

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

Xavier Mundet i Tuduri



Departament de Farmacologia  
i de Psiquiatria  
Unitat de Farmacologia Clínica

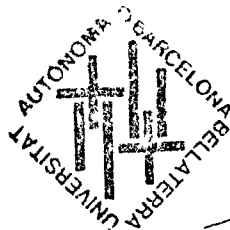
Ciutat Sanitària de la Vall d'Hebron  
Pg. Vall d'Hebron s/n. 08035 Barcelona  
Tel: (3) 428 30 29 - (3) 428 31 76  
Fax: (3) 428 31 76 (manual)  
Tèlex: 97341 EUPH



El Dr Josep-Maria Arnau de Bolós, professor titular de Farmacologia de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

C E R T I F I C A: que la present tesi doctoral, presentada per Xavier Mundet Tuduri amb el títol "Estudi d'utilització de la digoxina. Utilitat de la digoxinèmia com a marcador del seu ús", ha estat realitzada sota la meva direcció.

I per a que consti als efectes oportuns, signo el present certificat a Barcelona, a trenta de maig de mil noucents noranta.



Josep Maria Arnau

Unitat de Farmacologia Clínica  
Unitat Docent de la Facultat de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona  
Ciutat Sanitària de la Seguretat Social  
P. Vall d'Hebron, s.n.  
08035 BARCELONA

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



A la Montserrat pel  
seu recolzament,  
Albert, Marc, Anna i  
Bernat.

## Agraïments.

Si aquesta tesi doctoral s'ha arribat a finalitzar ha estat gràcies a la col.laboració de moltes persones que lliure i desinteressadament m'ha ajudat en les diverses etapes de la seva elaboració i realització. Vull agrair a totes elles la seva inestimable ajuda i el temps que han perdut.

En primer lloc vull agrair al Professor J.R. Laporte, que sempre ha mostrat interès per aquest tema i és Cap de la Divisió de Farmacologia del Departament de Farmacologia i Psiquiatria de la Universitat Autònoma de Barcelona. En el grup de treball que dirigeix he trobat sempre l'estímul i l'interés que són necessaris per endegar i desenvolupar una tasca de recerca.

Vull reconèixer aquí la gran tasca realitzada pel meu Director, i ara amic, J. M<sup>a</sup> Arnau de Bolòs que sense quasi bé coneixer-nos al principi va saber contagiar-me un entusiasme i una il.lusió a mesura que el nostre treball en comú s'anava afiançant. La seva fe en els resultats moltes vegades em sorprenia però a l'hora era un estímul per continuar endavant tot i les dificultats que s'anaven presentant. Mai m'ha negat un minut del seu temps. Fos el moment que fos, sempre trobava alguna estona en la seva atapeïda agenda per comentar quelcom.

A en Joan Costa i Pagès, un sincer reconeixament perquè sense estar implicat en aquest projecte em va ajudar des del primer moment quan vàrem elaborar el protocol fins el final que va tenir la paciència de fer una lectura detinguda del manuscrit i fer-me moltes observacions que han estat molt preuades per mí. Durant aquests anys que periòdicament ens anàvem veient al Departament hem compartit inquietuts professionals i personals que d'altra manera no s'haguessin comunicat.

Hi ha hagut moments de dificultats, en els quals he estat temptat de renunciar a la finalització d'aquesta tesi. En algú d'aquells moments, per problemes tècnics va ser essencial la paciència i el bon "saber-fer" de la M<sup>a</sup> Angeles Artaza que no va defallir fins que es varen poder realitzar totes les determinacions de digoxinèmia. En tot cas, però, he d'agrair-li que sempre em donés una imatge de seguretat que a la fi ens en sortiríem.

Vull agrair profundament a en Xavier Vidal la seva constància en el seu-meu treball i les moltes coses que he après d'ell. Ha estat, també, una persona que no m'ha negat mai un moment per resoldre dubtes. He d'agrair-li sincerament que en cap moment ha mostrat disgust o enuig pels meus pocs

coneixaments d'estadística. I a en Victor Moreno que va aportar el seu granet de sorra en l'anàlisi estadística.

També vull agrair molt intensament la col.laboració de moltes altres persones que amb el seu modest però valuós treball m'han ajudat sincerament.

A tots els metges de capçalera que em van ajudar i als tres cardiòlegs Dr. Sistach, Dr. Rovira i molt especialment Dr. Perez que es va interessar ràpidament pel tema i em va oferir la seva inestimable col.laboració.

A tot el personal del Servei d'Anàlisis Clíniques del C.A.P. Verge del Remei de Cornellà i el seu Cap Dr. Prat que em va ajudar desinteressadament en la recollida de les mostres sanguínies i la determinació de les dades bioquímiques necessàries per aquest treball.

A la M<sup>a</sup> Carmen Perez i en Joaquim Sancho que molt amablement em varen ajudar quan els pacients veien al C.A.P. per fer el protocol i que en tot moment es van interessar pel treball com si fos seu.

He d'agrar a l'Elisenda de Bolòs que ha tingut la paciència de fer la correcció del redactat final d'aquest text.



Finalment i no perquè siguin menys importants vull agrair a la Cristina i a la Carme del Departament el seu ajut.

Si m'he deixat algú li demano disculpes perquè no és la meva intenció ofendre'l sinó agrair-li de tot cor el que hagi pogut fer i que, per la meva manca de memòria, en aquest moment no recordo.

Gràcies a tots per tot.

1.- INTRODUCCIÓ.

### 1.1.- Consideracions històriques.

La primera dada escrita en la nostra civilització occidental sobre la digital o "dédalo" (per la forma de la planta) data de 1250 on apareix en escrits de metges galesos. Però no fou fins tres-cents anys més tard quan es va descriure botànicament com "Digitalis purpurea" per Fucchsius l'any 1542 i es va utilitzar l'essència de la planta en moltes i variades afeccions, des d'úlceres cutànies fins a l'epilèpsia.

Això no vol dir, però, que altres cultures no utilitzessin diverses plantes de la mateixa família amb finalitats curatives o no. Els Egipcis ja coneixien les propietats terapèutiques de la "Scilla" (nom que donaven ells a la "digitalis purpurea") i els Romans la varen utilitzar per les seves propietats diürètiques, "cardiològiques" i emètiques. O les tribus Africanes que utilitzaven l'"Strophantus" com a verí per a les puntes de les seves fletxes.

L'any 1785 William Withering (1) va publicar el primer tractat sobre la digital "An Account of the Floxglove and some of its Medical Uses: with practical Remark on Dropsy and other

Disease". L'autor ja se'n va adonar que la digital només era efectiva en algunes formes de "dropèsia" pero no ho va associar a les seves propietats sobre el cor. La vaga definició de dropèsia portava a utilitzar indiscriminadament els digitàlics en malalts en situació edematosa de causa no cardiogènica i el seu efecte bradicarditzant es feia servir en molts malalts amb febre i taquicàrdia (2).

A començament del nostre segle, gràcies als treballs de Cushny, Mackenzie i Lewis entre altres, es va veure la utilitat de la digital en la fibril.lació auricular i, posteriorment, en la insuficiència cardíaca congestiva.

No ha estat fins aquests darrers vint o trenta anys que s'ha investigat sobre les propietats concretes de la digital i les seves característiques farmacocinètiques i farmacodinàmiques; això ens han permès obtenir els coneixements actuals sobre la digital els quals, si bé són extensos i complerts, encara deixen punts per esbrinar i descobrir.

## **1.2.- Farmacologia de la Digoxina.**

### **1.2.1.-Farmacocinètica.**

#### **1.2.1.1.- Biodisponibilitat.**

Es defineix com la quantitat de medicament que passa a la sang de forma no alterada després d'una dosi oral (3). Aquesta depèn de tres característiques molt importants de cada fàrmac: la formulació, l'absorció en l'aparell digestiu i el possible metabolisme de primer pas (inexistent en el cas de la digoxina).

#### **1.2.1.1.1.- Formulació.**

Fins fa relativament pocs anys cada preparat comercial tenia una biodisponibilitat pròpia com a conseqüència d'un procés d'elaboració diferent (4) i, fins i tot, un mateix producte farmacèutic podia variar la seva biodisponibilitat segons els diferents lots de producció (5), com es va observar al Regne Unit en els anys seixanta. Aquest fet es va relacionar amb un augment del nombre d'intoxicacions per digoxina en aquella dècada (6).

Aquests fets i el descobriment que la taxa de dissolució "in vitro" es correlacionava molt bé amb la biodisponibilitat (7) varen tenir com a conseqüència que la FDA l'any 1974 establís les mesures reguladores necessàries perquè totes les presentacions farmacèutiques de digoxina tinguessin una taxa de dissolució idèntica (8) amb la qual cosa s'assegurava que qualsevol marca comercial de digoxina tingués una biodisponibilitat idèntica.

#### 1.2.1.1.2.- Absorció.

L'absorció de la digoxina es produeix principalment a nivell del budell prim, sobretot en la part proximal, i en menor proporció en el colon (9). La ingestió d'aliment disminueix la velocitat d'absorció però no la quantitat total absorbida (10).

En els síndromes de mala-absorció per un sprue (11) o per una resecció de budell prim (12) hi ha una disminució de l'absorció de digoxina mentre que en els casos de mala-absorció per insuficiència pancreàtica o després d'una anastomosi yeyunoileal (13) l'absorció no s'altera.

A l'estómac l'absorció és mínima però, en canvi, hi ha una primera hidròlisi (14) i, per tant, en els malalts amb ulcus pèptic que tenen un buidament més lent hi haurà una major hidròlisi (15).

#### 1.2.1.1.3.- Biodisponibilitat absoluta.

Es defineix com el percentatge de fàrmac que arriba a la circulació sistèmica de forma no metabolitzada comparada amb la mateixa dosi donada de forma intravenosa. En el cas de la digoxina és difícil de calcular perquè la quantitat total en sang si s'administra per via intravenosa varia si es dona en forma de "bolus" o si es dona en un període de temps més perllongat (16). Un càlcul aproximat situa la biodisponibilitat absoluta entre el 60 i el 80%. Aquest valor es correspon aproximadament en l'observat experimentalment per Gold (17) i Huffman (18) els quals van trobar que amb les pastilles s'obtenia una biodisponibilitat d'un 75% mentre que amb la solució alcohòlica s'obtenia quasi en un 100%. Segons aquest càlcul 1,5 mg donats per via oral corresponen aproximadament a 1 mg donats per via intravenosa.

### 1.2.1.2.- Distribució.

#### 1.2.1.2.1.- Volum de distribució.

Una de les característiques de la digoxina és el gran volum de distribució, que es situa entre 400 i 1000 litres (19). El valor normal es calcula que és de 600 litres (20). Això es deu a que la digoxina s'uneix a gran part dels teixits, principalment a la musculatura esquelètica (21), en canvi, la distribució en el teixit greixós és mínima (22). Conseqüentment el pes del "cos magre" es correlaciona millor amb la concentració plasmàtica de digoxina que no pas amb el pes total (22). En canvi la digoxina s'uneix únicament en un 25% a l'albumina circulant (23).

La importància clínica del volum de distribució ve donat perquè determina la dosi d'atac i de manteniment que hem d'administrar i, per tant, no serà uniforme per totes les persones en condicions normals i que es veu alterat en malalts amb infermetats tiroïdals (24), insuficiència renal (19), en el vell (25) o en l'infant (26).



#### **1.2.1.2.2.- Corbes de distribució - eliminació.**

Un cop la digoxina ha aconseguit arribar a la circulació sanguínia és distribuïda per tots els teixits i la concentració en sang cau en forma de doble corba. Una primera corba, més ràpida, es coneix com la fase distributiva encara que comprèn tant la distribució en els teixits com la primera part de l'eliminació de l'organisme. Posteriorment hi ha una segona corba, més aplanada i de menor pendent, que correspon íntegrament a la fase d'eliminació. En aquesta fase hi ha un equilibri entre la quantitat de digoxina en els teixits i en el plasma. És únicament durant aquesta fase que és aconsellable realitzar l'extracció de sang per fer la determinació de nivells plasmàtics (27). El pas d'una fase a l'altra sol tenir lloc al voltant de les sis o vuit hores (20), per la qual cosa, l'extracció s'ha de fer deixant aquest interval mínim de temps després de la ingesta.

#### **1.2.1.2.3.- Models compartimentals.**

La digoxina teòricament es comporta en l'organisme sota un model tricompartmental que considera tres compartiments, un central, un perifèric superficial (pell) i un altre profund

(vísceres) (28, 29) amb una cinètica de primer ordre entre els esmentats compartiments.

En la pràctica, però, podem considerar que l'eliminació és lineal amb una cinètica de primer ordre com un model bicompartimental, considerant únicament un compartiment central i un compartiment perifèric que resulta de la unió del compartiment superficial i profund (30, 31).

#### **1.2.1.2.4.- Temps de vida mitjana.**

El temps de vida mitjana de la digoxina oscil·la entre 28 i 36 hores segons els estudis (32, 33). Smith (34) va trobar que a grans dosis, amb finalitats suïcides, la vida mitjana quedava reduïda per sota dels valors normals i que aquests tornaven a la normalitat quan els nivells plasmàtics tornaven a situar-se per sota de 2 ng/ml. L'explicació d'aquest fenomen encara no està aclarida.

### **1.2.1.3.- Metabolisme i eliminació.**

#### **1.2.1.3.1.- Eliminació renal i fecal.**

Sigui quina sigui la via d'administració, la principal via d'excreció és la renal en forma no metabolitzada (35) i en menor quantitat en forma del metabolit dihydrodigoxina (36, 37). En el ronyó hi ha una filtració glomerular (38), reabsorció tubular (39) i una secreció tubular de digoxina (40). Aquest fet comporta que l'aclariment de creatinina tot i ésser un paràmetre aproximatiu de l'excreció de digoxina (41) no és equivalent al seu aclariment (42).

L'eliminació fecal solament representa un 3% del total de la digoxina eliminada (43).

#### **1.2.1.3.2.- Eliminació Hepàtica.**

Tot i que la principal via d'eliminació és la via renal hi ha una petita quantitat de digoxina que es metabolitza en el fetge. Dins d'aquest apartat hem de parlar de dos punts.

a) circulació enterohepàtica.

b) metabolisme-degradació de la digoxina.

#### **1.2.1.3.2.1.- Circulació enterohepàtica.**

La circulació enterohepàtica s'ha estudiat en malalts colecistectomitzats i s'ha trobat que representa solament un 7% de la dosi administrada (44).

#### **1.2.1.3.2.2.- Metabolisme-degradació.**

El metabolisme hepàtic representa únicament una dècima part de la totalitat de la digoxina eliminada (44).

A més a més dels diferents metabolits, s'han descrit substàncies "digoxina like" en pacients afectats d'insuficiència hepàtica en tanta quantitat que poden fer difícil la interpretació dels nivells plasmàtics en aquests malalts (45).

#### **1.2.1.3.2.3.- Diferències amb la digitoxina.**

Si comparem la raó entre el percentatge d'eliminació enterohepàtica entre la digoxina i la digitoxina que és  $1/4$  veurem que és molt similar a la raó entre les vides mitjanes

d'ambdues (36h./120h.). Això ha portat a alguns autors a especular que no solament l'absorció i l'excreció sinó també el metabolisme està determinat per la polaritat de la molècula (46), que ve determinada per la presència dels grups hidròxils del nucli esteroidal. Per això, la digoxina que és més polar, té una vida mitjana més curta i una tendència a eliminar-se en forma no metabolitzada, mentre que la digitoxina, que té una molècula igual a la digoxina menys un grup hidròxil, té una absorció molt més alta, una vida mitjana més llarga i una eliminació en gran part metabolitzada (46).

### **1.2.2.- Farmacodinàmia.**

#### **1.2.2.1.- Mecanisme d'acció.**

Tot i ésser un fàrmac que s'utilitzava des de feia més de cent anys no va ser fins a la segona dècada del present segle quan es va començar a parlar de la digital: sobre si tenia un efecte inotrop positiu (augmentant la força de contracció del ventricle) i cronotrop negatiu (alentint la freqüència de contracció), iniciant-se així els estudis per a conèixer el mecanisme últim d'acció de la digital.

#### 1.2.2.1.1.- Inhibició de la bomba Na-K ATPasa.

L'any 1957 Skou (47) va descobrir un enzim: l'adenosín-trifosfatasa, el qual depèn de l'ió magnesi. Aquest enzim que s'activa pels ions Na i K i s'inactiva pels glucòsids cardiotònics aporta l'energia a la cèl.lula mitjançant el transport actiu transmembrana dels ions Na i K, transportant el Na cap a l'espai extracel.lular i permetent l'entrada de K a l'interior de la cèl.lula. Conseqüentment la seva inhibició per part dels glucòsids digitàlics suposarà una disminució del K intracel.lular i un augment de la concentració de Na dins de la cèl.lula (48). Aquest augment de la concentració de sodi intracel.lular comporta tanmateix un augment de l'ió Calci intracel.lular, responsable en últim extrem de la contracció muscular, i per tant, de l'inotropisme cardíac (49).

L'exposició de les cèl.lules cardíques als digitàlics suposa una disminució significativa del transport actiu de Na i K, fet que precedeix al desenvolupament de l'efecte inotrop positiu. Tanmateix, semblaria que la retirada dels digitàlics suposaria una desinhibició del transport actiu abans que desaparegués l'efecte inotrop positiu. Okita i els seus col.laboradors varen observar (50), però, uns resultats

contradictoris en el sentit que existia una desaparició de l'efecte inotrop positiu abans que la inhibició de l'activitat Na-K ATPasa desaparegués. Per intentar explicar aquests resultats els autors varen proposar que hi haurien dos receptors digitàlics a la cèl.lula miocàrdica. Un d'ells, amb una gran rapidesa d'actuació, estaria associat a l'activitat inotropa positiva i tindria una afinitat dèbil pels digitàlics, mentre que l'altre aniria lligat a l'activitat ATPasa i tindria una forta afinitat pels digitàlics però una actuació més lenta i, per tant, quan l'activitat inotropa ha desaparegut encara persisteix l'efecte ATPasa.

La capacitat de les sals de potassi de prevenir i suprimir la toxicitat digitàlica reforça la hipòtesi que la ATPasa és un receptor específic dels glucòsids cardiotònics.

Recentment s'ha especulat sobre la possible existència de substàncies endògenes similars als glucòsids cardiotònics anomenats "ouabain-like substances" (OLS) (51) similar al que succeeix amb els opiacis i les endorfines. Aquestes substàncies es sintetitzarien a l'hipotàlam (52, 53) i tindrien propietats natriurètiques (51).

### 1.2.2.1.2.-Propietats Electrofisiològiques.

Ja que els seus efectes terapèutics i la majoria dels seus efectes tòxics són deguts als seus efectes electrofisiològics, aquests han estat estudiats en profunditat.

Des del punt de vista terapèutic el més important és l'efecte cronotrop negatiu que es deu a dos fets:

- a) la perllongació del període refractari del node aurículo-ventricular.
- b) la disminució de la velocitat de conducció del mateix node aurículo-ventricular.

La perllongació del període refractari en el node aurículo-ventricular es deu a la inhibició de la bomba ATPasa, a la inhibició de l'activitat adrenèrgica i, sobretot, a l'estimulació vagal (54). La suma d'aquests efectes té com a conseqüència, també, l'escurçament del període refractari de l'aurícula i del ventricle (55).



La velocitat de conducció disminueix (efecte dromotrop negatiu) perquè la inhibició de la bomba ATPasa disminueix tant l'amplitud del potencial d'acció com la seva pendent. Si bé aquesta propietat és útil per a frenar la resposta ventricular en la fibril·lació auricular, té un important paper en la toxicitat ja que afavoreix l'aparició d'arítmies pel mecanisme de reentrada (55).

Un altre efecte de la digital, que té gran importància per ésser responsable, també, de gran part de les arítmies que apareixen per la intoxicació és l'augment de l'automatisme (efecte batmotrop positiu) degut a que augmenta la pendent de la despolarització diastòlica afavorint l'aparició de marcapassos espontanis.

Els efectes electrofisiològics de la digital queden reflectits en la taula 1.

#### **1.2.2.1.3.- Efecte Inotrop.**

El principal efecte farmacodinàmic de la digital és el d'augmentar la força i la velocitat de contracció del miocardi sense augmentar el consum d'oxigen en el cor insuficient (56,



Taula 1: Efectes electrofisiològics de la digital sobre el cor.

Automatisme del marcapas:	Nodo sino-atrial	augment
	Fibres de Purkinje	augment
Excitabilitat:	Aurícula	invariable
	Ventricle	variable
	Fibres de Purkinje	augment
Velocitat de conducció:	Aurícula	augment
	Ventricle	augment
	Nodo A-V	disminució
	Fibres de Purkinje	disminució
Període Refractari:	Aurícula	disminució
	Ventricle	disminució
	Nodo A V	augment
	Fibres de Purkinje	augment

57). D'ell deriven tots els efectes beneficiosos en la insuficiència cardíaca congestiva com l'augment del cabal cardíac, la disminució de la pressió venosa, la disminució del tamany cardíac, la disminució del volum de sang residual en la sistole, augment de la diüresi i la disminució dels edemes.

Wenckebach va ser qui l'any 1910 va descobrir el seu efecte inotrop que, posteriorment, s'ha demostrat plenament. A nivell subcel.lular la inhibició de la bomba ATPasa afavoreix, com ja hem dit, l'entrada de sodi però també la de calci dins de la cèl.lula la qual cosa permet una major quantitat de ions calci disponibles en el moment de produir-se l'excitació, ocasionant un augment de la força en el moment de la contracció (58). Aquest efecte és independent dels factors extracardiàcs o de l'alliberació de catecolamines (59).

Alguns autors han indicat que els digitàlics més polars com la digoxina tenen un major efecte vagal mentre que, per contra, en els menys polars com la digitoxina, l'efecte més intens és l'inotrop amb un major efecte sobre la musculatura miocàrdica (60).

#### **1.2.2.1.4.- Altres efectes.**

##### **1.2.2.1.4.1.- Pressió arterial.**

En persones que no pateixen una insuficiència cardíaca congestiva la infusió intravenosa de digitàlics produeix una elevació transitòria de la pressió arterial per dos mecanismes: per una part hi ha un reflex central i per l'altra hi ha un augment de les resistències perifèriques (61). Aquest efecte és, com hem dit, transitori perquè el seu efecte sobre el cor el contraresta (62).

En el cas de malalts que pateixen una insuficiència cardíaca congestiva la digoxina produeix una reducció de les resistències perifèriques i del to venós per un augment del cabal cardíac, però sense que això suposi una disminució de la pressió arterial. Els efectes de la digital sobre la pressió arterial en el cas d'hipertensió són variables i aquesta no constitueix una contraindicació per a l'ús dels digitàlics.

##### **1.2.2.1.4.2.- Circulació coronària.**

Des del començament de la utilització de la digital es coneix la seva propietat d'augmentar la força de contracció

del muscle miocàrdic sense augmentar el consum d'oxigen ni alterar la circulació coronària (63).

#### **1.2.2.1.4.3.- Efecte diürètic.**

Aquest va ésser el primer efecte que es va reconèixer de la digital i Withering (1) ja la feia servir per aquest efecte.

Tot i que la digital té un petit efecte directe sobre el ronyó, que Stickler i Kessler van demostrar experimentalment (64) i que és mediat per l'ATPasa en les cèl.lules tubulars renals, l'efecte diürètic es deu principalment al seu efecte sobre el cor i sobre la circulació. Així en persones sanes o amb insuficiència cardíaca sense edemes l'efecte diürètic és nul.

#### **1.2.2.1.4.4.- Efectes sobre l'E.C.G.**

La digital produeix uns efectes sobre l'ECG que són característics i que moltes vegades es sobreposen a la patologia pròpia del malalt.

Un cop el malalt està digitalitzat es comencen a veure les alteracions en l'ECG. El primer que apareix són els canvis de l'ona T que disminueix en amplitud, es torna isoelèctrica o, àdhuc, s'inverteix en alguna derivació. El segment ST pot deprimir-se si el QRS és positiu o, aixecar-se si el QRS és negatiu. Això, juntament amb el fet que la unió del segment ST amb l'ona T pot deprimir-se després de l'exercici, fa que es pugui confondre amb una cardiopatia isquèmica (65, 66). Per eliminar aquest efecte els autors indiquen que s'ha de retirar la digoxina almenys de 12 a 14 dies abans de fer una prova d'esforç (67, 68). Aquest efecte, que apareix durant l'exercici (68), és màxim quan la freqüència cardíaca està entre 110 i 130 batecs per minut (68), és dosi dependent (68) i desapareix progressivament durant els cinc o sis minuts posteriors a l'esforç (67, 68). Això el diferencia de la depressió isquèmica que es manté o fins i tot augmenta durant els minuts immediatament posteriors a la finalització de l'exercici (69).

Posteriorment s'allarga el PR, sobretot en persones de més de seixanta anys (67), que arriba a superar habitualment els 0,12 segons però rarament passa dels 0,25 segons. L'atropina aboleix aquest efecte però, si hi ha un bloqueig de primer grau de base, aquesta no té cap efecte.

Per últim s'escurça el QT que reflecteix un escurçament de la sistole ventricular.

En la síndrome de Wolff-Parkinson-White la digoxina eixampla els QRS possiblement perquè alenteix la propagació en el node aurículo-ventricular sense afectar la via de conducció aberrant.

Joubert va trobar una correlació entre els canvis electrocardiogràfics i el nivell de digoxina en sang (70), però aquesta relació és difícil de calcular i, per tant, de poca utilitat pràctica.

### **1.2.3.- Factors que modifiquen l'efecte de la digital.**

#### **1.2.3.1.- Definició de l'efecte terapèutic.**

Des que s'ha anat coneixent l'efecte de la digital i s'han conegut, amb més exactitud, les seves indicacions s'ha millorat molt la seva prescripció i dosificació.

Hi ha però un punt, dins de la farmacodinàmia de la

digoxina, que caldria remarcar i és: Quin podríem considerar què és el seu efecte? Com es pot mesurar un bon efecte terapèutic de la digoxina? Quin paper hi juga la determinació dels nivells plasmàtics? Es útil la determinació d'aquests?

Es defineix com a efecte terapèutic d'un fàrmac aquell que corregeix o restableix una situació clínica anòmala determinada. La digoxina per tant tindria dos efectes terapèutics primordials i que ja hem comentat anteriorment: la d'augmentar la força i velocitat de contracció del miocardi i la d'alentir la freqüència de resposta del ventricle en la fibril·lació auricular.

Quan s'utilitza la digoxina pel tractament de la fibril·lació auricular és prou conegut que el paràmetre per conèixer si la digoxina és o no efectiva, és lògicament, la freqüència ventricular mitjana. Quan s'utilitza per augmentar la força de contracció en la insuficiència cardíaca és molt més difícil de mesurar objectivament i, en molts casos, s'ha fet servir la impressió subjectiva del malalt, oblidant molt sovint l'anàlisi d'altres factors importants com: el repòs físic, el seguiment d'un tractament diürètic o una dieta hiposòdica correcta que, per ells mateixos, poden ésser la causa de la milloria clínica que refereix el malalt.



Quan es va poder determinar la concentració de digital en sèrum es varen buscar quins eren els nivells dins els quals actuava i no era tòxica pel malalt. En el cas de la digoxina, tot i que els límits poden variar entre els diferents laboratoris, els valors que clàssicament s'han considerat terapèutics oscil·len entre 0,8 i 2,0 ng/ml (71, 72). Ara bé, aquests nivells ens asseguren que al malalt que està entre aquests dos límits de digoxinèmia li està fent efecte la digoxina? La resposta és negativa. I això es deu a la gran variabilitat que presenten els malalts en la relació entre el nivell plasmàtic i l'efecte terapèutic.

El que sí que es pot assegurar és que nivells inferiors als esmentats són gairebé sempre terapèuticament ineficaços, tot i que en algun cas puguin ésser efectius (73), i que els nivells superiors a 2 ng/ml tenen un risc elevat de presentar intoxicació digitàlica (72), fet que augmenta enormement per sobre de 3 ng/ml.

Alguns autors han associat l'efecte inotrop positiu a valors de digoxinèmia al voltant de 1,4 ng/ml i l'efecte cronotrop negatiu al voltant de 1 ng/ml (74); tot i que és una dada a tenir en compte s'ha de valorar en la seva justa mesura i amb moltes reserves.

Són diversos els factors que poden interferir l'efecte de la digoxina sobre l'organisme per raons farmacocinètiques i/o farmacodinàmiques. Seguidament analitzarem els més importants que són, principalment, els ions, els fàrmacs o l'alteració del funcionalisme tiroïdal. Altres com l'edat, la hipòxia o la isquèmia també seràn motiu de comentari.

#### **1.2.3.2.- Fàrmacs.**

##### **1.2.3.2.1.- Fàrmacs amb accions digestives.**

Els antiàcids (75), els antidiarreïcs que contenen caolin o pectina (75), la colestiramina i el colestipol (76), o la neomicina (77) disminueixen l'absorció de la digoxina i, per tant, disminueixen la quantitat total en l'organisme i els seus efectes. La manera com aquests fàrmacs disminueixen l'absorció no es coneix amb exactitud, exceptuant la colestiramina que s'uneix a la digoxina disminuint la seva absorció. En general es recomana administrar-los, almenys, amb dues hores de diferència amb la digoxina.

Els anticolinèrgics i la propantelina augmenten l'absorció, mentre que la metoclopramida la disminueix (78).

Aquestes interaccions no són clínicament rellevants amb les preparacions actuals (79).

Un altre fàrmac que ha estat motiu d'estudi és la cimetidina (80); no s'ha demostrat que alteri l'absorció de la digoxina.

#### 1.2.3.2.2.- Antiarítmics.

##### QUINIDINA.

La potenciació dels efectes de la digoxina per la quinidina és prou coneguda des dels anys cinquanta (81) i es deu a un augment dels nivells plasmàtics de digoxina. Els mecanismes que s'han involucrat per a produir aquest efecte són:

- a) La disminució de l'aclariment renal i no renal de la digoxina (82). Aquesta interacció s'ha demostrat que es produïa tant en malalts amb funció renal normal (83) com en anúrics (84).
- b) L'augment de la biodisponibilitat de la digoxina per un augment de la taxa d'absorció intestinal de la mateixa (85).

c) El desplaçament de la digoxina fixada en els receptors dels teixits per part de la quinidina augmentant consegüentment els nivells plasmàtics (86).

#### **VERAPAMIL.**

El verapamil augmenta l'efecte de la digoxina sobre la conducció auriculo-ventricular per tenir una acció similar.

També s'ha demostrat que el verapamil augmenta els nivells plasmàtics de digoxina; entre un 60 i un 75 %, mitjançant la disminució de l'eliminació renal i no renal (87) i la disminució del volum de distribució (88).

Aquest efecte, al cap de sis setmanes de tractament continuat, desapareix quan ho prenen voluntaris sans (89) i, per tant, semblaria que és un efecte temporal però caldrà tenir-ho present en malalts amb insuficiència renal.

L'efecte del verapamil lògicament es suma al de la quinidina si ambdós fàrmacs es donen conjuntament (90).

**NIFEDIPINA.**

La interacció entre la nifedipina i la digoxina, suposadament pel mateix mecanisme, sembla no ésser tant acusada com en el cas de la quinidina o el verapamil (91, 92) i, fins i tot, alguns autors no han trobat que existís tal interacció (93, 94). Malgrat això avui dia es reconeix l'efecte sobre els nivells plasmàtics de digoxina de la nifedipina (95).

**AMIODARONA.**

Els estudis de Moysey (96) i Oetgen (97) demostren que l'amiodarona ocasiona un augment dels nivells plasmàtics de digoxina en un 90% dels malalts que prenen ambdós fàrmacs conjuntament. S'han involucrat diferents causes com la disminució de l'excreció renal, alteracions en el volum de distribució i un mecanisme competitiu pels receptors tisulars (97) entre altres.

