre la necessitat de la digoxina.

5.6.2.- Nivells plasmàtics i factors relacionats.

Si bé la digoxinèmia mitjana està globalment en el límit inferior al marge terapèutic no creiem que això sigui preocupant. Al cap i la fi és un valor mig, o en tot cas és el reflex del que hem comentat en l'apartat anterior.

Més preocupant és el percentatge de malalts que estan en un nivell plasmàtic inadequat, ja sigui per excés o per defecte, ja que això pressuposa un major risc d'intoxicació en el primer cas o de resposta inadequada en el segon. Sobre aquest punt volem defensar canvis clars en la indicació i en les pautes de dosificació de la digoxina en l'atenció primària, així com la major presència de les determinacions dels nivells plasmàtics de digoxina en aquesta com una eina més per a millorar la utilització de la digoxina en l'àmbit extrahospitalari.

Segons les variables que hem trobat en l'anàlisi estadístic que es correlacionen amb la digoxinèmia, davant d'un nivell plasmàtic de digoxina concret ens haurem de plantejar diversos punts, i entre els més importants a tenir en compte trobem : la dosificació que està rebent el malalt, el grau de compliment de la medicació per part d'aquest així

com la funció renal i l'interval de temps entre la darrera ingesta de la digoxina i la punció sanguínia per tal d'obtenir la mostra plasmàtica sobre la que es determinaran els nivells de digoxina.

Finalment hem de ressaltar que davant d'un malalt que presenta una insuficiència cardíaca descompensada ens hem de plantejar si a més a més de les diverses causes que normalment precipiten la descompensació també podria ser deguda a un nivell plasmàtic insuficient per una dosificació baixa o per un compliment incorrecte del tractament amb digoxina.

5.6.3.- Monitorització dels nivells plasmàtics.

Les conclusions que en podem treure de les dades aportades en aquest estudi és que cal un esforç per part del clínic per valorar més acuradament els nivells plasmàtics de digoxina, per modificar les pautes de dosificació i una major insistència per part del Servei de Medicina Nuclear per aconseguir major informació del clínic abans de fer una determinació del nivell plasmàtic de digoxina. La sol·licitud només hauria de fer-se, quan es tindrà en compte els nivells plasmàtics de digoxina per a decidir la futura pauta de dosificació.

En definitiva, el que preconitzem és una major comunicació entre ambdós serveis mèdics per millorar el maneig dels nivells plasmàtics de digoxina i, en definitiva, per millorar l'ús de la digoxina en l'àmbit hospitalari.

6.- CONCLUSIONS

En el present estudi s'ha constatat que en l'atenció primària:

- 1) La prescripció inicial de la digoxina es fa en la majoria dels casos a l'hospital i posteriorment el seguiment i control dels malalts el fa, en la majoria dels casos, el cardiòleg de zona.
- 2) La indicació de la digoxina és adequada, segons les indicacions actuals, en dues terceres parts dels malalts. Per tant, en una proporció rellevant de pacients hauria de replantetjar-se l'ús de la digoxina.
- 3) Un elevat percentatge de malalts (entre el 30% i el 50%) no té un seguiment adequat de la seva malaltia
- 4) La dosificació de la digoxina no es fa de forma ajustada a l'edat dels pacients; l'esquema terapèutic té tendència a ser rígid i fixe. Això suposa un risc d'infradosificació en pacients joves i d'intoxicació en pacient d'edat avançada.

5) Entre un 15 i un 25% dels malalts tractats amb digoxina no segueixen un compliment estricte de la mateixa. Aquest incompliment és més freqüent entre els malalts que no creuen en la necessitat de la digoxina. No hi ha diferències en quan a l'edat i el sexe.

6) Entre el 40 i el 50% dels malalts tractats amb digoxina estan per sota dels nivells considerats terapèutics.

7) El nivell plasmàtic de digoxina es correlaciona amb la dosi prescrita, el compliment de la mateixa, la funció renal i l'interval d'extracció.

8) El descans de dosificació del cap de setmana suposa un risc més elevat d'assolir nivells infraterapèutics. Això pot suposar un risc especialment elevat en els pacients més evolucionats o làbils.

9) La freqüència cardíaca central es correlaciona amb els nivells plasmàtics únicament en els malalts en fibril·lació auricular i que tenen evidència d'una integritat del sistema de conducció aurículo-ventricular.

Així mateix, en el present estudi s'ha constatat que els pacients que acudeixen a urgències per insuficiència cardíaca o fibril·lació auricular ràpida:

10) El quadre clínic es troba més evolucionat i és freqüent la presència d'infecció respiratòria.

11) En aquesta població, tot i presentar una cardiopatia més evolucionada, la manca de seguiment clínic dels malalts és especialment elevat.

12) Sovint s'observa que els pacients no segueixen una dieta hiposòdica adequada.

13) En una tercera part dels pacients que no tenen una causa de descompensació aparent els nivells plasmàtics de digoxina son infraterapèutics.

Finalment, en el present estudi també s'ha constatat que a l'hospital:

14) Una tercera part dels casos en què es va sol·licitar la determinació dels nivell plasmàtics de digoxina a l'hospital va ser en absència de dades clíniques de resposta insuficient o toxicitat.

15) En una tercera part dels casos l'ajustament de la dosificació en funció del nivell plasmàtic de digoxina o els paràmetres clínics no va ser adequat. En aquests pacients la determinació dels nivells plasmàtics de digoxina es pot considerar com a mínim innecesària.

16) S'han observat diferències en les modificacions de la dosificació de digoxina en relació a la determinació dels nivells plasmàtics entre els diferents serveis segons la seva especialització; les modificacions de l'esquema de dosificació són millors en els serveis més especialitzats (cardiologia, UCC, UCI).

7.- ANNEXE

índice 1.

PROTOCOL DIGOXINA

Revisador.....
 A.S.S.../.....
 Història nº
 Data d'Ingrés
 Data d'Alta
 de llit
 Naixement
 Protocol
 Protocol nºH....
 E....
 N....

Adreça i
 Noms.....
 Adreça.....Telèfon.....

DIGOXINA (PROTOCOL H, E)

Prescripció Inicial.....Capçalera.....
 Cardiòleg.....
 Hospital.....
 Metge Privat.....
 Altres.....

Lloc on es pren el medicament i
 freqüència de la visita [].....Capçalera.....
 Cardiòleg
 Hospital.....
 Metge Privat.....
 Ningú.....
 Altres.....

Nombre de visites en el darrer any... Data de la darrera.....

Dosi inicial...mg (comp/setm...)Data../../. Nom registrat....
 Dosi actual prescrita per setmana...mg(comp....)
 registrat.....
 Si la dosi actual o la marca són diferents de la inicial, qui
 ha de modificar.....i en quina data../../.

Compliment: La pren regularment SI NO
 freqüència de l'incompliment.....
 Nº de pastilles que es pren/setmana.....
 Qui li dóna el medicament.....
 Creu el malalt que la necessita SI NO

Si no les prenia és perquè:

El metge li ha retirat en data../../.....

Decisió pròpia

Intolerància

En aquest últim cas quins símptomes tenia:.....

ANTECEDENTS (PROTOCOL H, E)

Té antecedents objectivats de:

1.- CARDIOPATIA

Cardioesclerosi (data).....
 Cor Pulmonale (data).....
 H.T.A. (data).....
 Isquèmia: Angor (data).....
 I.A.M. (data).....
 Miocardiopatia (data).....
 Altres (data).....

2.- INDICACIO

Aritmia Aguda (data).....
 Aritmia Cronica (data).....
 Cardioversió (data).....

 Fibril.lació auricular.
 (data).....
 Flutter auricular.
 (data).....
 Taquicàrdia
 Supraventricular (data).....
 Altres (data).....

I.C.C. AGUDA

compensada (data).....

CRONICA (data).....

compensació durant el darrer any:

nº ingressos.....

tolerància a l'esforç.....

ortopnea/ DPN.....

edemes.....

3.- CONDICIONANTS D'US

Insuficiència renal (data).....

Hipopotassèmia

(data).....

Hipotiroïdisme (data).....

Hipercalcèmia (data).....

Hipertiroïdisme (data).....

Altres (data).....

8.- BIBLIOGRAFIA

1. WHITERIN W. An account of the Floxglove and some of its medical uses. With practical remarks on dropsy and other diseases. G.G.J. and Robinson, London 1785. Reprinted in Med Class 1937; 2: 305-443.
2. KEELE KD. Uses and abuses of medical history. Br Med J 1966; 2: 1251-1254.
3. KOCH WESER J. Bioavailability of drugs. N Engl J Med 1974; 291: 233-236.
4. LINDENBAUM J, MELLOW MH. Variation in biologic availability of digoxin four preparations. N Engl J Med 1971; 285: 1344-1347.
5. JOHNSON BF, FOWLE AS, LADER S et al. Biological availability of digoxin from Lanoxin produced in the United Kingdom. Br Med J 1973; 4: 323-325.
6. DANON A, HOROWITZ J, ZUI BZ et al. An outbreak of digoxin intoxication. Clin Pharmacol Ther 1977; 21: 643-646.
7. LINDENBAUM J, BUTLER VP, MURPHY JE et al. Correlation of digoxin tablet dissolution rate with biological availability. Lancet 1973; 1: 215-217.

8. FDA Drug Bulletin. Washington DC, US Food and Drug Administration. October 1971.
9. ANDERSON KE, NYBERG L, DENCKER H et al. Absorption of digoxin in man after oral and intrasigmoid administration studied by portal vein catheterization. Eur J Clin Pharmacol 1975; 9: 39-43.
10. WHITE RJ, CHAMBERLAIN DA, HOWARD M et al. Plasma concentration of digoxin after oral administration in the fasting and postprandial state. Br Med J 1971; 1: 386-390.
11. HEIZER WD, SMITH TW, GOLDFINGER SE. Absorption of digoxin in patients with malabsorption syndromes. N Engl J Med 1971; 285: 257-259.
12. GREENBLATT DJ, SMITH TW, KOCH WESER J. Bioavailability of drugs: the digoxin dilemma. Clin Pharmacokinetic 1976; 1: 36-51.
13. MARCUS FI, QUINN EJ, HORTON H et al. The effect of yeyunoileal by-pass on the pharmacokinetics of digoxin in man. Circulation 1977; 55: 537-540.

14. HALL WH, DOHERTY JE. Tritiated digoxin XVI gastric absorption. Am J Dig Dis 1971; 16: 903-906.
15. GAULT MH, CHARLES JD, SUGDEN DL et al. Hydrolysis of digoxin by acid. J Pharm Pharmacol 1977; 29: 27-29.
16. GREENBLATT DJ, DUHME DW, KOCH-WESSER J et al. Intravenous digoxin as a bioavailability standard: slow infusion and rapid injection. Clin Pharmacol Ther 1974; 15: 510-513.
17. GOLD H, CATTELE M, GREINER T et al. Clinical pharmacology of digoxin. J Pharmacol Exp Ther 1953; 109: 45-48.
18. HUFFMAN DH, AZARNOFF DL. Absorption of orally given digoxin preparations. JAMA 1972; 222: 957-960.
19. KOUP JR, JUSKO WJ, ELWOOD CM. Digoxin pharmacokinetics: role of renal failure in dosage regimen design. Clin Pharmacol Ther 1975; 18: 9-21.
20. REUNING RH, SAMS RA, NOTARI RE. Role of pharmacokinetics in drug dosage adjustment. Apparent volume of distribution of digoxin. J Clin Pharmacol 1973; 13: 127-141.

21. JORETEG T, JOGESTRAND T. Physical exercise and digoxin binding to skeletal muscle relation to exercise intensity. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25: 585-588.
22. EWY GA, GROVES BM, BALL MF et al. Digoxin metabolism in obesity. *Circulation* 1971; 44: 810-814.
23. EVERED DC. The binding of digoxin by the serum proteins. *Eur J Clin Pharmacol* 1972; 18: 236-244.
24. DOHERTY JE, PERKINS WH. Digoxin metabolism in hypo and hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1966; 64: 489-493.
25. CUSAK B, KELLEY J, O'MALLEY K et al. Digoxin in the elderly. Pharmacokinetics consequents of old age. *Clin Pharmacol and Therap* 1979; 25: 772-776.
26. MORSELLI PL, ASSAEL BM, GOMENI R et al. Digoxin Pharmacokinetics during human development. A: Basis and Therapeutic aspect of perinatal Pharmacology. Morselli PL., Garattini S and Sereni F, Eds. New York: Raven Press, 1981; pp 377-392.
27. NICHOLSON PW, DOBBS SM, RODGERS EM. Ideal sampling time for drug assays. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9: 467-470.

