

PRMs DETECTADOS EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON DIGOXINA EN URGENCIAS

DRPs Detected in Patients in Treatment with Digoxin who Were Attended in Emergency Department

Laura GARCÍA JIMÉNEZ

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Avda. Reyes Católicos, 2. 28040, Madrid (España)
Correo-e: laura.garciaj@idcsalud.es

Ana María MARTÍN SUÁREZ

Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca

RESUMEN: Con el objetivo de estudiar problemas relacionados con medicamentos (PRMs) asociados al tratamiento con digoxina, se realizó una revisión retrospectiva de informes de monitorización en pacientes con digoxinemias > 1.3 ng/mL que acudieron al Servicio de Urgencias entre enero-noviembre de 2012, excluyéndose aquellos con falta de información (población final: 46). Asimismo, se individualizaron las dosis mediante ajuste bayesiano (PKS®, Pharmacokinetic System, Abbott).

Los PRMs analizados incluyeron aquellos relacionados con la monitorización (13%); digoxinemias > 1.3 ng/mL en mayores de 70 años (100%); dosis > 0.125 mg diarios en pacientes insuficiencia renal (36.9%); hipopotasemia (6.5%) e hiperpotasemia (8.7%); medicación concomitante con posible interacción: 95% (dato en 19 pacientes), 89% de los cuales presentaban aumento del riesgo de intoxicación.

Tras excluir a 9 pacientes cuyas concentraciones no eran valorables por el tiempo de muestreo, se individualizó la dosis en 23 de los 37 pacientes restantes (en los otros 14 se recomendó repetir la monitorización por discordancias entre la digoxinemia real y la esperada).

A pesar de la limitada información disponible, podemos concluir que la monitorización y la individualización de dosis hubiesen evitado pautas inadecuadas en el 100% de los pacientes en los que había suficiente información para realizar un reajuste posológico.

Palabras clave: digoxina; Problemas Relacionados con Medicamentos (PRMs); anciano; monitorización.

ABSTRACT: Aiming to study drugs related problems (DRPs) associated with digoxin treatment, a retrospective revision of monitoring reports in patients whose digoxin level was over 1.3 ng/mL and who visited Emergency Department between January-November 2012 was done, excluding those which didn't have enough information (final population: 46). Also, doses were individualized by Bayesian approach (PKS®, Pharmacokinetic System, Abbott).

DRPs which were analyzed included those related with monitoring (13%); digoxin levels > 1.3 ng/mL in patients who were elder than 70 years old (100%); doses > 0.125 mg daily in patients with renal failure (36.9%); hypokalemia (6.5%) and hyperkalemia (8.7%); possible interactions with other drugs (95% of 19 patients with information about it), 89% of whom had an increment of the intoxication risk.

After excluding 9 patients whose concentrations weren't taken at the right sampling time, posology was individualized in 23 of the 37 final patients (in the other 14 to repeat the monitoring was recommended because differences between real and expected digoxin level).

Despite of the limited information, we can conclude that monitoring and dose individualization could have avoided inadequate regimens in 100% of patients in who we had enough information for the readjustment.

Key words: Digoxin; Drug-related problems (DRPs); Elder; Monitoring.

1. INTRODUCCIÓN

La digoxina es un inhibidor de la bomba Na^+/K^+ -ATPasa. Esta inhibición produce dos tipos de efectos a nivel del sistema cardiovascular: efecto inotrópico positivo y efecto cronotrópico negativo, los cuales la hacen útil en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y de la fibrilación auricular (FA).

La digoxina es un fármaco con estrecho margen terapéutico. Actualmente se consideran concentraciones terapéuticas entre 0.8 y 2.0 ng/mL en FA y entre 0.5 y 0.9 ng/mL para la ICC.

En los pacientes ancianos se produce un aumento de la sensibilidad del miocardio a digoxina, una disminución del volumen de distribución por la pérdida de masa muscular y una disminución de la capacidad de eliminación por el deterioro de la función renal. Además, estos pacientes suelen tener comedificación y comorbilidades que pueden afectar a la concentración o a la respuesta de la digoxina. Todos estos factores incrementan el riesgo de intoxicación digitalica, demostrándose que niveles más altos de 1.3 ng/mL aumentan el riesgo de intoxicación sin aumentar el beneficio (Ehle *et al.* 2011; Gheorghiaide *et al.* 2006; González Pérez *et al.* 2003; Pita-Fernández *et al.* 2010).