**ALTRES ANTIARÍTMICS.**

La flecaïnida eleva discretament els nivells plasmàtics

de digoxina; únicament en els rangs de dosificació elevats poden presentar-se problemes a nivell del node aurículo-ventricular (98).

Altres antiarítmics com la procaïnàmidà, disopiramida, la mexiletina (99) o el diltiazem (100) no semblen tenir un efecte significatiu sobre els nivells plasmàtics de la digoxina.

#### **1.2.3.2.3.- Diürètics.**

Tant l'espironolactona (101) com el triamterè (102) inhibeixen la secreció tubular renal per un mecanisme competitiu, mentre que l'amiloride estimula aquesta secreció renal (103) produint un augment, en el primer cas, i una disminució, en el segon, dels nivells plasmàtics de digoxina.

En aquest apartat hem de comentar que, lògicament, tots els diürètics perdedors de potassi com les tiazides, l'àcid etacrínic o la furosemida augmenten el risc de toxicitat de la digoxina per la hipokalièmia que potencialment poden provocar.

#### 1.2.3.2.4.- Antibiòtics.

Ja hem comentat anteriorment com la neomicina podia disminuir l'absorció digestiva de la digoxina, com succeeix també amb les sulfamides (104). Altres antibiòtics d'ampli espectre com les tetraciclines (105) o l'eritromicina (106) poden augmentar la biodisponibilitat de la digoxina per una alteració en la flora bacteriana del budell que pot metabolitzar i inactivar la digoxina.

També s'ha demostrat que el trimetoprim augmenta els nivells plasmàtics de digoxina (107) però, en aquest cas, és per un mecanisme renal en disminuir la secreció tubular de la digoxina i no per alteracions en la flora intestinal.

La rifampicina per ésser un inductor enzimàtic a nivell hepàtic podria produir una acceleració del metabolisme de la digoxina i consegüentment provocaria la caiguda dels nivells plasmàtics de digoxina (108), però donat que la digoxina es metabolitza molt escassament en el fetge, es dona en rares ocasions. Aquest efecte, però, pot augmentar en pacients sotmesos a diàlisi (109).

#### 1.2.3.2.5.- Altres fàrmacs.

Altres fàrmacs que, s'ha vist, podrien alterar els nivells plasmàtics de digoxina (99) són els barbitúrics, fenilbutazona, o la fenitoïna pel seu paper d'inductors enzimàtics.

El captopril (110) augmenta els nivells plasmàtics per una reducció de l'aclariment renal de la digoxina. També la quinina (111) pot aixecar discretament els nivells plasmàtics de digoxina.

En general les catecolamines, de la mateixa manera que la digoxina, poden afavorir l'aparició de marcapassos ectòpics i, per tant, els seus efectes poden ésser additius en especial els estimulants beta-adrenèrgics que s'hauran d'utilitzar amb precaució (112).

#### 1.2.3.3.- Ions.

Els ions que poden afectar l'acció de la digoxina en l'organisme són el potassi, el calci o el magnesi i també, en menor intensitat, el sodi.



#### 1.2.3.3.1.- Potassi

Molts autors han demostrat que tant la hipokalièmia aguda (113, 114) com la crònica (115, 116, 117) produeixen un augment de la sensibilitat miocàrdica per la digoxina, més en la primera que en la segona. Per contra la hiperkalièmia disminueix la resposta cronotropa de la digoxina degut a la inhibició de l'entrada de digoxina en el miocardi per un mecanisme competitiu a nivell dels receptors (118, 119).

La hipokalièmia, a més a més, redueix la secreció tubular renal de la digoxina, augmentant consegüentment el seu nivell plasmàtic (120); aquest efecte és petit però s'afegeix a l'anterior augmentant la toxicitat de la digoxina.

#### 1.2.3.3.2.- Calci.

Es coneguda la major sensibilitat dels digitàlics en el cas de la hipercalcèmia (121), però això no té una rellevància clínica important excepte en el cas d'hipercalcèmies molt importants (concentracions superiors a 15 mg/l.). En canvi, la hipocalcèmia pot comportar l'anul.lació dels efectes de la digoxina (122).

#### 1.2.3.3.3.- Magnesi.

En el cas del magnesi hi ha una similitud amb el potassi en el sentit que una hipomagnesèmia aguda o crònica augmenta la sensibilitat del miocardi per la digoxina (123, 124, 125). Es per això que alguns autors (126) consideren convenient demanar la magnesèmia en malalts amb sospita d'intoxicació, sobretot si prenen diürètics.

#### 1.2.3.3.4.- Sodi.

També la hiponatrèmia, encara que amb molta menys intensitat pot inhibir l'acció de la digoxina sobre el miocardi però sense rellevància clínica en els nivells plasmàtics que es troben habitualment (127).

#### 1.2.3.4.- Edat.

Hi ha una sèrie de característiques farmacocinètiques en cada moment evolutiu de l'home que fan que la digoxina es comporti de forma diferent.

#### 1.2.3.4.1.- Període prenatal.

La sang fetal presenta la mateixa concentració de digoxina que la sang de la mare (128); en canvi la concentració en els òrgans fetals és pràcticament inapreciable (129). Això s'explica per la menor afinitat de la digoxina per part dels teixits del fetus.

#### 1.2.3.4.2.- Període nounat.

El nounat té unes característiques que el diferencien de l'adult; aquestes són:

- a) Volum de distribució superior al dels adults (130) degut a un augment del volum plasmàtic i del volum intersticial (131).
  
- b) Temps de vida mitjana més llarg en els nounats preterme, mentre que en els nounats nascuts a terme és igual al dels adults (132). Aquest temps de vida mitjana més llarg s'ha atribuït a una disminució de la funció renal dels nounats preterme (133).

c) Disminució del nombre i afinitat dels receptors tissulars de la digoxina (134).

En el postpart s'ha observat que en la mare els nivells plasmàtics són significativament superiors degut a una disminució del filtrat glomerular característic d'aquest període fisiològic (135).

#### 1.2.3.4.3.- Infància.

Durant aquest període es poden rebre dosis proporcionalment superiors sense presentar signes de toxicitat degut a una sensibilitat inferior de les fibres de Purkinje (136).

#### 1.2.3.4.4.- Senectut.

Són diversos els factors que fan que la persona anciana que rep digoxina pugui presentar una resposta augmentada:

a) Disminució de la funció renal per una disminució de la filtració glomerular, i per tant, disminució

de l'aclariment de digoxina (25, 137). Un aspecte a tenir en compte en el vell és que una creatinina sèrica normal no descarta una disminució de l'aclariment de creatinina perquè hi ha una producció endògena més petita i, encara que l'aclariment disminueixi, el nivell en sang es manté dintre dels límits normals (137). Conseqüentment hi ha un augment de la vida mitjana de la digoxina (138).

b) Disminució de la massa muscular esquelètica, que és on hi ha una major fixació de la digoxina, i per tant, hi haurà una disminució del volum de distribució (25).

c) Major sensibilitat del miocardi de la digoxina (139).

#### **1.2.3.5.- Situacions Clíniques.**

##### **1.2.3.5.1.- Hipoxèmia**

Des de fa molts anys es coneix que la hipoxèmia aguda, que es pot donar en els malats que pateixen una pneumopatia,

produeix un augment de la sensibilitat del miocardi a la digoxina (140). El mecanisme pel qual es produeix aquest augment de la sensibilitat sembla degut a l'augment de les catecolamines circulants que tenen un efecte additiu sobre la capacitat aritmogènica de la digoxina (141).

En el cas de la hipoxèmia crònica, si bé és cert que aquesta per si mateixa ja és aritmogènica, s'ha vist que els malalts que prenen digoxina presenten arítmies cardíques amb xifres de hipòxia i hipercàpnia menys severes que els malalts que no estan digitalitzats (142). Hi ha treballs que demostren com la hipòxemia crònica aïllada, provocada de forma experimental, en animals augmenta la sensibilitat miocàrdica per la digoxina (143). Ara bé, la hipòxia per si sola no és la causa d'aquest augment de la sensibilitat perquè en els malalts amb infermetats cardíques congènites cianòtiques amb nivells més baixos d'hipoxèmia, la presentació d'arítmies no és freqüent. Hi ha altres factors que intervindrien en la producció de les arítmies (144); alguns dels més coneguts es troben resumits en la taula 2.

Taula 2: Factors aritmogènics en la hipoxia crònica per EPOC.

- Corticoides.
- Hipokalièmia produïda per diürètics.
- Simpaticomimètics.
- Atropina.
- Fluorocarburs (propel.lents dels aerosols)
- Metilxantines.
- Infeccions.
- Acidosi Respiratòria.
- Catecolamines Endògenes.
- Estimulació Vagal per aspiració traqueal.

### **1.2.3.5.2.- Cardiopatia Isquèmica.**

#### **1.2.3.5.2.1.- Angina de pit.**

Com ja hem comentat anteriorment l'administració de digoxina no augmenta el consum d'oxigen per part del múscle miocàrdic i, per tant, no suposarà cap contraindicació per l'ús de la digoxina. S'han descrit, però, casos en els quals en donar la digoxina, augmentaven els atacs d'angina de pit. Cal, però, valorar amb cura altres aspectes concomitants perquè, en millorar la funcionalitat miocàrdica, el pacient es troba millor i realitza més exercici provocant l'aparició de l'angor.

#### **1.2.3.5.3.2.- Infart de Miocardi.**

Hem de considerar en aquest apartat tant l'ús de digoxina en forma aguda com crònica.

Tant els estudis realitzats en animals (145) com en éssers humans (146) confirmen que la digoxina no solament augmenta l'inotropisme en el miocardi no isquèmic i en la zona fronterera amb la necrosi (146), sinó que també produeix una



disminució dels requeriments d'oxigen per part del múscle miocàrdic (146). Ara bé, abans d'exercir el seu efecte inotrop produeix un augment de les resistències perifèriques, com ja hem comentat anteriorment, i això pot ocasionar un impediment en la contracció del ventricle esquerre i, consegüentment, un augment de les necessitats d'oxigen d'aquest cor ja deficientment oxigenat (147). Caldrà tenir en compte ambdós fets per actuar segons cada situació clínica.

Un altre aspecte a comentar és l'augment de la sensibilitat del miocardi isquèmic. Tot i que hi ha evidència d'aquesta major sensibilitat, per una disminució del dintell tòxic durant les primeres 24 hores posteriors a l'infart (148), per alguns autors no té rellevància clínica en les dosis que normalment s'administren i, per tant, consideren que els digitàlics són ben tolerats (149).

Es difícil, però, assignar una etiologia definida a un trastorn del ritme en un malalt digitalitzat que ha sofert un IAM, per l'alta incidència d'arítmies degut a la pròpia infermetat de base.

Referent a l'ús crònic de la digoxina en malalts que han sofert un infart de miocardi hi ha treballs prospectius (150,

151) i retrospectius (152, 153) que suggereixen que pot ésser una variable independent associada a un augment de la mortalitat en pacients amb insuficiència cardíaca (150, 152).

Altres estudis realitzats posteriorment (154, 155, 156) no han pogut demostrar aquest augment de la mortalitat. A més a més, altres autors han criticat el mètode estadístic utilitzat en els primers estudis (157).

A la llum dels coneixements actuals podem concloure que no s'ha demostrat aquest suposat augment de la mortalitat en els malalts tractats amb digoxina com tampoc que sigui imputable a aquesta. En tot cas aquest augment de la mortalitat es deu a què els malalts tractats estan en unes condicions basals més dolentes que els no tractats.

#### **1.2.3.5.3.- Insuficiència renal.**

Els malalts amb insuficiència renal moderada o severa són un grup de malalts en els quals cal valorar molt bé la dosificació de la digoxina perquè hi ha tota una sèrie d'alteracions farmacocinètiques que alteren els seus nivells plasmàtics.

En aquests malalts la digoxina, i degut a l'alteració de la filtració glomerular, té una vida mitjana més llarga, que pot arribar fins a cinc o deu dies en els casos més severes (158). Altres factors que poden modificar la farmacocinètica en la insuficiència renal són la disminució de la unió de la digoxina amb les proteïnes plasmàtiques (159) i la disminució del volum de distribució (20), malgrat que aquest darrer factor no és constant en tots els malalts (160).

De totes maneres els nivells plasmàtics de digoxina en el cas d'insuficiència renal són difícils d'interpretar per dos motius:

a) S'ha especulat que hi hauria una disminució de l'afinitat dels receptors de la digoxina per aquesta (161), que explicaria, a més a més, l'observació que els mateixos nivells plasmàtics produeixen uns efectes menors (162).

b) En aquests últims anys s'ha pogut comprovar com alguns malalts amb insuficiència renal presentaven en el seu plasma una substància que té activitat immunològica similar a la digoxina i que, per tant, és un artefacte que augmenta els nivells plasmàtics (163). El dilema està

en saber si aquesta substància és fisiològicament activa o no. Hi ha dades indirectes que semblen confirmar la idea que sí que és activa (164).

En els malalts sotmesos a hemodiàlisi o diàlisi peritoneal hi ha una transferència de digoxina cap a la solució de diàlisi molt petita (165) perquè la majoria del fàrmac està emmagatzemat en els teixits. Malgrat aquest fet, en aquests malalts s'haurà de tenir precaucions especials perquè els canvis dels nivells de potassi i magnesi poden afavorir l'aparició de signes d'intoxicació.

#### **1.2.3.5.4.- Insuficiència hepàtica.**

Marcus i Kapadia (166) van estudiar malalts amb compromís hepàtic important i van demostrar que l'excreció i la vida mitjana de la digoxina no s'altera, fet lògic si tenim en compte la via d'eliminació renal de la digoxina.

### 1.2.3.5.5.- Cardiopatia

(excloent la cardiopatia isquèmica).

Els malalts que presenten una dilatació ventricular, en existir un estirament de les fibres de Purkinje, tenen un augment en la predisposició per augmentar l'automatisme, i per tant, el risc d'arítmies cardíques (167). Un estudi de monitorització intensiva de pacients hospitalitzats realitzat a Boston (168), va observar que el 74% dels pacients intoxicats estaven en classe funcional IV, mentre que únicament el 54% dels no intoxicats estaven en classe funcional III/IV. En un altre estudi Smith (34) va comparar l'efecte de dosis massives amb finalitats suïcides entre els malalts amb presència o no d'infermetat cardíaca de base o no. Els subjectes joves sense infermetat prèvia presentaven bloqueig auriculo-ventricular o sino-auricular que normalment es resolia amb l'administració d'atropina. Per contra, els malalts ancians amb infermetat cardíaca de base presentaven extrasistòlia, taquicàrdica o, fins i tot, fibril.lació ventricular amb grans problemes de tractament i "èxitus" en alguns casos. Recentment Naafs (169) ha pogut demostrar que els malalts amb insuficiència cardíaca congestiva tenien també una disminució de l'aclariment de digoxina que suposa un augment del nivells plasmàtics i, consegüentment, un major risc d'intoxicar-se.

### 1.2.3.5.6.- Tiroides.

Les alteracions que tenen lloc en els pacients digitalitzats i que pateixen infermetats tiroïdals són diverses.

1) els malalts hipertiroïdals tendeixen a tenir nivells en la "fase de replà de concentracions" inferiors als malalts eutiroïdals (170) degut a què la vida mitjana de la digoxina és inversament proporcional a la funcionalitat del tiroides (24) i també, a què aquests malalts tenen un volum de distribució més gran (171) i un augment del receptors de digoxina (172).

2) En els malalts hipotiroïdals l'administració de digoxina condiona l'aparició de nivells plasmàtics més alts que els malalts eutiroïdals (173), degut a què, en aquest cas, hi ha una alteració en l'absorció, excreció renal i metabolisme de la digoxina (173).

Aquests malalts tindran, per tant, una major predisposició a presentar intoxicació digitàlica (170).

### **1.3. Intoxicació digitàlica.**

#### **1.3.1.- Clínica de la intoxicació.**

##### **1.3.1.1.- Aparell gastro-intestinal.**

L'anorèxia, les basques i els vòmits són els primers símptomes que apareixen en un 50-60% dels pacients (174), tot i que són inespecífics tenen un gran valor perquè poden ésser prodròmics d'altres manifestacions més greus (175). El mecanisme de producció de les basques i els vòmits no es deu a una irritació local sobre la mucosa digestiva, sinó a una excitació directa dels nuclis del vòmit al SNC (176). La diarrea és molt menys freqüent (6%) i les àlgies abdominals es presenten molt rarament (174). Els malalts ancians tendeixen a presentar més freqüentment anorèxia, pèrdua de pes i àlgies abdominals, mentre que en els més joves són més freqüents les basques i els vòmits (177).

##### **1.3.1.2.- Sistema Nerviós Central.**

Els efectes sobre el Sistema Nerviós Central són menys freqüents (entre un 13 i un 25% segons les diferents

publicacions) i preocupants pel malalt (178).

Als clàssics símptomes com la cefalea, cansament, somnolència i confusió cal afegir les neuràlgies facials o les de la regió lumbar.

Molt rarament poden aparèixer deliris, al·lucinacions o convulsions. Solen ésser malalts d'edat avançada (179) o amb un balanç hidroelectrolític molt precari (180).

Són clàssiques, també, les alteracions de la visió que apareixen entre un 0 i un 15% segons els diferents autors (174, 178): arèoles lluminoses en els objectes foscos, discromatòpsia pels colors groc o verd i menys freqüentment pel vermell o blau. Molt rarament pot afectar el nervi òptic causant una neuritis retrobulbar (180). En alguns malalts la determinació de la visió colorejada mitjançant el test de Farnsworth-Munsell ha estat útil per confirmar el diagnòstic de toxicitat (181).

#### **1.3.1.3.- Aparell cardíoc-vascular.**

Tot i que la majoria de les vegades les manifestacions



extracardíaques solen precedir a les cardíagues, en miocardis molt sensibles per la infermetat de base la primera manifestació pot ser una arítmia de pronòstic infaust.

Clàssicament s'ha dit que la digoxina pot ocasionar qualsevol tipus d'arítmia cardíaca i, en les diferents publicacions, apareix algun tipus d'arítmia entre un 75 i un 95% dels pacients intoxicats (174, 178). La més freqüent (50%) és l'extrasistòlia ventricular (178), induint moltes vegades l'aparició de bigeminisme per un augment de l'automatisme del miocardi, el bloqueig aurículo-ventricular en forma de primer o segon grau tipus Wenkeback i, molt més rarament, tipus Mobitz o bloqueig complert.

Altres arítmies menys freqüents són: 1) les taquiarítmies auriculars: taquicàrdia o fibril·lació auricular (10%) (178), arítmies sinusals per estimulació vagal, principalment la taquicàrdia paroxística, que quan apareix junt amb un bloqueig, es considera un signe de perill (182) i 2) Les arítmies ventriculars: taquicàrdia (0-10%) o fibril·lació ventricular, de molt mal pronòstic.

També s'han descrit ritmes nodals o dissociacions aurículo-ventriculars (175).

#### 1.3.1.4.- Altres efectes tòxics.

S'han descrit erupcions cutànies de tipus urticariforme o escarlatiforme, eosinofília, alteracions de la coagulació sanguínia (sense repercussió clínica) i ginecomàstia atribuïble a la seva similitud estructural amb les hormones sexuals (180).

#### 1.3.2.- Epidemiologia de la intoxicació per digoxina.

##### 1.3.2.1.- Incidència.

La digoxina està entre els fàrmacs més prescrits i entre els que tenen un marge de seguretat més baix. Així, no és estrany que la incidència d'intoxicació hagi anat creixent amb el pas dels anys en augmentar-ne el seu ús.

La majoria dels estudis epidemiològics sobre la intoxicació digitalica s'han realitzat en l'àmbit hospitalari amb unes taxes d'incidència, entre pacients que reben digoxina que oscil·len entre el 4 i el 35% (183, 184, 185, 186, 187), xifra que pot pujar fins al 70% en els malalts amb insuficiència renal (188). La taxa de mortalitat entre els

intoxicats és variable segons els estudis però, en tot cas, no menyspreable.

En l'àmbit extrahospitalari són molt més escassos els treballs, donades les dificultats per a obtenir les dades. Serveix com a guia l'estudi realitzat per Boman l'any 1980, (189) en el qual ens diu que va trobar una taxa d'incidència del 11% en pacients de residències geriàtriques, i també un estudi multicèntric realitzat en el Regne Unit on es va trobar una taxa d'incidència d'un 20% (190). La taxa de mortalitat entre els intoxicats en aquests estudis és variable i, com en el cas anterior, no insignificant (191).

#### **1.3.2.2.- Factors que poden augmentar la toxicitat.**

Les alteracions iòniques, principalment la hipopotasèmia (la més freqüent) i la hipomagnesèmia degudes ambdues a l'ús concomitant de diürètics potents poden augmentar el risc d'intoxicació digitàlica. La primera produeix una entrada massiva del digitàlic dins de l'espai intracel·lular augmentant, per tant, els seus efectes. El mecanisme en el cas del magnesi és desconegut. La hiponatrèmia també s'ha associat

a una major tendència a la toxicitat malgrat que amb menys intensitat (192). El calci potencia els efectes dels glicòsids cardiotònics i, per tant, s'haurà d'anar en compte a l'hora d'administrar solucions de calci per via intravenosa o quan els digitàlics es donen en presència d'hipercalcèmia.

La hipoxèmia i les alteracions àcid-base tendeixen a disminuir la tolerància dels digitàlics i indubtablement contribueixen a augmentar els problemes dels malalts amb infermetats pulmonars cròniques o amb "cor pulmonale" digitalitzats.

L'edat avançada amb totes les seves conseqüències, que ja hem enumerat, incrementa la toxicitat dels digitàlics per una major acumulació corporal.

L'hipotiroïdisme disminueix l'excreció de digoxina i, per tant, si no s'ajusta la dosi els nivells plàsmatics seran més elevats.

Altres factors que ja hem anat comentant amb anterioritat com alguns fàrmacs, el to del sistema nerviós autonòmic, o la cardiopatia de base en estat avançat, per si mateixa i per la dilatació ventricular, augmenten la sensibilitat miocàrdica per la digoxina.

#### 1.4.- Eficàcia de la digoxina.

##### 1.4.1.- Insuficiència cardíaca.

##### 1.4.1.1.- Insuficiència cardíaca aguda.

Resultat del seu efecte inotrop positiu sobre el miocardi, quan s'administra agudament, es pot utilitzar en la insuficiència cardíaca aguda com ja va demostrar inicialment McMichael i Shrapley l'any 1944 (193) i, posteriorment, Weissler (194).

Ara bé, és menys potent que les catecolamines sintètiques (195), augmenta el cabal cardíac en els pacients amb insuficiència cardíaca moderada (196) i té escàs efecte en el shock cardiogènic (197). Per aquests motius la seva utilitat és molt limitada i cal emprar-la acompanyada d'altres fàrmacs.

La indicació més clara és l'aparició d'una insuficiència cardíaca aguda com a conseqüència de la caiguda en fibril·lació auricular, en un malalt afecte d'una cardiopatia coneguda o no (198). En alguns casos la digoxina revertirà l'arítmia a ritme sinusal o, en cas contrari, controlarà la conducció AV.

Una altra indicació clara és l'aparició d'un edema agut de pulmó de causa cardiogènica i en el qual la digoxina es pot utilitzar juntament amb altres fàrmacs (199), tot i que, en els darrers temps, s'ha suggerit la superioritat de la dobutamina (200) que actua estimulant els receptors alfa-1 i beta-1 (201), té una gran rapidesa d'acció (202) i una vida mitjana molt curta (202) que permet ràpids ajustos de la dosi.

La tercera entitat clínica és la insuficiència cardíaca aguda secundària a l'infart de miocàrdi, en la qual tot i les limitacions que ja hem comentat, en alguns casos pot ésser utilitzada.

#### **1.4.1.2.- Insuficiència Cardíaca Crònica en ritme sinusal.**

Després de la seva descripció per Whitering, durant els primers cent anys es va fer servir la digital pel tractament de l'edema, particularment associat a la fibril·lació auricular. A començament d'aquest segle alguns autors van apuntar la possibilitat de la seva utilització en aquells malalts que, tot i tenir una insuficiència cardíaca, persistien en ritme sinusal (203, 204, 205); molts malalts que

no presentaven alteracions del ritme cardíac varen ser tractats amb derivats digitàlics. Altres treballs que s'anaven publicant semblaven confirmar aquesta hipòtesi (206, 207, 208). No va ésser fins als anys setanta que van començar a aparèixer treballs que posaven en dubte aquest fet. Entre tots aquests hem seleccionat els més representatius per les seves característiques i els seus resultats. Aquests estudis es poden classificar en dos tipus:

- a) Estudis de retirada.
- b) Assaigs Clínics Controlats amb placebo.

#### **1.4.1.2.1.- Estudis de retirada.**

Hem analitzat un total de vuit estudis de retirada, les característiques més importants dels quals queden esquematitzades a la taula 3. Set d'aquests estudis (209, 210, 211, 212, 213, 214, 215) conclouen que es pot retirar la digoxina en una proporció variable de malalts que oscil·la entre el 48% i el 100%. Solament un treball (216) afirma que la digoxina és útil i no es pot retirar. El període d'observació era de 12 a 24 setmanes.

Taula 3: Estudis de retirada de la digoxina.

Autor	Any	Referència	N pacients	NO empitjoren en retirar la digoxina (%)
Dall	1970	(209)	80	60 ( 75)
Fonrose	1974	(210)	31	15 ( 48)
Hull	1977	(211)	18	17 ( 94)
Liverpool	1978	(212)	89	89 (100)
Johnston	1979	(213)	56	48 ( 86)
Arnold	1980	(216)	9	0 ( 0)
Gheorghide	1983	(214)	24	24 (100)
Wilkin	1985	(215)	26	26 (100)
			333	279 (83,8)



Agrupant tots aquests estudis s'han estudiat un total de 333 malalts. D'aquests, a 279 (83,8%) se'ls va retirar sense deteriorament clínic o hemodinàmic i 54 (16,2%) van empitjorar en retirar-los la digoxina.

Aquests estudis, però, pateixen d'una sèrie de defectes que els fa poc comparables i les seves conclusions es podrien considerar poc consistents.

Els primers estudis realitzats per Dall (209), Fonrose (210) i, posteriorment, per Hull (211) ho van fer sobre una població anciana i amb diferents etiologies de la insuficiència cardíaca que queden poc precisades. Tanmateix no es valoren paràmetres hemodinàmics o la resposta a l'exercici.

El grup de Liverpool (212) no fa constar el motiu pel qual els malalts estaven en insuficiència cardíaca i posa una sèrie de condicions prèvies a la retirada de la digoxina: nivells plasmàtics infraterapèutics, ritme sinusal, no descompensació de la insuficiència cardíaca en el moment de fer l'estudi o que la indicació per la qual es va fer en el passat no existís en el moment de fer l'estudi. Les conclusions, per tant, seran aplicables a un subgrup de la població que reuneixi aquestes característiques.

Johnston i Mc Devitt (213) tornen a caure en el mateix defecte que Dall i Hull en no valorar paràmetres hemodinàmics o la resposta a l'exercici i, com en l'estudi de Liverpool, retiren la digoxina en els malalts que tenen un nivell infraterapèutic.

En l'estudi de Georghiade (214) la mostra estudiada està composta de malalts que pateixen un insuficiència cardíaca secundària a una cardiopatia isquèmica i, tot i ser la causa més freqüent d'insuficiència cardíaca en ritme sinusal (217), no és l'única i, per tant, els resultats no són representatius de tots el malalts.

#### **1.4.1.2.2.- Assaigs clínics controlats.**

Són set els assaigs clínics controlats on es compara la digoxina amb el placebo (218, 219, 220, 221, 222, 223, 224), les característiques més importants dels quals estan resumides a la taula 4. Altres assaigs comparen la digoxina amb altres inotrops com el xamoterol (225), la milrinona (226) o vasodilatadors com el captopril (227). En quatre dels assaigs amb placebo (218, 220, 222, 223) s'afirmen que no hi ha empitjorament de l'estat clínic en substituir la digoxina per

Taula 4: Assaigs clínics realitzats amb la digoxina comparada amb placebo.

Autor	Any	Referència	N Pacients	NO Empitjoren amb placebo (%)
Dobbs	1977	218	46	3 ( 65)
Lee	1982	219	25	14 ( 56)
Fleg	1982	220	30	30 (100)
Boman	1982	222	37	32 ( 86)
Ware	1984	223	20	20 (100)
Guyatt	1988	224	20	13 ( 65)
			178	139 (79,7)

placebo. Dos (219, 224) conclouen que els malalts empitjoren amb el placebo mentre que un altre (221) afirma que l'efecte de la digoxina solament es produeix durant l'exercici físic.

En total s'han estudiat 178 malalts dels quals 139 (79,7%) no van presentar empitjorament del seu estat clínic en prendre el placebo enfront de 39 (20,3%) que sí que van empitjorar.

No s'ha inclòs en la taula 4 el treball de Murray (221) perquè aquest estudiava la resposta de la digoxina durant l'esforç físic i, per tant, els seus resultats no són comparables.

Tots els assaigs van ésser randomitzats i a doble cec, però en molts d'ells no queden controlades amb claredat les medicacions preses concomitantment com els diürètics o els vasodilatadors. Dos estudis (218, 222) inclouen pacients en ritme sinusal i en fibril·lació auricular. En el primer (218) no s'especifica quins pacients d'entre els qui empitjoraven estaven en ritme sinusal i en fibril·lació i, per tant, no podem arribar a cap conclusió sobre quin és l'efecte de la digoxina sobre el ritme sinusal. En el segon cas quatre dels cinc malalts a qui es va haver de reintroduir la digoxina estaven en fibril·lació auricular.

Lee (219) en el seu treball i mitjançant una anàlisi multivariant conclou que la variable que millor s'associa a la resposta positiva a la digoxina és la presència d'un tercer soroll. Això s'interpreta no com un signe de gravetat, ja que alguns malalts amb insuficiència cardíaca greu que no tenen tercer soroll no responen millor a la digoxina, sinó com un signe de dilatació ventricular (228). Aquest fet ens explica perquè si la insuficiència cardíaca és transitòria, com en el cas d'una cardiopatia isquèmica, o secundària a una disminució de la distensibilitat de la paret ventricular, com en la cardiopatia hipertròfica o amiloidea, la resposta a la digoxina és nul·la o mínima, mentre que si hi ha dilatació ventricular, que es tradueix en aquest tercer soroll, la digoxina millora la simptomatologia. Guyatt (224) en un altre treball no va trobar que el tercer soroll s'associés a una resposta positiva a la digoxina, però sí al reflux hepatojugular superior a sis centímetres ( $p = 0,03$ ), la classe funcional III/IV ( $p = 0,001$ ) i la pitjor tolerància a l'exercici ( $p = 0,022$ ), factors, tots ells, que reflecteixen una cardiopatia més severa o avançada. Una altra dada interessant és la resposta positiva de la digoxina en els assaigs clínics en què es varen seleccionar els malalts amb una fracció d'ejecció deprimida (224, 227). Confirmant aquest fet Griffiths (229), en un altre estudi, demostra

hemodinàmicament que, tant en la insuficiència cardíaca lleu com en la greu, la digoxina provoca un efecte inotrop positiu.

El que succeiria és que en les formes lleus no existiria traducció clínica del benefici aconseguit, mentre que sí que es manifestaria en les formes més greus. Calen, però, nous estudis que confirmin aquest punt.

En tots els assaigs clínics on es compara la digoxina amb altres fàrmacs (225, 226, 227) sembla que la digoxina millora la tolerància a l'exercici, però, només en un d'ells (226) la milloria és estadísticament significativa. També millora la disnea (224, 225), l'edema perifèric (225), els crepitants (225) i la freqüència de descompensacions cardíques (226).

La dificultat d'interpretació d'aquests resultats arrenca del fet que els autors no especifiquen sobre en quina classe funcional es produeix aquesta millora i quin paper pot jugar la presa concomitant de diürètics que es manté com a tractament de fons en tots els malalts estudiats.