28. KRAMER WG, LEWIS RP, GOBB TC et al. Pharmacokinetics of digoxin. Comparison of two and three compartment model in man. *J Pharmacokin Biopharm* 1974; 2: 299-303.
29. SUMNER DJ, RUSSELL AJ, WHITING B. Digoxin pharmacokinetics: multicompartmental analysis and its clinical implications. *Br J Clin Pharmacol* 1976; 3: 221-229.
30. WAGNER J. Linear pharmacokinetic equations allowing direct calculation of many needed pharmacokinetic parameters from the coefficients and exponents of polyexponential equations which have been fitted to the data. *J Pharmacokin Biopharm* 1976; 4: 443-467.
31. KELMAN AW, SUMNER DJ, LOUSDALE M. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of cardiac glycosides. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10: 135-143.
32. MARCUS FI. Digitalis pharmacokinetics and metabolism. *Am J Med* 1975; 58: 452-459.
33. OCHS HR, GREENBLATT DJ, BODERM G et al. Dose-Independent pharmacokinetics of digoxin in humans. *Am Heart J* 1978; 96: 507-511.

4. SMITH TW, WILLERSON JT. Suicidal and accidental digoxin ingestion. Report of five cases with serum digoxin level correlation. *Circulation* 1971; 44: 29-31.
5. DOHERTY JE, PERKINS WH. Studies with tritiated digoxin in human subjects after intravenous administration. *Am Heart J* 1962; 63: 528-536.
6. WATSON E, CLARK DR, KALMAN SM. Identification of gas chromatography mass spectroscopy of dihydrodigoxin. A metabolite of digoxin in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 184: 424-431.
7. PETERS U, FALK LC, KALMAN SM. Digoxin metabolism in patients. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1074-1076.
8. BLOOM PM, NELP WB, TUELL H. Relationship of the excretion of tritiated digoxin to renal function. *Am J Med Sci* 1966; 251: 133-137.
9. DOHERTY JE, FERRELL CB, TOWBIN EJ. Localization of the renal excretion of the tritiated digoxin. *Am J Med Sci* 1969; 258: 181-187.

0. JUSKO WJ, SZELFER SJ, GOLDFAR AL. Pharmacokinetic design of digoxin dosage regimens in relation to renal function. *J Clin Pharmacol* 1974; 14: 525-535.
1. HALKIN H, SHEINER LB, PECK CC et al. Determinants of the renal clearances of digoxin. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17: 385-392.
2. DOHERTY JE. Digitalis glycosides. Pharmacokinetics and their clinical implications. *Ann of Int Med* 1973; 79: 229-238.
3. DOHERTY JE, FLANIGAN WJ, MURPHY MC et al. Tritiated digoxin XIV. Enterohepatic circulation absorption and excretion studies in human volunteers. *Circulation* 1970; 42: 867-873.
4. DOHERTY JE, HALL WH, MURPHY ML. New information regarding digitalis metabolism. *Chest* 1971; 59: 433-437.
5. NANJI AA, GREENWAY DC. Falsely raised plasma digoxin concentration in liver disease. *Br Med J* 1985; 290: 432-433.

6. OKITA GT. Distribution, disposition and excretion of digitalis glycosides. A: Digitalis. Edited by Fish C, Surawitz B. New York: Grune and Stratton, 1969; pp 13.
7. SKOU JC. Enzymatic basis for active transport of sodium and potassium across cell membranes. *Physiol Rev* 1965; 45: 596-617.
8. LEE KS, KLAUS W. The subcellular basis for the mechanism of inotropic action of cardiac glycosides. *Pharmacol Rev* 1971; 23: 193-202.
9. BAKER PF, BLANSTEIN MP, HODGKIN AL et al. The influence of Ca on Na efflux in squid axons. *J Physiol (London)* 1969; 200: 431-458.
10. OKITA GT, RICHARSON F, ROTH-SCHETER BF. Dissociation of the positive inotropic action of digitalis from inhibition of sodium and potassium-activated adenosine triphosphatase. *J Pharmac Exp Ther* 1973; 185: 1-11.
11. WILKINS MR. *Trends Pharmacol Sci* 1985; 6: 286-288.
12. AKAGAWA K, HARA N, TSUKADA Y. *J Neurochem* 1984; 42: 775-780.

- . HANPERT GT, HANPERT GT, CARILL GT et al. Am J Physiol 1984, 247: 919-924.
- . LULMAN H, PETERS T. Newer aspects of the mode of action of cardiac glycosides. Abs, 7th Eur Congr Cardiol 1976: 325-326.
- . MASON DT, ZELIS R, LEE G et al. Current concepts and treatment of digitalis toxicity. Am J Cardiol 1971; 27: 546-559.
- . POOR DM. Current drug therapy cardiac glycosides. Am J Hosp Pharm 1978; 35: 1495-1507.
- . SMITH TW. Digitalis glycosides. N Engl J Med 1973; 288: 719-722 .
- . SIEGEL JH, SONNENBLIDS EH. Isometric time tension relationships as an index of myocardial contractibility. Circulation Res 1963; 597-610.
- . FAWAZ G. Effect of reserpine and pronethalol on the therapeutic and toxic actions of digitalis in the dog heart-lung preparation. Br J Pharmac Chemother 1967; 29: 302-308.

60. RUNGE JM. Clinical implications of differences in pharmacodynamic action of polar and non polar cardiac glycosides. *Am Heart J* 1977; 93: 248-255.
61. DE MOTTS H, RAHIMTOOLA SH, McANULTY SH et al. Effects of ouabain on coronary and systemic vascular resistance and myocardial oxygen consumption in patients without heart failure. *Am J Cardiol* 1975; 41: 38-45.
62. WILLIAMS MH, ZOHMAN LR, RATANR AC. Hemodynamic effects of cardiac glycosides on normal human subjects during rest and exercise. *J Appl Physiol* 1958; 13: 417-421.
63. BING RJ, MARAIST FM, DAMMANN JF et al. Effect of strophanthus on coronary blood flow and cardiac oxygen consumption of normal and failing human hearts. *Circulation* 1950; 2: 513-516.
64. STRICKLER JC, KESSLER RH. Direct renal action of some digitalis steroids. *J Clin Invest* 1961; 40: 311-316.
65. KAWAI C, HULTGREN HN. The effect of digitalis upon the exercise electrocardiogram. *Am Heart J* 1964; 68: 409-420.

66. KATTUS AA. Exercise electrocardiography: recognition of the ischemic response false positive and negative pattern. Am J Cardiol 1974; 33: 721-731.
67. SKETCH MH, MOOSS AN, BUTLER ML et al. Digoxin induced positive exercise test: their clinical and prognosis significance. Am J Cardiol 1981; 48: 655-659.
68. SUNDQUIST K, ATLERHÖG JH, JOGESTRAND T. Effect of Digoxin on the electrocardiogram at rest and during exercise in healthy subjects. Am J Cardiol 1986; 57: 661-665.
69. SJÖSTRAND T. Electrocardiography. A: Clinical Physiology Svenska book for laget. Bonniers 1967; 311-314.
70. JOUBERT P, KROENING B, WEINTRAUB M et al. Correlation between electrocardiographic changes, serum digoxin and total body digoxin content. Clin Pharmacol Ther 1977; 20: 676-681.
71. CHAMBERLAIN DA, WHITE RJ, HOWARD MR et al. Plasma digoxin concentrations in patients with atrial fibrillation. Br Med J 1970; 3: 429-436.

72. SMITH TW, HARBERE H. Digoxina intoxication: the relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration. *J of Clin Investg* 1970; 49: 2377-2381.
73. KOCH WESER J. Serum Drug Concentrations as Therapeutic guides. *N Engl J Med* 1978; 287: 227-231.
74. DOBBS SM, KENYON WI, DOBBS RJ. Maintenance digoxin after an episode of heart failure placebo controlled trial in out-patients. *Br Med J* 1977; 1: 749-752.
75. BROWN DD, JUHL RP. Decreased bioavailability of digoxin due to antiacids and kaolin pectin. *N Engl J Med* 1976; 285: 257-262.
76. HALL WH, SHAPPELL SD, DOHERTY JE. Effect of cholestyramine on digoxin absorption and excretion. *American J Cardiol* 1977; 39: 213-216.
77. LINDENBAUM J, MAULITZ RM, BUTLER VP. Inhibition of digoxin absorption by neomycin. *Gastroenterology* 1976; 71: 399-407.

78. MANNIEN V, APAJALAHITI A, MELIN J et al. Altered absorption of digoxin in patients given propantheline and metoclopramide. *Lancet* 1973; 1: 398-399.
79. GEORGE CF. Interactions with digoxin: more problems. *Br Med J* 1972; 2: 6312-6313.
80. GARTY M, PERRY G, SHMUELI H et al. Effect of cimetidine on digoxin disposition in peptic ulcer patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 489-491.
81. GOLD H. Quinidine in disorders of the heart. Paul B Hoeber Inc., New York, 1950; pp 85-92.
82. BUSSEY HI. Update on the influence of quinidine and others agents on digitalis glycosides. *Am Heart J* 1984; 107: 143-146.
83. DOERING W. Quinidine - digoxin interactions. *N Engl J Med* 1979; 301: 400-403.
84. FENSTER PE, HAGER WD, PENIER D et al. Digoxin-quinidine interaction in patients with chronic renal failure. *Circulation* 1982; 66: 1227-1231.

85. PEDERSEN KE, CHRISTIAN HARVEYSEN BD, KLITGAARD NA et al. Effect of quinidine on digoxin bioavailability. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 41-46.
86. LEAHEY EB, REIFFEL JA, DRUSIN RE et al. Interaction between quinidine and digoxina. *JAMA* 1978; 240: 533-534.
87. KLEIN HO, LANG R, WEISS L et al. The influence of verapamil on serum digoxin concentration. *Circulation* 1982; 65: 998-1002.
88. PEDERSEN KE. Digoxin-verapamil interaction. *Acta Med Scand* 1982; 655 (Supl): 37-42.
89. PEDERSEN KE, DORPH-PEDERSEN A, HVIDT S et al. The long term effect of verapamil on plasma digoxin concentration and renal digoxin clearance in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 22: 123-127.
90. DOERING W. Effect of coadministration of verapamil and quinidine on serum digoxin concentration. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25: 517-521.
91. BELZ GG, AUST P, MONKES R. Digoxin plasma concentrations and nifedipina. *Lancet* 1981; 1: 844-845.

92. BELZ GG, DOERING W, MUNKES R et al. Effects of various calcium antagonists in blood levels and renal clearance of digoxin. *Circulation* 1981; 64 (suppl IV): 24-28.
93. PEDERSEN KE, DORPH-PEDERSEN A, HUIDT S et al. Effect of nifedipina on digoxin kinetics in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 562-568.
94. SCHWARTZ RB, RAIZNER AE, AKERSSE M. Nifedipine does not increase digoxin levels. *Circulation* 1982; 66: 11-83.
95. BELZ GG, DOERING W, MUNKES R et al. Interaction between digoxin and calcium antagonists and antiarrhythmic drugs. *Clin Pharmacol and Therap* 1983; 33: 410-417.
96. MOYSEY JO, JAGGARAON SV, GRUNDY EN et al. Amiodarone increases plasma digoxin concentrations. *Br Med J* 1981; 282: 272-278.
97. OETGEN WJ, SOBOL SM, TRI TB et al. Amiodarone-digoxin interaction. Clinical and experimental observations. *Chest* 1984; 86: 75-79.

98. WEEKS CE, CONARD GJ, KVAM DC et al. The effect of flecainide actate, a new antiarrhythmic, on plasma digoxin levels. *J Clin Pharmacol* 1986; 26: 27-31.
99. BUSSEY HI. The influence of quinidine and other agents on digitalis glycoside. *Am Heart J* 1982; 104: 289-297.
00. RAMEIS H, MAGOMETSCHNIGG D, GANZINGER V. The diltiazem-digoxin interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36: 183-189.
01. WALDORFF S, ANDERSEN JD, HEEBÖLL-NIELSEN N et al. Spironolactone-induced changes in digoxin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 162-167.
02. KNANF H, MÖHRKE W, MUSTSCHLER E. Delayed elimination of triamterene and its active metabolite in chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 453-456.
03. WALDROFF S, HANSEN PB, KJAERGARD H et al. Amiloride induced changes in digoxin dynamics and kinetics abolition of digoxin-induced ionotropism with amiloride. *Clin Pharmacol and Therap* 1981; 30: 172-176.