2. OBJETIVO

Analizar los Problemas Relacionados con Medicamentos (PRMs) asociados al tratamiento digitalico en pacientes del Servicio de Urgencias en los que se realizó la determinación de concentraciones de digoxina. Así mismo, se pretende poner de manifiesto la amplia variedad de recomendaciones que puede realizar el farmacéutico y la importancia de las mismas en la optimización del tratamiento con digoxina.

3. PACIENTES Y METODOLOGÍA

Se realizó una revisión retrospectiva de los informes de monitorización de digoxina de los pacientes que habían acudido al Servicio de Urgencias del Hospital Clínico de Salamanca entre enero y noviembre de 2012 y cuyas digoxinemias eran superiores a 1.3 ng/mL. Estos suponían un total de 83 pacientes.

Se excluyeron aquellos pacientes cuyos informes carecían de la suficiente información sobre la fecha y hora de la última dosis, fecha y hora de la extracción de la muestra de sangre, régimen de dosificación, concentración de creatinina sérica, edad, talla y/o peso (37 pacientes).

Se calculó el aclaramiento de creatinina de cada paciente (ClCr) mediante la fórmula de Cockcroft-Gault; considerando Insuficiencia Renal (IR) valores < 45 mL/min/1,73 m².

Para la evaluación de los PRM se siguió la metodología consensuada en España por el Foro de Atención farmacéutica (Foro de Atención Farmacéutica 2010).

En los pacientes que tomaron la dosis prescrita y no otra erróneamente administrada, y cuyas concentraciones de digoxina correspondían a un tiempo de muestreo apropiado (una vez alcanzado el estado estacionario y pasada la fase de distribución) se realizó el reajuste de dosis con ayuda del programa PKS (Pharmacokinetics System, Abbott), teniendo en cuenta sus características y el margen terapéutico para este tipo de población.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La población final a estudio tras aplicar los criterios de exclusión resultó ser de 46 pacientes, 14 hombres (30.4%) y 32 mujeres (69.6%), con una edad media de 84.72 ± 5.77 años (media \pm SD); una talla de 159.87 ± 6.54 cm; un peso de 62.21 ± 10.58 kg; una creatinina sérica de 1.52 ± 0.91 mg/dL; un ClCr de $32,3 \pm 15,4$ mL/min/1.73 m² y una concentración de potasio (sobre 34 pacientes que disponían de este dato) de 4.5 ± 0.93 mEq/L. De estos pacientes, 29 (63.0%) tenían FA, 14 (30.4%) tenían FA e ICC, 3 (6.5%) tenían ICC y se consideraron IR el 83%.

Una vez analizados los datos, se detectaron los siguientes PRMs:

- PRMs relacionados con la monitorización:

Estos PRMs dificultan la correcta interpretación de las concentraciones séricas aumentando el riesgo de dosificación inadecuada. El más común de este tipo es la toma de la muestra cuando el fármaco aún está en fase de distribución (menos de 6 horas postdosis) (Capilla, Ramallal 2005), que se observó en el 10.9% de los pacientes. La recomendación es tomar la muestra minutos antes de la siguiente dosis, para obtener la concentración valle.

En un 2.2% de los pacientes se tomaron las muestras sin que las concentraciones hubiesen alcanzado el estado estacionario. La semivida de eliminación de la digoxina está entre 36 y 48 h, por lo que el estado estacionario se alcanzaría aproximadamente a los 10 días (5 semividas), tiempo que puede prolongarse algunos días más debido al deterioro renal de la población a estudio (González Pérez *et al.*, 2003). Por lo que la recomendación en este tipo de pacientes es monitorizar al menos 10-15 días después del inicio del tratamiento (Capilla, Ramallal 2005; Ehle *et al.* 2011).

Otro caso era la ausencia de un dato reciente de concentración de potasio, especialmente importante en pacientes en tratamiento concomitante con diuréticos que puedan disminuir las concentraciones de potasio contribuyendo a la toxicidad de digoxina (Capilla, Ramallal 2005). La falta de este dato se observó en el 8.7% de pacientes.

- PRMs relacionados con el uso de digoxina en pacientes de riesgo:
 - Además de la edad avanzada (Capilla, Ramallal 2005) (todos los pacientes eran mayores de 70 años), se analizaron otros factores de riesgo como:

- Pacientes con deterioro de la función renal. De los 46 pacientes estudiados, 38 (el 82.6%) tenían insuficiencia renal, considerando como tal que el aclaramiento de creatinina (calculado según la fórmula de Cockcroft-Gault ajustada a la superficie corporal) es menor de 45 mL/min/1.73 m². El deterioro de la función renal supone una mayor tendencia a la acumulación de fármaco, por la menor eliminación, pudiéndose obtener concentraciones tóxicas si no se ajusta la dosis a esta característica (Capilla, Ramallal 2005).