#### **1.4.1.2.3.- Conclusions.**

Tot i les falles metodològiques d'aquests treballs podem

concloure que la utilització de la digoxina en malalts en ritme sinusal no és la terapèutica més adient, sobretot en:

- a) malalts ancians: augment del risc d'intoxicació per la disminució de la massa muscular, insuficiència renal i hipokalièmia que es pot donar en edats avançades.
- b) malalts amb una cardiopatia isquèmica: com a patologia de base.
- c) malalts estables en classe funcional II/III .
- d) malalts que es poden controlar amb diürètics.
- e) malalts, als qui en fer-los una determinació plasmàtica de digoxina es troben nivells subterapèutics i es troben asimptomàtics.

Com a resum de totes aquestes aportacions direm que està justificat aturar la digitalització dels malalts que se'ns presenten en ritme sinusal i que, després d'un tractament perllongat (almenys tres mesos), estan compensats, sense que anteriorment hi hagi història repetida de fibril·lació o flutter auricular ràpid, que no tenen evidència clínica ni radiològica d'insuficiència cardíaca greu (no s'ausculta tercer soroll) i la dilatació és petita o moderada (230). L'aplicació d'aquests criteris ha suposat una disminució d'una quarta part de l'ús de la digoxina en alguns treballs (212).

Aquests malalts s'hauran de tractar amb diürètics que són igualment efectius i més ben tolerats (231) o els vasodilatadors que actuen tant sobre la precàrrega com sobre la postcàrrega (232).

#### **1.4.1.3.- Insuficiència cardíaca amb fibril·lació auricular.**

L'eficàcia de la digoxina en la insuficiència cardíaca crònica associada a la fibril·lació auricular està plenament demostrada a partir dels treballs de Rogen (233), primer, i de Perez (234) després, en els quals se'ns diu que en retirar la digoxina als malalts en fibril·lació auricular els símptomes de la insuficiència cardíaca reapareixien.

Els digitàlics són els únics fàrmacs que augmenten el període refractari del node aurículo-ventricular produint, al mateix temps, un efecte inotrop positiu. Altres fàrmacs que també perllonguen la conducció en el node aurículo-ventricular com els antagonistes del calci o els bloquejants beta-adrenèrgics tenen l'inconvenient de tenir alhora un efecte inotrop negatiu, per la qual cosa no els fa útils en els malalts amb fibril·lació auricular associada a insuficiència



cardíaca i, possiblement, en el futur serà de les poques indicacions clares de la digoxina enfront d'altres terapèutiques.

#### 1.4.2.- Arítmies.

##### 1.4.2.1.- Tractament agut.

Clàssicament s'han utilitzat els digitàlics pel tractament de les taquiarítmies supraventriculars, essencialment la fibril·lació auricular, el flutter auricular i la taquicàrdia paroxística supraventricular (235). En el cas de la fibril·lació molts cops és capaç de revertir el ritme irregular a un ritme sinusal (236) mitjançant la digitalització ràpida en el curs de les primeres 16-24 hores passades les quals, si no reverteix, haurem d'utilitzar altres mètodes. En el cas del flutter molts cops passa a una fibril·lació auricular i, posteriorment, a un ritme sinusal encara que és poc freqüent i és més útil la cardioversió elèctrica (237). La taquicàrdia paroxística supraventricular ha estat una altra taquiarítmia en la qual la digoxina tenia una eficàcia demostrada però, l'aparició de noves drogues antiarítmiques com el verapamil o els bloquejants beta-adrenèrgics, han desplaçat aquesta a un segon terme (237).

#### 1.4.2.2.- Tractament crònic.

Fa uns 75 anys Mackenzie (238) va demostrar els efectes beneficiosos de la digoxina en el tractament crònic de la fibril·lació auricular i ha estat un dels tractaments més utilitzats en la pràctica clínica.

Hem d'esmentar, però, els estudis recents que han suggerit la superioritat del verapamil sol o associat a la digoxina per controlar la freqüència ventricular mitjana (239), sobretot millorant la tolerància a l'exercici (240), o del diltiazem (241), que caldrà anar confirmant en el futur.

#### 1.4.2.3.- Tractament profilàctic.

La digoxina també s'ha demostrat eficaç en la profilaxis de la recidiva de la taquicàrdia supraventricular (242, 243), de la fibril·lació i el flutter auricular (237), sense que aquesta sigui superior, però, al propranolol (244) o al verapamil (240).

### **1.5. Tècniques per a quantificar la digoxina en l'organisme humà.**

Fou a la dècada dels setanta quan es començà a quantificar els nivells plasmàtics de digoxina (245). Inicialment tots els treballs es van decantar cap a la determinació del valor límit en sang entre el nivell tòxic i el no tòxic (246). Posteriorment la investigació es va orientar cap al reconeixement del nivell terapèutic i veure si existia correlació entre aquest nivell i l'efecte clínic sobre el malalt (71). També fou molt útil la determinació del nivell plasmàtic per conèixer millor la farmacocinètica de la digoxina (10, 11). Ja en els darrers anys ha estat possible conèixer problemes de dosificació en grans poblacions i, més concretament, per conèixer problemes de compliment de la prescripció (247).

#### **1.5.1.- Mètodes de determinació.**

Són diversos els mètodes que es van anar descobrint per a determinar la concentració plasmàtica de digital, malgrat que la majoria d'ells no han tingut després una aplicació pràctica. Entre els més importants citarem: la dissolució amb

isòtops dobles (248) i la inhibició de l'ATPasa per la digitoxina (249); la cromatografia gasosa per la digoxina (250); la inhibició de la captació de  $Rb^{86}$  per part dels eritròcits (251) i desplaçament enzimàtic de la ATPasa (252) per la digoxina i la digitoxina; el radioimmunoassaig (RIA) per la digoxina (253) i la digitoxina (254). Ja més recentment van aparèixer mètodes amb una base immunològica com, per exemple, la inhibició enzimàtica (EMIT) (255), l'immunoassaig de polarització fluorescent (FPIA) (256) o l'immunoassaig de transferència d'excitació fluorescent (FETI) (257).

#### 1.5.1.1.- Radioimmunoassaig.

Els primers treballs de Yalom i Berson van demostrar la possibilitat d'utilitzar un anticòs específic marcat contra hormones endògenes mitjançant el radioimmunoassaig (258) i varen servir perquè es fessin les primeres determinacions de digitoxina (254) i posteriorment de digoxina (253).

La digoxina de la mostra problema competeix amb la digoxina marcada amb un radioisòtop pels llocs d'unió d'un anticòs específic. La quantitat de digoxina marcada que queda unida a l'anticòs serà menor quan major sigui la quantitat de

digoxina de la mostra. La digoxina que queda lliure es separa de la unida a l'anticòs i es mesura la radioactivitat, calculant la quantitat de digoxina en el sèrum per comparació amb mostres estàndars. Els marcadors més utilitzats són el triti i el radioiode.

Com que aquesta és la tècnica més senzilla ha estat la més utilitzada per la majoria de laboratoris.

Tot i ésser una prova amb una sensibilitat i especificitat molt bones, té alguns desavantatges:

**a) Les inherents al seu procés metodològic:**

**a.1.-** La separació obligatòria de l'anticòs unit a l'isòtop, del no unit.

**a.2.-** Les reaccions encreuades amb metabòlits i substàncies endògenes.

**b) Les inherents a totes les proves on es fa ús de radioisòtops.**

**b.1.-** Consideracions especials de seguretat dels isòtops.

b.2.- Llicències necessàries per a utilitzar-los.

b.3.- Caducitat dels isòtops.

b.4.- Necessitat d'un equip de "radiometria".

#### 1.5.1.2.- Immunoassaig enzimàtic.

L'any 1975 Chang i cols. (255) van trobar la possibilitat d'aplicar una tècnica immunològica (EMIT), que fins aleshores s'havia utilitzat per a detectar fàrmacs en l'orina (259, 260) o anticonvulsivants en plasma (261), per a poder determinar el nivell plasmàtic de digoxina eliminant tots els desavantatges del RIA sense disminució, però, ni de la sensibilitat ni de l'especificitat.

La diferència amb el RIA radica en què el fàrmac s'uneix a un enzim en lloc d'un isòtop, el qual s'utilitza com antígen, competint amb el fàrmac motiu d'estudi, en aquest cas la digoxina. L'anticòs s'uneix a l'antígen constituït per l'enzim, inhibint la seva activitat, de manera que, com més alta sigui la concentració del fàrmac no marcat, més gran serà la competició per unir-se en el lloc de l'anticòs i, per tant, major activitat enzimàtica que serveix com indicador de la competició immunològica (262).

Estudis que s'han realitzat comparant la tècnica de la del RIA demostren que la precisió de l'EMIT és alta, les variacions interdia són mínimes, l'hemòlisi té un efecte inapreciable en el resultat i el coeficient de correlació entre ambdues tècniques està al voltant del 0,95 (263).

#### 1.5.1.3.- Immunoassaig Fluorescent.

Grat que la tècnica de l'immunoassaig enzimàtic (EMIT) per a la determinació del nivell plasmàtic de digoxina, és més fàcil realitzar l'immunoassaig de fluorescència d'excitació fluorescent o FETI.

Aquest mètode, la mostra problema es barreja amb una solució que conté molècules de digoxina marcades amb un fluoròfor fluorescent i un anticòs marcat amb una molècula "extintora" que absorbeix la radiació fluorescent.

Quan els dos marcadors s'uneixen transferint l'energia de l'excitació a l'"extintor" produint-se una reducció del senyal fluorescent el qual és inversament proporcional a la concentració de digoxina de la mostra.

265, 266, 267). Tots ells trobaven diferències estadísticament significatives entre els nivells plasmàtics de la digoxina en el grup de malalts que tenien signes de càrdio-toxicitat enfront del grup que no en presentava, en el sentit que un elevat percentatge de malalts amb signes de càrdio-toxicitat presentaven nivells de digoxinèmia superiors a 2 ng/ml mentre que, un altre elevat percentatge de malalts que no tenien cap signe de càrdio-toxicitat, estaven per sota d'aquesta concentració (268). Està doncs el límit entre malalts tòxics i no tòxics en el nivell de 2 ng/ml? La resposta és negativa ja que hi ha una superposició en aquest nivell entre el grup de malalts tòxics i els no tòxics de manera que és impossible trobar un límit clar entre ambdós.

Des dels primers escrits de Whitering sobre els glucòsids cardiotònics es pensava que tant les manifestacions cardíques com les extracardíques de la intoxicació digitàlica eren dosi depenents (269). A què és deu doncs aquesta no diferència entre els nivells no tòxics i tòxics? Per contestar aquesta qüestió cal fer referència, per un cantó, als diferents factors farmacocinètics i farmacodinàmics que modifiquen la farmacologia de la digoxina i, per un altre, als factors derivats de la mateixa tècnica.



**1.5.2.1.1.- Consideracions farmacocinètiques  
i farmacodinàmiques.**

A la taula 5 s'exposen alguns factors que poden alterar la resposta als digitàlics. Hi trobem factors que tindran una repercussió en els nivells plasmàtics com l'absorció, distribució etc. Per altra banda, altres factors tenen una influència en l'efecte final de la digoxina i no queden reflectits en el nivell plasmàtic com l'activitat de l'ATPasa, la temperatura, els electròlits etc, alguns dels quals es poden reconèixer amb facilitat com la kalièmia, el pes corporal, però d'altres, són molt més difícils de mesurar.

Sens dubte, el factor més important i que queda reflectit en els nivells plasmàtics és la insuficiència renal i, si es valora aquesta mitjançant l'aclariment de creatinina, podem ajustar més acuradament la dosi de digoxina.

La hipokalièmia és el factor més important a tenir en compte perquè, malgrat no quedar reflectit en el nivell plasmàtic modifica l'efecte de la digoxina.

Malgrat que és certa la dificultat de correlacionar els nivells plasmàtics de digoxina amb la certesa de toxicitat, hi

Taula 5: Factors que poden afectar la resposta als digitàlics.

- Dosi Prescrita.
- Compliment del malalt.
- Taxa de dissolució del preparat.
- Absorció: Mala-absorció.  
Antiàcids i altres fàrmacs.
- Distribució: Pes corporal.  
Unió a proteïnes plasmàtiques.  
Insuficiència Renal.
- Unió als Receptors de membrana:  
Electròlits (Na, K, Mg, Ca).  
Altres drogues.  
pH sanguini.  
Temperatura.  
Activitat Na-K ATPasa.
- Metabolisme.
- Excreció Renal.

ha evidències experimentals que demostren que el mesurament del nivell plasmàtic de digoxina pot fer disminuir de forma notable la incidència d'intoxicació (270); i malgrat que també s'hagin demostrat d'utilitat per disminuir la incidència d'intoxicació, els programes educacionals (271) o les ajudes per computadores (272), no són millors que la determinació dels nivells plasmàtics (273).

#### 1.5.2.1.2.- Factors derivats de la tècnica.

Si un fàrmac té una sèrie de metabòlits actius, aquests també intervindran en l'acció terapèutica. En el cas de la digoxina aquest fet té poca transcendència perquè normalment el seu metabòlit actiu no arriba a representar el 20% (274). En algunes persones, però, pot arribar a superar el 50% (274) i llavors sí que poden tenir una activitat terapèutica i, consegüentment, tòxica.

En aquests casos la utilització d'una tècnica que no utilitzi els anticossos, com és el cas del radioimmunoassaig, teòricament donaria una concentració més d'acord amb la realitat, cosa que no s'ha demostrat experimentalment (275).

### 1.5.2.2.- Compliment de la Prescripció.

Ens enfrontem aquí amb un problema que és comú a tots els fàrmacs. Com podem nosaltres quantificar el nombre de malalts que prenen correctament la seva medicació? Si després de tenir en compte tots els factors que hem anat assenyalant que poden influir en els nivells plasmàtics, i tot i amb això ens trobem amb uns nivells baixos haurem de pensar lògicament en una incorrecta presa de la medicació per part del malalt.

Les tècniques per a reconèixer el compliment de la prescripció són molt variades (276) i totes tenen avantatges i inconvenients a l'hora de mesurar el compliment.

Després de reconèixer que la digoxinèmia tenia una relació directa amb la dosi administrada (253) es va pensar que es podria utilitzar com un indicador del compliment de la prescripció i així fou com Weintraub (247) mitjançant l'enquesta directa, amb totes les limitacions que aquesta té (277), va poder demostrar que existia una diferència estadísticament significativa entre la concentració mitjana dels malalts complidors (major) i la dels no complidors.

Posteriorment altres autors han estudiat aquest tema utilitzant la determinació de digoxinèmia com a valor de referència (278, 279, 280).

La possibilitat d'utilitzar la digoxinèmia en la determinació del compliment de la prescripció es deu al fet que la digoxina és un fàrmac de vida mitjana relativament llarga i, per tant, la determinació de nivells plasmàtics és un reflex de la medicació ingerida durant un període de temps relativament llarg cosa que no passaria si la vida mitjana fos molt curta.

Una de les limitacions de la utilització de la digoxinèmia com a marcador del compliment de la prescripció és que ens detecta únicament els malalts complidors dels no complidors sense poder-se valorar els diferents graus d'incompliment.

Es podria argumentar que les determinacions aïllades de digoxinèmia pel reconeixement del compliment de la medicació no tenen en compte les fluctuacions naturals que podrien existir en els nivells. Johnston i McDevitt (281) van estudiar aquest tema fent determinacions seriades i van trobar coeficients de variacions entre el 6,3% i el 11% i van

es alteracions plasmàtiques superiors a 0,4  
en canvis reals en la concentració de digoxina

(247) també va buscar quin era el moment de  
adequat per a trobar diferències en els  
nivells entre els complidors i els no complidors i  
el moment de la predosi, és a dir a les 24  
hores dels malalts que la prenen cada dia.

### 3.- Malalts que no responen a la terapèutica

És freqüent que ens trobem en la pràctica diària  
una mala resposta clínica a la dosi prescrita tot i que  
la dosi és la que necessita el malalt. Si podem  
detectar una incorrecta presa de la dosificació per part del  
pacient comentat en l'apartat anterior, ens trobarem  
fàcilment una dosificació insuficient.

Cal recordar amb anterioritat que no hi ha un nivell  
de dosi que sigui útil per tots els malalts, sinó que  
cada malalt necessitarà una concentració diferent segons

Existeix però, una gran variabilitat interindividual en el sentit que una mateixa dosi donada a un gran nombre de malalts determina uns nivells plasmàtics molt diversos (283). Per consegüent la determinació dels nivells plasmàtics de digoxina podria ser útil per adaptar la dosi a les necessitats individuals.

#### **1.5.2.3.2.- Relació entre la concentració sèrica i la miocàrdica.**

Hi ha diversos autors que durant molts anys argumentaven que no existia cap relació entre la concentració plasmàtica de digoxina i la seva acció terapèutica perquè aquesta depenia més de la quantitat de digoxina en el múscle miocàrdic que de la que existís lliurement en la sang (284).

Aquest raonament també té la seva controvèrsia perquè experiments realitzats amb axons (285) i amb eritròcits (286) han demostrat que l'enzim ATPasa (Na-K), situat en la membrana cel.lular i que és el responsable de l'acció dels digitàlics, és accessible pels digitàlics que es troben en la superfície externa de la cèl.lula i, per tant, del líquid extracel.lular en relació directa amb el plasma (287).

Aquesta qüestió quedà resolta, en part, quan es va començar a realitzar estudis que varen demostrar que existia una raó entre la concentració en el sèrum i el teixit miocàrdic i que les alteracions en el primer modificaven el segon (288, 289, 290, 291, 292). Hi ha una gran diversitat en el càlcul experimental d'aquesta raó per la interferència de factors externs que poden alterar la unió de la digoxina als teixits, com la insuficiència renal (293), la kalièmia (290), infermetats concomitants (288), la presència de teixit connectiu en la mostra (289) o la simple manipulació de la mostra. De les diferents tècniques utilitzades sembla que les més acurades són les de Güllner (291) que va trobar una relació aproximada de 24:1 i la de Redfors (292) que va trobar una relació de 34:1. La correlació més gran sembla trobar-se entre la concentració en el serum i el logaritme de la concentració en miocardi ( $r= 0,83$ ,  $p < 0.001$ ) (292).

A partir d'aquestes dades podem extreure la següent conclusió: és més important que existeixi aquesta relació (constant després de la fase d'absorció i distribució) que no pas la raó exacte entre les dues concentracions. Aquesta relació constant recolza la relació entre nivells plasmàtics i efectes i la utilitat de la determinació dels nivells plasmàtics de digoxina.



### 1.5.2.3.3.- Estudis Clínics.

Huffman va realitzar un treball (294) on va analitzar diverses variables, entre elles el nivell de digoxinèmia, a quatre grups de malalts establerts (que anaven al centre mèdic de la Universitat de Kansas), segons els criteris següents:

- a) **Grup 1:** malalts sense símptomes de toxicitat i amb evidència clínica i radiològica d'insuficiència cardíaca.
- b) **Grup 2:** malalts sense símptomes de toxicitat i sense evidència clínica ni radiològica d'insuficiència cardíaca.
- c) **Grup 3:** malalts possiblement intoxicats.
- d) **Grup 4:** malalts probablement intoxicats.

A l'aplicar una anàlisi de la variància va trobar que la variable "nivell de digoxinèmia" era la que distingia millor entre els grups 1 i 2. Aquest fet recolza de nou la relació entre nivells plasmàtics de digoxina i efecte i, també, la utilitat potencial de la seva determinació en alguns pacients.

Altres estudis, com per exemple, els realitzats per Okada (295), Dobbs (282), Heinz (296) i Savill (297) demostren la

linearitat entre la dosi administrada i la concentració plasmàtica obtinguda, determinant definitivament la utilitat de la determinació plasmàtica de digoxina per reconèixer les necessitats individuals de digoxina de cada malalt.

#### 1.5.2.4.- Altres Situacions.

També s'ha demostrat que és útil la determinació dels nivells plasmàtics per a l'estudi d'algunes situacions especials (problemes que no es presenten en la pràctica diària) i que gràcies a la determinació dels nivells plasmàtics s'han pogut solucionar.

Una primera situació serà aquella en la qual no és possible conèixer, mitjançant la història clínica, la quantitat de fàrmac que ha ingerit un determinat malalt, principalment les persones d'edat avançada o amb trastorns psiquiàtrics (298).

Una altra aplicació serà en aquelles circumstàncies en què pot augmentar la variabilitat farmacocinètica. En la cirurgia cardíaca la determinació dels nivells plasmàtics ens pot ésser útil en el postoperatori quan el funcionalisme renal i cardíac estan alterats i usualment es canvia la pauta de

dosificació (298). O en els malalts a qui se'ls aplica un "bypass", als quals en disminuir la quantitat total de sang durant la intervenció per la dilució del plasma a la bomba, pot ésser necessari regular els nivells plasmàtics de digoxina (299).

També pot ésser de gran utilitat en aquells malalts que tenen altres alteracions de la farmacocinètica com: defectes en l'absorció gastrointestinal, ja sigui per alteracions de la mucosa (11) com per la presa concomitant de fàrmacs (76, 77, 78), o en els malalts amb alteracions de la filtració glomerular (295).

#### 1.5.2.5.- Marcador d'ús de la digoxina.

En els apartats anteriors hem vist la utilitat de la determinació plasmàtica de la digoxina en les diverses situacions que poden presentar-se en un malalt concret. A més a més d'això, també pot ser-nos útil per fer estudis de grans poblacions de malalts, per conèixer la qualitat d'ús de la digoxina entre els malalts i la variabilitat cinètica, per després, aplicar-ho a cada malalt en particular o fer programes d'intervenció. Exemples d'aquest enfoc en trobem freqüentment en la literatura (184, 210, 213, 214, 247).

**1.5.3.- Condicions a tenir en compte a l'hora de  
fer l'extracció de sang.**

**1.5.3.1.- Repòs físic.**

Jogestrand (300) va trobar una relació entre el nivell plasmàtic en sang i la situació de repòs basal del malalt en el sentit que l'activitat física determina una fixació de la digoxina a la musculatura esquelètica amb la consegüent disminució dels nivells plasmàtics que ell va quantificar en un 23% i, per tant, recomana realitzar l'extracció de sang en decúbit supí després de restar el malalt, durant trenta minuts, en repòs (301).

**1.5.3.2.- Moment de l'extracció.**

Així com en la determinació de la glucèmia en el control de la "diabetes mellitus" l'extracció de sang s'ha de realitzar en dejú, també la determinació plasmàtica de digoxina requereix que l'extracció es realitzi en un moment determinat per a conèixer el valor real de la digoxinèmia en la fase de replà de concentracions.

Després de l'administració (ja sigui oral o intravenosa) de la digoxina hi ha un pic de concentració amb un primer descens ràpid que correspon a la fase de distribució, seguit d'un descens més lent que correspon a la fase d'eliminació. La primera fase sol finalitzar a les sis hores posteriors a la ingesta o injecció. Les concentracions de la segona fase són les més orientatives del que està passant a la fase de replà de concentracions. Així, si l'extracció es realitza durant la primera fase de distribució, és a dir, abans de les sis hores, la concentració plasmàtica serà falsament elevada i no reflectirà la concentració mitjana real en la fase de replà de concentració. Tots els autors estan d'acord en què l'extracció s'ha de realitzar després de les sis hores. Ara bé, no hi ha acord en quin moment, a partir d'aquestes sis hores, s'ha de fer l'extracció.

Si analitzem la literatura ens adonem que no hi ha un criteri definit a l'hora de determinar el moment de l'extracció, mentre que uns no ho especifiquen (213, 220, 222) els altres ho fan a les sis hores (211), entre quatre i vuit (212), entre sis i vuit (214) o a les vint-i-quatre hores (210, 218, 219).

Nicholson (27) considera que la concentració mitjana de

la "fase de replà de concentracions" és la millor guia per conèixer la concentració mitjana en el lloc d'acció i que el millor moment per a determinar això és a partir de les onze hores pels digitàlics que es prenen cada vint-i-quatre hores com succeeix amb la majoria dels malalts que prenen digoxina.

Dobbs (302) creu que si bé la concentració que s'obté amb l'extracció realitzada en el moment de la predosi ( $C_0$ ) no reflecteix amb exactitud la concentració mitjana de la "fase de replà de concentracions" (C) hi ha una relació lineal entre ambdues concentracions, sempre que el malalt no pateixi una insuficiència renal. L'equació [1] ens permet calcular la concentració mitjana a la fase de replà en funció de la concentració obtinguda en el moment de la predosi.

$$C = 0,37 + 1,08 C_0 \quad [1]$$

Segons aquesta equació l'autor recomana, per tal d'obtenir una resposta satisfactòria, que la concentració plasmàtica de digoxina en el moment de la predosi sigui de 1 ng/ml i que correspon a una concentració mitjana en el "fase de replà de concentracions" de 1,45 ng/ml.

#### 1.5.4.- Altres sistemes de monitorització dels nivells corporals de digoxina.

##### 1.5.4.1.- Nivells intraeritrocítics.

De la mateixa manera que els glucòsids cardiotònics s'uneixen a la membrana de la cèl.lula miocàrdica, també ho fan a la de l'eritròcit inhibint el transport dels ions Na i K a través d'ella. L'any 1982 Kawai i cols. (303) van descriure la utilitat de la determinació intraeritrocítica de digoxina en el maneig dels pacients digitalitzats. Aquesta determinació seria similar a l'hemoglobina glicosilada enfront de la glucèmia en els diabètics: la primera detecta alteracions en els nivells a mig termini mentre que la segona, ho fa a curt termini. Els autors distingeixen quatre situacions diferenciades que estan resumides en la taula 6. Pedersen (304) va demostrar la utilitat de la determinació de la digoxina i dels ions sodi i potassi intraeritrocitaris en els malalts intoxicats; aquests pacients tenien uns nivells de digoxina i de sodi dins dels eritròcits significativament més elevats que els nivells en el plasma i una reducció dels nivells de potassi també dins de l'eritròcit enfront dels plasmàtics.

Taula 6: Interpretació del valor de digoxina intraeritrocitària.

Situació Clínica.	Nivell Plasmàtic.	Nivell Intraeritrocític.
- Fase inicial de la digitalització.	Baix	Baix
- Retirada de la digital.	Baix	Baix
- Nivell insuficient de digitalització.	Baix	Baix
- Darrera fase de digitalització.	Normal	Baix
- Digitalització estable.	Normal	Normal
- Postingestió.	Normal	Alt



#### **1.5.4.2.- Nivells en saliva.**

A començament dels anys setanta Wotman (305) va descriure una relació entre els nivells de Na i K de la saliva dels malalts digitalitzats i el grau de digitalització però sense que aquesta relació tingués una rellevància clínica. El que sí sembla que té una bona correlació és el nivell de digoxina en saliva (306) amb el nivell plasmàtic, sobretot, en edat pediàtrica (307); aquesta determinació pot suposar una avantatge per a l'obtenció de la mostra en l'edat infantil.

#### **1.5.5.- Indicacions potencials de la determinació plasmàtica de digoxina.**

Un cop demostrada la utilitat dels nivells de digoxina en plasma en la intoxicació, en la manca de resposta terapèutica, en l'estudi del compliment o en altres situacions inusuals i com a marcador d'ús de la digoxina, podem resumir tots aquests apartats per concretar quines seran les situacions clíniques concretes en les quals serà útil la determinació de la digoxinèmia.

#### 1.5.5.1.- Per a individualitzar la dosificació.

Com hem anat veient, normalment, no és necessari la determinació de la digoxinèmia durant el tractament quan es coneix la història clínica i farmacològica del malalt amb exactitud i es porta una dosificació acurada. Ocasionalment però, s'ha de fer una determinació dels nivells plasmàtics:

- Si existeix una història d'ingesta inadequada o difícil de precisar, com pot ésser en els pacients ancians o comatosos.
- Per reconèixer els malalts que sospitem que no segueixen la terapèutica.
- Resposta inicial pobra al tractament o deteriorament després d'una resposta correcta.
- Malalts amb insuficiència renal.
- Malalts que reben medicaments que poden interaccionar amb la digoxina, sobretot la quinidina, l'amiodarona o el verapamil.

- Previ a la retirada de la digoxina. Si el malalt està en situació estable per un període de temps llarg, i amb uns nivells de digoxinèmia inferiors a 0.8 ng/ml., es podrà retirar la digoxina.

#### 1.5.5.2.- Per al diagnòstic de toxicitat.

Com hem vist hi ha molts estudis que demostren que els malalts amb una intoxicació digitàlica tenen uns nivells de digoxinèmia més elevats que els no intoxicats. El problema rau en aplicar aquests resultats a un malalt concret.

Seguint aquests estudis podem dir que la troballa d'un nivell superior a 3 ng/ml s'ha d'associar molt clarament amb una intoxicació digitàlica, mentre que un nivell per sota de 1,5 ng/ml molt rarament s'associa amb intoxicació, exceptuant els pacients amb hipokalièmia. Per aquest motiu la determinació del nivell de potassi en sang en els malalts que sospitem una intoxicació és indispensable per a interpretar correctament els nivells plasmàtics de digoxina. El problema es presenta quan un malalt té uns nivells plasmàtics entre 1,5 i 3 ng/ml; en aquests casos tindrà encara més importància la valoració clínica del malalt. Factors com l'edat avançada,

alteracions electrolítiques, alteracions de la funció renal, infermetat pulmonar o cardíaca severa o alteracions del funcionalisme tiroïdal s'hauran de tenir en compte per a interpretar el nivell plasmàtic de digoxina. Una guia útil de tot el que acabem de comentar es presenta a la taula 7.

La utilització d'aquests criteris sense valorar factors clínics permet descobrir el 41% dels casos de toxicitat (308), percentatge que augmenta si valorem, a més a més, adequadament els paràmetres clínics esmentats en els paràgrafs anteriors.

#### **1.5.5.3.- Altres indicacions.**

Altres indicacions menys importants i en les que solament s'utilitzarà la determinació dels nivells plasmàtics en rares ocasions són:

- Problemes d'absorció per alteracions de la mucosa o per la presa concomitant de fàrmacs que la poden alterar.
- Situacions d'intoxicació voluntària. El mesurament de la concentració plasmàtica en sang en els casos de sobredosificació voluntària ens pot informar de la quantitat ingerida (309).

Taula 7: Criteris a tenir en compte en el diagnòstic de toxicitat.

Recolzen la sospita de toxicitat:

- a) En absència de la mesura de nivells plasmàtics, la presència de dues o més d'aquestes característiques:
- . kalièmia  $> 5.0$  mmol/l.
  - . Edat  $> 60$  anys.
  - . Creatinina plasmàtica  $> 150$  nmol/l.
  - . Dosi de manteniment  $> 6$  ng/kg.
- b) Un nivell plasmàtic situat entre 1,5 i 3 ng/ml i una kalièmia  $< 3,5$  mmol/l.
- c) Un nivell plasmàtic superior a 3 ng/ml.



## 1.6.- Estudis d'utilització de medicaments.

### 1.6.1.- Utilitat.

Amb l'expansió del consum de medicaments després de la segona Guerra Mundial ens trobem amb la problemàtica de saber fins a quin punt la utilització dels medicaments en la pràctica clínica és òptima. Els farmacòlegs es pregunten si el volum de fàrmacs consumits es correspon amb les necessitats de salut de la població i si aquesta població utilitza correctament els medicaments, tant pel que fa a les indicacions com pel que fa a la dosificació.

Per tal de respondre a totes aquestes qüestions i a d'altres, de més concretes, s'han ideat diferents tècniques d'estudi (310).

Per a donar una idea més clara d'aquesta àrea de treball cal que ens referim a la definició de l'OMS que, en aquest sentit, és molt il·lustrativa. "Els estudis d'utilització de medicaments són aquells que tracten sobre la comercialització, distribució, prescripció i ús dels medicaments en una societat, amb especial referència sobre les conseqüències mèdiques, socials i econòmiques resultants" (311).