104. JUHL RP, SUMMERS RW, GUILLORY JK et al. Effect of sulfasalazine on digoxin bioavailability. Clin Pharmacol Ther 1976; 20: 387-394.
105. LINDENBAUM J, RUND DG, BUTLER VP et al. Inactivation of digoxin by the gut flora. Reversal by antibiotic therapy. N Engl J Med 1981; 305: 789-791.
106. FRIEDMAN HS. Erythromycin-induced digoxin toxicity. Chest 1982; 82: 202-205.
107. PETERSON P, KASTRUP J, BARTRAM R et al. Digoxin-trimetrophin interaction. Acta Med Scand 1985; 217: 423-427.
108. GAULT H, LONGERICH L, DAWE M. Digoxin-Rifampicin interaction. Clin Pharmacol Ther 1984; 35: 750-754.
- 109.- NOVIC C, BISSOLI F, SIMONATI V et al. Rifampin and digoxin: possible drug interaction in a dialysis patient. JAMA 1980; 244: 2521-2522.
110. CLELAND JGF, DARGIE HJ, PETTIGREW A et al. The effects of captopril on serum digoxin and urinary urea and digoxin clearances in patients with congestive heart failure. Am Heart J 1986; 112: 130-135.

111. WANDELL M, POWELL JR, HAGER D et al. Effect of quinina on digoxin kinetics. Clin Pharmacol Ther 1980; 28: 425-430.
112. MOE GK, FARAH AE. Digitalis and allied cardiac glycosides, A: Goodman L and Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mc Millan Publishing Co, Inc. New York: 5th edition 1975; pp 679.
113. LOWN B, WELLER JM, WYATT N et al. Effects of alterations of body potassium on digitalis toxicity (Abst.) J Clin Invest 1952; 31: 648.
114. SELLER RH, GRECO J, BANACH S et al. Increasing the inotropic effect and toxic dose of digitalis by the administration of antinatriuretic drugs. Further evidence for cardiac effect of diuretic agents. Am Heart J 1975; 90: 56-59.
115. ZEEMAN S, HIRSCH S, BELLET S. The effect of potassium depletion induced by desoxycorticosterona acetate on the lethal dose of Lanatoside C in dogs. Relationship of plasma levels, skeletal and cardiac muscle content to the lethal dose. Am J Med Sci 1954; 227: 65-71.

116. HALL RJ, GELBART A, SILVERMAN M. Studies on digitalis induced arrhythmias in glucose and insulin induced hypokaliemia. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 201: 711-715.
117. FINNEGAN TP, SPENCE JD, CAPE RD. Potassium sparing diuretics: interaction with digoxin in elderly man. *J of Am Geriatric Soc* 1984; 32: 129-131.
118. MARCUS FI, KAPADIA GG, GOLDSMITH C. Alteration of the body distribution of tritiated digoxin by acute hyperkaliemia in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1969; 165: 136-142.
119. GOLDMAN RH, COLTART DJ, SCHWEIZER E et al. Dose response in vivo to digoxin in normo and hyperkaliemia associated biochemical changes. *Cardiovasc Res* 1975; 9: 515-519.
120. STEINESS E. Renal tubular secretion of digoxin. *Circulation* 1974; 50: 103-107.
121. NOLA GT, POPE S, HARRISON DC. Assessment of the synergistic relationship between serum calcium and digitalis. *Am Heart J* 1970; 79: 499-505.

122. CHOPRA D, JANSON P, SAWIN CT. Insensitivity to digoxin associated with hypocalcemia. *N Engl J Med* 1977; 296: 917-922.
123. SELLER RH. The role of magnesium in digitalis toxicity. *Am Heart J* 1971; 82: 551-555.
124. BELLER GA, HOOD WB, SMITH TW et al. Correlation of serum magnesium levels and cardiac digitalis intoxication. *Am J of Cardiol* 1974; 33: 225-229.
125. STORSTEIM O, HANSTEEN V, HATLE L. Is there any correlation between hypomagnesemia and digitalis intoxication? *Acta Med Scand* 1977; 202: 445-447.
126. WHANG R, OEI TO, WATANABE A. Frequency of hypomagnesemia in hospitalized patients receiving digitalis. *Arch Intern Med* 1985; 145: 655-656.
127. HARRISON CE, WAKIM KG. Inhibition of binding of tritiated digoxin to myocardium by sodium depletion in dogs. *Circ Res* 1969; 24: 263-265.

128. HERNANDEZ A, BURTON RM, GOLDING D et al. The effect of maternally administered digoxin upon the cardiovascular hemodynamics of the fetal lamb. *Am Heart J* 1973; 85: 511-514.
129. ALLOMEN H, KANTO J, ISSALO E. The faeto-maternal distribution of digoxin in early human pregnancy. *Acta Pharmacol Toxicol* 1976; 39: 477-480.
130. WETHERLL G, Distribution and elimination of digoxin in infants. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 11: 329-333.
131. GLANTZ SA, KERNOFF R, GOLDMAN RH. Age-related changes in ouabain pharmacology. *Circ Res* 1976; 39: 407-409.
132. LANG DA, VON BERUTH G. Serum concentration and serum half life of digoxin in premature and mature newborns. *Pediatrics* 1977; 59: 902-906.
133. WETTRELL G, ANDERSON KE, BERTLER A et al. Concentrations of digoxin in plasma and urine in neonates infants and children with heart disease. *Acta Paediatr Scand* 1974; 16: 363-369.

134. KEARIN M, KELLY JG, O'MALLEY K. Digoxin "receptors" in neonates: An explanations of less sensitivity to digoxin than adults. Clin Pharmacol and Therap 1980; 28: 346-349.
135. ROGERS MC, WILLERSON JT, GOLDBLATT A et al. Human fetal and neonatal digoxin digoxin studies. Circulation 1971; 44 (Suppl II): 52-60.
136. NYBERG L, WETTRELL G. Pharmacokinetics and dosage of digoxin in neonates and infants. Eur J Clin Pharmacol 1980; 18: 69-73.
137. EWY GA, KAPADIA GG, YAO L et al. Digoxin metabolism in the elderly. Circulation 1969; 39: 449-453.
138. ARONSON JK, GRAHAME-SMITH DG, WIGLEY FM. Monitoring digoxin therapy. Determinants of the apparent volume of distribution. Br J Clin Pharmacol 1977; 4: 223-227.
139. BASKIN SI, ROBERTS J, DE SOUSA BN. Na-K ATPasa and age-dependent digitalis toxicity. Pharmacologist 1977; 39: 449-456.
140. BAUM GL, DICK MM, SCHOTZ S et al. Digitalis toxicity in chronic cor pulmonale. South Med J 1956; 49: 1037-1039.

141. BECKER DJ, NONKIN PM, BENNETT LD et al Effect of isoproterenol in digitalis cardiotoxicity. Am J Cardiol 1962; 10: 242-244.
142. HUDSON LD, KURT TL, PETTY TL et al. Arrhythmias associated with acute respiratory failure in patients with chronic airway obstruction. Chest 1973; 63: 661-665.
143. BELLER GA, GIAMBER ST, SALTZ SB. Cardiac and respiratory effects of digitalis during chronic hypoxia in intact conscious dogs. Am J Physiol 1975; 229: 270-275.
144. WEBB-JOHNSON D, ANDREWS JL. Arrhythmias in pulmonary disease implications for drug therapy. Lahey Clinic Foundation Bulletin 1976; 26: 30-42.
145. BANKA VS, SCHADDA KD, BODENHEIMER MM et al. Digitalis in experimental acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1975; 35: 801-805.
146. RAHIMTOOLA SH, SINNO MZ, CHUQUIMIA R et al. Effects of ouabain on impaired left ventricular function in acute myocardial infarction. N Engl J Med 1972; 287: 527-530.

147. WRATANABE T, COVELL JW, MAROKO PR et al. Effect of increased arterial pressure and positive inotropic agents on the severity of myocardial ischemia in the acutely depressed heart. *Am J Cardiol* 1972; 30: 371-375.
148. MORRISON J, KILLIP T. Serial serum digitalis levels in patients with acute myocardial infarction. *Clin Res* 1971; 19: 353-356.
149. LOWN B, KLEIN MB, BARR I. Sensitivity to digitalis drugs in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1972; 30: 388-390.
150. BIGGER JT, WELD FM, ROLNITZKY LM et al. Is digitalis treatment harmful in the year after acute myocardial infarction? *Circulation* 1981; 64: 1150-1155.
151. MOSS AJ, DAVIS HT, CONARD DL et al. Digitalis associated cardiac mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1981; 64: 1150-1155.
152. MOSS AJ, DAVIS HT, ODOROFF CL et al. Digitalis associated mortality in postinfarction patients. *Circulation* 1983; 68 (Suppl III): 368.

153. BIGGER JT. Effect of digitalis treatment on survival after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1985; 55: 623-627.
154. RYAN TJ, BAILEY KR, MC CABE CH et al. The effects of digitalis on survival in high risk patients with coronary artery disease: The coronary artery surgery study. Circulation 1983; 67: 735-742.
155. MADSEN EB, GILPIN E, HENNING H et al. Prognostic importance of digitalis after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1984; 3: 681-689.
156. MULLER JE, TURI ZG, STONE PH et al. Digoxin Therapy and mortality after myocardial infarction. N Engl J Med 1986; 314: 265-271.
157. YUSUF S, WITTES J, BAILEY K et al. Digitalis a new controversy regarding an old drug. The pitfalls of inappropriate methods. Circulation 1986; 73: 14-18.
158. GAULT H, JEFFREY JR, CHIRITO E et al. Studies of digoxin dosage, kinetics and serum concentrations in renal failure and review of the literature. Nephron 1976; 17: 161-165.

159. WAGNER JG, YATES JD, WILLIS PW et al. Correlation of plasma levels of digoxin in cardiac patients with dose and measures of renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 15: 291-301.
160. GAULT H, CHURCHILL DN, KALRA J. Loading dosis of digoxin in renal failure. *Br J of Clin Pharmacol* 1980; 9: 593-597.
161. ARONSON JK, GRAHAME-SMITH DG. Altered distribution of digoxin in renal failure: A cause of digoxin toxicity? *Br J Clin Pharmacol* 1976; 3: 1045-1047.
162. KRAMER P, STROH E, MATTHEI D et al. Increased digitalis tolerance in uremic patients. A: Bodem and Dengler Eds *Cardiac Glycosides*. Springer-Verlang, Berlin, Heidelberg, New York: 1978; pp 304-313.
163. GRAVES SW, BROWN B, VALDES R. An endogenous digoxin like substance in patients with renal impairment. *Ann Int Med* 1983; 99: 604-608.
164. Endogenous Floxglove (edit). *Lancet* 1983; 2: 1463-1464.

165. ISALO E, FORSSTROM J. Elimination of digoxin during maintenance hemodynamics. *Ann Clin Res* 1974; 6: 203-206.
166. MARCUS FI, KAPADIA GG. The metabolism of tritiated digoxin in cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1964; 47: 517-524.
167. ROSEN MR, GELBAND H, MERKER C, HOFFMAN BF. Mechanism of digitalis toxicity: effects of ouabain on phase four of canine Purkinje fiber transmembrane potentials. *Circulations* 1973; 47: 681-686.
168. BELLER GA, SMITH TW, ABELMAN WH et al. Digitalis intoxication: A prospective clinical study with serum level correlations. *N Engl J Med* 1971; 284: 989-995.
169. NAAFS MA, VAN DER HOECK C, VAN DUIN S et al. Decreased renal clearance of digoxin in chronic congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 29: 249-252.
170. CROXSON MS, IBBERTSON HK. Serum digoxin in patients with thyroid disease. *Br Med J* 1975; 3: 566-571.
171. SHENFIELD GM. Influence of thyroid dysfunction on drug pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinetics* 1981; 6: 275-297.

172. ISMAIL-BEIGI F, EDELMAN IS. The mechanism of the calorogenic action of thyroid hormone: stimulation of Na-K ATPase. *J Gen Physiol* 1971; 57: 710-712.
173. LAWRENCE JR, SUMNER DJ, KALK WJ et al. Digoxin kinetics in patients with thyroid dysfunction. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 7-10.
174. FOWLER NO. Digitalis intoxication and electrolyte imbalance. A: Cardiac diagnosis and treatment. Fowler No, Harper and Row, Hager Stown eds. 1976; pp 1006-1032.
175. BULLOCK RE, HALL RJ. Digitalis toxicity and poisoning. *Adverse Drug Reactions and Acute Poisoning Reviews* 1982; 1: 201-202.
176. BORISON HL, WANG SC. Physiology and Pharmacology of vomiting. *Pharmac Rev* 1953; 5: 193-230.
177. NATTEL S, WATANABE AM. Special considerations in cardiac pharmacology in the elderly. A: Noble RJ, Rothbaum DA eds. *Geriatric Cardiology*. Philadelphia: FA Davis, 1981: 185-194.