Se refleja como PRM el uso de dosis mayores de 0.125 mg diarios de digoxina en pacientes con insuficiencia renal, criterio recogido como prescripción potencialmente inapropiada en personas mayores según los criterios STOPP (Delgado Silveira *et al.* 2009). Este PRM aparece en un 36.9% de los pacientes estudiados.

- Pacientes con concentraciones de potasio en sangre fuera del rango normal (3.5 a 5.3 mEq/L). Las concentraciones extracelulares de potasio están íntimamente ligadas con el efecto de la digoxina, de forma que la hipopotasemia (presente en el 6.5% de los pacientes) potencia la toxicidad digitálica, mientras que la hiperpotasemia (8.7% de los pacientes) disminuye el efecto. Por otro lado, una hiperpotasemia, acompañada de una digoxinemia muy elevada (en torno a 5 ng/mL) (4.3% de los pacientes) puede ser indicativa de una intoxicación por la administración aguda de dosis elevadas de fármaco.

Las recomendaciones para los pacientes con hipopotasemia son, además de monitorizar las concentraciones de potasio y ajustar la pauta de digoxina a esta situación, intentar cambiar la causa desencadenante (por ejemplo: sustitución en la medicación concomitante de otros diuréticos por diuréticos ahorradores de potasio) y suplementar con rica dieta en potasio o incluso suplementos adicionales.

En el caso de la hiperpotasemia las recomendaciones también serían la monitorización, ajuste y cambio de causa desencadenante y además, en algunos casos, puede ser necesario forzar la eliminación con diuréticos y llevar una dieta baja en potasio.

Tabla 1: Fármacos con posible interacción con digoxina detectados en los tratamientos de los 19 pacientes a estudio en los que se dispo-
 nía de historia de medicación concomitante (Capilla, Ramallal 2005; Ehle *et al.* 2011; Gheorghiad *et al.* 2006; Horn, Hausten 2004).

TIPO DE INTERACCIÓN	EFEECTO	FÁRMACO IMPLICADO	% PACIENTES AFECTADOS	MECANISMO DE LA INTERACCIÓN	POSIBLE INTERVENCIÓN
FARMACOCINÉTICA		Amiodarona	10.5 %	Inhibición de la gp-P (↑absorción y ↓excreción renal de digoxina). Aumento de concentraciones séricas de entre 70-100%.	Vigilar la situación clínica del paciente, y si es preciso, monitorizar concentraciones de digoxina y ajustar la posología según los valores obtenidos.
		5.3 %	Captopril	Compiteen por el mismo mecanismo de excreción renal, lo que puede dar lugar a la acumulación orgánica de Digoxina. Aumento variable de las concentraciones séricas.	Vigilar la situación clínica del paciente, y si es preciso, monitorizar concentraciones de digoxina y ajustar la posología según los valores obtenidos.
		31.6 %	Espirinolactona	Disminuye la secreción tubular de digoxina, disminuyendo su aclaramiento. Aumento de concentraciones séricas. Además, interfiere con las pruebas de radioinmunoensayo de detección de niveles de digoxina, con lo que las concentraciones detectadas pueden ser sobreestimadas.	Vigilar la situación clínica del paciente, y si es preciso, monitorizar concentraciones de digoxina y ajustar la posología según los valores obtenidos.
	↑CONC. DIGOXINA	5.3 %	Paracetamol	Los AINES inhiben la síntesis de prostaglandinas a nivel renal, pudiendo provocar un bloqueo de los procesos de excreción renal activa de la digoxina. Aumento de las concentraciones séricas.	Tener en cuenta al monitorizar que los niveles pueden estar falseados. Vigilar la situación clínica del paciente, y si es preciso, monitorizar concentraciones de digoxina. Si se produce toxicidad, valorar la necesidad del AINE y en caso de que no pueda retirarse, ajustar las concentraciones de digoxina a los niveles obtenidos.
		5.3 %	Simvastatina	Inhibición de la gp-P. Aumento del AUC de digoxina en + 3 ng/mL.	Vigilar la situación clínica del paciente, y si es preciso, monitorizar concentraciones de digoxina y ajustar la posología según los valores obtenidos.
	↓CONC. DIGOXINA	5.3 %	Verapamilo	Disminuye el aclaramiento de digoxina. Aumento de concentraciones séricas de entre 70-100%.	Vigilar la situación clínica del paciente, y si es preciso, monitorizar concentraciones de digoxina y ajustar la posología según los valores obtenidos.
		5.3 %	Fenitoina	Aumento del metabolismo hepático por inducción enzimática provocando la disminución de las concentraciones de digoxina.	Vigilar la situación clínica del paciente, y si es preciso, monitorizar concentraciones de digoxina y ajustar la posología según los valores obtenidos.