Aquest tipus d'estudi, en definitiva, intenten abarcar dos aspectes:

1) Descriure una problemàtica concreta -dades de consum, prescripció, utilització pels pacients etc.- (312).

2) Interpretar aquests resultats comparant-los amb altres estudis similars i, també, sempre que sigui possible, amb uns "estàndars" d'utilització òptims del medicament (313).

#### **1.6.2.- Tipus d'estudi.**

Les maneres d'abordar totes aquestes qüestions són molt diverses i aquí només donarem unes idees bàsiques sense aprofundir en elles ja que no és la finalitat d'aquesta tesi doctoral.

Globalment podem distingir dos grans tipus:

- a) Estudis sobre dades de consum.
- b) Estudis sobre dades de com s'utilitzen els medicaments en la pràctica clínica.

#### **1.6.2.1.- Estudis sobre dades de consum.**

Dintre d'aquest grup distingirem encara tres subgrups:

##### **a) Estudis sobre l'oferta de medicaments.**

L'oferta dels diferents laboratoris farmacèutics als diversos països, per diferències en la legislació, és molt variable. Per exemple, fàrmacs que estan prohibits en alguns països en altres es prescriuen lliurement o la proporció de combinacions a dosi fixa pot variar enormement entre un país i un altre. Aquest tipus d'estudi analitza i compara aquestes diferències.

##### **b) Estudis quantitativs de consum.**

Tradicionalment aquests estudis han estat realitzats per la indústria farmacèutica que els utilitzava més per la seva política comercial que no pas amb finalitats sanitàries. Progressivament aquests estudis hauran de realitzar-se per grups independents que valorin des d'un angle més científic que comercial aquesta problemàtica.



Una gran aportació dins d'aquest camp com a mesura de comparació ha estat l'establiment de la Dosi Diària Definida (DDD) que correspon a la dosi diària mitjana del fàrmac en la seva principal indicació. S'expressa per 1000 habitants i dia; intentant proporcionar una estimació del nombre de pacients que han estat tractats amb aquell fàrmac (314).

#### **c) Estudis qualitatiu de consum.**

No serveix de gaire saber la quantitat de fàrmacs consumits si no afegim el coneixement de la qualitat d'aquests fàrmacs. Una forma de reconèixer aquesta qualitat és mitjançant l'adscripció d'una qualificació de valor intrínsec global de cada especialitat mèdica com la que queda reflectida en la taula 8, proposada per J.R. Laporte i col.laboradors l'any 1984 (313).

#### **1.6.2.2.- Estudis sobre les característiques de la utilització dels medicaments en la pràctica diària.**

En aquest apartat descriurem dos grups principals d'estudis.

Taula 8: Criteris per avaluar el valor intrínsec d'un medicament.

Elevat	Eficàcia demostrada en l'espècie humana.
Relatiu	Associacions a dosi fixa d'un principi actiu de "valor elevat" amb un altre d'innecessari o "valor nul".
Dubtós	Controvèrsia en la literatura sobre la seva eficàcia clínica.
Nul	No s'ha demostrat adequadament la seva eficàcia clínica.
Innacceptable	Productes amb una relació benefici/risc molt desfavorable (generalment associacions a dosi fixa)

**a) Estudis sobre prescripció-indicació.**

Aquests estudis ens donen una idea sobre la manera com un fàrmac és receptat pels metges, ja que el fet que un fàrmac d'elevat valor intrínsec es consumeixi molt no vol pas dir que sigui correctament utilitzat. L'objectiu fonamental d'aquest tipus d'estudis és valorar la qualitat de la indicació del fàrmac.

**b) Estudis sobre compliment de la prescripció.**

Si en els estudis anteriors es mirava el problema des del punt de vista dels qui prescriuen, en aquest segon cas es mira des del punt de vista del qui consumeix la medicació i si ho fa correctament o no (312) i que, en definitiva, ens donarà una informació adicional sobre la relació benefici/risc.

La forma de quantificar el compliment és molt variable i amb uns resultats molt diferents segons la tècnica utilitzada. Així: el curs clínic, els marcadors fisiològics, entrevista estructurada, el recompte de prescripcions presentades a la farmàcia, el recompte de comprimits i la monitorització de la medicació són tècniques indirectes. La determinació en algun

líquid corporal de la concentració del medicament o algun dels seus metabòlits són tècniques directes (315).

### **1.6.3.- Estudis d'utilització de la digoxina.**

Tal i com veurem, dins d'aquest camp dels estudis d'utilització de medicaments, la digoxina pel seu gran ús i pel seu estret marge terapèutic és un dels fàrmacs que ha rebut una atenció especial.

Com hem indicat en l'apartat anterior l'abordatge d'aquesta problemàtica es pot fer des de diversos angles.

#### **1.6.3.1.- Dades de consum.**

Estudis de consum realitzats en altres països han suggerit que la població exposada a la digoxina oscil·la entre el 3% (316) i el 7,6% (317). Aquestes xifres però, augmenten espectacularment quan s'analitzen poblacions de gent en edat avançada, aleshores la població exposada pot augmentar fins el 14-15% (318).

### 1.6.3.2.- Estudis de prescripció-indicació.

Dall va ésser el primer que va observar a començament de la dècada dels anys setanta (209) que els ancians rebien digitàlics amb molta freqüència i sense una justificació clara. En el seu estudi tres quartes parts de la població anciana prenia la digoxina sense que li fes cap efecte; retirant el fàrmac va observar que no apareixien alteracions clíniques ni hemodinàmiques. Això s'explicava a causa de la gran diversitat d'indicacions per les quals es donava la digoxina, algunes tan injustificades com hipertensió aïllada o bronquitis crònica. En altres estudis realitzats posteriorment han trobat dades similars, entre un 40 % i un 86%, de prescripció inadequada (210, 212, 222).

### 1.6.3.3.- Estudis de compliment.

En el cas de la digoxina s'han fet dos estudis seriosos sobre el compliment de la prescripció. Un és el que va realitzar Weintraub (247) l'any 1973 mitjançant l'enquesta directa on va trobar que un 34% dels malalts reconeixia haver-se oblidat en alguna ocasió de prendre la digoxina. L'altre estudi és el que va realitzar Johnston (278) que va comparar

les digoxinèmies en el moment de l'ingrés hospitalari (reflex del compliment extrahospitalari) i al cap de vuit dies d'estar ingressat a l'hospital amb un control per part del personal d'infermeria del compliment de la dosificació, i es va trobar també que un 36% dels malalts tenien una diferència significativa entre ambdues digoxinèmies. Davant l'absència de cap altra causa que pogués alterar els nivells plasmàtics, conclou que la diferència es deu al defectuós compliment de la prescripció per part del malalt a casa seva.

#### **1.6.4.- El nivell plasmàtic com a marcador d'ús.**

Va ésser d'ençà que es va poder determinar el nivell plasmàtic de digoxina quan es va utilitzar aquesta tècnica en els estudis d'utilització de la digoxina. Això va suposar un gran avantatge a l'hora de reconèixer insuficiències en la dosificació o en el compliment de la mateixa.

També mitjançant la digoxinèmia es pot valorar l'impacte que pot tenir en una població determinades intervencions per part del personal sanitari sobre el compliment de la prescripció (319).

## **1.7.- Característiques generals de l'ús de digitàlics.**

### **1.7.1.- Utilització de la digoxina en l'actualitat.**

Hem de ressaltar en aquest apartat diferents aspectes sobre com és utilitzada actualment la digoxina des de diferents òptiques i la seva justificació.

#### **1.7.1.1.- La digoxina enfront d'altres terapèutiques.**

Es prou conegut que la digoxina no és l'únic tractament per a la insuficiència cardíaca. Hi ha altres fàrmacs que controlen la malaltia. Analitzarem, basicament, els diürètics i els vasodilatadors per ésser els més indicats. Finalment comentarem breument els nous inotrops que en un futur no molt llunyà estaran en les nostres mans i pot ser que, fins i tot, arribin a desplaçar la digoxina.

##### **1.7.1.1.1.- Els diürètics.**

Rader a principis dels anys seixanta (208) va demostrar que els símptomes de la insuficiència cardíaca congestiva eren

un reflex de la congestió respiratòria i que aquesta es podia reduir amb els diürètics amb o sense els digitàlics, amb la consegüent milloria clínica, independentment dels canvis en el cabal cardíac o en les pressions intracardíaques. L'efecte inotrop de la digoxina era necessari en molt poques ocasions per a millorar els símptomes. Malgrat això es va continuar utilitzant la digoxina com a primer fàrmac en el tractament de la insuficiència cardíaca congestiva, tot i les evidències experimentals que s'anaven afegint (320, 321).

McHaffie (322) va realitzar un estudi en el qual, mitjançant l'administració de furosemida fins aconseguir el pes sec sense cap signe d'edema, determinava l'eficàcia de la digoxina analitzant la tolerància a l'exercici. No va trobar cap evidència de milloria simptomàtica o de millor tolerància a l'exercici en afegir la digoxina al tractament diürètic.

També l'estudi de Georghide (214), que ja hem esmentat anteriorment, demostra que no hi havia empitjorament clínic ni hemodinàmic en retirar la digoxina sobre els malalts que prenen diürètics.

Finalment citarem l'assaig clínic controlat que va realitzar Hutcheon (323) comparant un grup de malalts amb



insuficiència cardíaca, en ritme sinusal, tractats únicament amb furose mida amb un grup tractat amb furose mida i digoxina conjuntament i va veure que la resposta clínica era similar.

En conclusió direm que els diürètics s'han demostrat superiors a la digoxina (323) i àdhuc als inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina (324, 325) en l'insuficiència cardíaca lleu o moderada. En disminuir les pressions auriculars i la precàrrega, milloren la simptomatologia congestiva, augmenten la capacitat d'exercici.

#### **1.7.1.1.2.- Els Vasodilatadors.**

En la insuficiència cardíaca com a conseqüència de la disminució del cabal cardíac i com a mecanisme compensador hi ha un augment de la postcàrrega per una estimulació del sistema simpàtic (326) i del sistema renina angiotensina (327) en un intent de l'organisme d'assegurar l'aportació sanguínia a la circulació coronària i cerebral. Això es fa en detriment d'altres territoris menys essencials com la pell o el territori esplàncnic. Aquests efectes s'intensifiquen durant l'exercici físic i, freqüentment, la limitació de la capacitat funcional és més un reflex d'aquests canvis en la circulació

perifèrica que no pas de la disminució de la contractibilitat miocàrdica (328). L'augment de la precàrrega també és un mecanisme compensador, si bé acaba essent nociu a la llarga.

Els vasodilatadors, en produir una disminució de les resistències perifèriques i de la precàrrega, tendeixen a corregir aquests fenòmens (329) i són una important ajuda en el tractament de la insuficiència cardíaca, sobretot en els casos on els diürètics i la digoxina s'han mostrat ineficaços.

De tots els vasodilatadors que s'han assajat, els que han demostrat ésser millors pel tractament de la insuficiència cardíaca han estat els inhibidors de la l'enzim conversor de l'angiotensina: el captopril (330) i l'enalapril (331).

Diferents estudis han demostrat que l'adició d'un inhibidor de l'enzim conversor de l'angiotensina als diürètics o a la digoxina millorava la hemodinàmica i la tolerància a l'exercici i, cosa encara més important, podria augmentar la supervivència dels pacients (332, 333).

Un estudi multicèntric (227) va trobar que el captopril administrat juntament amb els diürètics en pacients amb insuficiència lleu o moderada, millorava la clínica i la

tolerància a l'esforç de manera similar a la que s'observava en els malalts que eren tractats amb digoxina i diürètics cojointament però amb un menor risc de hipopotassèmies i arítmies cardíques.

Un altre vasodilatador que s'ha demostrat eficaç és la prazosina amb una milloria a la tolerància a l'esforç i un augment de la fracció d'ejecció (334, 335), però sense que s'hagi pogut demostrar una superioritat als inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina (336); a més a més pot aparèixer tolerància als seus efectes a mig termini. Altres com els nitrats (337), la hidralazina (338) o el minoxidil (339) com a monoteràpia no s'han demostrat plenament útils.

Recentment han aparegut evidències que semblen apuntar la possibilitat que els inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina poden millorar la funció miocàrdica en malalts amb disfunció cardíaca secundària a un infart agut de miocardi tot i estar assíptomàtics (340).

La combinació d'hidralazina més dinitrat d'isosorbida també s'ha mostrat útil i podria reduir la mortalitat (341). Aquesta combinació i els inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina són considerats els vasodilatadors d'elecció en

la insuficiència cardíaca congestiva. Els altres es consideren poc útils a llarg termini pel problema d'aparició de tolerància; el dinitrat d'isosorbide podria ésser útil en pautes intermitents que eviten el problema de la tolerància.

#### 1.7.1.1.3.- Altres inotrops.

Fins fa relativament pocs anys la digoxina era el fàrmac inotrop per excel·lència que es podia administrar per via oral. Els altres inotrops coneguts com les catecolamines, histamina, xantines no són útils pel tractament a llarg termini perquè s'han d'administrar per via parenteral o pels seus efectes secundaris (342).

Nous agents inotrops que es puguin administrar per via oral s'estan sintetitzant amb la finalitat de trobar un fàrmac més potent però alhora, amb menys efectes indesitjables que no pas la digoxina. S'han fet assaigs amb inhibidors de la fosfodiesterasa - l'amrinona (343), milrinona (226) i enoximona (344) -, estimulants beta-adrenèrgics - el pirbuterol (345), el prenaterol (346) o xamoterol (225)-. El seu lloc en terapèutica encara està per definir perquè cap d'ells mostra una milloria clínica o hemodinàmica en

l'exercici físic i tampoc no presenten menys efectes secundaris ja que és necessari administrar-los en grans dosis.

**1.7.1.2.- La seva indicació a la llum dels coneixaments actuals.**

**1.7.1.2.1.- Indicacions principals.**

Actualment les indicacions de la digoxina queden cenyides únicament a dues situacions clíniques molt concretes, tot i que en certes situacions, com ja hem comentat, poden existir fins i tot, fàrmacs que siguin de primera elecció.

**a) Les taquiarítmies supraventriculars.**

En el seu tractament agut, sobretot la fibril·lació auricular i el flutter auricular (198). En el tractament crònic de la fibril·lació auricular (198). S'ha utilitzat també en la profilaxis de la recidiva de la taquicàrdia paroxística o de la fibril·lació auricular un cop a revertit en el ritme sinusal sense que hi hagin assaigs clínics concloents sobre la seva eficàcia real.

b) Insuficiència cardíaca crònica associada a la fibril·lació auricular.

La combinació dels seus efectes inotrop positiu i cronotrop negatiu fa que aquesta sigui una indicació principal (198).

#### 1.7.1.2.2.- Altres indicacions.

En realitat hauriem de parlar d'indicacions on la digoxina no està justificada en tots i cadascun dels malalts però que en determinades circumstàncies es poden utilitzar. Aquestes són:

a) Insuficiència cardíaca en ritme sinusal.

Actualment ha quedat bastant clar que aquesta indicació, la qual va ésser motiu d'abundant literatura com hem vist en l'apartat 1.4.1.2., no està plenament justificada en la majoria dels casos i solament seria efectiva en els malalts amb una dilatació important del miocardi que es manifestaria semiològicament amb un tercer soroll i radiològicament amb una cardiomegàlia (219). S'ha suggerit que aquests pacients

representarien al voltant d'un 25% de tots els que presenten insuficiència cardíaca congestiva crònica en ritme sinusal.

**b) Cardiopatia isquèmica.**

La literatura sembla bastant clara en el sentit que si bé no és una contraindicació sí que els efectes beneficiosos de la digoxina després d'haver sofert un infart agut de miocardi no semblen molt aparents (214, 220), exceptuant el cas en que aparegui un trastorn del ritme cardíac dels tipus de la fibril·lació auricular o una insuficiència cardíaca.

**1.7.1.2.3.- Indicacions injustificades.**

En totes les indicacions que no siguin les anteriorment esmentades hauria de suspendre's la digitalització del malalt. Tot i que cada vegada es veuen menys algunes indicacions més que dubtoses, enunciarem algunes de les més usuals fins fa no gaires anys.

**a) Episodi d'insuficiència cardíaca aguda.**

Potser per seguir l'aforisme que feien servir els metges anglesos "once on digoxin, always on digoxin" que es traduiria

en "un cop es rep la digoxina s'ha de mantenir per sempre" han estat moltes les persones que per un episodi aïllat d'insuficiència cardíaca real, o a vegades dubtosa, han rebut llargues temporades tractaments digitàlics amb el cosegüent risc de toxicitat que Carlson va evaluar en 5 episodis per cada 100 malalts tractats i any (347).

b) "Cor Pulmonale".

Durant molts anys es va indicar la digoxina pels malalts afectats d'insuficiència cardíaca dreta secundària a la seva broncopatia. Actualment aquesta indicació està totalment desaconsellada en base a :

- a) Augment de la freqüència d'aparició d'arítmies cardíques tant per la mateixa dilatació del miocardi (348) com per la hipòxia que presenten aquests malalts (349).
- b) Solen ésser malalts amb infermetat de base pulmonar severa, i/o mala funció cardíaca que augmenta la toxicitat digitàlica (349).
- c) La majoria d'aquests malalts estan en ritme sinusal.
- d) El tractament amb diürètics és molt més efectiu (350).



### 1.7.1.3.- La utilització de la digoxina en la població anciana.

La freqüència d'infermetats cardiovasculars augmenta amb l'edat i, per tant, la complexitat dels tractaments. Tot i que les persones de més de 60 anys constitueixen el 16% de la població en els països desenvolupats, aquestes varen suposar més del 30% de les visites ambulatories durant l'any 1982 als Estats Units (351).

La prevalença de la insuficiència cardíaca augmenta progressivament amb l'edat. Així la prevalença entre els ancians de 65 a 74 anys és el doble que entre els adults de 45 a 64 (352) i per sobre dels 75 anys és 10 vegades més alta (353). Per altra banda el 75% dels pacients ambulatoris amb insuficiència cardíaca tenen més de 60 anys (353). Això es deu al propi envelliment de la musculatura miocàrdica i al fet que aquest miocardi està més exposat a patir lesions orgàniques com la cardiopatia isquèmica, hipertensiva o amiloidòtica, la calcificació de la vàlvula mitral i/o aòrtica o l'endocarditis entre altres (354). De totes elles la més freqüent és la cardiopatia isquèmica, que per si sola representa el 45% de les causes de mort per insuficiència cardíaca en els ancians (354), per sobre de la cardiopatia hipertensiva que és la

causa més freqüent d'insuficiència cardíaca en el conjunt de la població (223).

Així doncs, sembla lògic que la utilització de la digoxina en aquest grup de la població sigui especialment important. En un estudi realitzat en una ciutat de Florida es va trobar que un 6,9% de la població de més de 55 anys estava prenent digoxina (318). En un altre estudi realitzat, però, amb una població internada en centres geriàtrics es va trobar que un 21,8% dels ingressats estava prenent digoxina (210).

En els ancians, a més a més, hem de tenir en compte un altre factor molt característic que és el més baix compliment de la prescripció (247) que pot suposar una ineficàcia de la digoxina.

#### **1.7.2.- Control i compliment de la prescripció.**

Com ja hem anat comentant, el compliment de la prescripció de la digoxina no és cap aspecte marginal dins de les característiques generals de l'ús dels digitàlics en l'actualitat sinó que revesteix una importància primordial ja que pot ésser una de les causes de la inefectivitat de la mateixa (247).

### 1.7.2.1.- Prevalença del mal compliment.

Quina és la quantitat de malalts que no prenen la digoxina? Certament és difícil de saber per la dificultat en les tècniques per aconseguir averiguar-ho. Però en tot cas no és petita. Ja hem comentat amb anterioritat el treball de Weintraub (247) en el qual mitjançant la tècnica d'entrevista oberta "alguna vegada s'ha oblidat de prendre una dosi de digoxina?" i amb una resposta dicotòmica per part del malalt "sí o no" obtenia una taxa de no complidors del 34%. El mateix autor afirma que si l'enquesta hagués estat més dirigida, possiblement la proporció hagués estat més alta.

Altres estudis realitzats amb diferents tècniques de detecció de compliment de la prescripció a nivell d'assistència primària han trobat proporcions entre el 36% (355) i el 46% (278) de malalts no complidors.

Una altra dada interessant per la seva magnitud és la que va trobar Binnion (356). De 323 malalts que afirmaven prendre la digoxina, 25 (7,7%) tenien un nivell plasmàtic de 0 ng/ml i teòricament estaven prenent la digoxina.

Sheiner (357) va enfocar l'estudi d'una altra manera i va

comparar les concentracions de digoxina en plasma entre un grup de malalts visitats ambulatoriament i un grup de malalts hospitalitzats als quals se'ls controlava el compliment de la prescripció. Mitjançant l'anàlisi de regressió logística va trobar que els malalts ambulatoris tenien una concentració de digoxina en plasma que era el 72% de l'esperada en funció de la dosi rebuda i la funció renal. Dit amb altres paraules, la població prenia 3/4 parts de la digoxina que necessitava.

#### 1.7.2.2.- Compliment i edat.

Pel que fa a l'edat tant Weintraub (247) com Johnston (278) no van trobar diferències significatives entre el grup de complidors i el de no complidors. El primer va comparar la proporció de no complidors entre els menors i els majors de 60 anys i malgrat que existien diferències no eren estadísticament significatives. Tant els més joves (menors de 50 anys) com els més vells (majors de 80 anys) eren els més incomplidors. Johnston va comparar l'edat mitjana dels que es confessaven complidors (70,8 anys) amb l'edat mitjana dels no complidors (68,5 anys), però les diferències no eren estadísticament significatives.

#### 1.7.2.3.- Compliment i sexe.

Weintraub (247) no va trobar diferències significatives entre els sexes mentre que Johnston (278) va trobar més dones entre les incomplidores, si bé aquest darrer estudi està fet en una mostra de pacients molt petita.

#### 1.7.2.4.- Compliment i altres tractaments.

Es conegut que la complexitat dels tractaments és un factor determinant en l'adhesió del malalt a la terapèutica prescrita (358). Weintraub (247) va trobar un major nombre d'incomplidors entre els malalts que prenen diürètics a més de la digoxina, que no pas entre els que prenen únicament digoxina. Cosa que no va trobar Johnston (278).

#### 1.7.2.5.- Compliment i control mèdic.

En el mateix estudi de Weintraub que hem comentat, malgrat que el percentatge de complidors entre els malalts que anaven al cardiòleg era un 15% superior als que anaven a l'internista, les diferències no eren estadísticament

significatives (247). Cal tenir en compte que els pacients eren controlats en un servei de consultes externes hospitalàries. No s'ha estudiat si hi ha diferències entre els malalts controlats a l'hospital i a l'ambulatori.

#### **1.7.2.6.- Compliment i coneixement de la seva infermetat.**

Sembla lògic pensar que quan un malalt té un coneixement més gran de la seva malaltia més alta serà l'adhesió a la terapèutica (359). Weintraub (247) també va estudiar aquest aspecte i no va trobar diferències significatives. Cal tenir en compte, però, que la tècnica per a investigar el grau de coneixement dels malalts de la seva malaltia era mitjançant una sèrie de preguntes massa genèriques i que reflectien poc el grau de coneixement, per part del malalt, de la seva malaltia.

#### **1.7.3.- Pautes actuals de dosificació. El descans setmanal.**

Actualment és prou conegut que en el nostre entorn és

freqüent la prescripció de 0,25 mg (1 comprimit) de digoxina de forma diària exceptuant el dissabte i el diumenge: és l'enomenat "descans del cap de setmana". Hi ha dades objectives que rebutgen clarament aquesta forma de dosificació en tots els malalts (360, 361). Clàssicament s'ha defensat aquesta dosificació per evitar l'intoxicació digitàlica per sobredosificació. Cal estudiar-ho amb detall.

#### 1.7.3.1.- Revisió de la literatura.

Els textos de farmacologia (362, 363) o de medicina interna (364, 365) no solen fer referència al descans setmanal com a forma de dosificació rutinària i, en tot cas, fixa l'atenció en una dosi diària de 0,25 mg un o dos cops al dia. Aquests mateixos textos, com tota la literatura sobre la farmacocinètica de la digoxina, fan referència a la gran variabilitat interindividual en la relació de la dosi amb el nivell plasmàtic i amb la resposta clínica. De tot això es desprèn que la dosificació hauria de ser diferent entre els malalts per aconseguir els mateixos nivells i resposta. En la realitat passa tot el contrari i les pautes solen ser fixes amb el consegüent risc d'una gran variació de nivells i resposta.

#### 1.7.1.3.2.- Condicionants de la prescripció.

Quan no es coneixien amb exactitud les propietats farmacocinètiques ni farmacodinàmiques de la digoxina, es desconeixia amb exactitud la quantitat exacte de digoxina que era necessària per a cada malalt i, com a mesura de precaució, s'utilitzava aquesta pauta de descans de cap de setmana.

A més a més, és un fet reconegut que abans la intoxicació per digital era més freqüent que en l'actualitat (366) pels motius abans esmentats i, també, perquè existien diferències en la biodisponibilitat entre els diferents preparats digitàlics (12). Pel que fa a aquest darrer problema la FDA finalment va obligar que tots els preparats tinguessin una biodisponibilitat entre el 60% i el 70% (8).

En tercer lloc assenyalarem que en el passat la major utilització de la digoxina era en forma de solució. La solució s'absorbeix prop del 100% (367) i, per tant, la seva biodisponibilitat molt més elevada comportava un risc de toxicitat més alt.

#### 1.7.3.1.3.- Descans setmanal de dosificació.

Davant dels motius assenyalats és lògic pensar que avui



en dia no s'hauria d'utilitzar aquesta pauta de descans durant dos dies a la setmana. Revisant els treballs realitzats sobre la digoxina, tots els autors parlen de dosi diària i en els casos en que cal una dosificació més petita o es redueix la dosi diària o aquesta es fa a dies alterns. A més a més, si cal fer dosis més reduïdes és més lògic, des d'un punt de vista farmacocinètic, descansar a dies alterns entre setmana que no pas un descans de 48 hores seguides. La supressió de la digoxina durant 48 hores pot suposar variacions contínues en la concentració plasmàtica i, en molts casos, determinar nivells infraterapèutics durant, almenys, els tres dies posteriors.

Per tant creiem que aquesta pauta tant usual caldria rebutjar-la en base a:

- a) coneixement de la farmacocinètica de la digoxina.
- b) estret marge terapèutic i vida mitjana relativament curta.
- c) altres possibilitats de reduir la dosi de forma més racional.
- d) possibilitat de determinar els nivells plasmàtics de digoxina i, per tant, dosificar-la individualment.

### 1.8.- Càlcul de la dosi de manteniment.

Redfors (368) va ésser el primer que va parlar del nivell plasmàtic òptim i Hoeschen (369) el va establir en 1,1 ng/ml; en situacions normals s'aconseguia amb una dosi diària de 0,43 mg/dia. Malauradament, la digoxina és un fàrmac amb una gran variabilitat interindividual en la relació dosi/nivell plasmàtic i dosi/resposta, i cal individualitzar la pauta de dosificació.

No és possible precisar la concentració plasmàtica de digoxina de forma intuïtiva més enllà del 34% dels casos (308). El percentatge de malalts infradosificats és variable segons els estudis però pot arribar fins al 30% en malalts ambulatoris (355) i, fins al 35%, en malalts hospitalitzats (187). Es per això que s'han ideat diversos mètodes per calcular la dosi ideal per a cada malalt.

#### 1.8.1.- Freqüència ventricular mitjana.

En el cas de la fibril·lació auricular, i solament en aquest cas, s'havia afirmat que el grau d'alentiment del cronotropisme podia medir la digitalització (370).

Posteriorment, es va comprovar que no sempre la freqüència ventricular mitjana es corresponia amb el nivell de digitalització (371). La freqüència ventricular mitjana en repòs no es correspon amb el grau de digitalització, excepte si en la persona digitalitzada existeix un bon estat del sistema de conducció, evidenciada per la taquicardització després de l'exercici o de l'administració d'atropina (71). Una altra explicació a aquesta falta de correlació entre els nivells i l'efecte de la digoxina podria ésser l'existència d'altres factors que influeixen en la conducció del node A-V, com per exemple, les catecolamines circulants que poden distorsionar la relació del nivell plasmàtic amb l'efecte sobre el miocardi(167).

#### 1.8.2.- Electrocardiograma.

La majoria dels autors (372, 373) consideren que els canvis electrocardiogràfics del segment ST i de la ona T són signes de digitalització però sense que ens puguin orientar sobre el nivell insuficient, suficient o excessiu de digoxina.

Altres (374, 375) han pogut trobar una relació entre el nivell de digoxina en el plasma i "index PTQ" segons la fórmula [2].

$$\text{PTQ} = \frac{\text{PR} * \text{T score}}{\text{QTC}} \quad [2]$$

PR = duració del PR expressat en segons.

T score = Profunditat de la T + Amplada de la T  
expressades ambdues en mil.límetres.

QTC = Amplitud en segons del QT/  $\sqrt{\text{RR}}$  en segons.

Tot i que aquesta fórmula pot tenir el seu interès és difícil la seva utilització en la pràctica diària.

### 1.8.3.- Mètodes matemàtics.

#### 1.8.3.1.- Fórmules matemàtiques.

Durant la dècada dels anys setanta molts autors interessats en aquesta problemàtica van intentar trobar alguna fórmula matemàtica que resumís totes les variables que se sabia intervenien, en major o menor proporció, en la concentració plasmàtica de la digoxina. Citarem entre els treballs més importants els de Jelliffle (376), Summer (377), Dobbs (378) i, més recentment, Mooradian (379). Comentarem breument el primer i l'últim per ésser els d'una utilitat pràctica més clara.

La dosi de manteniment, un cop aconseguida la fase de replà de concentracions ha d'aportar la mateixa quantitat que s'elimina durant l'interval de dosificació. En persones sanes la proporció de digoxina eliminada durant 24 hores en la fase de replà sol ésser al voltant del 35%, però pot reduir-se fins al voltant del 15% en cas de patir una insuficiència renal severa. Tot i que no hi ha una relació estricta entre l'aclariment de digoxina i de creatinina, perquè hi ha una secreció tubular renal de digoxina, es pot fer un càlcul aproximat segons Jelliffle (376) de les pèrdues de digoxina segons la fórmula [3] per als homes i [4] per a les dones.

**Homes.**

$$\% \text{ de pèrdues/dia} = 11, + 20 / C \quad [3]$$

**Dones.**

$$\% \text{ de pèrdues/dia} = 12, + 1/ C \quad [4]$$

C = Xifra de Creatinina plasmàtica expressada en mg/100 ml.

Per altra banda Dettli (380) va calcular la dosi de manteniment a partir de l'aclariment de digoxina (equació 5) que es pot calcular a partir del l'aclariment de creatinina (equació 6).

$$\text{Dosi de Manteniment} = \text{Dosi d'atac} (1 - e^{-24 * \text{Aclar. Digoxina}}) \quad [5]$$

$$\text{Aclar. de Digoxina} = 593 * 10^{-5} + 13 * 10^{-5} * \text{Aclar. Creat.} \quad [6]$$

Per últim Mooradian (379) va formular una equació [7] a partir de l'aclariment de digoxina, que es pot calcular coneixent l'aclariment de creatinina en condicions normals [8] o en cas de insuficiència renal [9].

$$\text{Nivell plasmàtic} = \frac{\text{Dosi Administrada(mg/dia)} * 0,95}{\text{Aclariment de Digoxina}} * 1.44 \quad [7]$$

$$\text{Aclariment de Digoxina} = 1,02 \text{ (Acl Cr)} + 57 \text{ ml/min} \quad [8]$$

$$\text{Aclariment de Digoxina} = 0,88 \text{ (Acl Cr)} + 23 \text{ ml/min} \quad [9]$$

Aplicant aquestes fórmules els autors van obtenir els nivells plasmàtics adequats en dues terceres parts dels malalts; en una tercera part la dosi calculada teòricament suposava un nivell plasmàtic infraterapèutic.