8. ROBINSON BF. Drug acting on the cardiovascular system. A: Meyler's side effects of drugs. Vol 8, edited by Dukes MN, Excerpta Medica. Amsterdam: 1975; pp 428-460.
9. CHURCH G, MARRIOTT HJ. Digitalis delirium. A report on three cases. *Circulation* 1959; 20: 549-553.
0. MOE GK, FARAH AE. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Goodman LS and Gilman A, edited by McMillan Publishing Co, Inc. New York: 5th edition 1975; pp 670.
1. ARONSON JK, FORD AR. The use of colour vision measurement in the diagnosis of digoxin toxicity. *Q J Med* 1980; 49: 273-282.
2. LOWN B, WYATT NF, LEVINE HD. Paroxysmal atrial tachycardia with block. *Circulation* 1960; 21: 129-143.
3. HURWITZ N, WADE OL. Intensive hospital monitoring of adverse reactions to drugs. *Br Med J* 1969; 1: 531-537.
4. EVERED DC, CHAPMAN C. Plasma digoxin concentrations and digoxin toxicity in hospital patients. *Br Heart J* 1971; 33: 540-546.

185. BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAM. Relation between digoxin arrhythmias and ABO blood groups. *Circulation* 1972; 45: 352-355.
186. ARNIM TV, KRAWIETZ W, VOGT W et al. Is the determination of serum digoxin concentration useful for the diagnosis of digitalis toxicity? *Int J of Clin Pharmacol, Ther and Toxicol* 1980; 18: 261-266.
187. SHAPIRO S, SLONE D, LEWIS GP et al. The epidemiology of digoxin, a study in three Boston hospitals. *J Chronic Dis* 1969; 22: 361-371.
188. OGILVIE RI, RUEDY J. An educational program in digitalis therapy. *JAMA* 1972; 222: 50-55.
189. BOMAN K. Digitalis intoxication in geriatric in patients. *Acta Med Scand* 1983; 214: 345-351.
190. WILLIAMSON J, CHOPIN JM. Adverse reactions to prescribed drugs in the elderly: A multicenter investigation. *Age Ageing* 1980; 9: 73-80.
-

191. SMITH TW. Digitalis toxicity. Epidemiology and clinical use of serum concentration measurements. Am J Med 1975; 58: 470-476.
192. HARRISON CE, WAKIN KG. Inhibition of binding of tritiated digoxin to myocardium by sodium depletion in dogs. Circ Res 1969; 24: 263-267.
193. McMICHAEL J, SHARPEY-SCHAFFER EP. The action of intravenous digoxin in man. Quart J Med 1944; 13: 123-135.
194. WEISSLER AM, SCHENFELD CD. Effect of digitalis on systolic time intervals in heart failure. Am J Med Sciences 1970; 259: 4-20.
195. BRAUNWALD E. Control of myocardial oxygen consumption. Am J Cardiology 1971; 27: 416-432.
196. MARCHIONNI N, PINI R, VANNUCI A et al. Hemodynamic effects of digoxin in acute myocardial infarction in man: A randomized controlled trial. Am Heart J 1985; 109: 63-69.

17. BRADLEY R. Studies in acute heart failure. Eds. Edward Arnold: London. 1977.
18. TAGGART AJ, McDEVITT DG. Digitalis: its place in Modern Therapy. Drugs 1980; 20: 398-404.
19. BRAUNWALD E. A: Harrison's Principles of Internal Medicine. Mc Graw Hill Kogakuska Ltd. International Student Tokyo: 9th Edition 1980; pp 1035-1044.
20. GOLDSTEIN RA, PASSAMANI ER, ROBERTS R. A comparison of digoxin and dobutamina in patients with acute infarction and cardiac failure. N Engl J Med 1980; 303: 846-850.
1. RUFFOLO R. The mechanism of action of dobutamine. Ann Inter Med 1984; 100: 313-314.
2. LEIER CV, UNVERFETH DV. Dobutamine. Ann Inter Med 1983; 99: 490-496.
3. CHRISTIAN HA. Digitalis therapy. Satisfactory effects in cardiac cases with regular pulse rate. J Am Med Sci 1919; 157: 593-602.

204. LUTEN D. Clinical studies of digitalis: effects produced by administration of masive dosage to patients with normal mechanism. Arch Intern Med 1924; 33: 251-278.
205. MARVIN HM. Digitalis and diuretics in heart failure with regular rhythm with special reference to importance of etiologic classification of heart disease. J Clin Invest 1927; 3: 521-529.
206. GAVEY CJ, PARKINSON S. Digitalis in heart failure with normal rhythm. Br Heart J 1939; 1: 27-44.
207. HARVEY RM, FERRER MI, CATHCART RT et al. Some effects of digoxin upon the heart and circulation in man: digoxin in left ventricular failure. Am J Med 1949; 7: 439-453.
208. RADER B, SMITH WW BERGER AR et al. Comparison of hemodynamic effects of mercurial diuretics and digitalis in congestive heart failure. Circulation 1964; 78: 740-751.
209. DALL JL. Maintenance digoxin in elderly patients. Br Med J 1970; 2: 705-706.

210. FONROSE HA, AHLBAUM N, BUGATCH E et al. The efficacy of digitalis withdrawal in an Institutional aged population. J Am Geriatric Soc 1974; 23: 208-211.
211. HULL SM, MACKINSTON A. A discontinuation of maintenance digoxin therapy in general practice. Lancet 1977; 2: 1054--1055.
212. LIVERPOOL THERAPEUTICS GROUP. Use of digitalis in general practice. Br Med J 1978; 2: 673-675.
213. JOHNSTON GC, McDEVITT DG. Is maintenance digoxin necessary in patients with sinus rhythm? Lancet 1979; 1: 567-570.
214. GEORGHIAD E M, BELLER GA. Effects of discontinuing maintenance digoxin therapy in patients with ischemic heart disease and congestive heart failure in sinus rhythm. Am J of Cardiol 1983; 51: 1243-1250.
215. WILKINS CE, KHURANA MS. Digitalis withdrawal in elderly nursing home patients. J Am Geriatric Soc 1985; 33: 850-851.

216. ARNOLD SB, BYRD RC, MEISTER W et al. Long term digitalis therapy improves left ventricular function in heart failure. *New Engl J Med* 1980; 303: 1443-1448.
217. MCKEE PA, CASTELLI WP, McNAMARA PM et al. The natural history of congestive heart failure: The Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1441-1446.
218. DOBBS SM, KENYON WI, DOBBS RJ. Maintenance digoxin after an episode of heart failure: placebo-controlled trial in outpatients. *Br Med J* 1977; 1: 749-752.
219. LEE DC, JOHNSON RA, BINGHAM JB et al. Heart failure in outpatients. A randomized trial of digoxin versus placebo. *N Engl J Med* 1982; 304: 699-705.
220. FLEG JL, GOTTLIEB SH, LAKATTA EG. Is digoxin really important in treatment of compensated heart failure? A placebo-controlled crossover study in patients with sinus rhythm. *Am J of Cardiol* 1983; 51: 1243-1250.
221. MURRAY RG, TWEDDEL AC, MARTIN W et al. Evaluation of digitalis in cardiac failure. *Br Med J* 1982; 284: 1526-1528.

222. BOMAN K. Digoxin and the geriatric-in-patients. A randomized trial of digoxin versus placebo. *Acta Med Scan* 1983; 214: 353-360.
223. WARE JA, SNOW E, LUCHI JM et al. Effect of digoxin on ejection fraction in elderly patients with congestive heart failure. *J Am Geriatric Soc* 1984; 32: 631-635.
224. GUYATT GH, SULLIVAN MJJ, FALLEN E et al. A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988; 61: 371-375.
225. THE GERMAN AND AUSTRIAN XAMOTEROL STUDY GROUP. Double-blind placebo-controlled comparison of digoxin and xamoterol in chronic heart failure. *Lancet* 1988; 1: 489-493.
226. DI BIANCO R, SHABETAI R, KOSTUK W et al. A comparison of oral Milrinone, digoxina and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1989; 320: 667-683.
227. THE CAPTOPRIL-DIGOXIN MULTICENTER RESEARCH GROUP. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988; 259: 539-544.

228. REDDY PS, MENOF, CURTIS EI et al. The genesis of gallop sounds: investigation by quantitative phonocardiography and apex cardiography. *Circulation* 1981; 63: 922-932.
229. GRIFFITHS BE, PENY WJ, LEWIS MJ et al. Maintenance of inotropic effect of digoxin on long treatment. *Br Med J* 1982; 284: 1819-1822.
230. APPLEFELD M, ROFFMAN DS. Digitalis and other positive catecholamine-like inotropic agents in the management of congestive heart failure. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl 2B): 40-45.
231. TIMMIS A. Modern treatment of heart failure. *Br Med J* 1988; 297: 83-84.
232. BRAUNWALD E. Vasodilator therapy, a physiologic approach to the treatment of the heart failure. *N Engl J Med* 1977; 297: 331-333.
233. ROGEN AS. Maintenance treatment with digitalis. *Br Med J* 1943; 1: 694-695.
234. PEREZ GL. Discontinuation of digitalis in the elderly. *Pract Cardiol* 1978; 4: 161-163.

235. BIGGER JT. Management of arrhythmias. A: Braunwald E, Heart disease editors. A textbook of cardiovascular medicine. WB Saunders Co Philadelphia: 1980; pp 731.
236. WEINER P, BASSAN MM, JARCHOVSKY J et al. Clinical course of acute atrial fibrillation treated with rapid digitalization. Am Heart J 1983; 105: 223-227.
237. JAFFEE AS. Cardiac arrhythmias. A: Freitag JJ, Miller LW, editors: Manual of medical therapeutics. Boston Little, Brown and Co. 1980; pp 124.
238. MACKENZIE J. Digitalis. Heart 1911; 2: 273-386.
239. LANG R, KLEIN HO, WEISS E et al. Superiority of oral verapamil therapy to digoxin in treatment of chronic atrial fibrillation. Chest 1983; 3: 491-499.
240. KLEIN HO, KAPLINSKY E. Digitalis and Verapamil in Atrial Fibrillation and Flutter. Is Verapamil now the preferred agent? Drugs 1986; 31: 185-197.

241. ROTH H, HARRISON E, MITANI G et al. Efficacy and safety of medium and high dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate at rest and during exercise patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 1986; 73: 316-324.
242. WINNIFORD MD, FULTON KL, HILLIS LD. Long term therapy of paroxysmal supraventricular tachycardia: A randomized double blind comparison of digoxin, propranolol and verapamil. *Am J of Cardiol* 1984; 54: 1138-1139.
243. CHEE TP, PRAKASH NS, DESSER KB et al. Postoperative supraventricular arrhythmias and the role of prophylactic digoxin in cardiac surgery. *Am Heart J* 1982; 104: 974-977.
244. GIANELLY R, GRIFFIN JR, HARRISON DC. Propranolol in the treatment and prevention of cardiac arrhythmias. *Ann Intern Med* 1967; 66: 667-676.
245. SMITH TW, BUTLER VP, HEBER E. Determination of therapeutic and toxic serum digoxin concentrations by radioimmunoassay. *N Engl J Med* 1969; 281: 1212-1215.

246. SMITH TW, HABER E. Current techniques for serum or plasma digitalis assay and their potential clinical application. Am J Med Sci 1971; 284: 898-894.
247. WEINTRAUB M, WILLIAM YW, LASAGNA L. Compliance as a determinant of serum digoxin concentration. JAMA 1973; 224: 481-485.
248. LUKAS DS, PETERSON RE. Double isotope dilution derivative assay of digitoxin in plasma, urine and stool of patients maintained on the drug. J Clin Invest 1966; 45: 782.
249. BENTLEY JD, BURNETT GH, CONKLIN RL et al. Clinical application of serum digitoxin levels: A simplified plasma determination. Circulation 1970; 41: 67-75.
250. WATSON E, KALMAN SM. Assay of digoxin in plasma by gas chromatography. J Chromatogr 1971; 56: 209-215.
251. LOWENSTEIN JM, CORRILL EM. An improved method for measuring plasma and tissue concentrations of digitalis glycosides. J Lab Clin Med 1966; 67: 1048-1055.