Laura García Jiménez y Ana María Martín Suárez
 PRMs detectados en pacientes en tratamiento con digoxina en urgencias

TIPO DE INTERACCIÓN	EFEECTO	FÁRMACO IMPLICADO	% PACIENTES AFECTADOS	MECANISMO DE LA INTERACCIÓN	POSIBLE INTERVENCIÓN	
FARMACODINÁMICA Y FARMACOCINÉTICA	PD Aumento del riesgo de bradicardia y bloqueo cardíaco.	Carvedilol (Betabloqueante)	5.3 %	PD Estos agentes ralentizan la conducción aurículoventricular y la frecuencia cardíaca, con lo que pueden tener efectos cardíacos aditivos a digoxina, durante la coadministración	PK Inhibición de la gp-P (↑ absorción y ↓ excreción renal de digoxina).	Monitorizar ECG. Monitorizar concentraciones de digoxina. Si es preciso, ajustar la posología.
	PK ↑ Conc. Digoxina	Metoprolol (Betabloqueante)	5.3 %	PK El consumo crónico de IBPs puede producir hipomagnesemia, potenciando la toxicidad de digoxina	PK El aumento del pH gástrico por la acción de los inhibidores de la bomba de protones, aumenta la absorción de la digoxina. Aumento de concentraciones séricas de entre 40-100 %	Disminuir en la medida de lo posible el consumo crónico de IBPs. De ser imprescindible su uso habitual de forma crónica, vigilar los niveles de magnesio. Desde el punto de vista de la interacción farmacocinética, espaciar la administración del omeprazol, 1 h antes o 2 horas después de la administración de la digoxina.
FARMACODINÁMICA	PD Potenciación de la toxicidad digitalítica	Omeprazol (IBP)	15.8 %	PK El consumo crónico de IBPs puede producir hipomagnesemia, potenciando la toxicidad de digoxina	PK El aumento del pH gástrico por la acción de los inhibidores de la bomba de protones, aumenta la absorción de la digoxina. Aumento de concentraciones séricas de entre 40-100 %	Monitorizar K+, y Mg++. Si es necesario suministrar un diurético ahorrador de K+ o suplementos
	PD Potenciación de la toxicidad de la digoxina	Pantoprazol (IBP)	5.3 %	PK El consumo crónico de IBPs puede producir hipomagnesemia, potenciando la toxicidad de digoxina	PK El aumento del pH gástrico por la acción de los inhibidores de la bomba de protones, aumenta la absorción de la digoxina. Aumento de concentraciones séricas de entre 40-100 %	Educar al paciente sobre la importancia de una dieta rica en potasio y/o suplementos
FARMACODINÁMICA	Potenciación de la toxicidad de la digoxina	Furosemida	68.4 %	Alteraciones electrolíticas (hipopotasemia y posible hipomagnesemia) que potencian la toxicidad de la digoxina	Monitorizar K+, y Mg++. Si es necesario suministrar un diurético ahorrador de K+ o suplementos Educar al paciente sobre la importancia de una dieta rica en potasio y/o suplementos	

– PRMs relacionados con interacciones medicamentosas:

Solo en 19 pacientes se recogen datos de comedición en sus informes, por lo que los datos de PRMs de interacciones están referidos a estos, aunque es de suponer que la gran mayoría de la población de estudio eran pacientes polimedicados. La comedición de estos 19 pacientes incluía: dabigatran, enalapril, furosemida, carvedilol, simvastatina, amiodarona, verapamilo, ramipril, acenocumarol, espironolactona, amlodipino, levofloxacin, piperacilina/tazobactam, carbidopa/levodopa, omeprazol, valsartan, alopurinol, somastatina, nitroglicerina, lorazepam, captopril, metoprolol, losartan, pantoprazol, paracetamol, cefuroxima y mesalazina.