Cal assenyalar, però, que aquestes equacions no tenen en compte altres factors determinants dels nivells plasmàtics com els fàrmacs administrats concomitantment o patologies associades que poden modificar els nivells plasmàtics.

### 1.8.3.2.- Nomogrames.

Els nomogrames són mètodes que, mitjançant la combinació de certes característiques de cada malalt permeten saber de forma aproximada la dosi d'atac i de manteniment d'un determinat fàrmac.

Jelliffle i Booker (381) varen ser els primers que van idear un nomograma per a la dosificació de la digoxina. Aquest nomograma té en compte el pes corporal, la creatinina plasmàtica i el temps de vida mitjana de la digoxina.

En aplicar aquest nomograma els mateixos autors que el van idear (381), o altres (382), van trobar que el 80 % dels malats es situaven entre 1 i 2 ng/ml amb un risc de reaccions adverses de 0,5 per pacient tractat i any (383).

Altres nomogrames com l'ideat per Tozer (384) o per Wagner (385) pretenen ser una referència per la dosificació de digoxina en els malalts amb insuficiència renal crònica.

### 1.8.3.3.- Mètodes Bayesians.

Una altra manera de mesurar la importància dels diferents factors que poden intervenir en la determinació dels nivells plasmàtics es basa en otorgar a cadascun d'ells una puntuació en funció d'aquesta importància. Aquestes puntuacions s'obtenen a partir de models de regressió lineal múltiple resultat d'estudis de farmacocinètica poblacional.

Nicholson (386), tenint en compte tot això, va idear un sistema de puntuació per a poder dosificar la digoxina on va introduir com a variables: l'edat, el sexe, el pes, l'ingrés hospitalari o no, la immovilització, el ritme cardíac (sinusal o arítmia), la concentració plasmàtica de creatinina i el tractament diürètic coadjuvant. Va adjudicar una puntuació a cada una d'aquestes variables que s'exposa a la taula 9. Segons la puntuació obtinguda pel malalt l'autor recomana una dosi progressivament ascendent tal i com es veu en la taula 10.

El mateix autor va aplicar aquest mètode en una mostra de 110 malalts (386) i va veure que es trobaven dins del marge terapèutic el 72% dels malalts, el 5% per sobre i el 23% per sota del marge terapèutic.



Taula 9: Puntuació de les variables per dosificar la digoxina segon Nicholson.

VARIABLE	CATEGORIA	PUNTUACIO
Hospitalització	SI	0
	NO	17
Sexe	HOME	7
	DONA	0
Edat	<70	8
	>70	0
Pes	>75	15
	65-74,9	10
	55-64,9	5
	<55	0
Mobilitat	SI	12
	NO	0
Ritme Cardíac	SINUSAL	4
	ALTRES	0
Creatininèmia (nmol/l)	<70	33
	70-99	11
	100-199	4
	>200	0
Tractament diürèticc	NO	4
	SI	0

Taula 10: Conversió de la puntuació a la dosi pautaada.

PUNTUACIO	DOSI A PAUTAR (mg/dia)
0-13	0,025
14-24	0,0375
25-37	0,125
38-49	0,1875
50-1	0,250
2-73	0,375
74-85	0,500
8-100	0,750

Posteriorment i amb l'aparició de la informàtica, molts autors varen intentar aplicar-la per tal de conèixer la dosi de digoxina necessària per a cada malalt (272, 387, 388, 389, 390). El mètode és el mateix que els nomogrames, però, aprofitant la capacitat de processament de dades i de càlcul dels ordinadors.

#### 1.8.3.4.- Utilitat d'aquests mètodes.

Si analitzem detingudament les equacions matemàtiques ideades i els nomogrames, veiem que pateixen d'un greu defecte: no inclouen el volum aparent de distribució que pot ésser molt variable entre diferents pacients i situacions clíniques (158, 173), com ja hem comentat en l'apartat 1.2.1.2.1.

Altres factors que no s'han tingut en compte i que limiten l'ús de nomogrames i fórmules són les diferències interindividuals en l'absorció o la presència d'anomalies extracardíaques (com la hipokalièmia, infermetats tiroïdals, obesitat etc.) que poden modificar la resposta clínica i/o els nivells plasmàtics, com hem comentat, també, en l'apartat 1.2.3.

Els models bayesians, malgrat que inicialment tenen els seus avantatges pateixen de dos limitacions importants:

a) dificultat de disposar en la pràctica diària ambulatoria dels paràmetres que inclouen (per exemple l'aclariment de creatinina) i fer els càlculs aritmètics.

b) les condicions experimentals en les quals s'han estudiat no són similars a la clínica quotidiana.

Amb els sistemes computoritzats, si bé es guanya en rapidesa i es poden analitzar gran quantitat de variables, la gran complexitat d'instal·lacions i maneigament els fa pràcticament inaccessibles. Tanmateix, un estudi fet per Wagner (391) va demostrar que l'ús de la computadora millorava molt lleugerament la predicció de la dosi necessària comparant amb un metge amb coneixements amplis de la farmacocinètica de la digoxina.

Un estudi més recent (392) que intentava comparar tots els mètodes, ha trobat que la prescripció intuïtiva del metge és encertada en un 57 % dels casos, massa baixa en un 30 % i massa elevada en un 13 %. El model bayesià aconseguia també un 57 % de malalts dins del marge terapèutic i per sota quedaven

altres sistemes amb un 54 % d'encerts pels sistemes computoritzats i un 30 % per les fòrmules matemàtiques. En general, quan la dosi prescrita pel metge era incorrecta, existia una tendència a la infradosificació (reflex de la por a intoxicar al malalt) mentre que els errors pels sistemes d'ajuda tendien a sobredosificar.

#### 1.8.3.5.- Conclusió i proposta de dosificació.

Després de tot el que hem anat comentant en aquest apartat la conclusió que en treiem és que ni amb les pautes intuïtives ni amb els diferents sistemes d'ajuda s'aconsegueix una dosificació acurada que arribi a prop del 100 % d'encerts. Ara bé, la millor prescripció és possible combinant els coneixements dels factors farmacocinètics i farmacodinàmics de la digoxina i utilitzant la determinació dels nivells plasmàtics de la mateixa, juntament amb la situació clínica del malalt (393, 394).

La proposta de dosificació que es recomana, per tant, es resumiria en:

- a) Utilitzar la via oral, si és possible. Si és necessària una digitalització ràpida utilitzar dues terceres parts de la dosi oral de forma intravenosa.
  
- b) Com a dosi d'atac per a individus normals, utilitzar una dosi d'atac total de 0,75 a 1,5 mg. Per aquells que tinguin un volum de distribució reduït disminuir la dosi a 0,25 - 0,75 mg. Cal administrar la dosi d'atac durant 24 hores repartit en 3 o 4 preses; investigar sobre signes de toxicitat abans de cada dosi.
  
- c) Com a dosi de manteniment donar 0,25 mg de digoxina a persones amb funció renal normal i reduir a 0,125 mg en malalts amb l'aclariment de creatinina disminuït.
  
- d) Monitoritzar la terapèutica mitjançant l'observació clínica i l'ús crític de la concentració plasmàtica de digoxina.

Des del punt de vista pràctic recomanarem donar 0,25 mg diaris en persones normals i aquesta dosi es pot reduir en un

50 % en ancians o malalts amb insuficiència renal, hipokalièmia, mixedema, cardiopatia isquèmica severa o en el cas que hom prengui quinidina o amiodarona. Si la resposta terapèutica és adequada i no hi ha signes de toxicitat no cal fer res més exceptuant la vigilància dels símptomes i signes clínics dels malalts.

En els malalts amb insuficiència renal o en els que no presenten una resposta terapèutica adequada, un cop descartat el compliment defectuós de la prescripció, s'haurà de fer una determinació dels nivells plasmàtics de digoxina al cap d'una o dues setmanes. S'ajustarà la dosi en funció de la concentració observada, la concentració desitjada i la dosi administrada. Una fórmula per l'ajust podria ser l'equació [10] (392).

$$D A = \frac{D P * \text{Concentració desitjada}}{\text{Concentració Observada}} \quad [10]$$

D A = Dosi Ajustada expressada en mg/dia.

D P = Dosi Prèvia expressada en mg/dia.

La concentració desitjada i observada estan expressades en ng/ml.

Com que la concentració desitjada es pot considerar pel conjunt de la població de 1,5 ng/ml, l'equació 10 queda simplificada en l'equació 11.

$$D A = \frac{D P * 1,5}{C O} \quad [11]$$

D A = Dosi Ajustada expressada en mg/dia.

D P = Dosi Prèvia expressada en mg/dia.

C O = Concentració plasmàtica observada expressada en ng/ml.



### **1.9.- La digoxina en l'àmbit hospitalari. Algunes característiques específiques.**

Tot el que s'ha comentat fins ara feia referència a les característiques generals de la digoxina tant en la vessant hospitalària com en la extrahospitalària. Però hi ha algunes que es donen concretament en l'àmbit hospitalari que caldria remarcar.

#### **1.9.1.- Identificació de problemes terapèutics mitjançant la determinació dels nivells plasmàtics.**

Molts dels conceptes que hem anat enumerant en les pàgines anteriors es poden aplicar tant en la utilització de la digoxina, en l'assistència primària de salut com en l'hospital. Ara bé, per les característiques especials de la població de malalts que estan en els hospitals, els problemes terapèutics relacionats amb la digoxina i la seva determinació plasmàtica poden ésser diferents dels que ens trobem en l'assistència primària (395).

Aquests problemes diferencials els podriem resumir en:

a) Sospita de toxicitat: a l'hospital la dosificació més elevada, l'ús concomitant d'altres fàrmacs, les alteracions electrolítiques i la cardiopatia de base més severa són factors que predisposen a la intoxicació digitàlica (396).

La utilització de la determinació dels nivells plasmàtics s'ha associat amb una disminució de la intoxicació digitàlica en l'àmbit hospitalari (270).

b) Dosificació insuficient: com deiem anteriorment, els malalts hospitalaris solen ser més greus i precisen tractaments més agressius. No és infreqüent trobar-nos amb malalts que no responen a la terapèutica administrada per insuficiència de la dosificació com ho va demostrar Huffman (294).

c) Insuficiència renal: aquesta, com ja hem comentat en diverses ocasions, és un dels paràmetres més importants en la determinació de la dosi necessària de digoxina i un factor de risc per l'aparició de toxicitat digitàlica. Es lògic pensar, per tant, que les unitats de nefrologia, hemodiàlisi i medicina intensiva, entre altres, precisaran de freqüents

determinacions dels nivells plasmàtics per a dosificar correctament a aquests malalts (397).

d) Interaccions farmacològiques: en cap altre lloc com a l'hospital es poden donar amb tanta freqüència possibles interaccions farmacològiques degut a la gran quantitat de fàrmacs prescrits en un mateix malalt. Per tant, serà necessari emprar els nivells plasmàtics de digoxina per a conèixer com estan digitalitzats els malalts.

De la mateixa manera que hem comentat els avantatges que suposa disposar d'una tècnica de determinació de digoxinèmia hem de fer esment també de les situacions en què no té cap sentit aquesta determinació en l'àmbit hospitalari:

a) Estudi del compliment de la prescripció: aquest no és un problema que es doni a l'hospital ja que està sota el control directe del personal i, en cas de trobar nivells infraterapèutics, no cal tenir en compte aquest factor.

b) Com a control de dosificació: tot i que és una de les causes més freqüents de sol·licitud de

determinació dels nivells plasmàtics, en absència d'algun dels factors que, com hem dit, poden alterar-lo, es considera una pràctica incorrecta (398) i econòmicament injustificable (399).

c) Com a marcador d'ús en la població general: la població hospitalària no és representativa de la població usuària (184, 187) i, per tant, les dades obtingudes en ella no són extrapolables a la població general.

A partir d'altres treballs que s'han centrat en una població que acudeix als serveis d'urgències hospitalaris (400, 401) es poden extreure algunes conclusions sobre la població general però s'han d'interpretar amb molta cura.

### **1.9.2.- Fracàs terapèutic com a causa d'ingrés hospitalari.**

Quan s'instaura un tractament en qualsevol patologia de forma crònica sabem, ja d'entrada, que aquest tractament estarà sotmès a múltiples variacions en la dosificació en

funció de la resposta clínica del malalt. En moltes ocasions serà insuficient per l'evolució progressiva de la malaltia o per alguna causa aliena a la mateixa, que ocasiona una reagudització de la patologia. Sabem també que pel fet d'ésser una medicació crònica el compliment de la mateixa serà molt més difícil que si fos un tractament agut.

Caldrà però tenir cura d'evitar totes les situacions en què la resposta inadequada a la digoxina és evitable: ens estem referint, lògicament, a la insuficient dosificació per incorrecta praxis mèdica i al compliment defectuós de la prescripció per part del malalt.

#### **1.9.2.1.- Causes de descompensació de la insuficiència cardíaca crònica.**

La insuficiència cardíaca congestiva és una infermetat on, per un defecte de la contractibilitat miocàrdica hi ha una disminució en la funció de bombeig de la sang cap als teixits perifèrics i, consegüentment, un estancament de la mateixa sang en el territori venós. Per tant, qualsevol problema afegit a una infermetat cardíaca de base que suposi una alteració en el difícil equilibri homeostàtic pot produir una

descompensació de la insuficiència cardíaca. Això pot estar ocasionat per alguna causa clínica o no clínica.

#### 1.9.2.1.1.- Causes clíniques.

Qualsevol entitat clínica en el sistema cardiovascular pot alterar per ella mateixa l'equilibri entre la pre i la postcàrrega amb la consegüent producció de la insuficiència cardíaca (402). Entre les causes més freqüents d'insuficiència cardíaca congestiva citarem:

- a) Enfermetat hipertensiva vascular.
- b) Enfermetat isquèmica miocàrdica.
- c) Enfermetat valvular.
- d) Cardiomiopatia.
- e) Enfermetat pericàrdica.
- f) Cardiopatia congènita.

Hi ha, a més a més, una sèrie de factors que poden provocar l'aparició d'una insuficiència cardíaca en cas de cardiopatia preexistent, o una reagudització de la mateixa. Entre aquests factors citarem:

- a) Tromboembolisme pulmonar.
- b) Infart agut de miocardi.
- c) Taquiarítmies i bradiarítmies.
- d) Hipòxia i/o acidosi per qualsevol causa.
- e) Crisis hipertensives.
- f) Endocarditis infecciosa.
- g) Miocarditis.
- h) Vessament pleural.
- i) Insuficiència renal.
- j) Estats hipercinètics (tirototoxicosi, febre, infecció severa, beri-beri, anèmia, fístula aurículo-ventricular).
- k) Hipocalcèmia.
- l) Alteracions mecàniques (ruptura d'una corda tendinosa, del septe ventricular o del múscle papilar).

#### 1.9.2.1.2.- Causes no clíniques.

A part de totes les entitats clíniques que hem citat anteriorment hi ha una sèrie de causes que igualment poden desencadenar una insuficiència cardíaca. Entre les més importants està la transgressió de la dieta hiposòdica, amb el

conseqüent augment de la volèmia, o l'excés de treball físic o emocional.

Ens interessa, però, detenir-nos en dues de les causes més directament relacionades amb el tractament com són la insuficient dosificació i el defectuós compliment de la mateixa.

Quan arriba un malalt a l'hospital amb clínica d'insuficiència cardíaca i no hi ha cap causa aparent que l'expliqui, caldrà plantejar-se quin paper hi pot jugar una dosificació de digoxina insuficient o un compliment defectuós de la terapèutica.

Això és el que va estudiar Johnston (403) en un hospital de Belfast quan va comparar el nivell plasmàtic de digoxina entre els malalts descompensats en el moment de l'ingrés hospitalari amb el nivell que presentava el mateix malalt al cap d'una setmana de l'ingrés amb un control estricte de la medicació i va trobar que un 3% del malalts que tenien un nivell infraterapèutic era degut a un compliment defectuós mentre que el 14% era degut a una dosificació incorrecta.



Altres causes no clíniques menys freqüents de descompensació cardíaca són:

- a) La sobrecàrrega iatrògena de líquids.
- b) Humitat excessiva.
- c) Alguns tòxics com l'alcohol o el cobalt.
- d) Certs fàrmacs com els antiarítmics, els corticoides i els bloquejadors beta-adrenèrgics entre altres.

Aquestes causes, encara que molt rarament, poder ser també la causa de la descompensació cardíaca en els malalts que pateixen una insuficiència cardíaca crònica i, per tant, caldrà tenir-les presents en el moment de valorar una descompensació de causa no aclarida.

### 1.10.- Reflexió sobre la possibilitat d'analitzar la utilització dels digitàlics en el nostre medi.

Com hem anat veient en les pàgines anteriors la digoxina encara avui és un dels fàrmacs més utilitzats entre els medicaments cardiovasculars. El seu ús no està limitat per cap concepte i la seva prescripció és lliure. També hem vist com la seva utilització no està exempta de risc de toxicitat i aquesta pot posar en perill la vida del malalt.

Fora del nostre país els estudis d'utilització de la digoxina tant els realitzats en l'àmbit hospitalari com extrahospitalari han estat nombrosos i han abordat el tema des de diversos punts de vista. En el nostre país aquests tipus d'estudis són molt escassos (404, 405).

Es per aquests motius que crèiem imprescindible la realització d'un estudi d'utilització de la digoxina per conèixer com es prescriu i com s'utilitza en el nostre entorn.

Són molts i diversos els estudis que es poden realitzar sobre la utilització de la digoxina. Si analitzem la literatura ens trobem que els diferents autors han enfocat el tema de diferents maneres:

- a) Estudis sobre la població general on es valora principalment la correcta o incorrecta indicació de la digoxina, de la dosificació i els nivells plasmàtics i les conseqüències clíniques d'aquestes característiques.
- b) Estudis del mateix tipus que els de l'apartat anterior sobre una població específica com poden ser els ancians pel fet de ser el sector de la població que més utilitza la digoxina i que té els risc de toxicitat més elevat.
- c) Estudis realitzats en els hospitals al servei d'urgències, i que recullen dades indirectes de la població general.
- d) Estudis propiament hospitalaris que investiguen les característiques dels malalts ingressats en funció de la seva gravetat, evolució, infermetat de base etc.
- e) Un altre tipus d'estudis serien les investigacions centrades en la valoració de com s'utilitza la monitorització dels nivells plasmàtics

de digoxina dintre de l'hospital. Aquest tipus d'estudis han anat apareixent recentment i arrel de la crisi econòmica s'han anat imposant una sèrie de criteris econòmics a l'assistència sanitària que abans no es tenien en compte.

**2.- OBJECTIUS**

### 2.1.- Característiques globals de l'estudi.

A l'hora d'enfocar el disseny general de l'estudi vàrem posar especial interès en què fos el més complet possible i permetés fer una aproximació als diferents aspectes de l'ús de la digoxina en el nostre medi. Es va elegir la digoxina com a objecte d'estudi per ser el digitàlic més emprat en el nostre país. L'estudi va tenir tres fases:

- 1) Estudi de la utilització de la digoxina entre la població general.
  
- 2) Estudi dels malalts que acudeixen al servei d'urgències per una insuficiència cardíaca descompensada i/o fibril·lació auricular ràpida procedents de l'assistència primària.
  
- 3) Estudi intrahospitalari de seguiment de les activitats de monitorització de nivells plasmàtics de digoxina.

## 2.2.- Objectius de l'estudi.

### 2.2.1.- Estudi extrahospitalari.

Es tracta d'un estudi observacional del tipus prescripció-indicació amb el recolzament de la determinació dels nivells plasmàtics de digoxina que té com a finalitat més àmplia, conèixer i fer una valoració de les principals característiques de l'ús de la digoxina entre els professionals sanitaris i la població. Això es concretarà en diversos punts:

- a) Metge prescriptor de la digoxina i metge que controla el malalt en l'actualitat, així com el grau de seguiment.
- b) Indicacions per la qual es va prescriure la digoxina.
- c) Característiques de la dosificació dels malalts i pautes de dosificació més habituals.
- d) Compliment de la prescripció per part dels malalts i les seves característiques.

e) Altres característiques del tractament farmacològic: duració del tractament amb digoxina i altres tractaments coadjuvants.

A més a més, en aquesta fase es valora les conseqüències de les característiques d'ús sobre els nivells plasmàtics de la digoxina assolits en la població i les possibles conseqüències clíniques.

#### 2.2.2.- Estudi hospitalari.

Es tracta d'un estudi sobre el possible fracàs terapèutic en pacients que prenen digoxina, expressat com un quadre d'insuficiència cardíaca descompensada i/o fibril·lació auricular ràpida que motiva el seu ingrés en el servei d'urgències. Aquests objectius es concreten en:

a) Característiques de l'ús de la digoxina en la població que acudeix al servei d'urgències d'un hospital per insuficiència cardíaca descompensada i/o fibril·lació auricular ràpida.



b) Valoració dels nivells plasmàtics de digoxina que presenten els pacients amb insuficiència cardíaca descompensada i/o fibril·lació auricular ràpida que acudeixen al servei d'urgències i la seva relació amb les característiques d'ús de la digoxina.

c) Possible importància dels apartats a i b anteriors en el quadre d'insuficiència cardíaca que motiva l'ingrés al servei d'urgències.

### **2.2.3.- Estudi de la monitorització dels nivells plasmàtics de digoxina dins de l'hospital.**

La finalitat d'aquesta part del treball és estudiar com s'utilitza la determinació dels nivells plasmàtics entre el personal sanitari del centre. Això es concretava en tres objectius:

1) Conèixer la proporció de nivells normals, infraterapèutics i supratherapèutics de digoxina de la població que se l'hi monitoritza les concentracions plasmàtiques de digoxina.

2) Els motius pels quals es feia una petició de digoxinèmia al laboratori de medicina nuclear.

3) La relació dels nivells assolits o la situació dins del marge terapèutic amb determinades variables com, per exemple, el motiu de la sol.licitud, el servei sol.licitant etc.

4) Valorar l'impacte de la determinació dels nivells plasmàtics de digoxina en els canvis de dosificació realitzats intrahospitalàriament i la seva possible relació amb determinades variables com el motiu de sol.licitud, el servei sol.licitant etc.

3.- MALALTS i MÈTODES

### 3.1.- Característiques de la població de l'estudi.

#### 3.1.1.- Estudi Extrahospitalari.

Aquesta part de l'estudi és la més àmplia pel fet de recollir malalts extrets de la població general. Tota la informació es va recollir en el medi més proper al malalt (Centre d'Assistència Primària o domicili) per interferir el mínim possible amb els hàbits de la població.

##### 3.1.1.1.- Població extrahospitalària de referència.

L'estudi extrahospitalari es va realitzar en una àrea propera a la ciutat de Barcelona que presenta unes característiques socio-econòmiques i sanitàries molt particulars, però alhora, extensives a qualsevol àrea del cinturó industrial de Barcelona i que es concreta en els següents punts.

a) Immigració important provinent de les zones més deprimides econòmicament de la resta de l'Estat (Andalusia, Extremadura) cap a Barcelona en les dècades dels anys seixanta i setanta.

Conseqüentment el nivell cultural general és baix amb les repercussions que d'això se'n deriven.

Problemàtica social i laboral d'atur important i que condiciona moltes de les actituds d'aquestes persones cap a la seva salut.

Gran quantitat de persones d'edat avançada amb problemes d'aïllament i abandonament per part dels seus familiars.

El punt de vista sanitari aquesta població està caracteritzat per:

Utilització majoritària de la sanitat pública per solucionar els seus problemes de salut.

Elevada freqüentació per part de molts usuaris al Centre d'Atenció Primària en demanda d'atenció mèdica o de medicines.

Aquests dos punts anteriorment citats no impliquen, necessàriament, una millor assistència i control de la patologia entre la població.

la  
la  
u en  
de  
de

ria  
que  
juè  
ina

Ens varem posar en contacte amb tots els malalts primerament mitjançant el contacte telefònic i si no rebíem resposta mitjançant el contacte postal. Tot i amb això no es va poder establir contacte amb 20 malats (8%). 27 pacients més no varen poder entrar en l'estudi ja fos perquè estaven prenent un altre preparat digitàlic (laniràpid en 10 casos), ja fos perquè la mostra de sang s'havia coagulat (5 casos), ja fos perquè havien mort en l'interval de temps entre la recollida de l'adreça i el contacte telefònic (8 casos) o, finalment, perquè es varen negar a entrar en l'estudi (4 casos).

Quan s'establí contacte amb els malalts se'ls demanava si desitjaven ésser sotmesos a una revisió cardiològica de la seva malaltia i del tractament que rebien, sense especificar concretament que es referia a la digoxina per no interferir en el compliment de la prescripció, donat que era un dels motius del nostre estudi. En el cas que el malalt acceptés i no es pogués desplaçar al Centre d'Atenció Primària era visitat i se li realitzava l'extracció de sang al seu domicili.

### 3.1.1.3.- Criteris d'inclusió i exclusió.

A l'estudi es van incloure tots aquells malalts que en el moment de contactar amb ells acceptaven d'entrar-hi i estiguessin seguint un tractament amb digoxina de més d'una setmana de duració. No s'excloïa cap persona per raó de la seva edat, sexe, motiu per pendre la digoxina, patologia actual, estat evolutiu de la seva malaltia, lloc on fos controlat o tractaments coadjuvants.

### 3.1.1.4.- Duració de l'estudi.

La recollida de dades es va realitzar durant set mesos, entre juny i desembre de 1987, per aconseguir que tots els malalts que estaven recollits en el fitxer elaborat per els metges de capçalera i/o cardiòlegs entressin a l'estudi.

### 3.1.2.- Estudi Hospitalari.

Utilitzem el terme d'estudi hospitalari, per estar realitzat en un hospital de la nostra ciutat (Residència General de la Ciutat Sanitària Vall d'Hebron). L'estudi no fa

referència a la població ingressada a l'hospital sinó als malalts que venien del mitjà extrahospitalari al servei d'urgències de l'esmentat hospital. Es per això que quan parlem d'estudi hospitalari hem de tenir present que ens referim a l'estudi realitzat al servei d'urgències d'aquest hospital.

#### **3.1.2.1.- La Població de referència.**

Es tracta d'estudiar la població que ve al servei d'urgències de la Ciutat Sanitària de la Vall d'Hebron, que és una institució sanitària de nivell 3, és a dir, amb un nivell de tecnificació molt elevat i, consegüentment, s'atenen uns malalts que requereixen un utilitatge molt sofisticat. Es també, un hospital de referència d'una àmplia zona de la ciutat de Barcelona i, per tant, ha d'atendre també malalts d'una gravetat menor.

#### **3.1.2.2.- La població objecte de l'estudi.**

Es compona de tots els pacients que durant tres mesos (entre març i maig de 1987) van venir al servei d'urgències de



l'hospital amb clínica clara d'insuficiència cardíaca descompensada i/o fibril·lació auricular ràpida i prenent digoxina. D'aquesta manera es van detectar 103 malalts.

Es va escollir una època no hivernal per disminuir el nombre de malalts que poguessin descompensar-se com a conseqüència d'un procés infecció de vies respiratòries que ens hauria complicat l'anàlisi dels resultats perquè, recordem-ho, l'objectiu era analitzar fonamentalment els malalts que es descompensaven sense una causa desencadenant aparent.

### 3.1.2.3.- Criteris d'inclusió i exclusió.

Es va incloure a l'estudi aquells malalts que venien al servei d'urgències de l'hospital per pròpia iniciativa o enviats pel seu metge de capçalera o un altre servei d'urgències i que estiguessin prenent digoxina i tinguessin algun signe o símptoma d'insuficiència cardíaca congestiva o estigués en fibril·lació auricular o flutter auricular amb una freqüència ventricular mitjana superior a 100 batecs per minut.

Els malalts havien d'estar prenent la digoxina, per indicació del seu metge, almeys una setmana abans a la

realització del protocol.

Els malalts que prenién digoxina però que venien al servei d'urgències per un altre motiu no entraven en l'estudi.

Es varen excloure, també, els malats a qui se'ls hi havia extret la sang per fer la determinació dels nivells plasmàtics amb anterioritat a les sis hores posteriors a la presa de la digoxina.

### **3.1.3.- Monitorització de la determinació dels nivells plasmàtics de la digoxina en el mitjà intrahospitalari.**

D'ençà que a començament de la dècada dels anys setanta es va començar a realitzar la determinació dels nivells plasmàtics de digoxina de forma rutinària han estat molts els hospitals que han introduït aquesta determinació analítica en els seus laboratoris. Amb el pas dels anys i el consegüent reconeixement dels avantatges i les limitacions de la determinació dels nivells plasmàtics de la digoxina es va començar a estudiar com es feia servir aquesta tècnica per part dels metges hospitalaris.

### 3.1.3.1.- La població de referència.

En el nostre hospital es va començar a realitzar la tècnica de la determinació dels nivells plasmàtics de digoxina l'any 1979. Es realitzen un total de 400 determinacions anuals per terme mig.

En l'actualitat no hi ha cap criteri establert en el nostre hospital per acceptar o rebutjar una petició de digoxinèmia i es realitzen totes les peticions que arriben diàriament al servei de medicina nuclear.

### 3.1.3.2.- La població d'estudi, criteris d'inclusió.

Donada la quantitat de determinacions que es feien en el nostre hospital vàrem creure necessari un seguiment de tres mesos de duració. L'estudi es va realitzar entre els mesos de març i de maig (ambdós inclosos) de 1987; es varen incloure inicialment totes les determinacions .

Hem de fer esment, però, que un malalt podia tenir varies peticions i, per tant, no es correspondran el nombre de malalts amb el nombre de peticions. En el primer cas parlarem de malalts i en el segon de peticions o casos.

Per tal de poder fer un seguiment de les peticions i els malalts que eren objecte d'estudi es va considerar necessari l'existència d'algun document on quedés imprès el motiu de petició i les modificacions de la dosi. Per això es va determinar que es faria l'estudi i el seguiment de tots els malalts a qui es demanés una determinació de nivells plasmàtics de digoxina i que estiguessin ingressats a l'hospital. Les altres peticions, ja fossin d'assistència primària o de consulta externa del mateix hospital en no poder-se valorar es van excloure de l'estudi.

#### 3.1.3.3.- Modificacions de la dosi.

L'objectiu principal d'aquesta part de l'estudi consistia en reconèixer les modificacions en la dosificació de la digoxina basant-nos en el seu nivell plasmàtic.

Es evident que les modificacions es poden realitzar de forma intuïtiva o ajudats pel coneixement dels nivells plasmàtics. Sembla lògic pensar que aquesta última manera serà més acurada que la primera. No era l'objectiu de l'estudi comparar les dues formes de dosificació. El que hem fet és valorar quines actituds de canvi o no canvi de les pautes de

dosificació s'ajustaven a la situació dins o fora del marge terapèutic objectivada en cada malalt. La modificació o manteniment de la pauta de dosificació es considerava justificada si s'adreçava a mantenir o aconseguir uns nivells plasmàtics dins del marge terapèutic, en cas contrari, l'actitud es considerava no justificada. De fet fins i tot en els casos no justificats però amb dades clíniques favorables a l'actitud envers la dosificació la determinació dels nivells plasmàtics de digoxina haurien estat d'utilitat nul·la.

### 3.2.- Obtenció de les dades.

#### 3.2.1.- Estudi extrahospitalari.

Després d'explicar al malalt en que consistia l'estudi i demanar la seva col.laboració es realitzava una història clínica cardiològica i una anamnesi orientada cap als punts d'interès de l'estudi que detallarem més endavant. Posteriorment es practicava una exploració clínica cardiològica i un electrocardiograma si el malalt era visitat en el Centre d'Atenció Primària.