252. BOOKER G, JELLIFFE RW. Serum cardiac glycoside assay based upon displacement of ³H ouabain from ATP asa. Circulation 1971; 45 :20-27.
253. EVERED DC, CHAPMAN C, HAYTER CJ. Measurement of plasma digoxin concentration by radioimmunoassay. Br Med J. 1970; 3: 427-432.
254. OLIVER GC, PARKER BM, BRASFIELD DL. The measurement of digitoxin in human serum by radioimmunoassay. J Clin Invest 1968; 47: 1035-1039.
255. CHANG JJ, CROWL CP, SCHNEIDER RS. Homogeneous enzyme immunoassay for digoxin. Clin Chem 1975; 21: 967.
256. AL FARES AM, MIRA SA, EL SAYED YM. Evaluation of the fluorescence polarization immunoassay for quantitation of digoxin in serum. Ther Drug Monitoring 1984; 6: 454-457.
257. ULLMAN EF, KHANNA P. Fluorescence excitation transfer immunoassay. Methods Enzymol 1981; 74: 28-60.
258. YALOW RS, BERSON SA. Immunoassay of endogenous insulin in man. J Clin Invest 1960; 39: 1157-1163.

259. BROUGHTON A, ROSS DL. Drug screening by enzymatic immunoassay with centrifugal analyzer. Clin Chem 1975; 21: 186-191.
260. SCHNEIDER RS, LINDQUIST P, WONG ET et al. Homogeneous enzymatic immunoassay for opiates in urine. Clin Chem 1973; 19: 821-825.
261. BOOKER HE, DARCEY BA. Enzymatic immunoassay vs gas/liquid chromatography for determination of phenobarbital and diphenylhydantoin in serum. Clin Chem 1975; 21: 1766-1770.
262. RUBINSTEIN KE, SCHNEIDER RS, ULLMAN EF. Homogeneous enzyme immunoassay. A new immunochemical technique. Biochem Biophys Res Commun 1972; 47: 846-851.
263. ROSENTHAL AF, VARGAS MG, KLASS CS. Evaluation of enzyme-multiplied immunoassay technique (EMIT) for determination of serum digoxin. Clin Chem 1976; 22: 1899-1902.
264. PLEBANI M, BURLINE A. Fluorescent Energy Transfer Immunoassay of digoxin in serum. Clin Chem 1985; 31: 1897-1881.

265. FOGELMAN AM, LAMONT JT, FINKELSTEIN S et al. Fallibility of plasma digoxin in differentiating toxic from non toxic patients. Lancet 1971; 2: 727-729.
266. HOWARD D, SMITH CJ, STEWART G. A prospective survey of the incidence of cardiac intoxication with digitalis in patients being admitted to hospital and correlation with serum digoxin levels. Aust NZ J Med 1973; 3: 279-284.
267. SHAPIRO W. Correlation studies of serum digitalis levels and the arrhythmias of digitalis intoxication. Am J Car 1978; 41: 852-856.
268. SMITH TW, HABER E. Digoxin intoxication. The relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration. J Clin Invest 1970; 49: 2377-2384.
269. MOE GK, FARAH AE. Digitalis and allied cardiac glycosides. A: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Goodman Ls, Gilman A eds. New York: Macmillan 1975; pp 665.
270. DUHME DW, GREENBLATT DJ, KOCH WESSER J. Reduction of digoxin toxicity associated with measurement of serum levels. Ann Intern Med 1974; 80: 516-519.

271. OGILVIE RI, RENDY J . An education program in digitalis therapy. JAMA 1972; 50: 222-229.
272. JELLIFFE RW, BUELL J, KALABA R. Reduction of digitalis toxicity by computer assisted glycoside dosage regimens. Ann Intern Med 1972; 77: 891-895.
273. PECK CC, SHEINER LB, MARTIN CM et al. Computer assisted digoxin therapy. N Engl J Med 1973; 289: 441-446.
274. ARONSON JK. Clinical pharmacokinetics of digoxin. Clin Pharmacol 1980; 5: 137-149.
275. LADER S, BYE A, MARSDEN P. The measurement of plasma digoxin concentration: A comparison of two methods. Europ J Clin Pharmacol. 1972; 5: 22-27.
276. BLACKWELL B. The drug defaulter. Clin Pharmacol Ther 1972; 13: 841-848.
277. GORDIS L, MARKOWITZ M, LILIENFIELD AM. The inaccuracy in using interviews to estimate patient reliability in taking medications at home. Med Care 1969; 7: 49-51

278. JOHNSTON GD, McDEVITT DG. Digoxin compliance in patients on admission to hospital. Br J Clin Pharmacol 1978; 6: 339-343.
279. TAGGART AJ, JOHNSTON GD, McDEVITT DG. Does the frequency of daily dosage influence compliance with digoxin therapy. Br J Clin Pharmacol 1981; 10: 31-34.
280. STEWART RB, CLUFF LE. A review of medication errors and compliance in ambulant patients. Clin Pharmacol Ther 1972; 13: 463-468.
281. JOHNSTON GD, McDEVITT DG: Variations of plasma digoxin concentrations in the equilibrium state after multiple dosing. Br J Clin Pharmacol 1978; 5: 92-93.
282. DOBBS SM, PARKERS J, ROGERS EM. Digoxin: linearity between dose and serum concentration. Br J Clin Pharmacol 1976; 3: 940-941.
283. DOBBS SM, RODGERS EM, KENYON WI et al. Digoxin prescribing in prespective. Br J Clin Pharmacol 1977; 4: 327-335.

284. LASAGNA L. How useful are serum digitalis measurements? *N Engl J Med* 1976; 286: 898-899.
285. CALDWELL PC, KEYNES RD. The effect of ouabain on the efflux of sodium from squid giant axon. *J Physiol (London)* 1959; 148: 8-14.
286. HOFFMAN JF. The red cell membrane and the transport of sodium and potassium. *Am J Med* 1966; 41: 666-669.
287. DOHERTY JE, PERKINS WH, FLANINGAS WJ. The distribution and concentration of tritiated digoxin in human tissues. *Ann Intern Med* 1967; 66: 116-121.
288. BINNION P, MORGAN L, STEVENSON H et al. Plasma and myocardial digoxin concentration in patients on oral therapy. *Br Heart J* 1969; 31: 636-640.
289. COLTART D, HOWARD M, CHAMBERLAIN D. Myocardial and skeletal muscle concentrations of digoxin in patients on long-term therapy. *Br Med J* 1972; 2: 318-323.
290. CARROLL PR, GELBART A, O'ROURKE MF et al. Digoxin concentrations in serum and myocardium of digitalised patients. *Aust Nz J Med* 1973; 3: 400-406.

291. GÜLLNER HG, STINSON EB, HARRISON DC et al. Correlation of serum concentrations with heart concentrations of digoxin in human subjects. *Circulation* 1974; 50: 653-655.
292. REDFORS A, BERTLER A, SCHULLER H. The ratio between myocardial and plasma levels of digoxin in man. Symposium on Digitalis (Storstein O, ed), Oslo, Gyldendal Norsk Forlag 1973; pp 265.
293. JUSKO WJ, WEINTRAUB M. Myocardial distribution of digoxin in renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 16: 494-454.
294. HUFFMAN DH, CROW JW, PENTIKAINEN P et al. Association between clinical cardiac status, laboratory parameters and digoxin usage. *Am Heart J* 1976; 91: 28-34.
295. OKADA RD, HAGER WD, GRAVES PE et al. Relationship between plasma concentration and dose of digoxin in patients with and without renal impairment. *Circulation* 1978; 58: 1196-1203.
296. HEINZ N, RIETBROCK N. Relationship between dose and plasma level of digoxin in patients characteristics. *Europ J Clin Pharmacol* 1979; 15: 109-114.

297. SAVILL J, MITCHELL M, WOOD D et al. Rapid plasma digoxin assay in outpatients a useful routine technique? Br Heart J 1985; 54: 248-250.
298. SMITH TW. Contribution of quantitative assay technics to the understanding of the clinical pharmacology of digitalis. Circulation 1972; 46: 188-199.
299. COLTART DJ, CHAMBERLAIN DA, HOWARDMR et al. The effect of cardiopulmonary by-pass on plasma digoxin concentrations. Br Heart J 1971; 33: 334-337.
300. JOGESTRAND T, SUNDQUIST K. Effect of physical exercise on the digoxin concentrations in skeletal muscle and serum in man. Clin Physiol 1981; 1: 99-104.
301. JOGESTRAND T, NORDLANDER R. Serum digoxin determination in outpatients-need for standarization. Br J Clin Pharmacol 1983; 15: 55-58.
302. DOBBS SM, RODGERS EM, MAWER GE et al. Serum digoxin concentrations. Br J Clin Pharmacol 1976; 3: 674-675.
303. KAWAI S, OGAWA K, SATAKE T. Erythrocyte digoxin concentration. Clin Pharmacol Ther 1982; 31: 541-547.

304. PEDERSEN KE, KOLDKAER O, BERNDTZ NH et al. The diagnostic value of determination of intraerythrocytic sodium and potassium concentrations versus plasma digoxin concentration in digoxin intoxication. *Acta Med Scand* 1983; 213: 357-362.
305. WOTMAN S, BIGGER JT, MANDEL ID et al. Salivary electrolytes in the detection of digitalis toxicity. *N Engl J Med* 1971; 285: 871-875.
306. JUSKO WJ, GERBRACHT L, GOLDEN LH. Digoxin concentration in serum and saliva. *Res Commum Chem Pathol Pharmacol* 1975; 10: 189-193.
307. KRIVOY N, ROGIN N, GREIF Z et al. Relationship between digoxin concentrations in serum and saliva in infants. *J of Pediatrics* 1981; 99: 810-811.
308. ARONSON JK, GRAHAME-SMITH DG, WIGLEY FM. Monitoring digoxin therapy. The use of plasma digoxin concentration measurements in the diagnosis of digoxin toxicity. *Quart J Med* 1978; 47: 111-122.

309. BISMUTH C, GAULTIER M, CONSO F et al. Hiperkaliemia in acute digitalis poisoning. Prognosis significance and therapeutic implications. Clin Toxicology 1973; 6: 153-162.
310. ARNAU JM, Estudios de Utilización de Medicamentos y Política de Formularios Hospitalarios y Extrahospitalarios. Rev Farmacol Exp 1985; 2: 91-94.
311. COMITE DE EXPERTOS DE LA OMS. La selección de medicamentos esenciales. Serie de Informes Técnicos nº 615. Organización Mundial de la Salud. Ginebra 1977.
312. SACKETT DL. Is there a patient compliance problem? If so, what do we do about it? A: Controversies in Therapeutics, dir. Lasagna. Saunders, Philadelphia: 1980; pp 552-558.
313. LAPORTE JR, GISBERT R, CAPELLA D et al. Valoración de la calidad de las especialidades farmacéuticas más vendidas en España. En: Economía de la Política Sanitaria (II Jornadas de Economía de la Salud) Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco: Bilbao, 1982; 301-307.

314. LUNDE PK, BAKSAAS I, HALSE M et al. The methodology of drug utilization studies. A: Studies in drug utilization, dir. U Bergman. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen 1979; pp 17-28.
315. TOGNONI G, LAPORTE JR. Estudios de utilización de medicamentos y farmacovigilancia. En: Principios de epidemiología de Medicamentos, dir. JR Laporte y G Tognoni. Salvat Ed., Barcelona 1983; pp 19-21.
316. BERGMAN U, SJÖQVIST F, SÖDERHIELM M. Use of digoxin in a low density population area in Sweden. Eur J Clin Pharmacol 1976; 10: 19-24.
317. IMPIVAARA O. Use of cardiac glycosides in Finland. Acta Med Scand 1985; 218: 285-292.
318. SCHOCKEN DD, ROBINSON BE, KRUG-FITE J et al. Use in Retirement Community. J Am Geriatr Soc; 1986; 34: 504-506.
319. SPECTOR R, McGRATH P, URETSKY N et al. Does intervention by nurse improve medication compliance ? Arch Int med 1978; 138: 36-42.