Un dia després de l'entrevista el malalt era citat per fer l'extracció de sang, i si el malalt no podia moure's, un sanitari es desplaçava al seu domicili per fer-li.

#### 3.2.2.- Estudi hospitalari.

En quan arribava al servei d'urgències un malalt que reunia els criteris d'inclusió en el protocol se li feia l'extracció de la mostra sanguínia abans d'administrar-li qualsevol medicament. Posteriorment es realitzava l'anamnesi clínica i l'exploració cardiovascular.

La presència física d'un metge durant varies hores al servei d'urgències (normalment de 8 a 20 hores) permetia que molts malalts fossin interrogats i explorats en arribar al servei d'urgències. Cada dia, però, es revisaven totes les històries clíniques del servei d'urgències del dia anterior que no havien estat recollides pel metge i es realitzava el protocol amb el mateix malalt si havia estat ingressat o per contacte telefònic, si havia estat donat d'alta i l'exploració cardiovascular s'extreia del full clínic del servei d'urgències on constaven totes les dades que entraven en el protocol. Hem de fer constar, però, que l'obtenció de dades per telèfon es va realitzar amb un grup molt reduït de malalts ( 5 casos).

### **3.2.3.- Monitorització de la determinació del nivell plasmàtic.**

La monitorització de la utilització que se'n fa de la determinació dels nivells plasmàtics de digoxina es va fer recollint totes les peticions dels malalts ingressats a l'hospital que arribaven al servei de medicina nuclear, on es realitzen mitjaçant la tècnica de radioimmunoassaig que és la tècnica que es fa servir en el nostre hospital. Les

característiques d'aquesta tècnica ja han estat descrites en l'apartat 1.5.

Entre 24 i 48 hores posteriors a la realització de la determinació plasmàtica, que era el temps que usualment tardava en arribar el resultat al metge que l'havia demanat, es feia una revisió de la història clínica del malalt en el mateix servei on s'havia demanat i es realitzava el protocol. Cal esmentar el desconeixement per part del peticionari de l'estudi que s'estava realitzant per no modificar els seus hàbits de petició i prescripció.



### **3.3.- Descripció del protocol de recollida de dades.**

#### **3.3.1.- Paràmetres de filiació.**

En el primer apartat del protocol es feia constar el nom i els dos cognoms del malalt, l'adreça i el número de telèfon per si era necessari contactar posteriorment amb ell.

També es feia constar el número d'història clínica o d'afiliació a la seguretat social segons si eren malalts de l'estudi hospitalari o malalts de l'estudi extrahospitalari perquè les històries clíniques del Centre d'Atenció Primària estan arxivades per aquest número. Recolliem la data d'ingrés i d'alta hospitalària i el número de llit on restaven ingressats dels malalts de l'estudi hospitalari i de la monitorització dels nivells plasmàtics.

Finalment s'anotava la data de naixement i el dia que es realitzava el protocol.

#### **3.3.2.- Prescripció i seguiment mèdic.**

El primer bloc de dades que s'interrogava versava sobre

la prescripció de la digoxina i el control mèdic de l'infermetat. En concret es preguntava qui havia estat el prescriptor inicial de la digoxina, el metge que en l'actualitat controlava el malalt i la medicació. Seguidament es preguntava sobre la freqüència de les visites de control que el malalt realitzava normalment i en el darrer any, així com la data de la darrera visita. No es consideraven visites de control quan únicament es referien a receptes o les que es realitzaven per altres motius que no tenien res a veure amb la patologia cardíaca que motivava la presa de digoxina.

S'ha considerat que el malalt estava ben controlat quan era visitat dues o més vegades a l'any pel metge que el controlava en l'actualitat (347).

### 3.3.3.- Dosificació.

S'anotava la dosi prescrita inicialment en mil.lígrams i en comprimits a la setmana, anotant els dies de la setmana que el malalt descansava i la data exacta en que va començar la medicació; si es desconeixia amb exactitud s'anotava la última que recordava el malalt.

### 3.3.4.- Compliment de la prescripció.

Donades les dificultats per estudiar aquesta variable dins d'un protocol, es va investigar de dues maneres. Primer es va optar per una enquesta oberta on es preguntava si alguna vegada s'havia deixat de prendre la digoxina i en cas afirmatiu parlem d'"incompliment genèric". Es tornava a preguntar de forma més específica ("incompliment específic") la freqüència de l'incompliment i es considerava un incompliment freqüent si era superior a un comprimit per mes o les deixava quan es trobava bé o, si durant la setmana anterior al protocol, les havia deixat de prendre algun cop. Si es deixava de prendre com a màxim un comprimit al mes o no podia precisar-ho amb exactitud es considerava un incompliment esporàdic.

Si el malalt afirmava que havia deixat de prendre en alguna ocasió la medicació, se li preguntava el perquè havia deixat de fer-ho, remarcant si havia estat per decisió del metge (en quina data i per quin motiu), per decisió pròpia o per intolerància. En aquest darrer cas es preguntava pels símptomes o signes d'intolerància al tractament.

Els malalts que van ser estudiats en el mitjà extrahospitalari se'ls va preguntar altres aspectes relacionats amb la medicació en concret:

- a) qui li administrava la medicació, si era el mateix malalt o un familiar.
- b) si el malalt creia que la medicació que rebia era efectiva o no.

### 3.3.5.- Antecedents clínics.

Entre els antecedents cardiovasculars que es recollien hi havia la cardioesclerosi, hipertensió, cor pulmonale, cardiopatia isquèmica ("angor pectoris" o infart de miocàrdi), miocardiopatia i valvulopatia i els seus anys d'evolució.

També es recollia informació sobre símptomes de malaltia vascular perifèrica (AVC, angiopatia perifèrica etc.) i sobre altres malalties que en l'estudi de Framingham es va veure que s'associaven a la insuficiència cardíaca (406) com són la diabetes mèl·litus, infermetat pulmonar obstructiva crònica, cirrosi hepàtica, infermetat renal o neoplasia.

### 3.3.6.- Indicació de la digoxina.

Si en l'apartat anterior buscàvem antecedents cardiovasculars en general, en aquest ens interessava reconèixer amb exactitud quins eren els motius pels quals s'havia prescrit en el passat la digoxina. Es tenia en compte en l'anamnesi, la revisió de la història clínica o l'informe del cardiòleg els antecedents de fibril·lació, flutter, taquicàrdia supraventricular i insuficiència cardíaca, tant si eren de presentació aguda com crònica. La majoria de les vegades el diagnòstic anava recolzat per algun informe d'assistència hospitalària i en el cas de ser-hi absent es revisava el seu historial clínic ja fos hospitalari o de l'ambulatori on s'obtenia la informació adient. Si no quedava clar el motiu per prescriure la digoxina i en l'actualitat no hi havia evidència de cap de les indicacions esmentades es considerava la indicació com a no clarificada.

Si el malalt prenia la digoxina per una insuficiència cardíaca crònica es valorava la gravetat segons el nombre d'ingressos hospitalaris per descompensació de la cardiopatia, el grau de tolerància a l'exercici, la ortopnea, la disnea paroxística nocturna i els edemes perifèrics. Si el malalt presentava més d'un ingrés hospitalari durant l'any anterior a

la realització del protocol o, algun o més dels símptomes en el moment de fer-se el protocol es considerava portador d'una insuficiència cardíaca crònica no compensada durant el darrer any.

Hem considerat que la indicació de la digoxina havia estat correcte quan existien evidències clares de fibril·lació auricular crònica aïllada o d'insuficiència cardíaca crònica associada a fibril·lació auricular. En el cas que s'associés a un ritme sinusal si es detectava una cardiomegàlia radiològicament o un tercer sorroll en l'exploració física també es considerava com una indicació correcte.

### **3.3.7.- Factors que modifiquen la farmacocinètica o la farmacodinàmia de la digoxina.**

Per a la valoració de l'adeqüació de les pautes de doificació i dels nivells plasmàtics observats calia investigar també els possibles factors que poguessin alterar els efectes de la digoxina. Es preguntava sobre antecedents d'insuficiència renal, hipotiroïdisme, hipertiroïdisme, hipercalcèmia o hipopotassèmia. La informació s'obtenia mitjaçant l'anamnesi directa o la revisió de la història

clínica. En el cas de la hipopotassèmia i de la insuficiència renal, a més a més, es valorava l'analítica que era practicada a tots els malalts en el moment de fer-se l'estudi.

### **3.3.8.- Motiu d'ingrés.**

Aquest apartat només es registrava en l'estudi hospitalari per reconèixer les causes que poguessin explicar la descompensació cardíaca dels malalts.

### **3.3.9.- Anamnesi farmacològica.**

Es va fer una investigació detallada de tots els fàrmacs que, a més a més de la digoxina, prenia el malalt, la dosi de cadascun d'ells i si realment s'havia pres aquella dosi durant la darrera setmana.

### **3.3.10.- Monitorització dels nivells plasmàtics de digoxina a l'hospital.**

En aquesta part de l'estudi es varen investigar tres punts diferenciats:

- a) El motiu real per fer la petició de la digoxinèmia.
- b) On quedava registrat el motiu per fer la petició.
- c) Les modificacions de la dosi i la seva justificació.

#### 3.3.10.1.- Motiu per fer la petició.

En el protocol de recollida de dades s'inclouen els diferents motius pels quals, segons els diversos autors (395, 397), podria estar justificat demanar una digoxinèmia a l'hospital i són:

- a) Control de la dosificació.
- b) Manca d'eficàcia.
- c) Insuficiència renal.
- d) Sospita de toxicitat.
- e) Altres (sospita d'interacció farmacològica etc.)

En el moment de recollir-se les dades en el nostre hospital s'estava realitzant un protocol de cardioversió elèctrica dins del qual s'inclouïa la determinació dels nivells



plasmàtics de digoxina i, consegüentment, es va incloure com un motiu per sol·licitar la determinació de nivells plasmàtics tot i que a l'hora d'analitzar el resultat va tenir un tractament diferent.

També es recollia el servei hospitalari que feia la petició.

#### **3.3.10.2.- Lloc on constava la petició.**

Qualsevol petició que es fa a un laboratori ha d'anar justificada per algun motiu i, concretament, així està estipulat en el servei de medicina nuclear del nostre hospital.

Com en qualsevol control de qualitat ens interessava recollir aquesta dada i es va anotar si el motiu de petició constava en el mateix full de petició, en la història clínica del malalt o si no constava enlloc; en aquests darrer cas es valorava si a la història clínica del malalt existien alguns dels motius esmentats però sense que constés expressament.

### 3.3.10.3.- Modificacions de la dosi i la seva justificació.

Per últim s'anotava l'esquema de dosificació i l'hora de la última dosi abans de l'extracció de la mostra sanguínia. També s'anotava després de fer l'extracció però abans de tenir el resultat. Finalment s'anotava l'esquema de dosificació després de tenir constància que el metge, que havia demanat l'anàlisi, tenia el resultat. Es considerava que el metge havia rebut el resultat quan aquest constava en els fulls de seguiment de la història clínica o quan el full de resultat estava dins de la mateixa.

En el darrer apartat del protocol es valorava si les modificacions de la dosificació que es realitzaven després de conèixer el resultat de la digoxinèmia eren correctes o no.

Davant d'un resultat quantitatiu com és la determinació plasmàtica de digoxina i tenint en compte la situació del malalt, els criteris de modificació de la dosi considerats adequats (A) o inadequats (I) són:

- a) Augmentar (A) o no augmentar (I) la dosificació a un malalt que, tenint un nivell inferior a 0,8ng/ml,

tingui signes i/o símptomes d'insuficiència cardíaca descompensada o fibril·lació auricular amb una freqüència superior a 100 batecs per minut.

b) Disminuir (A) o no disminuir (I) la dosificació a un malalt que, tenint un nivell plasmàtic de digoxina superior a 2 ng/ml, tingui signes d'intoxicació digitàlica, ja siguin aquests cardíacs o extracardiàcs.

c) No modificar (A) la dosificació si el nivell plasmàtic estava situat entre 0,8 i 2 ng/ml i la situació clínica del malalt era estable.

Aquestes tres situacions són les més clares des del punt de vista farmacocinètic i, per això, parlem de modificació de la dosi justificada o no, per "motius farmacocinètics".

Hi ha però altres situacions que no es poden considerar adequades des d'un punt de vista estrictament farmacocinètic però sí des d'un punt de vista clínic i parlarem de modificació de la dosi justificada o no, per un "motiu clínic". Aquestes poden ésser:

**a) Actitud oposada a les dades cinètiques però justificada clinicament.**

**a.1.-** Augmentar la dosificació a un malalt que tot i estar en nivells terapèutics hi ha evidències de resposta insuficient en els dies anteriors a la determinació plasmàtica.

**a.2.-** Disminuir la dosificació a un malalt que tot i estar en nivells terapèutics té signes o símptomes d'intoxicació digitàlica.

**a.3.-** Retirar la digoxina sigui quin sigui el nivell plasmàtic si no existeix una indicació clarament establerta.

**a.4.-** No modificació de la dosificació si, estant en nivells infraterapèutics, hi ha una resposta clínica correcta.

**b) Actitud d'acord amb les dades cinètiques però no justificada clinicament.**

**b.1.-** No disminuir la dosificació a un malalt que, tot i estant en nivells terapèutics, té

signes o símptomes d'intoxicació digitàlica.

**b.2.-** No retirar la digoxina sigui quin sigui el nivell plasmàtic si no existia una indicació clarament establerta.

**b.3.-** Donar l'alta hospitalària al malalt sense saber el resultat del nivell plasmàtic de digoxina.

### 3.4.- Exploracions i proves analítiques realitzades.

Un cop el malalt havia estat entrevistat es realitzava una exploració física per valorar el seu l'estat.

#### 3.4.1.- Paràmetres cardiovasculars.

Entre els paràmetres cardiovasculars que es recollien s'anotava la freqüència cardíaca central en el moment de l'exploració i el ritme cardíac - regular suggestiu de ritme sinusal o irregular suggestiu de fibril.lació auricular -, i la tensió arterial en decúbit.

Es buscaven signes d'insuficiència cardíaca esquerra com els crepitants basals, ortopnea, cianòsi central i signes externs de baix cabal cardíac i/o dreta com els edemes distals, la ingurgitació jugular, hepatomegàlia i reflux hepato-jugular.

#### 3.4.2.- Electrocardiograma.

A tots els malalts se'ls va fer un electrocardiograma. En

l'estudi extrahospitalari si no es podia realitzar, pel fet d'haver estat fet el protocol en el propi domicili del malalt, o per dificultats tècniques, es considerava el darrer electrocardiograma que constés en la seva història si aquest s'havia realitzat durant els sis mesos anteriors a la realització del protocol.

#### 3.4.3.- Radiologia de torax.

En el protocol realitzat a l'hospital i en l'estudi de la monitorització dels nivells plasmàtics es recollia informació sobre l'existència de cardiomegàlia o de signes radiològics d'insuficiència cardíaca a partir de la radiografia que es realitzava en el moment de l'ingrés hospitalari, en el primer cas, o l'última abans de la determinació dels nivells plasmàtics en el segon. En el protocol extrahospitalari la informació es recollia de la darrera radiografia amb la condició que hagués estat realitzada durant els sis mesos anteriors a la recollida de les dades, en cas contrari no es considerava la radiologia en l'anàlisi de les dades.

#### 3.4.4.- Analítica practicada.

A tots els malalts estudiats a més a més de la determinació dels nivells plasmàtics de digoxina se'ls va analitzar la funció renal (urea i creatinina plasmàtiques) i es va fer una determinació de kalièmia.

Els paràmetres de normalitat donats pel nostre laboratori varen ésser de 17 a 35 mg/dl d'urea plasmàtica, de 0,5 a 1,2 mg/dl de creatinina plasmàtica i de 3,5 a 5,5 mEq/l de potassi plasmàtic.

#### 3.4.5.- Càlcul teòric de l'aclariment de creatinina.

La evidència que una elevació de la creatinina en sang no és un paràmetre molt exacte de la funció renal (407), sobretot en ancians, ens va portar a fer l'anàlisi de les dades amb la funció renal expressada mitjançant l'aclariment de creatinina.

Aquesta es va determinar en els malalts del protocol extrahospitalari mitjançant la fórmula 12 per als homes i 13 per a les dones, mentre que els recollits en el protocol



hospitalari en no poder mesurar el pes del malalt es va calcular amb la fórmula 14 per als homes i 15 per a les dones (408).

$$\text{Cl. Cr. homes} = \frac{\text{Pes} * (140 - \text{Edat})}{\text{Creatininèmia} * 72} \quad [12]$$

$$\text{Cl. Cr. dones} = \text{Cl.Cr. homes} * 0,85 \quad [13]$$

$$\text{Cl. Cr. homes} = \frac{140 - \text{Edat}}{\text{Creatininèmia}} \quad [14]$$

$$\text{Cl. Cr. dones} = \text{Cl.Cr.homes} * 0,85 \quad [15]$$

### 3.5.- Descripció de les variables obtingudes.

#### 3.5.1.- Cardiopatia de base.

Totes les malalties cardíaques de base eren considerades com a tals quan existia algun informe clínic del malalt on constessin aquestes dades. Si el malalt no aportava cap informe hospitalari o, si amb la revisió de la història clínica del seu cardiòleg de zona no quedava suficientment aclarida la patologia de base, conjuntament amb el cardiòleg de zona es discutia el cas i s'anotava el diagnòstic que, de mutu acord, es considerés.

La cardioesclerosi és un diagnòstic completament incorrecte i fora de lloc en l'actualitat. La majoria de les vegades és, en realitat, una cardiopatia isquèmica i/o hipertensiva i s'hauria d'etiquetar com a tal. Però, com que alguns malalts havien estat diagnosticats de cardioesclerosi, es va mantenir aquest diagnòstic en el protocol amb les reserves abans esmentades.

### **3.5.2.- Indicacions.**

#### **3.5.2.1.- Aritmia Aguda.**

Es considera que el malalt presenta o ha presentat una aritmia aguda quan aquesta té un començament i un final en un espai de temps, que normalment, oscil·la entre algunes hores o alguns dies. Posteriorment, un cop corregida, no s'ha tornat a presentar. Si aquesta aritmia aguda es repetia al cap d'un temps amb les mateixes característiques es considerava una aritmia aguda recurrent.

#### **3.5.2.2.- Aritmia crònica.**

En contraposició amb l'anterior parlem d'aritmia crònica quan aquesta un cop iniciada no finalitza en un període de temps, sinó que persisteix fins el moment de fer-se el protocol.

Els diferents tipus d'aritmies es reconeixien mitjançant l'electrocardiograma que es realitzava quan es feia el protocol, segons el traçats electrocardiogràfics reconeguts en la literatura mèdica (409).

### **3.5.2.3.- Antecedents d'insuficiència cardíaca aguda.**

Molts cops s'ha indicat la digoxina per la clínica d'una insuficiència cardíaca aguda i, posteriorment, s'ha mantingut aquest tractament digitàlic de forma crònica en absència de símptomes posteriors d'insuficiència cardíaca.

### **3.5.2.4.- Insuficiència cardíaca crònica.**

El diagnòstic d'insuficiència cardíaca crònica es feia quan persistien al llarg del temps algun o alguns dels seus símptomes o signes: disnea d'esforç, ortopnea, disnea paroxística nocturna o edemes perifèrics.

### **3.5.3.- Factors que modifiquen la farmacocinètica o la farmacodinàmia de la digoxina.**

#### **3.5.3.1.- Insuficiència renal.**

El diagnòstic d'insuficiència renal es valorava de dues maneres. En primer lloc quan existia algun informe clínic

aportat pel malalt o quan la història clínica de l'hospital on havia estat ingressat justificava aquest diagnòstic. En segon lloc quan en l'analítica practicada en el protocol es detectava un aclariment de creatinina inferior a 60 ml/min mitjançant la fórmula 12 i 13 abans esmentada.

#### **3.5.3.2.- Alteracions del funcionalisme tiroïdal.**

No es va considerar necessari la determinació d'hormones tiroïdals per la dificultat tècnica, la despesa econòmica que suposava i els escassos resultats que se suposava aportaria. El diagnòstic, per tant, de les alteracions tiroïdals ja fos l'hipertiroïdisme com l'hipotiroïdisme es feia quan existia evidència clínica, mitjançant informe clínic o medicació antitiroïdal o substitutiva, en el moment de fer-se el protocol.

#### **3.5.3.3.- Hipercalcèmia.**

La hipercalcèmia és un altre factor que molt rarament pot alterar els nivells de digoxina en plasma. Per aquest motiu tampoc es va incloure en el protocol la determinació de

calcèmia però es va recercar informació sobre l'antecedent d'hipercalcèmia primària o secundària a hiperparatiroidisme, sarcoïdosi, mieloma múltiple, neoplàsia i insuficiència suprarenal.

#### **3.5.3.4.- Hipopotassèmia.**

Es recolliren les hipopotasèmies secundàries a infermetats de base com l'aldosteronisme primari o secundari, síndrome de Cushing o infermetats tubulars renals.

Es valorava de manera especial la possible hipopotasèmia secundària degut a l'ús de diürètics, molt freqüent en aquests malalts, i per això es va fer de forma sistemàtica una determinació de kalièmia a tots els malalts i aquells que presentaven un nivell inferior a 3,5 mEq/l, es considerava que tenien hipopotasèmia.

#### **3.5.4.- Paràmetres bioquímics.**

Es va considerar el nivell plasmàtic de digoxina dins del rang terapèutic quan el valor estava situat entre 0,8 ng/ml i

2 ng/ml; subterapèutic quan estava per sota de 0,8 ng/ml i supraterapèutic quan era superior a 2 ng/ml.

El valor de kalièmia normal que considerava el laboratori estava situat entre 3,5 i 5,5 mEq/l, el de urèmia quan era inferior a 30 mg/100 ml i el de creatininèmia quan era inferior a 1,2 mg/100 ml.

#### **3.5.5.- Exploracions Complementàries - Radiologia.**

S'ha considerat cardiomegàlia la presència d'una silueta cardíaca superior a la meitat de l'amplada radiològica del torax (410).

Els criteris seguits per considerar la presència de signes radiològics d'insuficiència cardíaca són els indicats per Felson (411).

#### **3.5.6.- Tractament coadjuvants - Dieta hiposòdica.**

Es va considerar que el malalt seguia una dieta hiposòdica, seguint els criteris i valors de sodi en els

aliments de McCance (412), quan l'ingesta de sal era inferior a 1,2 gr. al dia. Si aquesta era superior però inferior a 1,6 gr. al dia es va considerar una dieta hiposòdica no estricta (409). Qualsevol ingesta superior a aquesta xifra no es va considerar que fos una dieta hiposòdica.



### 3.6.- Tècnica utilitzada en la determinació dels nivells plasmàtics.

#### 3.6.1.- Moment de l'extracció de la mostra.

##### 3.6.1.1.- Estudi extrahospitalari.

Tal i com hem comentat en l'introducció, segons Nicholson (27) el moment òptim d'extracció de la mostra per tal de conèixer la concentració mitjana de la "fase de replà de concentracions" és a les onze hores després de la presa diària de digoxina si no hi ha impediments per fer-ho. Ara bé nosaltres hem de fer varies observacions.

En primer lloc la solució que aporten els autors és la de donar la dosi diària a la nit i fer l'extracció al matí. En el nostre mitjà extrahospitalari no podiem fer això perquè suposava alterar els hàbits de medicació dels pacients que podia interferir indirectament en el compliment de la prescripció, un dels paràmetres motiu d'estudi. En cas de seguir les indicacions de Nicholson, hauriem de fer l'extracció cap a les 8 o les 9 de la nit ja que els malalts solen prendre la medicació cap a les 9 o les 10 del matí, cosa totalment impossible de realitzar.

En segon lloc hem de reconèixer que el nostre objectiu no era estrictament conèixer la concentració mitjana de la "fase de replà de concentracions" sinó l'objectivació dels nivells infraterapèutics i, per tant, ens convenia fer la determinació en el moment més baix de la "fase de replà de concentracions", ja que fins i tot aquest hauria d'estar dins del marge terapèutic per tal de poder assegurar que la digoxina és útil durant les 24 hores del dia. El nostre estudi està més dirigit a reconèixer defectes en el compliment o en la dosificació que ha fer càlculs teòrics sobre la concentració mitjana i Nicholson (27) accepta que per aquesta finalitat el millor moment és abans de les sis hores postingesta o en el moment de la predosi.

Per tant, tenint en compte totes aquestes consideracions vàrem decidir fer l'extracció en el moment de la predosi, és a dir a primera hora del matí per les raons següents:

a) Facilitat de fer l'extracció al matí aprofitant el servei d'extraccions del laboratori del Centre d'Atenció Primària Verge del Remei de Cornellà.

b) Determinació de la concentració plasmàtica de digoxina en el moment més baix de la "fase de replà

de concentracions" per reconèixer aquells malalts que en algun moment del dia estaven per sota dels nivells considerats terapèutics.

A aquells malalts que prenien la digoxina al migdia, també se'ls feia l'extracció en el moment de la predosi citant-los a última hora del matí. Pels qui la prenien a mitjanit, que varen ésser molt pocs (5 en total) un sanitari es desplaçava a casa seva per tal de poder-la fer.

Si la dosificació de digoxina s'havia fet cada 48 hores o més espaiada en el temps, l'extracció es feia, si era possible, en el moment de la predosi o, en tot cas, en un interval de temps superior a 24 hores.

#### **3.6.1.2.- Estudi hospitalari.**

En aquesta part de l'estudi l'extracció de sang es va realitzar en el moment de l'arribada del malalt a urgències abans de l'administració de qualsevol medicament que pogués interferir en els nivells plasmàtics de la digoxina. Calia tenir molt en compte l'interval entre el moment de l'ingesta de la digoxina i el moment de l'extracció i ens asseguràvem

que aquest fos superior a les sis hores. En cas contrari no es considerava en l'estudi. Si el malalt no era estudiat en el moment d'arribar a urgències s'aprofitava la mostra de sang que es recull sistemàticament a tots els malalts i que es fa, també, abans que el malalt rebi cap medicació.

Així doncs la variabilitat en l'interval d'extracció va ésser molt ample entre els malalts i es va tenir en compte a l'hora de fer l'anàlisi dels resultats.

#### **3.6.1.3.- Monitorització dels nivells plasmàtics.**

En aquest cas, com que nosaltres no feiem l'extracció de la mostra sanguínia, no es podia protocolitzar el moment de l'extracció i la única cosa que es va fer fou anotar el moment que constava que s'havia fet.

#### **3.6.2.- Supressió del tractament el cap de setmana.**

A l'hora de determinar els nivells plasmàtics de digoxina ens vàrem plantejar la possible interferència de la no administració de la digoxina durant el cap de setmana en

aquests nivells, ja que a l'oscil.lació diària caldrà afegir l'oscil.lació setmanal.

Un model teòric aproximatiu del que succeeix amb els nivells plasmàtics de digoxina al mig del marge terapèutic, en una persona sana sense cap factor que els alteri, ens diu que al cap de 48 hores de descans en la dosificació els nivells cauen per sota dels nivells terapèutics i calen més de 24 hores per tornar a entrar-hi a entrar.

Davant d'això ens vàrem plantejar no solament el moment de l'extracció durant el dia, sinó també, quin era el moment adequat al llarg de la setmana i semblava lògic pensar que és el dimecres perquè cau a la meitat de la setmana. Per això es varen fer dos grups de malalts: un, a qui es va fer l'extracció sangínia el dimecres i un altre a qui se li va fer el divendres per veure si existien diferències en el nivell plasmàtic de digoxina.

Per altra banda ens interessava, com un altre dels objectius d'aquest estudi, conèixer l'impacte en l'organisme d'aquest descans setmanal. Per reconèixer aquest problema calia fer dues determinacions en la mateixa persona, una el dissabte al matí quan teòricament estava dins del marge

terapèutic per la dosi diària i, una altra, el dilluns al matí en el moment en què teòricament el malalt estava en el nivell més baix de la setmana. Això presentava la dificultat de fer dues determinacions a un mateix malalt sense interferir en el compliment de la dosificació. Aquest problema es va resoldre fent aquesta segona extracció de forma voluntària i només a aquelles persones que acceptaven ésser punxades dues vegades. Això va implicar que el nombre de malalts es reduís de forma important.

### 3.6.3.- Conservació del serum.

Un cop s'havia extret la sang es centrifugava en el mateix moment, es decantava el serum resultant i es recollien dues mostres.

Amb una d'elles es feia la determinació de la funció renal - urea i creatinina - i el ionograma -Sodi i Potassi - i es realitzaven en el laboratori del Centre d'Atenció Primària Verge del Remei de Cornellà per la població extrahospitalària o, en el laboratori d'urgències de la Ciutat Sanitària Vall d'Hebron, per la població hospitalària.

L'altra mostra es congelava a  $-20^{\circ}\text{C}$  fins al moment de fer-se la determinació dels nivells plasmàtics de digoxina, sense que aquest procés suposés cap alteració en els nivells plasmàtics (301).

#### **3.6.4.- Tècnica utilitzada en la determinació dels nivells plasmàtics.**

Tant en l'estudi extrahospitalari com en el servei d'urgències la determinació dels nivells plasmàtics de digoxina es van realitzar en el Departament de Farmacologia de la Universitat Autònoma de Barcelona (Unitat Docent de la Ciutat Sanitària Vall d'Hebron), i la tècnica utilitzada va ésser l'immunoassaig fluorescent o FETI per presentar algunes aventatges sobre la tècnica tradicional de radioimmunoassaig tal i com ja hem comentat en l'apartat 1.5.1.3 i, en segon lloc, perquè en l'esmentat departament es disposava de l'aparell adequat .

### 3.7.- Estadística utilitzada.

L'anàlisi estadístic es va realitzar mitjançant el paquet estadístic SPSS-X (413).

Les variables quantitatives estudiades com la dosi pautaada, digoxinèmia, nivell de creatinina plasmàtica o aclariment de creatinina seguien una distribució que s'aproximava a la normal. Per això es va poder aplicar una anàlisi de la variància per determinar si existien diferències entre les mitjanes d'aquestes variables al estratificar les mostres per rangs d'edat.

La variable quantitativa freqüència cardíaca central es va analitzar també com si fos una variable qualitativa amb dues categories ( <90 i >90 batecs per minut) seguint el criteri clínic que considera la fibril·lació ràpida quan la freqüència ventricular mitjana és superior a 90 batecs per minut, i lenta, quan és inferior a 90 batecs per minut.

Finalment, quan es varen voler correlacionar aquestes variables quantitatives amb la variable quantitativa principal -digoxinèmia- es va utilitzar el coeficient de correlació de Pearson.



Es varen estudiar les variables qualitatives, grau de seguiment (sí, no), compliment de la prescripció (sí, no), data d'extracció (dimecres, divendres), indicació correcte de la digoxina (sí, no), presa de diürètics (sí, no) i d'antiarítmics (sí, no) conjuntament amb la digoxina. Es va analitzar si existien diferències significatives ( $p < 0,05$ ) en la digoxinèmia mitjana entre les dues categories d'aquestes variables mitjançant el test de la  $t$  de Student-Fischer perquè la digoxinèmia té una distribució que s'aproxima a la normal.

En la tercera part de l'estudi (monitorització dels nivells plasmàtics a l'hospital) es varen creuar les variables qualitatives: a) "modificació de la dosi" amb "nivells plasmàtics" (considerant aquests com una variable qualitativa amb tres categories, supraterapèutic, terapèutic i subterapèutic) i b) "servei que demanava la determinació del nivell plasmàtic" amb "ajust adequat de la dosi", mitjançant el test de Chi Quadrat.

Finalment es va fer una anàlisi de regressió lineal múltiple per conèixer el subconjunt de variables més predictores dels nivells plasmàtics de digoxina.

**4.- RESULTATS**

#### 4.1.-ESTUDI EXTRAHOSPITALARI.

##### 4.1.1.- Dades de la població.

Es varen estudiar un total de 205 malalts que habitualment prenien digoxina: 94 (45,9%) eren homes i 111 (54,1%) dones. L'edat mitjana (DE) va ésser de 66,9 anys (13,17). 66 anys fou l'edat mitjana (13,76) dels homes i 67,6 (12,6) la de les dones. Quasi tres quartes parts dels malalts (73,7%) tenien més de 60 anys. La distribució per edats i sexes està recollida a la taula 11.

##### 4.1.2.- Prescripció i control.

En més de la meitat dels casos la prescripció inicial de la digoxina (51,2%) es va fer a l'hospital, tal com es veu a la taula 12 mentre que el control hospitalari dels malalts en el moment de fer-se l'estudi representava el 21,5%. Observi's la diferència entre ambdues xifres. El metge de capçalera únicament controlava el 7,3% dels malalts. Un 16,1% del total de malalts no era controlat per cap metge de la seva cardiopatia.

Taula 11: Distribució per edat i sexe de la població extrahospitalària.

Edat (anys)	HOMES (%)	DONES (%)
< 40	1 ( 1,1)	4 ( 3,6)
41-50	9 ( 9,6)	6 ( 5,4)
51-60	14 (14,9)	20 (18,0)
61-70	33 (35,1)	23 (20,7)
71-80	27 (28,7)	44 (39,7)
> 80	10 (10,6)	14 (12,6)
	94 (45,9)	111 (54,1)

Taula 12: Percentatge de metge prescriptor i controlador de la digoxina en l'actualitat.

	Prescripció inicial (%)		Control mèdic posterior (%)	
Metge de Capçalera	29	(14,1)	15	( 7,3)
Cardiòleg	71	(34,6)	113	(55,1)
Hospital	105	(51,2)	44	(21,5)
Ningú	-		33	(16,1)

#### 4.1.3.- Compliment de la prescripció.

153 malalts (74,6%) afirmaven complir estrictament la pauta de dosificació de la digoxina mentre que els 52 (25,4%) restants reconeixien que en alguna ocasió havien deixat de prendre la digoxina (incompliment genèric). No existien diferències entre els complidors i no complidors segons el sexe ( $\chi^2 = 2,72$ ,  $p = 0,09$ ) o l'edat del pacient ( $t = 0,82$ ,  $p = 0,41$ ).

Es va classificar els no complidors segons la freqüència de l'incompliment (incompliment específic) tal i com queda reflectit a la taula 13.

Tanmateix, entre els 170 malalts interrogats sobre quina era la seva opinió envers el medicament que prenien, trobem que 26 casos (15,3%) afirmaven creure no necessitar la digoxina i entre aquests era més freqüent l'incompliment de la medicació (taula 14).

Només 9 malalts (4.4%) manifestaven obertament que durant la setmana anterior a l'interrogatori havien pres una quantitat de digoxina inferior a la prescrita. Tots ells estaven en nivells infraterapèutics.

Taula 13: Freqüència de l'incompliment de la població extrahospitalària.

FREQÜENT	N	* (%)
> 1 Comprimit a la setmana.	9	17,3
> 1 Comprimit al mes.	15	28,8
Cap en la darrera setmana.	4	7,7
La deixa quan es troba bé.	3	5,8
	31	59,6
ESPORADIC		
< 1 Comprimit al mes.	12	23,1
No pot precisar amb exactitud.	9	17,3
	21	40,4

\* Percentatge calculat sobre el total d'incomplidors (N=52).

Taula 14: Incompliment de la prescripció segons la creença de necessitat de la digoxina.

El malat creu que la necessita	COMPLIMENT	(%)	INCOMPLIMENT	(%)
SI	129	(89,6)	15	(10,4)
NO	17	(65,4)	9	(34,6)

$$\chi^2 = 10,63 \quad p < 0,001$$



#### 4.1.4.- Duració del Tractament.

La mitjana (DE) de temps durant el qual els malalts prenien la digoxina va ser de 5,8 anys (5,2). Observi's la gran dispersió, però, de la duració del tractament. La majoria dels malalts (57%) feia menys de cinc anys que la prenien (taula 15).

#### 4.1.5.- Dosificació de la digoxina.

La dosi mitjana (DE) actual va ésser de 0,163 mg/dia (0,04). Les diferents pautes de dosificació amb les digoxinèmies mitjanes per a cada una d'elles queden reflectides a la taula 16.

En 148 malalts (72,2%) no es va modificar la dosi diària d'ençà que es va iniciar el tractament, és a dir, al malalt se li havia pautat una dosi en el moment de la prescripció inicial que no va ésser modificada posteriorment. En un 5,4% dels casos la dosi inicial havia estat augmentada i en el 22,4% restant s'havia disminuït.

Si analitzem la pauta de dosificació que es va realitzar en aquests malalts en funció de la seva edat, pes i creatinina

Taula 15: Duració del tractament amb digoxina.

Duració del tractament.	N	%
0 - 5 anys.	116	57
6 - 10 anys.	56	27
11 - 15 anys.	21	10
> 15 anys.	12	6

Taula 16: Pautes de dosificació més usuals.

Pauta de dosificació	N	%	digoxinèmia mitjana	DE
3 Comprimits a la Setmana.	42	20,5	0,510	0,21
5 Comprimits a la Setmana.	145	70,7	0,873	0,45
7 Comprimits a la Setmana.	3	1,5	1,267	0,64
Altres Pautes.	15	7,3	-	-

F = 16,34    p < 0,001

veiem que la dosificació mitjana no varia (taula 17) mentre que la digoxinèmia mitjana és progressivament ascendent i l'aclariment de creatinina progressivament descendent tal i com es veu a la taula 18.

El mateix ens ha succeït quan hem fet l'anàlisi únicament amb els malalts que complien la dosificació correctament excloent els no complidors (taules 19 i 20).

Per analitzar quines repercussions té el descans de dosificació del cap de setmana en els nivells plasmàtics, es van escollir 15 malalts totalment a l'atzar, i se'ls hi van fer dues determinacions del nivell plasmàtic: una el dissabte, abans del descans de dosificació, i una altra el dilluns següent, després del descans de la dosificació.

D'aquests 15 malalts 10 eren dones i 5 eren homes amb una edat mitjana (DE) de 64,93 anys (13,51).

La digoxinèmia mitjana (DE) mesurada el dissabte era de 0,86 ng/ml. (0,43) mentre que la mesurada el dilluns va baixar fins a 0,28 ng/ml (0,33), que representa una caiguda dels nivells plasmàtics en un 67,7% per terme mig.

Taula 17: Digoxinèmia mitjana trobada per grups d'edat.

Edat	N	* Dosi (DE)	** Digoxinèmia (DE)
< 50 anys	20	0,168 (0,03)	0,60 (0,36)
51-60 anys	34	0,166 (0,04)	0,80 (0,47)
61-70 anys	56	0,162 (0,03)	0,73 (0,44)
71-80 anys	71	0,164 (0,03)	0,93 (0,48)
> 80 anys	24	0,153 (0,04)	0,88 (0,47)
	205	F=0,58 p=0,67	F=2,87 p=0,02

\* Dosi diària mitjana expressada en mg/dia.

\*\* Digoxinèmia mitjana expressada en ng/ml.

Taula 18: Paràmetres analítics de la funció renal trobats, per grups d'edat.

Edat	N	Creatinina plasmàtica	Aclariment creatinina
< 50 anys	20	1,30	92,68
51-60 anys	34	0,96	76,12
61-70 anys	56	1,10	69,75
71-80 anys	71	1,02	54,43
> 80 anys	24	1,03	45,56
	205	F=1,12 p=0,34	F=29,88 p<0,001

Taula 19: Digoxinèmia mitjana trobada per grups d'edat excloent els incomplidors freqüents.

Edat	N	* Dosi (DE)	** Digoxinèmia (DE)
< 50 anys	15	0,164 (0,03)	0,65 (0,35)
51-60 anys	26	0,171 (0,05)	0,86 (0,48)
61-70 anys	52	0,160 (0,03)	0,72 (0,45)
71-80 anys	66	0,164 (0,04)	0,94 (0,47)
> 80 anys	15	0,159 (0,03)	1,06 (0,40)
	174	F=0,41 p=0,79	F=3,35 p=0,01

\* Dosi diària mitjana expressada en mg/dia.  
 \*\* Digoxinèmia mitjana expressada en ng/ml.

Taula 20: Paràmetres analítics de la funció renal trobats, per grups d'edat, excloent els incomplidors freqüents.

Edat	N	Creatinina plasmàtica	Aclariment creatinina
< 50 anys	15	1,38	93,32
51-60 anys	26	0,98	72,14
61-70 anys	52	1,12	69,73
71-80 anys	66	1,03	54,12
> 80 anys	15	1,09	41,52
	174	F=1,07 p=0,37	F=24,3 p<0,001



Una altra manera de mesurar aquesta caiguda de nivells plasmàtics és comparant la proporció de malalts que tenen un nivell plasmàtic infraterapèutic. Mentre que un 40% dels malalts mesurats el dissabte tenen nivells infraterapèutics, el dilluns el percentage augmenta fins al 93%.

#### 4.1.6.- Seguiment dels malalts i grau de descompensació.

De tots els malalts que afirmaven estar controlats per algun metge, 5 d'ells (2,4%) reconeixien en l'interrogatori que el metge no els havia visitat en cap ocasió durant l'any anterior al protocol i 21 (10,2%) varen ser visitats pel seu metge en una sola ocasió. Observi's com, si a aquests malalts, que hem considerat mal controlats, afegim els 33 malalts (16,1%) que, com hem vist a la taula 12, no eren controlats per cap metge ens trobem que quasi una tercera part dels malalts (28,7%) no rep un seguiment adequat de la seva malaltia.

El 71,3% restant va seguir un control adequat per la seva malaltia ja que era controlat per algun metge que el visitava amb una periodicitat igual o superior a sis mesos.

Es va investigar la relació entre el grau de descompensació dels malalts, segons el nombre d'ingressos hospitalaris en el darrer any i les variables cardiomegàlia, duració del tractament amb digoxina i creença de la necessitat de la mateixa per part del propi pacient. Només es va associar al factor cardiomegàlia de manera que els malalts amb més cardiomegàlia eren els qui es descompensaven amb més freqüència ( $t= 4,72$ ,  $p < 0,005$ ).

#### 4.1.7.- Antecedents cardiològics i indicació.

Els antecedents més freqüents que referien els malalts eren la hipertensió (35%) i la valvulopatia (26,4%) tal i com es veu a la taula 21. Observi's que el nombre de casos totals és superior al nombre de malalts perquè molts d'ells presentaven més d'una patologia. Les diferents combinacions d'antecedents cardiovasculars més rellevants es veuen a la taula 22.

3 malalts tenien antecedents d'insuficiència renal crònica, 4 d'hipertiroïdisme i 1 d'hipotiroïdisme, tots ells condicionants potencials de la resposta clínica a la digoxina.

Taula 21: Antecedents cardiològics en la població extrahospitalària.

Antecedent cardiològic	N	%	Duració mitjana (anys)
Cardioesclerosi	14	5,7	4,6
"Cor Pulmonale"	10	4,0	7,9
Hipertensió	86	35,0	11,1
Cardiopatia Isquèmica	58	23,6	5,3
Miocardiopatia	13	5,3	5,1
Valvulopatia	65	26,4	13,6

Taula 22: Indicacions de la prescripció de la digoxina segons els antecedents més rellevants en la població extrahospitalària.

Antecedents	FA	IC+FA	IC+RS	Indicació No clara	N
Hipertensió	11	14	9	15	49
Valvulopatia	9	20	7	4	40
Cardiopatia isquèmica	2	5	5	5	17
"Cor Pulmonale"	3	0	1	3	7
Cardioesclerosi	1	3	2	0	6
Miocardiopatia	2	1	0	0	3
Hipertensió + C. Isquèmica	4	3	15	1	23
Hipertensió + Valvulopatia	1	3	10	1	15
C. Isquèmica + Valvulopatia	0	1	3	3	7
Cap	13	11	4	10	38
	46	61	56	42	205

FA: Fibril.lació auricular.

IC+FA: Insuficiència cardíaca associada a fibril.lació auricular.

IC+RS: Insuficiència cardíaca associada a ritme sinusal.

En 107 malalts (52,2%) la indicació per pautar la digoxina està fora de dubte, en 56 casos (27,3%) la indicació era per una insuficiència cardíaca crònica en ritme sinusal i en 42 casos (20,5%) no existia una indicació clarament justificada.

22 dels 56 malalts amb insuficiència cardíaca crònica en ritme sinusal tenien o bé una cardiomegàlia o bé un tercer soroll en l'exploració, (10,7% del total) mentre que en els 34 restants (16,6% del total) no existia ni l'una ni l'altre.

Observi's com, per tant, seguint els criteris enunciats en l'apartat 3.3.6 només en 129 malalts (62,9%) està clarament justificada la prescripció de digoxina (taula 23).

#### **4.1.8.- Paràmetres exploratoris.**

La freqüència cardíaca mitjana (DE) era de 82 (15) batecs per minut. La pressió arterial sistòlica mitjana (DE) era de 142,3 (19,7) mm de Hg i la diastòlica de 83 (10,2) mm de Hg.

29 malalts (14,1%) presentaven un o més signes o símptomes d'insuficiència cardíaca esquerra en el moment de

Taula 23: Indicacions de la digoxina en la població extrahospitalària.

INDICACIO	N	%
Fibril.lació Auricular.	46	22,4
Insuficiència Cardíaca associada a fibril.lació auricular.	61	29,8
Insuficiència Cardíaca associada a ritme sinusal amb 3er soroll o cardiomegàlia. 22	56	27,3
Insuficiència Cardíaca associada a ritme sinusal sense 3er soroll o cardiomegàlia. 34		
Insuficiència cardíaca aguda en el passat. 4	42	20,5
Aritmia aguda en el passat. 12		
Indicació no objectivable. 26		

fer-se l'exploració, 17 malalts (8,3%) insuficiència cardíaca dreta i ambdues 8 malalts (3,9%). La resta, 151 malalts (73,7%), estaven clínicament estables.

106 malalts (51,7%) estaven en fibril·lació auricular i els 99 restants (48,3%) en ritme sinusal. 9 d'aquests presentaven, però, una extrasistòlia supraventricular o ventricular freqüent que en l'auscultació es percebia com un ritme irregular.

Es va fer un electrocardiograma a 170 malalts (83%) dels quals 37 (21,8%) tenien trastorns de conducció (bloqueig de branca dreta o esquerra) i 28 (16,5%) presentaven signes d'hipertrofia i/o sobrecàrrega ventricular esquerra.

La radiologia de torax es va fer a 149 malalts, dels quals, 114 (76,5%) tenien cardiomegàlia.

#### **4.1.9.- Tractaments coadjuvants.**

Seguien una dieta hiposòdica 161 malats (78,6%), i d'aquests només ho feien de forma estricta 84 (41% del total) mentre que 77 (37,6% del total) ho feien diàriament però no

d'una manera estricta. 28 malalts (13,6%) reconeixia obertament que no feia cap tipus de dieta hiposòdica i 14 (6,8%) afirmaven que mai se'ls havia indicat la necessitat de fer una dieta hiposòdica. En 2 casos (1%) no es va recollir aquesta dada.

La mitjana de medicaments que prenien els malalts ademés de la digoxina era de 2,85 distribuïts tal i com apareix a la taula 24. Els fàrmacs més utilitzats estan esquematitzats a la taula 25.

#### 4.1.10.- Dades analítiques.

La digoxinèmia mitjana (DE) va ésser de 0,85 (0,46) ng/ml amb una distribució de nivells que podem veure a la taula 26.

L'urea plasmàtica mitjana (DE) va ser de 46,61 (22,45) mg/dl i la creatininèmia mitjana (DE) de 1,11 (0,88) mg/dl. Un 21% dels malalts tenien creatinines plasmàtiques superiors a 1,20 mg/dl. La kalièmia mitjana (DE) va ser de 4,34 (0,46) mEq/l amb un 96% de malalts en el rang de la normalitat. Un 2% dels malalts estaven hipokalièmics i el 2% restant hiperkalièmics. No es va trobar que existís una relació entre



Taula 24: Nombre de medicaments per malalt.

Nombre de Medicaments	N	%
Cap	15	7,3
1	35	17,1
2	61	29,7
3	42	20,5
> 3	52	25,4

Taula 25: Llista de medicaments més utilitzats en la població extrahospitalària.

ANTIAGREGANTS - ANTICOAGULANTS (60)

Acenocumarol .....	36
Dipiridamol .....	17
AAS .....	7

VASODILATADORS (42)

Nifedipina .....	20
Nitrats.....	16
Captopril .....	5
Prazosin .....	1

ANTIHIPERTENSIUS CENTRALS (9)

Alfa-metil-dopa .....	9
-----------------------	---

DIÜRETICS (145)

Furosemda .....	81
Hidroclorotiazida.....	53
Espironolactona .....	7
Clortalidona .....	4

ANTIARÍTMICS (40)

Amiodarona.....	18
Propánolol .....	8
Diltiazem .....	7
Verapamil .....	6
Mexiletina .....	1

Taula 26: Nivells plasmàtics trobats en la població extrahospitalària.

NIVELL PLASMÀTIC	N	%
Infraterapèutic	115	57
Terapèutic	85	41
Supraterapèutic	5	2
	205	100

la presa concomitant de diürètics perdedors o estalviadors de potassi i la presència d'hipokalièmia i hiperkalièmia respectivament. L'aclariment de creatinina mitja (DE) va ésser de 64,85 (22,2) ml/min.

#### 4.1.11.- Correlació entre les variables quantitatives.

Es va buscar el coeficient de correlació de Pearson entre la digoxinèmia dels malalts i les variables: dosi diària (expressada en dues formes: mil.lígrams diaris i nanograms per Kilogram de pes), edat, creatinina plasmàtica i aclariment de creatinina. Els coeficients queden expressats, juntament amb el grau de significació, a la taula 27.

Es va buscar si existia una correlació entre la freqüència cardíaca central i el nivell de digoxinèmia en tots els malalts i entre els que tenien una fibril.lació auricular crònica; en cap dels dos casos es va trobar una relació estadísticament significativa ( $p > 0,05$ ).

Taula 27: Correlació entre la digoxinèmia i les variables quantitatives estudiades en la població extrahospitalaria.

Variable	r	p
Dosi diària (mg/dia)	0,407	<0,001
Dosi diària (ng/Kg/dia)	0,475	<0,001
Edat	0,208	=0.001
Creatinina	0,330	<0,001
Aclariment de Creatinina	-0,426	<0,001

r: Coeficient de correlació de Pearson.

#### 4.1.12.- Relacions entre la digoxinèmia i les variables qualitatives.

Es va investigar si existien diferències de digoxinèmia mitjana entre diferents variables dels pacients. Així es va analitzar el grau de seguiment dels malats, l'incompliment de la pauta de dosificació, el moment d'extracció de la mostra sanguínea, la correcta indicació o no de la digoxina, la presa concomitant de diürètics i dels principals fàrmacs antiarítmics que tenen probada la seva alteració dels nivells plasmàtics com la quinidina (82), verapamil (87), nifedipina (95) i amiodarona (96).

Com ja hem vist la dosificació és la variable que determina amb més intensitat la digoxinèmia i com que les pautes de dosificació més freqüents són la presa de 3 i 5 comprimits a la setmana, després de fer l'anàlisi amb tots els malalts (taula 28) es va fer, també, estratificant els resultats segons aquestes dues categories (taules 29 i 30) per veure si existien diferències.

Quan es varen analitzar tots els casos es va trobar que existien diferències estadísticament significatives entre les digoxinèmies mitjanes en la variable compliment, ja fos

Taula 28: Relació entre la digoxinèmia i les variables qualitatives estudiades de la població extrahospitalària.

VARIABLE	CATEGORIA	N	X±DE	t	p
Grau de seguiment	Dolent	59	0,86±0,50	0,89	0,37
	Bo	146	0,79±0,45		
Compliment genèric	Si	153	0,85±0,47	2,42	0,01
	No	52	0,68±0,42		
Compliment específic	Si	174	0,85±0,46	2,85	<0,05
	No	31	0,60±0,43		
Data d'extracció	Dimecres	102	0,80±0,44	0,58	0,55
	Divendres	103	0,84±0,47		
Indicació adequada	Si	129	0,83±0,46	0,53	0,59
	No	76	0,79±0,47		
Diürètics	Si	136	0,85±0,50	1,86	0,06
	No	69	0,73±0,37		
Antiarítmics	Si	55	0,77±0,42	0,86	0,39
	No	150	0,83±0,48		

X: Digoxinèmia mitjana expressada en ng/ml.

DE: Desviació estàndard.

t: t d'Student-Fischer.

Taula 29: Relació entre la digoxinèmia i les variables qualitatives estudiades de la població extrahospitalària estratificant per aquells malalts que prenen 3 comprimits a la setmana.

VARIABLE	CATEGORIA	N	X±DE	t	p
Grau de seguiment	Dolent	10	0,47±0,18	0,63	0,53
	Bo	32	0,52±0,22		
Compliment genèric	Sí	33	0,53±0,19	0,99	0,34
	No	9	0,43±0,26		
Compliment específic	Sí	36	0,52±0,18	0,88	0,41
	No	6	0,40±0,34		
Data d'extracció	Dimecres	19	0,47±0,20	0,44	0,62
	Divendres	23	0,50±0,19		
Indicació adequada	Sí	17	0,51±0,22	0,02	0,98
	No	25	0,50±0,20		
Diürètics	Sí	25	0,51±0,24	0,47	0,64
	No	17	0,48±0,16		
Antiarítmics	Sí	12	0,51±0,22	0,1	0,92
	No	29	0,50±0,20		

X: Digoxinèmia expressada en ng/ml.

DE: Desviació estàndard.

t: t d'Student-Fischer.



Taula 30: Relació entre la digoxinèmia i les variables qualitatives estudiades de la població extrahospitalària estratificant per aquells malalts que prenen 5 comprimits a la setmana.

VARIABLE	CATEGORIA	N	X±DE	t	p
Grau de seguiment	Dolent	46	0,92±0,49	0,81	0,42
	Bo	99	0,85±0,44		
Compliment genèric	Sí	107	0,92±0,46	2,43	0,01
	No	38	0,73±0,39		
Compliment específic	Sí	123	0,91±0,44	2,14	0,04
	No	22	0,68±0,47		
Data d'extracció	Dimecres	73	0,85±0,44	1,00	0,31
	Divendres	72	0,93±0,49		
Indicació adequada	Sí	88	0,84±0,44	0,96	0,33
	No	57	0,92±0,48		
Diürètics	Sí	103	0,90±0,49	1,25	0,21
	No	42	0,81±0,36		
Antiarítmics	Sí	38	0,83±0,47	0,76	0,45
	No	107	0,83±0,48		

X: Digoxinèmia expressada en ng/ml.  
 DE: Desviació estàndard.  
 t: t de Student-Fischer.

interrogat de forma genèrica o de forma específica. En canvi, quan es va estratificar segons el nombre de comprimits a la setmana, va continuar essent significatiu per aquells malalts que en prenen 5 a la setmana mentre que desapareixia la significació per aquells que en prenen 3 (taula 30). Observi's que la significació en el total de malalts és a expenses dels malalts que en prenen 5 a la setmana ja que aquests són la majoria.

#### **4.1.13.- Anàlisi de regressió lineal múltiple.**

Finalment per completar l'anàlisi estadístic es va fer una anàlisi de regressió lineal múltiple per estudiar quines eren les variables que influïen en la digoxinèmia resultant i quin era el seu pes específic en aquesta.

Per això es varen introduir les variables dosi diària expressada en mil.lígrams al dia, aclariment de creatinina, freqüència cardíaca central com a variables quantitatives i compliment de la prescripció, dia de la setmana d'extracció de la mostra sanguínea, grau de control del malalt i indicació adequada o no, com a variables qualitatives.

Només van ser significatives les variables dosi diària, aclariment de creatinina i compliment de la prescripció tal i com es veu a la taula 31, i que queden reflectides en la fórmula resultant [15].

D'aquesta anàlisi de regressió lineal múltiple se'n desprèn que el 39,44% de la variabilitat trobada en les determinacions dels nivells plasmàtics de digoxina s'explica per aquestes variables.

Si en lloc de treballar amb l'aclariment de creatinina, per la dificultat que suposa la seva determinació, transformem aquesta variable en les dues que la componen: la creatininèmia i el pes del pacient, resulten uns valors en la regressió lineal múltiple com els que estan reflectits a la taula 32 i la seva equació resultat [16]. Aquesta transformació, però, ens explica una mica menys la variabilitat, concretament un 33,6% de la mateixa.

Taula 31: Variables estudiades amb la regressió múltiple.

Variable	B	EE	$\beta$	p
Dosi diària	5,341	0,681	0,424	< 0,001
Compliment	0,142	0,071	0,109	= 0,04
Aclariment creatinina	-0,009	0,001	-0,473	< 0,001
Freqüència cardíaca				ns
Data extracció				ns
Grau de seguiment				ns
Indicació				ns

constant = 0,457

2

R ajustat = 0,3944.

B = Coeficient de regressió.

EE = Error estandard del coeficient de regressió.

$\beta$  = Coeficient de regressió estandaritzat.

$$\begin{aligned} \text{Digoxinèmia} = & 0,457 + (\text{Dosi diària} * 5,341) \\ & + (\text{Compliment} * 0,142) \\ & - (\text{ClCr} * 0,009) \end{aligned}$$

[15]

Compliment SI = 1

Compliment NO = 0

Taula 32: Variables estudiades amb la regressió múltiple substituïnt l'aclariment de creatinina per la creatinina plasmàtica, edat i pes.

Variable	B	EE	$\beta$	p
Dosi diària	5,616	0,691	0,445	< 0,001
Compliment	0,147	0,071	0,112	= 0,04
Creatinina plasmàtica	0,210	0,029	0,393	< 0,001
Edat	0,009	0,002	0,251	< 0,001
Pes	-0,005	0,002	-0,132	= 0,01
Freqüència cardíaca				ns
Data extracció				ns
Grau de seguiment				ns
Indicació				ns

constant = 0,741

<sup>2</sup>

R ajustat = 0,336

B = Coeficient de regressió.

EE = Error estandard del coeficient de regressió.

$\beta$  = Coeficient de regressió estandaritzat.

$$\begin{aligned} \text{Digoxinèmia} = & 0.741 + (\text{dosi diària} * 5,616) \\ & + (\text{creatinina plasmàtica} * 0,21) \\ & + (\text{edat} * 0.009) \\ & + (\text{compliment} * 0,147) \\ & - (\text{pes} * 0,005) \end{aligned}$$

[16]

Compliment SI = 1

Compliment NO = 0

#### 4.2.- ESTUDI HOSPITALARI

##### 4.2.1.- Recollida de les dades.

El temps de recollida va ésser en total de 92 dies durant els mesos de març, abril i maig de 1988 recollint un total de 112 malalts que varen venir al servei d'urgències per presentar clínica d'insuficiència cardíaca congestiva descompensada i/o fibril·lació auricular ràpida i que, en el moment de fer l'estudi, estiguessin prenent digoxina. 9 d'aquests malalts no varen poder entrar en l'estudi, 4 d'ells perquè la mostra de sang que se'ls extreia es va hemolitzar i no es podien determinar els nivells plasmàtics de digoxina, mentre que els 5 restants es van excloure perquè l'extracció sanguínia es va fer abans de les sis hores posteriors a la ingesta, quedant així un total de 103 malalts.

##### 4.2.2.- Dades descriptives generals.

L'edat mitjana (DE) de la població va ser de 70,27 (11,93) anys. Un 40,8% eren homes amb una mitjana d'edat (DE) de 67,85 (12,75) anys i un 59,2% eren dones amb una edat mitjana (DE) de 71,93 (11,13) anys. La distribució per edat i sexe queda reflectida a la taula 33.

Taula 33: Distribució per edat i sexe de la població hospitalària.

Edat (anys)	HOMES (%)	DONES (%)
< 40	1 ( 2,4)	0 ( 0,0)
41-50	2 ( 4,8)	3 ( 4,9)
51-60	9 (21,4)	8 (13,1)
61-70	11 (26,2)	14 (23,0)
71-80	11 (26,2)	21 (34,4)
> 80	8 (19,0)	15 (24,6)
	42 (100)	61 (100)

#### 4.2.3.- Prescripció i control.

La prescripció inicial de la digoxina es va fer majoritàriament en l'àmbit hospitalari (58,3%) seguida del metge de capçalera (22,3%) i el cardiòleg (16,5%) (taula 34).

En el moment de fer-se la recollida de dades només un 20,4% dels malalts estaven controlats per un metge hospitalari mentre que el cardiòleg només controlava un 26,2% i el metge de capçalera un 25,2%. Un 26,2% dels malalts en aquell moment no estaven controlats per cap metge (taula 34).

Dels 74 malalts que reconeixien estar controlats per algun metge, 7 (6,8%) no havien anat a cap control mèdic durant el darrer any i 18 (17,5%) únicament ho havien fet en una sola ocasió. Aquests 25 pacients representen un 24,3% dels total.

En resum, el 50,5% del malalts o no eren controlats per cap metge (26,2%) o no havien anat al seu metge durant el darrer any (6,8%) o ho havien fet amb una freqüència inferior a sis mesos (17,5%).



Taula 34: Percentatge de metge prescriptor i controlador de la digoxina en l'actualitat de la població hospitalària.

	Prescripció inicial (%)		Control mèdic posterior (%)	
Metge de Capçalera	23	(22,3)	26	(25,2)
Cardiòleg	17	(16,5)	27	(26,2)
Hospital	60	(58,3)	21	(20,4)
Ningú	-		27	(26,2)
Desconegut	3	( 2,9)	2	( 2,0)

#### 4.2.4.- Compliment de la prescripció.

En la detecció subjectiva del compliment de la prescripció es va detectar que un 34% dels malalts (35 casos) reconeixia haver incomplert el tractament en alguna ocasió.

La investigació més acurada d'aquest fet va reduir l'incompliment a un 21,3% (22 casos) tal i com es veu a la taula 35.

#### 4.2.5.- Dosificació i durada del tractament.

La dosi mitjana (DE) que rebien els malalts en el moment de fer-se l'estudi era de 0,162 (0,042) mg/dia.

La durada mitjana del tractament era de 6,15 anys. El 58% dels malalts feia menys de 5 anys que prenen la digoxina mentre que el 20% feia més de 10 anys que la prenen (taula 36).

De tots els malalts a qui se'ls havia prescrit la digoxina temps enrera, gairebé a tres quartes parts (73,8%) no se'ls havia modificat la pauta amb la qual havien iniciat el

Taula 35: Freqüència de l'incompliment de la població hospitalària.

FREQÜENT	N	(%) *
> 1 Comprimit a la setmana.	6	17,2
> 1 Comprimit al mes.	6	17,2
Cap en la darrera setmana.	8	22,8
La deixa quan es troba bé.	2	5,7
	22	62,9
ESPORÀDIC		
< 1 Comprimit al mes.	1	2,8
No pot precisar amb exactitud.	12	34,3
	13	37,1

\* Percentatge calculat sobre el nombre total d'incomplidors (n=52).

Taula 36: Duració del tractament amb digoxina de la població hospitalària.

Duració del tractament	Percentatge de malalts
0 - 5 anys.	58
6 - 10 anys.	21
11 - 15 anys.	13
> 15 anys.	7

tractament; a un 15,5% dels malalts se'ls hi havia disminuït i en el 10,7% se'ls hi havia augmentat.

Les diverses pautes de dosificació que rebien els malalts en el moment de fer-se el protocol queden reflectides a la taula 37. La pauta més freqüent era la de cinc comprimits a la setmana, descansant dissabte i diumenge.