320. RUBIN IL, ARBERT ST, GROSS H. Diuretics versus digitalis in the treatment of congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 1972; 12: 121-122.
321. GUZ A, MCHAFFIE D. The use of digitalis glycosides in sinus rhythm. *Clin Sci Mol Med* 1975; 55: 417-421.
322. MCHAFFIE D, PURCELL H, MITCHELLHEGS P et al. The clinical value of digoxin in patients with heart failure and sinus rhythm. *Quart J Med* 1978; 47: 401-419.
323. HUTCHEON D, NEMETH E, QUINLAN D. The role of furosemide alone and in combination with digoxin in the relief of symptoms of congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 1980; 20: 59-68.
324. COWLEY AJ, STAINER K, WYNNE RD et al. Syntomatic assessment of patients with heart failure: double-blind comparison of increasing doses of diuretics and captopril in moderate heart failure. *Lancet* 1986; 2: 770-772.
325. RICHARDSON A, BAYLISS J, SCRIVEN AJ et al. Double blind comparison of captopril alone against furosemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet* 1987; 2: 709-711.

326. THOMAS JA, MARKS BH. Plasma norepinephrine and adrenaline in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1978; 41: 233-243.
327. DRAU JV, COLUCCI W, HOLLINGBERG NK et al. The renin-angiotensin aldosterone system in congestive heart failure: relation to clinical states. *Circulation* 1981; 63: 645-653.
328. LEJEMTEL TH, MASKIN CS, SINOWAY L et al. Fixed vasodilating capacity in exercising leg muscles. A limitation of aerobic capacity in heart failure. *Clin Res* 1983; 31: 200-210.
329. MANCINI D, DAVIS L, WEXLER J et al. Long term therapy with captopril improves maximal oxygen uptake by increasing skeletal muscle blood flow in patients with heart failure (abstract). *Circulation* 1984; 70 (suppl 2): 193-199.
330. KRAMER BL, MASSIE BM, TOPIC N. Controlled trial of captopril in chronic heart failure: a rest and exercise hemodynamic study. *Circulation* 1983; 67: 807-816.

331. FRANCIOSA JA, WILEN MM, JORDAN RA. Effect of enalapril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor in a controlled trial in heart failure. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 101-107.
332. CAPTOPRIL MULTICENTER RESEARCH GROUP. A placebo controlled trial of Captopril in refractory chronic congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1983; 2: 755-763.
333. THE CONSENSUS TRIAL STUDY GROUP. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Engl J Med 1987; 1429: 35-41.
334. HARPER RW, CLAXTON CH, MIDDLEBROUK K et al. The acute and chronic hemodynamic effects of prazosin in severe congestive cardiac failure. Med J Aust 1980; 2: 36-38.
335. MARKHAM RV, CORBETT JR, GILMORE A et al. Efficacy of prazosin in the management of chronic congestive heart failure: a 6 month randomized, double-blind, placebo controlled study. Am J Cardiol 1983; 51: 1346-1352.

336. BAYLISS J, NORELL MS, CANEPA-ANSON R et al. Clinical importance the renina-angiotensin system in chronic heart failure, double blind comparison of captopril and prazosin. *Br Med J* 1985; 290: 1861-1866.
337. LEIER CV, HUSS P, MAGORIEN RD et al. Improved exercise capacity and differing arterial and venous tolerance during chronic isosorbide dinitrate therapy and congestive heart failure. *Circulation* 1983; 67: 817-822.
338. FRANCIOSA JA, WEBER KT, LEVIEN B et al. Hydralazine in the long term treatment of chronic heart failure: lack of difference from placebo. *Am Heart J* 1982; 104: 587-594.
339. FRANCIOSA JA, JORDAN RA, WILEN MM et al. Minoxidil in patients with left heart failure: contrasting hemodynamic and clinical effects in a controlled trial. *Circulation* 1984; 70: 63-69.
340. SHARPE N, MURPHY J, SMITH H et al. Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet* 1988; 1: 255-258.

341. COHN JN, ARCHIBALD DG, ZIESCHE S et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-1552.
342. MANCINI DM, KEREN G, AOGAICHI K et al. Inotropic Drugs for the treatment of heart failure. *J Clin Pharmacol* 1985; 25: 540-554.
343. LIKOFF MJ, WEBER KT, ANDREWS V et al. Amrinone in the treatment of chronic heart failure. *J Am Col Cardiol* 1984; 3: 1282-1290.
344. CHORIA SK, TAYLOR D, PILCHER J. Double-blind crossover comparison of enoximone and placebo inpatients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1989; 320: 677-683.
345. AWAN NA, NEEDHAM K, EVERSON MK et al. Therapeutic efficacy of oral pirbuterol in severe heart failure: Acute hemodynamic and long-term ambulatory evaluation. *Am Heart J* 1981; 102: 555-564.
346. LAMBERTZ H, MEYER J, ERBEL R. Long term hemodynamic effects of prenaterol in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 1984; 69: 298-305.

347. CARLSON KJ, LEE DC, GOROLL AH et al. An analysis of physicians reasons for prescribing long term digitalis therapy in out-patients. J Chron Dis 1985; 38: 733-739.
348. KLEIGER RE, SENIOR RM. Long term electrocardiographic monitoring of ambulatory patients with chronic airway obstruction. Chest 1974; 65: 483-487.
349. HUDSON LD, KURT TL, PETHY TL et al. Arrhythmias associated with acute respiratory failure in patients with chronic airway obstruction. Chest 1973; 63: 661-665.
350. PETLY TL. Management of acute and chronic respiratory insufficiency in chronic airways obstruction. A: Braum Ed. Textbook of Pulmonary Diseases, 2nd Ed. Little Brown. Boston: 1974; pp 665-685.
351. BAUM C, KENNEDY DC, FORBES MB et al. Drug use and expenditures in 1982. JAMA 1985; 253: 382-384.
352. KAMNEL WB, SAVAGE KB, CASTELLI WP. Cardiac failure in the Framingham study: Twenty-year follow-up. A: Braunwald E, Mock MB, Wason Jt eds. Congestive heart failure: current research and clinical applications. New York: Grune and Stratton 1982: 15-30.

353. GERSTENBLITH G. Congestive heart failure. A: Noble RS, Rothbaum DA eds. Geriatric cardiology. Philadelphia: FA Davis, 1981; 131-144.
354. PIOMERANCE A. Cardiac pathology in the elderly. A: Noble RS, Rothbaum DA eds. Geriatric cardiology. Philadelphia: FA Davis, 1981: 9-54.
355. HENDERSON RR. Serum digoxin levels in cardiac outpatient population: a prospective clinical study. Circulation 1971; 44 (suppl II): 177-182.
356. BINION PF. Zero plasma digoxin levels in patients on oral digoxin therapy. Irish Med J 1974; 148: 346-348.
357. SHEINER LB, ROSENBERG B MARATHE VV et al. Differences in serum digoxin concentrations between outpatients and inpatients: An effect of compliance? Clin Pharmacol Ther 1974; 15: 239-246.
358. GATLEY MS. To be taken as directed. Journal of R Coll General Pract. 1968; 16: 39-44.

359. MARSH WW, PERLMAN LV. Understanding congestive heart failure and self administration of digoxin. *Geriatrics* 1972; 27: 65-70.
360. HETALI A, TURINI GA, SCHELLING JL. La prescription de digoxine cinq jours sur sept, est elle rationnelle? *Rev Suisse Romande* 1981; 101: 487-491.
361. PEDRE ES, FUERTES IF, GALLEGO S et al. Digoxina: estudio prospectivo de la posologia con descanso semanal. *Rev Esp Cardiol* 1988; 41 (suppl 1): 22.
362. MOE GK, FARAH AE. Digitalis and allied cardiac glycosides. A: *The Pharmacological basis of Therapeutics*. Goodman LS and Gilman A. Mc Millan Publ Co. Inc. New York: 5th edition 1975; pag 676.
363. SMITH TW. Digitalis Glycosides *N Engl J Med* 1973; 293: 942-946.
364. FISHMAN AP. A: Wyngaarden JB i Smith LLH. *Tratado de Medicina Interna de Cecil*. Ed. Interamericana. Mexico DF: 1987; vol I: 213-238.

365. BADKE FR, O'ROURKE RA. A: Stein JH Medicina Interna. Salvat Ed. Barcelona: 1986; Vol II:520-531.
366. RODENSKY PL, WASSERMAN F. Observations on digitalis intoxication. Arch Intern Med 1961; 108: 61-65.
367. GREENBLATT DJ, DUHME DW, KOCH-WESER J et al. Equivalent bioavailability from digoxin elixir and rapid dissolution tablets. JAMA 1974; 229: 1774-1776.
368. REDFORS SA. Plasma digoxin concentrations: its relation to digoxin dosage and clinical effects in patients with atrial fibrillation. Br Heart J 1972; 34: 383-391.
369. HOESCHEN RJ, CUDDY TE. Dose Response relation between therapeutic levels of serum digoxin and systolic time intervals. The Am J of Cardiol 1975; 35: 469-472.
370. GOLD H, CATTELL M, GREINER T et al. Clinical pharmacology of digoxin. J of Pharmacol and Exp Therp 1953; 109: 45-47.

371. CHAMBERLAIN DA. Plasma digoxin concentrations as a guide to therapeutic requirements; In Davies and Prichard (Eds). Biological Effects of Drugs in Relation to their plasma concentration. A British Pharmacological Society Symposium. McMillan, London: 1973; pp 135-143.
372. LIPMAN BS and MASSIE E. Clinical scalar electrocardiography, ed.5, Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago: 1965,
373. MOE GK and FARAH AE:In Goodman LS and Gilman A, Editors: New York 1975, McMillan Publishing Co. Inc.
374. JOUBERT P, MULLER FO, PANSEGROUW DF et al. A correlative study of serum digoxin levels and electrocardiographic measurements. S Afr Med J 1975; 49: 1177-1181.
375. JOUBERT P, KOENING B, WEINTRAUB M. Serial serum digoxin concentrations and quantitative electrocardiographic changes. Clin Pharmacol Ther 1975; 18: 757-760.
376. JELLIFFLE RW. Factors to consider in planning digoxin therapy. J Chronic Dis 1971; 24: 407-416.

377. SUMNER DJ, RUSSELL AJ, WHITING B. Digoxin pharmacokinetics: multicompartmental analysis and its clinical implications. Br J Clin Pharmac 1976; 3: 221-229.
378. DOBBS SM, MAWER GE, RODGERS EM et al. Can digoxin dose requirements be predicted? Br J Clin Pharmacol 1976; 3: 231-237.
379. MOORADIAN A, WYNN EM. Pharmacokinetic prediction of serum digoxin concentration in the elderly. Arch Intern Med 1987; 147: 650-653.
380. DETTLI L, OHNHAUS EE, SPRING P. Digoxin dosage in patients with impaired kidney function. Br J Pharmac 1972; 44. 373-379.
381. JELLIFFLE RW, BROOKER G. A normogram for digoxin therapy. Am J of Med 1974; 57: 63-68.
382. SERUP J, HARTLING L, OVESEN J. Nicholson score for prescribing digoxin compared with Jelliffle normogram. Acta Med Scand 1984; 216: 229-232.

383. JELLIFFLE RW, BROOKER G. A normogram for digoxin therapy
Chest 1970; 58: 282-287
384. TOZER TN. Normogram for modification of dosage regimens
in patient with chronic renal function impairment. J
Pharmacokin Biopharm 1974; 2: 13-28.
385. WAGNER JG. Loading and maintenance doses of digoxin in
patients with normal renal function and those with
severely impaired renal function. J Clin Pharmacol 1974;
14: 329-338.
386. NICHOLSON PW, DOBBS SM, MCGILL APJ et al. A score for
prescribing digoxin. Br Heart J 1978; 40: 177-183.
387. PECK CC, SHEINER LB, MARTIN CM et al. Computer-assisted
digoxin therapy. N Engl J Med 1973; 289: 441-446.
388. SHEINER LB, HALKIN H, PECK CC et al. Improved computer
assisted digoxin therapy. A method using feed-back of
measured serum digoxin concentrations. Ann Intern Med
1975; 82: 619-627.
389. MAWER GE. Computer assisted prescribing of drug. Clin
Pharmacok 1976; 1: 67-68.

390. WHITING B, WANDLESS I, SUMMER DJ et al. Computer-assisted review of digoxin therapy in the elderly. *Br Heart J* 1978; 40: 8-13.
391. WAGNER JG, YATES JD, WILLIS DW et al. Correlation of plasma levels of digoxin in cardiac patients with dose and measurements of renal function. *Clin Pharmacol Therap* 1973; 15: 291-301.
392. JOHNSTON GD, HARRON DWG, McDEVITT DG. Can digoxin prescribing be improved? A comparison between intuitive and assisted dose selection. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 16: 229-235.
393. JOHNSTON GD. Digoxin dose precision. Prescribing aids or intuition? *Drugs* 1980; 20:494-499.
394. ARONSON JK. Monitoring digoxin therapy: III. How useful are the normograms? *Br J Clin Pharmac* 1978; 5: 55-64.
395. ARONSON JK. Indications for the measurement of plasma digoxin. *Drugs* 1983; 26: 230-242.