Tal com es va fer en l'estudi extrahospitalari es va investigar si existia una dosificació que tigués en compte l'edat dels malalts, cosa que no es donà. La dosi es manté bastant constant a mesura que augmenta l'edat; s'aprecia una tendència a una disminució de la dosi diària a partir dels 60 anys. La digoxinèmia augmenta al pasar del primer al segon estrat d'edat coincidint amb una disminució de l'aclariment de la creatinina. En els tres estrats d'edat superior als 60 anys, els aclariments són bastants similars; la digoxinèmia es similar a l'observada en l'estrat dels 50-60 anys malgrat que la dosi és inferior (taules 38 i 39).

#### **4.2.6.- Antecedents.**

Tots els malalts tenien algun o diversos antecedents cardiològics pels quals suposadament se'ls hi havia receptat

Taula 37: Pautes de dosificació més usuals de la població hospitalària.

Pauta de dosificació	N	(%)
3 Comprimits a la Setmana.	16	15,5
5 Comprimits a la Setmana.	73	70,9
1/2 comprimit al dia (5 dies/setmana)	3	2,9
Altres Pautes.	11	10,7

Taula 38: Digoxinèmia mitjana trobada per grups d'edat de la població hospitalària.

Edat	N	* Dosi (DE)	** Digoxinèmia (DE)
< 50 anys	6	0,178 (0,00)	0,733 (0,43)
51-60 anys	17	0,178 (0,12)	1,505 (1,18)
61-70 anys	25	0,151 (0,05)	1,226 (0,94)
71-80 anys	32	0,161 (0,05)	1,571 (1,15)
> 80 anys	23	0,158 (0,03)	1,452 (1,15)
	103	F=1,32 p=0,26	F=0,98 p=0,42

\* Dosi diària mitjana expressada en mg/dia.

\*\* Digoxinèmia mitjana expressada en ng/ml.

Taula 39: Paràmetres analítics de la funció renal trobats, per grups d'edat de la població hospitalària.

Edat	N	Creatininèmia	Aclariment Cr.
0 - 50 anys	6	0,93	95,51
51 - 60 anys	17	1,14	79,38
61 - 70 anys	25	1,59	47,77
71 - 80 anys	32	1,39	52,17
> 80 anys	23	1,19	53,85
	103	F=2,22 p=0,07	F=3,35 p=0,01



la digoxina i que estan reflectits a la taula 40. A més a més 17 malalts (16,5%) eren diabètics, 14 (13,6%) patien una infermetat pulmonar obstructiva crònica i 8 (7,8%) tenien manifestacions de patir una malaltia vascular perifèrica (AVC, arteriopatia perifèrica etc).

#### 4.2.7.- Indicació terapèutica.

Es va indicar el tractament amb digoxina a 66 malalts (64,1%) per una fibril.lació auricular associada o no, a una insuficiència cardíaca crònica. En 37 malalts (35,9%) es va fer per la presència d'una insuficiència cardíaca en ritme sinusal. Les diferents indicacions per cada un dels antecedents cardiològics queda reflectit a la taula 41.

Hem d'esmentar també que 4 dels malalts que estaven en ritme sinusal presentaven un ritme de galop i 23 tenien una cardiomegàlia evident en la radiografia que se'ls va fer, de manera que la indicació de la digoxina era adequada en aquests malalts augmentant així el percentatge de la indicació adequada en un 90,3% dels casos (taula 42).

Taula 40: Antecedents cardiològics en la població hospitalària.

Antecedent cardiològic	N	%	Duració mitjana (anys)
Cardioesclerosi	8	6,5	5,7
"Cor Pulmonale"	4	3,2	6,0
Hipertensió	39	31,7	14,3
Cardiopatia isquèmica	27	22,0	5,8
Miocardiopatia	5	4,0	7,8
Valvulopatia	40	32,6	10,0

Taula 41: Indicacions de la prescripció de la digoxina, segons els antecedents, de la població hospitalària.

Antecedents	FA	IC+FA	IC+RS	N
Hipertensió	2	11	10	23
Valvulopatia	4	21	5	30
Cardiopatia isquèmica	1	4	6	11
"Cor Pulmonale"	0	1	1	2
Cardioesclerosi	5	1	2	8
Miocardiopatia	1	0	4	5
Hipertensió + C. Isquèmica	5	0	5	10
Hipertensió + Valvulopatia	3	1	0	4
C. Isquèmica + Valvulopatia	1	1	1	3
Cap	3	1	3	7
	25	41	37	103

FA: Fibril.lació auricular.

IC+FA: Insuficiència cardíaca associada a una fibril.lació auricular.

IC+RS: Insuficiència cardíaca associada a un ritme sinusal.

Taula 42: Indicacions de la digoxina en la població hospitalària.

INDICACIO	N	%
Fibril.lació Auricular	10	9,7
Insuficiència Cardíaca associada a fibril.lació auricular.	56	54,4
Insuficiència Cardíaca associada a ritme sinusal amb 3 soroll o cardiomegàlia	27	37 35,9
Insuficiència Cardíaca associada a ritme sinusal sense 3 soroll o cardiomegàlia.	10	

#### 4.2.8.- Motiu d'ingrés.

Els malalts que arribaven al sevei d'urgències i que podien entrar en l'estudi es dividien en dos grups:

- a) malalts que venien al servei per una fibril.lació auricular ràpida aïllada i sense signes d'insuficiència cardíaca. Va representar únicament 10 casos (9,7%).
- b) malalts que venien per una insuficiència cardíaca clínicament evident. Són els 93 malalts restants (90,3%).

Un cop realitzades les oportunes exploracions complementàries es va poder reconèixer alguna causa clínica que expliqués la descompensació de la insuficiència cardíaca o de la fibril.lació auricular en 21 casos (20,4%), 13 dels quals era per una infecció respiratòria alta o pneumònia, mentre que en els 8 restants, era per una cardiopatia isquèmica: ja fos un angor inestable (3 casos) o un IAM (5 casos). Aquestes dades queden reflectides a la taula 43.

Dels 93 malalts amb insuficiència cardíaca, 32 d'ells (34,4%) presentaven una insuficència cardíaca esquerra, 4 (4,3%) una insuficiència cardíaca dreta i 57 (61,3%) una insuficiència biventricular.

Taula 43: Motiu pel qual els malalts anaven al servei d'urgències.

Motiu d'ingrés al servei d'urgències.	N	%
Fibril.lació auricular aïllada.	10	9,7
Insuficiència cardíaca sola o associada a fibril.lació auricular.		
. Per infecció respiratòria	13	12,6
. Per cardiopatia isquèmica	8	7,8
. No associada a cap patologia adicional	72	69,9

#### 4.2.9.- Paràmetres exploratoris.

La pressió arterial sistòlica mitjana (DE) va ésser de 141,11 (31,31) mil.límetres de mercuri i la diastòlica de 82,04 (17,70) mil.límetres de mercuri.

La freqüència cardíaca central mitjana (DE) va ser de 88,4 (25,27) batecs per minut.

Es va poder recollir l'electrocardiograma de 98 malalts (95,1%); 23 malalts (23,5%) dels quals mostraven alteracions de la conducció (bloqueig de branca dreta o esquerra) i 24 malalts (24,5%) signes d'hipertrofia i/o sobrecàrrega ventricular esquerra .

A 74 malalts (95,7%) dels 79 que vam poder obtenir la radiografia de tòrax se'ls hi va poder visualitzar una cardiomegàlia, i a 44 (55,7%) signes de transsudat en el pleïxít pleuro-pulmonar, per la insuficiència cardíaca, .

#### 4.2.10.- Tractaments coadjuvants.

Es va interrogar sobre el compliment de la dieta hiposòdica als 93 malalts que estaven en insuficiència

cardíaca. D'aquests, 13 (14%) afirmaven que no la seguien; 35 (37,6%) la seguien, però, de forma incorrecta i només 42 (45,2%) la seguien de forma estricta. 3 malalts (3,2%) negaven que el metge els hi hagués indicat en alguna ocasió una dieta hiposòdica.

La ingesta d'altres fàrmacs per part dels malalts, ademés de la digoxina, va ésser d'una mitjana de 2,77. El 55,3% dels malalts prenen 3 o més medicaments (taula 44), els més freqüents queden reflectits a la taula 45.

#### 4.2.11.- Interval d'extracció.

En aquesta població no era possible controlar l'interval entre la darrera presa de digoxina i el moment de l'extracció de la mostra sanguínia ja que aquesta es recollia en el moment just que el malalt arribava a urgències abans que se li administrés cap medicació. Per això l'interval d'extracció mig (DE) d'entre els malalts que havien pres la digoxina en la darrera setmana va ser de 22 (17) hores.



Taula 44: Llista de medicaments més utilitzats en la població hospitalària.

ANTIAGREGANTS (20)

Acecumarol .....	14
Dipiridamol .....	3
AAS .....	3

VASODILATADORS (21)

Nifedipina .....	10
Nitrats .....	5
Captopril .....	4
Prazosin .....	2

ANTIHIPERTENSIUS CENTRALS (4)

Alfa-metil-dopa .....	4
-----------------------	---

DIÛRETICS (41)

Furosemida .....	33
Espironolactona .....	5
Hidroclorotiazida .....	2
Clortalidona .....	1

ANTIARÍTMICS (15)

Amiodarona .....	10
Diltiazem .....	3
Quinidina .....	2

Taula 45: Nombre de medicaments per malalt de la població hospitalària.

Nombre de Medicaments	N	%
Cap	2	1,9
1	8	7,8
2	36	35,0
3	33	32,0
> 3	24	23,3

#### 4.2.12.- Dades analítiques.

La digoxinèmia mitjana (DE) va ésser de 1,39 (1,09) ng/ml. En 31 casos (30,1%) la digoxinèmia estava en el rang infraterapèutic, en 22 casos (21,3%) en el rang supratherapèutic i només en 50 (48,6%), el nivell estava dintre dels límits terapèutics.

La urea plasmàtica mitjana (DE) va ésser de 56,10 (32,46) mg/dl i la creatinina plasmàtica de 1,34 (0,66) mg/dl. Un 45% dels malalts tenien una creatininèmia per sobre de 1,20 mg/dl.

La kalièmia mitjana (DE) va ésser de 4,43 (0,62) mEq/l i estaven normokalièmics el 91,6% dels malalts.

#### 4.2.13.- Correlació entre variables quantitatives.

Es va fer una determinació del coeficient de correlació entre la digoxinèmia i la dosi rebuda pel malalt, l'edat, la creatinina plasmàtica, l'aclariment de creatinina i l'interval d'extracció, trobant una correlació estadísticament significativa amb la dosi, l'interval d'extracció, l'edat i l'aclariment de creatinina. Els paràmetres estadístics trobats queden reflectits a la taula 46.

Taula 46: Correlació entre la digoxinèmia i les variables quantitatives estudiades en la població hospitalària.

Variable	r	p
Dosi diària (mg/dia)	0,252	<0,01
Interval d'extracció	-0,399	<0,0001
Edat	0,135	<0,05
Creatininèmia	0,034	0,37
Aclariment de Creatinina	-0,084	<0,001

r: Coeficient de correlació de Pearson

En quan a la relació entre la digoxinèmia i la freqüència cardíaca central, primerament es va comparar la digoxinèmia mitjana dels malalts amb fibril·lació auricular de freqüència cardíaca inferior a 90 batecs per minut, que era comparativament més elevada que la dels malalts amb una freqüència cardíaca central superior a 90 batecs per minut; però les diferències no eren estadísticament significatives.

En segon lloc es va transformar la variable quantitativa digoxinèmia en una variable qualitativa de tres categories (nivell plasmàtic infraterapèutic, terapèutic i supraterapèutic) i es va trobar una relació estadísticament significativa en els malalts en fibril·lació auricular associada o no a la insuficiència cardíaca (taula 47). Descartant els trastorns de conducció (taula 48), observi's l'augment de la significància estadística en excloure aquests malalts.

Es va investigar, també, si existia aquesta correlació en els malalts amb insuficiència cardíaca associada a ritme sinusal, sense que es trobés una significància estadística.

Taula 47: Correlació entre els nivells de digoxinèmia i la freqüència cardíaca central en els malalts en fibril·lació auricular de la població hospitalària.

FCC	Nivell Infraterapèutic	Nivell Terapèutic	Nivell Supraterapèutic	N
< 90	4 (17,4%)	9 (39,1%)	10 (43,5%)	23
> 90	16 (37,2%)	20 (46,5%)	7 (16,3%)	43
	20	29	17	76

$$\chi^2 = 6,43 \quad p < 0,05$$

Taula 48: Correlació entre els nivells de digoxinèmia i la freqüència cardíaca central en els malalts en fibril·lació auricular excloent els trastorns de conducció de la població hospitalària.

FCC	Nivell Infraterapèutic	Nivell Terapèutic	Nivell Supraterapèutic	
< 90	2 (12,5%)	6 (37,5%)	8 (50,0%)	16
> 90	13 (40,6%)	15 (46,9%)	4 (12,5%)	32
	15	21	12	48

$$\chi^2 = 8,91 \quad p = 0,01$$

#### 4.2.14.- Relacions entre la digoxinèmia i les variables qualitatives.

Es va comparar les mitjanes de digoxinèmia amb les variables qualitatives, grau de control, compliment de la prescripció i indicació sense que cap d'elles fos significativa. Unicament el compliment va té una tendència significativa (taula 49).

#### 4.2.15.- Anàlisi de regressió lineal múltiple.

Per últim es va fer un model de regressió lineal múltiple on es van introduir les variables quantitatives: edat, dosi diària, freqüència cardíaca, interval d'extracció i aclariment de creatinina i les qualitatives: indicació, grau de seguiment i compliment. Les úniques variables estadísticament significatives, com queda reflectit a la taula 50, varen ésser: la dosi diària, freqüència cardíaca, interval d'extracció i compliment. La fórmula resultant [17] queda representada a continuació. Aquesta anàlisi de regressió lineal múltiple en la població hospitalària ens diu que el 23% de la variabilitat dels nivells plasmàtics de digoxina trobats s'explica per aquestes variables.



Taula 49: Relació entre la digoxinèmia i les variables qualitatives estudiades de la població hospitalària.

VARIABLE	CATEGORIA	N	X $\pm$ DE	t	p
Grau de seguiment	Dolent	52	1,34 $\pm$ 1,02	0,49	0,6
	Bo	51	1,45 $\pm$ 1,14		
Compliment genèric	Sí	67	1,50 $\pm$ 0,96	1,62	0,1
	No	35	1,14 $\pm$ 1,22		
Compliment específic	Sí	76	1,44 $\pm$ 0,97	1,35	0,1
	No	22	1,11 $\pm$ 1,17		
Indicació correcta	Sí	66	1,48 $\pm$ 1,14	1,12	0,2
	No	37	1,24 $\pm$ 0,95		

X: Digoxinèmia mitjana.  
 DE: Desviació Estàndard.  
 t: t de Student-Fischer.

Taula 50: Variables estudiades amb la regressió múltiple, de la població hospitalària.

Variable	B	EE	$\beta$	p
Dosi diària	5,833	2,231	0,22	< 0,01
Compliment	0,115	0,055	0,18	< 0,05
Freqüència cardíaca	-0,008	0,003	-0,19	< 0,05
Interval d'extracció	-0,009	0,002	-4,19	< 0,001
Aclariment de creatinina				ns
Grau de seguiment				ns
Indicació				ns
Edat				ns

Constant = 1,454

2

R ajustat = 0,23

B = Coeficient de regressió

EE = Error estàndard del coeficient de regressió.

$\beta$  = Coeficient de la regressió estandaritzat.

$$\begin{aligned} \text{Digoxinèmia} = & 1,454 + \text{dosi diària} * 5,833 \\ & + \text{Incompliment} * 0,115 & [17] \\ & - \text{Freq. Cardíaca} * 0,008 \\ & - \text{hores d'interval d'extracció} * 0,009 \end{aligned}$$

Compliment SI = 1

Compliment NO = 0

#### 4.2.1.5.- Motiu de la descompensació per insuficiència de la dosificació.

Dels 103 malalts que formaven la població hospitalària, sobre la qual hem fet aquest estudi, únicament podiem analitzar aquells malats que segons els criteris actuals, els podia ésser efectiva la digoxina, és a dir, els malalts que estaven en fibril.lació auricular associada o no a insuficiència cardíaca i els malalts en ritme sinusal però que tenien una cardiomegàlia en la radiologia i/o un tercer soroll en l'exploració clínica. Si revisem la taula 42 veurem que en total són 93 els malalts que presentaven una d'aquestes indicacions correctes.

D'aquests malalts inicialment es varen excloure els que patien alguna infecció respiratòria alta o pneumònia. Aquests varen ser un nombre limitat de casos (13 casos) degut a l'època de l'any en què es va fer l'estudi. En tercer lloc es varen eliminar aquells a qui se'ls hi havia diagnosticat una cardiopatia isquèmica com a causa de la descompensació (8 casos). Finalment, d'aquests malats que restaven, es rebutjaven, en una primera fase, els malalts que afirmaven no seguir la dieta hiposòdica (10 casos), i en una segona, els que tot, i seguir-la, no la feien de forma estricta (27 casos). Tots aquests passos estan resumits a la taula 51.

Taula 51: Subpoblacions estudiades.

	Subpoblació exclosa	Població restant
Total de malalts que entraven en el protocol		103
Indicació incorrecta.	10	93
Pneumònia o infecció de vies respiratòries altes com a causa de la descompensació cardíaca.	13	80
Cardiopatia isquèmica com a causa de la descompensació cardíaca.	8	72
Malalts que no seguien una dieta hiposòdica.	10	62
Malalts que seguien una dieta hiposòdica incorrecta.	27	35

En la primera fase d'eliminació de malalts, varen quedar-ne 62 sense que existís aparentment cap causa que expliqués la seva descompensació. Eren malalts que sense cap motiu identificable, canvi de dieta, esforç físic o emocional etc., s'havien descompensat de la seva insuficiència cardíaca i/o fibril·lació auricular.

Com veiem a la taula 52, de tots aquests malalts, 19 tenien el nivell plasmàtic de digoxina infraterapèutic, representant el 30,6%.

Si som encara més restrictius i excloem els malalts que tot i fer una dieta hiposòdica no la feien de forma estricta, ens quedem amb 35, 10 dels quals (28,6%), estaven en el rang de nivell infraterapèutic.

Taula 52: Nivells plasmàtics dels malalts sense causes clíniques de descompensació cardíaca de la població hospitalària.

	Nivell Sub-terapèutic	Nivell terapèutic	Nivell supra-terapèutic	n
Malalts que seguien una dieta hiposòdica no estricta	19 (30,6%)	33 (53,2%)	10 (16,2%)	62
Malalts seguien una dieta hiposòdica estricta	10 (28,6%)	21 (60%)	4 (11,4%)	35

#### 4.3.- MONITORITZACIÓ DELS NIVELLS PLASMÀTICS DE DIGOXINA EN L'HOSPITAL.

##### 4.3.1.- Recollida de dades.

En aquesta tercera, i última part de l'estudi es van recollir totes les peticions de digoxinèmia que arribaven al servei de Medicina Nuclear de l'hospital, entre els mesos de març i maig de 1987 ambdós inclosos suposant un total de 71 dies d'observació.

Durant aquest temps es van sol·licitar una digoxinèmia a 121 malalts, que van suposar un total de 137 peticions, amb una mitjana de 1,93 peticions diàries distribuïdes tal i com apareix a la taula 53.

De totes aquestes peticions només se'n varen recollir 95 que corresponien a 79 pacients; les altres 42 no es van estudiar per no reunir els requisits necessaris per entrar dins del protocol. En 23 casos (16,8%) la petició de digoxinèmia era d'un malalt que no estava ingressat en el centre hospitalari. Així en 10 casos (7,3%) la petició la realitzava un metge d'Assistència Primària, en 6 casos (4,4%) provenien del servei de consultes externes del mateix hospital i en 7 casos (5,1%) la petició la feia algun metge de guàrdia dels servei d'urgències del mateix hospital.

Taula 53: Distribució del nombre de peticions de digoxinèmia que arriben al servei de Medecina Nuclear.

Nombre de peticions per dia	Nombre de dies
cap	15
1	16
2	18
3	8
4	9
5	5
	71



A més a més, 14 peticions (10,2%) no es varen poder  
audiar, per manca d'informació clínica i 5 (3,6%) per ser  
alts a qui se'ls demanava la digoxinèmia per entrar dins  
n protocol d'assaig clínic sobre la cardioversió al Servei  
Cardiologia de l'hospital.

#### **4.3.2.- Dades descriptives generals.**

39 malalts (49,4%) eren homes mentre que 40 (50,6%) eren  
es. L'edat mitjana (DE) va ser de 67,14 (13) anys. La  
tribució per edat i sexe queda reflectida a la taula 54.

#### **4.3.3.- Motiu d'ingrés hospitalari.**

El motiu pel qual aquests malalts havien estat ingressats  
n diversos.

a) 40 malalts (50,6%) per alguna causa cardiològica, ja  
fos una insuficiència cardíaca o un trastorn del  
ritme cardíac.

b) 14 malalts (17,7%) per infeccions del tracte  
respiratori que va precipitar una descompensació  
cardíaca.

Taula 54: Distribució per edat i sexe de la població monitoritzada a l'hospital.

Edat (anys)	HOMES (%)	DONES (%)
< 40	2 ( 5,1)	2 ( 5,0)
41-50	0 ( 0,0)	2 ( 5,0)
51-60	4 (10,3)	9 (22,5)
61-70	12 (30,7)	11 (27,5)
71-80	15 (38,5)	12 (30,0)
> 80	6 (15,4)	4 (10,0)
	39 (100)	40 (100)

c) 7 malalts (8,9%) per sotmetre's a una intervenció quirúrgica.

d) 18 malalts (22,8%) per altres motius.

#### 4.3.4.- Dades generals en el moment de l'extracció.

En el moment de fer-se la demanda de digoxinèmia 42 peticions (44,2%) corresponien a malalts que presentaven una insuficiència cardíaca esquerra clara, 15 dels quals estaven en ritme sinusal, 22 en fibril·lació auricular i 5 tenien altres trastorns del ritme cardíac.

En les 53 peticions restants (55,8%) els malalts no presentaven signes ni símptomes d'insuficiència cardíaca esquerra. D'aquests, 27 estaven en fibril·lació auricular, 23 en ritme sinusal i 3 patien altres alteracions del ritme.

#### 4.3.5.- Dades analítiques.

La digoxinèmia mitjana (DE) va ésser de 1,43 (1,15) ng/ml. La distribució de malalts en cada rang de nivell de digoxinèmia es pot veure a la taula 55.

Taula 55: Nivells plasmàtics trobats en la població hospitalària monitoritzada.

NIVELL PLASMATIC	N	%
Infraterapèutic	33	34,7
Terapèutic	41	43,2
Supraterapèutic	21	22,1

La digoxinèmia mitjana segons els diferents grups d'edat va ésser progressivament més elevada amb una desviació cada cop més gran (taula 56).

La urea plasmàtica mitjana (DE) va ésser de 66,2 (46,1) mg/dl, la creatinina plasmàtica mitjana va ésser de 1,81 (1,40) mg/dl i la kalièmia mitjana de 4,32 (0,56) mEq/l. El 1,4% dels malalts estaven hipokalièmics i el 3,2% estaven hiperkalièmics.

#### 4.3.6.- Motiu de petició.

El motiu més freqüent per fer una petició de digoxinèmia, tal i com es pot veure a la taula 57, era en primer lloc per fer un control de la dosificació (38,9% dels casos), seguit de la sospita de toxicitat (27,4% dels casos). No existien diferències rellevants en els motius de sol·licitud de la digoxinèmia entre els diferents serveis exceptuant el cas de nefrologia on, lògicament, el motiu més freqüentment adduït per demanar la realització d'una digoxinèmia era la insuficiència renal.

Taula 56: Digoxinèmia mitjana trobada, estratificant per grups d'edat en la població monitoritzada a l'hospital.

Edat	N	Digoxinèmia <sup>*</sup>	DE
< 40 anys	6	1,07	0,79
41-55 anys	12	1,29	0,88
56-70 anys	35	1,43	1,18
71-85 anys	37	1,47	1,23
> 85 anys	5	1,70	1,45

\* Digoxinèmia mitjana expressada en ng/ml.  
DE: Desviació estàndard.

Taula 57: Motius adduïts per demanar el nivell plasmàtic de digoxina en la població monitoritzada a l'hospital.

Motiu de petició	N	%
Control de dosificació	37	38,9
Sospita de toxicitat	26	27,4
Insuficiència renal	19	20,0
Manca de resposta clínica	11	11,6
Altres	2	2,1
	95	100

El motiu de la petició constava correctament en el full de petició que arribava al servei de Medicina Nuclear únicament en un 44,3% dels casos. En el 16,8% si bé no constava en el full de petició, constava en la història clínica del malalt. Per contra en el 38,9% dels casos no constava el motiu ni en el full de petició ni en la història clínica del malalt, i es va haver de deduir quin era el motiu per fer la petició de digoxinèmia per les dades clíniques del malalt.

Els nivells de digoxinèmia per cada un dels motius de petició queda reflectit a la taula 58.

El servei de Medicina Interna va ser el servei que va demanar més vegades la realització d'una digoxinèmia seguit del servei de cardiologia (taula 59).

No es van observar diferències significatives en els nivells de digoxinèmia entre els diferents serveis, tal i com es veu a la taula 60.

#### **4.3.7.- Tractaments coadjuvants.**

El nombre de medicaments mitjà (DE) que prenién els malalts era de 3,89 (1,78). Els més freqüentment utilitzats queden reflectits a la taula 61.



Taula 58: Nivells de digoxinèmia segons el motiu de petició en la població monitoritzada a l'hospital.

MOTIU DE PETICIÓ DEL NIVELL PLASMÀTIC	Nivell Sub-terapèutic	Nivell terapèutic	Nivell supra-terapèutic	N
Control de dosificació	15 (40,5)	15 (40,5)	7 (19)	37
Insuficiència renal	6 (31,6)	7 (36,8)	6 (31,6)	19
Manca de resposta	4 (36,4)	6 (54,5)	1 ( 9,1)	11
Toxicitat	6 (23,1)	13 (50,0)	7 (26,9)	26
Altres	2 (100)	0 ( 0,0)	0 (0,0)	2
	33	41	21	95

Taula 59: Nombre de peticions per servei hospitalari.

SERVEI	NOMBRE DE PETICIONS	%
Medicina Interna	46	48,4
Cardiologia	17	17,9
Nefrologia	9	9,5
UCI-UCC	8	8,4
Endocrinologia	7	7,4
Cirurgia Vascular	5	5,3
Pneumologia	2	2,1
Oncologia	1	1,0
	95	100

Taula 60: Nivells plasmàtics de digoxina segons la seva situació dins del marge terapèutic trobats en la població monitoritzada segons els diferents serveis.

SERVEI	Nivell Infra- terapèutic	Nivell terapèutic	Nivell Supra- terapèutic	N
Medicina Interna i Especialitats	28 (40%)	26 (37%)	16 (23%)	70
Cardiologia i UCI-UCC	5 (20%)	15 (60%)	5 (20%)	25
	33	41	21	75

$$\chi^2 = 4,42 \quad p = 0,10$$

Taula 61: Llista de medicaments més utilitzats en la població monitoritzada a l'hospital.

ANTICOAGULANTS (25)

Heparina Càlcica ..... 13

Acecumarol ..... 12

VASODILATADORS (33)

Nitrats ..... 14

Nifedipina ..... 10

Captopril ..... 5

Prazosin ..... 4

ANTIHIPERTENSIUS CENTRALS (3)

Alfa-metil-dopa ..... 3

DIURETICS (66)

Furosemida ..... 62

Espironolactona ..... 3

Hidroclorotiazida ..... 1

ANTIARITMICS (21)

Amiodarona ..... 17

Diltiazem ..... 2

Verapamil ..... 1

Fiboran ..... 1

#### 4.3.8.- Canvis de Dosificació.

Es va canviar la dosificació de la digoxina com a conseqüència dels resultat de la digoxinèmia en 43 casos número que suposa un 45,3%, mentre que en 52 casos (54,7%) no es va modificar.

Es va modificar la pauta dosificació en 43 casos: a 29 (67,4%) se'ls hi va disminuir la dosi, mentre que en els 14 restants (32,6%) se'ls hi va augmentar. Els nivells de digoxinèmia d'aquests casos queda reflectit a la taula 62. Existia una relació estadísticament significativa entre la la modificació de la dosificació i el nivell plasmàtic.

A la taula 63 es mostra la justificació de les pautes de dosificació de la digoxina trobades. En els 29 casos en què es va disminuir la dosi, en 18 ocasions (62,1%) estava justificada: en 13 malalts (72%) estava justificat per motius farmacocinètics ja que es trobaven en nivells supraterapèutics i els 5 restants ho estaven per motius clínics. A 2 malalts se'ls va retirar perquè no estava indicat i a 3 malgrat estar en nivells terapèutics, tenien signes clínics o electrocardiogràfics de toxicitat.

Taula 62: Modificació de la pauta de dosificació de digoxina en funció del seu nivell plasmàtic en la població monitoritzada.

MODIFICACIONS DE LA DOSI	Nivell Sub-terapèutic	Nivell terapèutic	Nivell supra-terapèutic	N
Augment	11 (33,3%) *	3 ( 7,3%)	0 ( 0%)	14
No canvi	16 (48,5%)	28 (68,3%) *	8 (38%)	52
Disminució	6 (18,2%)	10 (24,4%)	13 (62%) *	29
	33	41	21	95

$$\chi^2 = 22,48 \quad p < 0,0001$$

\* Actitut adequada des del punt de vista farmacocinètic.

Taula 63: Justificació dels canvis o no canvis de les pautes de dosificació de la digoxina.

MODIFICACIONS DE LA DOSI	CANVI de DOSI JUSTIFICAT		CANVI de DOSI NO JUSTIFICAT		N
	Causa farmacocinètica	Causa clínica	Causa farmacocinètica	Causa clínica	
Augment	11	1	2	0	14
No canvi	28	4	15	5	52
Disminució	13	5	11	0	29
	52	10	28	5	95

Aquesta disminució de la dosi no estava justificada en els 11 (37,9%) casos restants per cap causa farmacocinètica ja que estaven en nivells terapèutics o infraterapèutics.

Dels 14 casos en què es va augmentar la dosi, en 12 (85,7%) aquesta modificació estava justificada. En 11 per motius farmacocinètics ja que es trobaven en nivells infraterapèutics i en un cas per motius clínics (malgrat estar en nivells terapèutics el malalt no responia a la digital).

En els 52 casos en què no es va modificar la pauta de dosificació en 32 (61,5%) estava justificada, mentre que en els 20 (38,5%) restants no ho estava.

En els 32 casos en què estava justificat la no modificació de la pauta en 28 casos ho era per motius farmacocinètics (nivells terapèutics) i en 4 casos per motius clínics (nivells infraterapèutics però amb resposta clínica adequada).

En els 20 casos en què no està justificada la no modificació de la pauta, en 15 ho és per raons farmacocinètiques (estar a uns nivells supra o infraterapèutics) i en 5, per raons clíniques (4 casos perquè



es dóna d'alta al malalt sense modificar la pauta però sense conèixer el resultat de la digoxinèmia i en 1 cas per presentar signes clínics de toxicitat malgrat estar en nivells terapèutics).

Si comparem l'ajust de les pautes de dosificació de la digoxina segons els diferents serveis, tal i com es veu a la taula 64, veurem que els serveis de cardiologia i unitats de vigilància intensiva ajusten millor les pautes de dosificació que els serveis de medicina, encara que no arriben a ésser estadísticament significatius es troben en el límit de la significació.

Taula 64: Ajustament de les pautes de dosificació de la digoxina en funció de la digoxinèmia i els paràmetres clínics entre els diferents serveis.

AJUSTAMENT SERVEI	Ajustament ADEQUAT de la dosi	Ajustament INADEQUAT de la dosi	
Medicina Interna i especialitats	42 (60%)	28 (40%)	70
Cardiologia i UCI-UCC	20 (80%)	5 (20%)	25
	62	33	95

$$\chi^2 = 3,25 \quad p = 0,07$$