396. ARNIM TV, KRAWIETZ W, VOGT W et al. Is the determination of serum digoxin concentration useful for the diagnosis of digitalis toxicity. *Int J Clin Pharmacol Toxicol* 1980; 18: 261-268.
397. GIBB I, COWAN JC, PARNHAM A et al. Use and misuse of digoxin assay service. *Br Med J* 1986; 293: 678-680.
398. HOLFORD N, SHEINER LB. The digoxin concentration: before and after the fact. *Am Heart J* 1977; 94: 529-530.
399. DOHERTY JE. How and when to use the digitalis serum levels. *JAMA* 1978; 239: 2594-2596.
400. CARRUTHERS SG, KELLY JG, McDEVITT DG. Plasma digoxin concentrations in patients on admission to hospital. *Br Heart J* 1974; 36: 707-712.
401. WALDORFF S, BUCH J. Serum digoxin and empiric methods in identification of digitoxicity. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23: 20-24.
402. BRAUNWALD E. A: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Mc Graw Hill Kogakuska Ltd. Tokyo: International Student 9th Edition, 1980; pp 1036.

403. JOHNSTON GD, KELLY JG, McDEVITT DG. Do patients take digoxina. Br Heart J 1978; 40: 1-7.
404. HERNANDEZ M, FAURA C, SEVILLANO A. Monitorización de niveles séricos de digoxina en pacientes ambulatorios. Farmacoterapia 1987; 4: 43-48.
405. DE LA MORENA E, BORGES MT, DE LA VIEJA J et al. Importancia de la monitorización de digoxina. Rev Clin Esp. 1984; 172: 187-189.
406. SHURTLEFF D. Some characteristics Related to the incidence of cardiovascular disease and death. Framingham study: 18 Year Follow-up, US Dept. of Health, Education and Welfare publication 74-599. Bethesda, Md, National Institutes of Health, 1974.
407. SIERSBACK-NEILSEN K, MOLHOLM HJ, KAMPMANN J et al. Rapid evaluation of creatinine clearance. Lancet 1971; 1: 1133-1134.
408. COCKCROFT DW, GAULT MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41.

- 409 HORAN LG, FLOWERS NC. A: Braunwald Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine Vol I. WB Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto: 1980; pp 509-570.
410. BARN M. A: Braunwald Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine Vol I. W.B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto: 1980; pp 147-198.
411. FELSON B. Radiologia Toràcica. Ed Científico-Mèdica. Barcelona: pag. 185-250.
412. MAC CANE C, WINDDOWSON GH, DEBRY G et al. "The composition of foods" HMS Office 1978. London.
413. STATISTICAL PACKAGE FOR THE SOCIAL SCIENCES-X. User's Guide. SPSS Inc. McGraw-Hill Co. New-York 1983.
414. LANDAHL S, LINDBLAND B, ROUPE S et al. Digitalis therapy in 70-year-old population. Acta Med Scan 1977; 202: 437-443.
415. CUPPLES ME, IRWIN WG, McDEVITT DG. An epidemiological study of digoxin prescribing in general practice. J of Royal Coll G Prac 1986; 36: 454-457.

416. IMPIVAARA O, IISALO E. Serum digoxin concentrations in a representative digoxin-consuming adult population. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 27: 627-632.
417. HOLT DW, WILLIAMSON JD, VOLANS GN. Digoxin measurements in general practice. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4: 321-326.
418. GUNDER-REMY V, REMY C, WEBER E. Serum digoxin levels in patients of general practice in Germany. *Eur J Clin Pharmacol* 1976; 10: 97-100.
419. CURTIS P. Long-term digoxin treatment in general practice. *Br Med J* 1975; 4: 747-749.
420. HALLWORTH MJ, BRODIE MJ. Whithering look at serum digoxin requests. *Lancet* 1986; i: 95-96.
421. CLAGUE HW, TWUM-BARINA Y, CARRUTHERS SG. An audit of requests for therapeutic drug monitoring of digoxin: problems and pitfalls. *Therap Drug Monit* 1983; 5: 249-254.
422. BRODIE MJ, McINTOSH ME, HALLWORTH MJ. Therapeutic drug monitoring: the need for audit? *Scott Med J* 1985; 300: 75-82.

423. FLECKENSTEIN L, WILLIAMS R. Use and abuse of serum digoxin level measurements in a community hospital. Clin Pharmacol Ther 1979; 25: 178-183.
424. SLAUGHTER RL, SCHNEIDER PJ, VISCONTI JA. Appropriateness of the use of serum digoxin and digitoxin assays. Am J Hosp Pharm 1978; 35: 1376-1379.

INDEX

| | Pàg. |
|--|------|
| 1.- INTRODUCCIÓ | 7 |
| 1.1.- Consideracions històriques | 8 |
| 1.2.- Farmacologia de la Digoxina | 10 |
| 1.2.1.- Farmacocinètica | 10 |
| 1.2.1.1.- Biodisponibilitat | 10 |
| 1.2.1.1.1.- Formulació | 10 |
| 1.2.1.1.2.- Absorció | 11 |
| 1.2.1.1.3.- Biodisponibilitat absoluta | 12 |
| 1.2.1.2.- Distribució. | 13 |
| 1.2.1.2.1.- Volum de distribució | 13 |
| 1.2.1.2.2.- Corbes de distribució - eliminació | 14 |
| 1.2.1.2.3.- Models Compartimentals | 14 |
| 1.2.1.2.4.- Temps de vida mitjana | 15 |
| 1.2.1.3.- Metabolisme i eliminació | 16 |
| 1.2.1.3.1.- Eliminació renal i fecal | 16 |
| 1.2.1.3.2.- Eliminació Hepàtica | 16 |
| 1.2.1.3.2.1.- Circulació enterohepàtica | 17 |
| 1.2.1.3.2.2.- Metabolisme - degradació | 17 |
| 1.2.1.3.2.3.- Diferències amb la digitoxina | 17 |
| 1.2.2.- Farmacodinàmia | 18 |
| 1.2.2.1.- Mecanisme d'acció | 18 |
| 1.2.2.1.1.- Inhibició de la bomba Na-KATPasa | 19 |
| 1.2.2.1.2.- Propietats electrofisiològiques | 21 |

| | |
|---|----|
| 1.2.2.1.3.- Efecte inotrop | 22 |
| 1.2.2.1.4.- Altres efectes | 25 |
| 1.2.2.1.4.1.- Pressió arterial | 25 |
| 1.2.2.1.4.2.- Circulació coronària | 25 |
| 1.2.2.1.4.3.- Efecte diürètic | 26 |
| 1.2.2.1.4.4.- Efectes sobre l'E.C.G. | 26 |
| 1.2.3.- Factors que modifiquen l'efecte de la digital | 28 |
| 1.2.3.1.- Definició de l'efecte terapèutic | 28 |
| 1.2.3.2.- Fàrmacs | 31 |
| 1.2.3.2.1.- Fàrmacs amb accions digestives | 31 |
| 1.2.3.2.2.- Antiaritmics | 32 |
| 1.2.3.2.3.- Diürètics | 35 |
| 1.2.3.2.4.- Antibiòtics | 36 |
| 1.2.3.2.5.- Altres fàrmacs | 37 |
| 1.2.3.3.- Ions | 37 |
| 1.2.3.3.1.- Potassi | 38 |
| 1.2.3.3.2.- Calci | 38 |
| 1.2.3.3.3.- Magnesi | 39 |
| 1.2.3.3.4.- Sodi | 39 |
| 1.2.3.4.- Edat | 39 |
| 1.2.3.4.1.- Període prenatal | 40 |
| 1.2.3.4.2.- Període nounat | 40 |
| 1.2.3.4.3.- Infància | 41 |

| | |
|--|----|
| 1.2.3.4.4.- Senectut | 41 |
| 1.2.3.5.- Situacions Clíniques | 42 |
| 1.2.3.5.1.- Hipoxèmia | 42 |
| 1.2.3.5.2.- Cardiopatia isquèmica | 45 |
| 1.2.3.5.3.- Insuficiència renal | 47 |
| 1.2.3.5.4.- Insuficiència hepàtica | 49 |
| 1.2.3.5.5.- Cardiopatia (excloent la cardiopatia isquèmica) | 50 |
| 1.2.3.5.6.- Tiroides | 51 |
| 1.3.- Intoxicació Digitàlica | 52 |
| 1.3.1.- Clínica de la Intoxicació | 52 |
| 1.3.1.1.- Aparell gastro-intestinal | 52 |
| 1.3.1.2.- Sistema Nervios Central | 52 |
| 1.3.1.3.- Aparell càrdio-vascular | 53 |
| 1.3.1.4.- Altres efectes tòxics | 55 |
| 1.3.2.- Epidemiologia de l'intoxicació per digoxina | 55 |
| 1.3.2.1.- Incidència | 55 |
| 1.3.2.2.- Factors que poden augmentar la toxicitat | 56 |
| 1.4.- Eficàcia de la digoxina | 58 |
| 1.4.1.-Insuficiència cardíaca | 58 |
| 1.4.1.1.- Insuficiència cardíaca aguda | 58 |

| | |
|---|----|
| 1.4.1.2.- Insuficiència cardíaca crònica en Ritme Sinusal | 59 |
| 1.4.1.3.- Insuficiència cardíaca amb fibril.lació auricular | 69 |
| 1.4.2.- Aritmies | 70 |
| 1.4.2.1.- Tractament agut | 70 |
| 1.4.2.2.- Tractament crònic | 71 |
| 1.4.2.3.- Tractament profilàctic | 71 |
| 1.5. Tècniques per a quantificar la digoxina en l'organisme humà | 72 |
| 1.5.1.- Mètodes de determinació | 72 |
| 1.5.1.1.- Radioimmunoassaig | 73 |
| 1.5.1.2.- Immunoassaig enzimàtic | 75 |
| 1.5.1.3.- Immunoassaig Fluorescent | 76 |
| 1.5.2.- Variables relacionades amb els nivells plasmàtics | 77 |
| 1.5.2.1.- Efectes indesitjables | 77 |
| 1.5.2.1.1.- Consideracions farmacocinètiques i farmacodinàmiques | 79 |
| 1.5.2.1.2.- Factors derivats de la tècnica | 81 |
| 1.5.2.2.- Compliment de la Prescripció | 82 |
| 1.5.2.3.- Malalts que no responen a la terapèutica | 84 |
| 1.5.2.4.- Altres Situacions | 89 |
| 1.5.2.5.- Marcador d'ús de la digoxina | 90 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| 1.5.3.- | Condicions a tenir en compte a l'hora de fer l'extracció de sang | 91 |
| 1.5.3.1.- | Repòs físic | 91 |
| 1.5.3.2.- | Moment de l'extracció | 91 |
| 1.5.4.- | Altres sistemes de monitorització dels nivells corporals de digoxina | 94 |
| 1.5.4.1.- | Nivells intraeritrocítics | 94 |
| 1.5.4.2.- | Nivells en saliva | 96 |
| 1.5.5.- | Indicacions potencials de la determinació plasmàtica de digoxina | 96 |
| 1.5.5.1.- | Per a individualitzar la dosificació | 97 |
| 1.5.5.2.- | Per al diagnòstic de toxicitat | 98 |
| 1.5.5.3.- | Altres indicacions | 99 |
| 1.6.- | Estudis d'utilització de medicaments | 101 |
| 1.6.1.- | Utilitat | 101 |
| 1.6.2.- | Tipus d'estudi | 102 |
| 1.6.2.1.- | Estudis sobre dades de consum | 103 |
| 1.6.2.2.- | Estudis sobre les característiques de la utilització dels medicaments en la pràctica diària | 104 |
| 1.6.3.- | Estudis d'utilització de la digoxina | 107 |
| 1.6.3.1.- | Dades de consum | 107 |
| 1.6.3.2.- | Estudis de prescripció-indicació | 108 |
| 1.6.3.3.- | Estudis de compliment | 108 |

| | |
|--|-----|
| 1.6.4.- El nivell plasmàtic com a marcador d'ús | 109 |
| 1.7.- Característiques generals de l'ús de digitàlics | 110 |
| 1.7.1.- Utilització de la digoxina en l'actualitat | 110 |
| 1.7.1.1.- La digoxina enfront d'altres terapèutiques | 110 |
| 1.7.1.1.1.- Els diürètics | 110 |
| 1.7.1.1.2.- Els vasodilatadors | 112 |
| 1.7.1.1.3.- Altres inotrops | 115 |
| 1.7.1.2.- La seva indicació a la llum dels coneixements actuals | 116 |
| 1.7.1.2.1.- Indicacions principals | 116 |
| 1.7.1.2.2.- Altres Indicacions | 117 |
| 1.7.1.2.3.- Indicacions injustificades | 118 |
| 1.7.1.3.- La utilització de la digoxina en la població anciana | 120 |
| 1.7.2.- Control i compliment de la prescripció | 121 |
| 1.7.2.1.- Prevalença del mal compliment | 122 |
| 1.7.2.2.- Compliment i edat | 123 |
| 1.7.2.3.- Compliment i sexe | 124 |
| 1.7.2.4.- Compliment i altres tractaments | 124 |
| 1.7.2.5.- Compliment i control mèdic | 124 |
| 1.7.2.6.- Compliment i coneixement de la seva infermetat | 125 |

| | |
|--|-----|
| 1.7.3.- Pautes actuals de dosificació. El descans setmanal | 125 |
| 1.8.- Càlcul de la dosi de manteniment. | 129 |
| 1.8.1.- Freqüència ventricular mitjana | 129 |
| 1.8.2.- Electrocardiograma | 130 |
| 1.8.3.- Mètodes matemàtics | 131 |
| 1.8.3.1.- Fórmules matemàtiques | 131 |
| 1.8.3.2.- Nomogrames | 134 |
| 1.8.3.3.- Mètodes Bayesians | 135 |
| 1.8.3.4.- Utilitat d'aquests mètodes | 138 |
| 1.8.3.5.- Conclusió i proposta de dosificació | 140 |
| 1.9.- La digoxina en l'àmbit hospitalari. Algunes característiques específiques | 144 |
| 1.9.1.- Identificació de problemes terapèutics mitjançant la determinació dels nivells plasmàtics. | 144 |
| 1.9.2.- Fracàs terapèutic com a causa d'ingrés hospitalari. | 147 |
| 1.9.2.1.- Causes de descompensació de la insuficiència cardíaca crònica | 148 |
| 1.9.2.1.1.- Causes clíniques | 149 |
| 1.9.2.1.2.- Causes no clíniques | 150 |

| | |
|--|-----|
| 1.10.- Reflexió sobre la possibilitat d'analitzar la utilització dels digitàlics en el nostre medi | 153 |
| 2.- OBJECTIUS | 156 |
| 2.1.- Característiques globals de l'estudi | 157 |
| 2.2.- Objectius de l'estudi | 158 |
| 2.2.1.- Estudi extrahospitalari | 158 |
| 2.2.2.- Estudi hospitalari | 159 |
| 2.2.3.- Estudi de monitorització de nivells plasmàtics de digoxina a l'hospital | 160 |
| 3.- MALALTS i MÈTODES | 162 |
| 3.1.- Característiques de la població d'estudi | 163 |
| 3.1.1.- Estudi extrahospitalari | 163 |
| 3.1.1.1.- Població de referència | 163 |
| 3.1.1.2.- Població objecte d'estudi | 165 |
| 3.1.1.3.- Criteris d'inclusió i exclusió | 167 |
| 3.1.1.4.- Duració de l'estudi | 167 |
| 3.1.2.- Estudi hospitalari | 167 |
| 3.1.2.1.- Població de referència | 168 |

| | |
|---|-----|
| 3.1.2.2.- Població objecte d'estudi | 168 |
| 3.1.2.3.- Criteris d'inclusió i exclusió | 169 |
| 3.1.3.- Monitorització de la determinació dels nivells plasmàtics de la digoxina en el mitja extrahospitalari | 170 |
| 3.1.3.1.- La població de referència | 171 |
| 3.1.3.2.- La població d'estudi, criteris d'inclusió | 171 |
| 3.1.3.3.- Modificacions de la dosi | 172 |
| 3.2.- Obtenció de les dades | 174 |
| 3.2.1.- Estudi extrahospitalari | 174 |
| 3.2.2.- Estudi hospitalari | 174 |
| 3.2.3.- Monitorització de la determinació dels nivells plasmàtics | 175 |
| 3.3.- Descripció del protocol i recollida de dades | 177 |
| 3.3.1.- Paràmetres de filiació | 177 |
| 3.3.2.- Prescripció i seguiment mèdic | 177 |
| 3.3.3.- Dosificació | 178 |
| 3.3.4.- Compliment de la prescripció | 179 |
| 3.3.5.- Antecedents clínics | 180 |
| 3.3.6.- Indicació de la digoxina | 181 |
| 3.3.7.- Factors que modifiquen la farmacocinètica o la farmacodinàmia de la digoxina | 182 |

| | |
|--|-----|
| 3.3.8.- Motiu d'ingrés | 183 |
| 3.3.9.- Anamnesi farmacològica | 183 |
| 3.3.10.- Monitorització del nivells plasmàtics de digoxina a l'hospital | 183 |
| 3.3.10.1.- Motiu per fer la petició | 184 |
| 3.3.10.2.- Lloc on constava la petició | 185 |
| 3.3.10.3.- Modificacions de la dosi i la seva justificació | 186 |
| 3.4.- Exploracions i probes analítiques realitzades | 190 |
| 3.4.1.- Paràmetres cardiovasculars | 190 |
| 3.4.2.- Electrocardiograma | 190 |
| 3.4.3.- Radiologia de torax | 191 |
| 3.4.4.- Analítica practicada | 191 |
| 3.4.5.- Càlcul teòric de l'aclariment de creatinina | 192 |
| 3.5.- Descripció de les variables obtingudes | 194 |
| 3.5.1.- Cardiopatia de base | 194 |
| 3.5.2.- Indicacions | 195 |
| 3.5.2.1.- Aritmia aguda | 195 |
| 3.5.2.2.- Aritmia crònica | 195 |
| 3.5.2.3.- Antecedents d'insuficiència cardíaca aguda | 196 |
| 3.5.2.4.- Insuficiència cardíaca crònica | 196 |

| | |
|---|-----|
| 3.5.3.- Factors que modifiquen la farmacocinètica o la farmacodinàmia de la digoxina | 196 |
| 3.5.3.1.- Insuficiència renal | 196 |
| 3.5.3.2.- Alteracions del funcionalisme tiroïdal | 197 |
| 3.5.3.3.- Hipercalcèmia | 197 |
| 3.5.3.4.- Hipopotassèmia | 198 |
| 3.5.4.- Paràmetres bioquímics | 198 |
| 3.5.5.- Exploracions complementàries - Radiologia | 198 |
| 3.5.6.- Tractaments coadjuvants - Dieta hiposòdica | 199 |
| | |
| 3.6.- Tècnica utilitzada en la determinació dels nivells plasmàtics | 201 |
| 3.6.1.- Moment de l'extracció de la mostra | 201 |
| 3.6.1.1.- Estudi extrahospitalari | 201 |
| 3.6.1.2.- Estudi hospitalari | 203 |
| 3.6.1.3.- Monitorització del nivells plasmàtics | 204 |
| 3.6.2.- Supressió el tractament el cap de setmana | 204 |
| 3.6.3.- Conservació del sèrum | 206 |
| 3.6.4.- Tècnica utilitzada en la determinació dels nivells plasmàtics | 207 |
| | |
| 3.7.- Estadística utilitzada | 208 |

| | |
|---|-----|
| 4.- RESULTATS | 210 |
| 4.1.- Estudi Hospitalari | 211 |
| 4.1.1.- Dades de la població | 211 |
| 4.1.2.- Prescripció i control | 211 |
| 4.1.3.- Compliment de la prescripció | 214 |
| 4.1.4.- Duració del tractament | 217 |
| 4.1.5.- Dosificació de la digoxina | 217 |
| 4.1.6.- Seguiment dels malalts i grau de descompensació | 225 |
| 4.1.7.- Antecedents cardiològics i indicació | 226 |
| 4.1.8.- Paràmetres exploratoris | 229 |
| 4.1.9.- Tractaments coadjuvants | 231 |
| 4.1.10.- Dades analítiques | 232 |
| 4.1.11.- Correlació entre les variables quantitatives | 236 |
| 4.1.12.- Relació entre la digoxinàmia i les variables qualitatives | 238 |
| 4.1.13.- Anàlisi de regressió lineal múltiple | 242 |
| 4.2.- Estudi Hospitalari | 246 |
| 4.2.1.- Recollida de dades | 246 |
| 4.2.2.- Dades descriptives generals | 246 |
| 4.2.3.- Prescripció i control | 248 |

| | |
|--|-----|
| 4.2.4.- Compliment de la prescripció | 250 |
| 4.2.5.- Dosificació i durada del tractament | 250 |
| 4.2.6.- Antecedents | 253 |
| 4.2.7.- Indicació terapèutica | 257 |
| 4.2.8.- Motiu d'ingrés | 261 |
| 4.2.9.- Paràmetres exploratoris | 263 |
| 4.2.10.- Tractaments coadjuvants | 263 |
| 4.2.11.- Interval d'extracció | 264 |
| 4.2.12.- Dades analítiques | 267 |
| 4.2.13.- Correlació entre les variables quantitatives | 267 |
| 4.2.14.- Relació entre la digoxinèmia i les variables qualitatives | 273 |
| 4.2.15.- Anàlisi de regressió lineal múltiple | 273 |
| 4.2.16.- Motiu de descompensació per insuficiència de la dosificació | 275 |
| 4.3.- Monitorització dels nivells plasmàtics de digoxina a l'hospital | 279 |
| 4.3.1.- Recollida de dades | 279 |
| 4.3.2.- Dades descriptives generals | 281 |
| 4.3.3.- Motiu d'ingrés hospitalari | 281 |
| 4.3.4.- Dades generals en el moment de l'extracció | 283 |
| 4.3.5.- Dades analítiques | 283 |

| | |
|---|-----|
| 4.3.6.- Motiu de petició | 285 |
| 4.3.7.- Tractaments coadjuvants | 288 |
| 4.3.8.- Canvis de dosificació | 293 |
| | |
| 5.- DISCUSIÓ | 299 |
| | |
| 5.1.- Consideracions generals | 300 |
| 5.1.1.- Representativitat de la mostra estudiada | 300 |
| 5.1.2.- Biaixos de l'estudi | 301 |
| 5.1.2.1.- Biaix de selecció | 301 |
| 5.1.2.2.- Biaix d'informació | 303 |
| 5.1.3.- Característiques de les poblacions | 304 |
| | |
| 5.2.- Descripció de l'ús de la digoxina | 305 |
| 5.2.1.- Indicació | 307 |
| 5.2.2.- Dosificació | 309 |
| 5.2.3.- Compliment | 313 |
| 5.2.4.- Altres | 315 |
| 5.2.4.1.- Prescripció inicial i seguiment clínic | 315 |
| 5.2.4.2.- Duració del tractament | 318 |
| 5.2.4.3.- Tractaments coadjuvants | 320 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| 5.3.- | Descripció dels nivells plasmàtics | 322 |
| 5.4.- | Factors relacionats amb els nivells plasmàtics | 324 |
| 5.4.1.- | Correlació entre la digoxinèmia i les variables quantitatives estudiades | 324 |
| 5.4.1.1.- | Dosi, edat i funció renal | 324 |
| 5.4.1.2.- | Freqüència cardíaca central | 326 |
| 5.4.1.3.- | Interval d'extracció | 328 |
| 5.4.2.- | Correlació entre la digoxinèmia i les variables qualitatives estudiades | 329 |
| 5.4.3.- | Anàlisi de regressió lineal múltiple | 329 |
| 5.4.4.- | Nivell plasmàtic infraterapèutic i ingrés hospitalari | 331 |
| 5.5.- | Monitorització dels nivells plasmàtics de digoxina a l'hospital | 333 |
| 5.5.1.- | Motiu de petició | 333 |
| 5.5.2.- | Canvis de dosificació | 335 |
| 5.6.- | Conseqüències que es desprenen d'aquests resultats | 338 |
| 5.6.1.- | Us de la digital | 338 |
| 5.6.2.- | Nivells plasmàtics i factors relacionats | 340 |
| 5.6.3.- | Monitorització dels nivells plasmàtics | 341 |

| | |
|------------------|-----|
| 6.- CONCLUSIONS | 343 |
| 7.- ANNEXE | 348 |
| 8.- BIBLIOGRAFIA | 354 |



UNIVERSITAT AUTÓNOMA
DE BARCELONA
BIBLIOTECA TU73
725

REG 199386 .

SIG

REF. 125