En la tabla 1 se recogen las posibles interacciones que pueden tener lugar entre algunos de estos fármacos y digoxina. El 95% de los pacientes con datos de medicación concomitante tenían riesgo de interacción con digoxina. En el 89% de los casos las posibles interacciones suponían un aumento del riesgo de intoxicación.

– PRMs relacionados con la dosis o la pauta:

- Administración de dosis distintas a las prescritas. En tres de los pacientes se sospecha que su intoxicación puede ser debida a administración de una dosis mayor a la prescrita.

Uno de ellos, debido a que los síntomas de intoxicación y de la propia patología pueden confundirse, al llegar a Urgencias recibió una dosis extra de digoxina intravenosa, ante la sospecha de ineficacia terapéutica.

Durante la entrevista a los familiares de otro de los pacientes se descubre que los últimos días ha estado tomando 3 veces la dosis pautada. Y por último, se sospecha una intoxicación aguda en otro paciente por tener una digoxinemia de 4.17 ng/mL con concentraciones de potasio de 6.7 mEq/L.

- Pauta prescrita inapropiada. En estos casos, es necesario realizar un reajuste posológico mediante técnicas bayesianas, empleando el programa PKS (Pharmacokinetic System, Abbott), de forma que el tratamiento quede individualizado teniendo en cuenta las características de cada paciente. Se reajustó la posología en 37 pacientes, una vez descartados aquellos en los que las concentraciones habían sido obtenidas a tiempos de muestreo en los que no se había alcanzado el estado estacionario o que estaban en fase de distribución y aquellos en los que las concentraciones elevadas parecían relacionadas con dosis no coincidentes con la pauta prescrita.

- En los 14 pacientes en los que la concentración sérica de digoxina superaba las concentraciones estimadas por el programa según la pauta y las características del paciente, la recomendación es: «Suspender el tratamiento y volver a monitorizar transcurrida una semivida» (4 días aproximadamente para estos pacientes con deterioro renal).
- En los otros 23 pacientes, cuya concentración real de digoxina coincidía con la esperada, se realizó la recomendación de una dosis menor con el objetivo de mantener las concentraciones de digoxina en los márgenes de 0.5 a 0.9 ng/mL en ICC y 0.8 a 1.3 en FA.

Se observa que, mientras que la pauta inicial más común es la de 0.250 mg diarios (un comprimido), tras el reajuste, prevalece la de 0.125 mg/24 h descansando 3 días a la semana (figura 1).

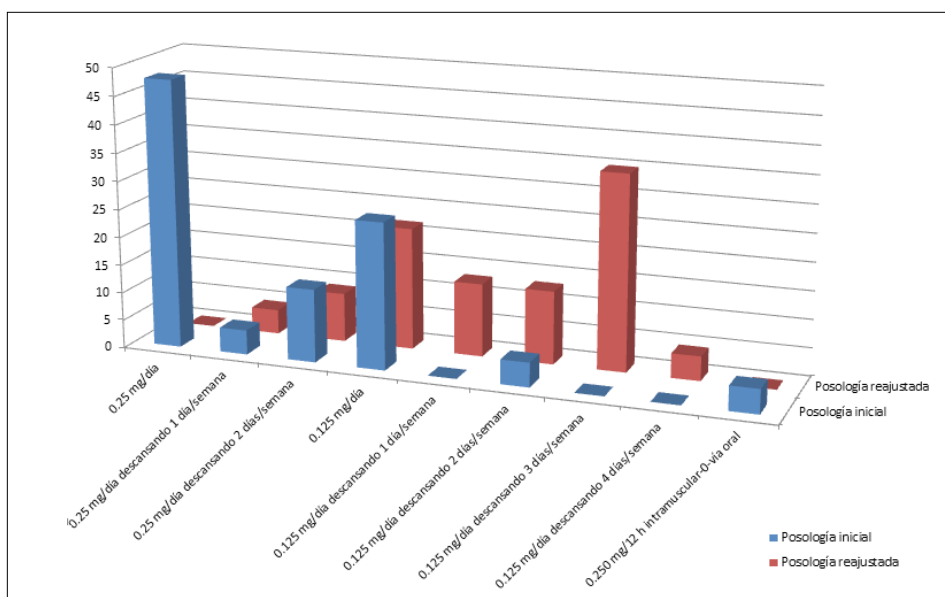


FIGURA 1: Comparación de los regímenes posológicos administrados y recomendados a los pacientes.

Así mismo, se observa que inicialmente las dosis prescritas eran parecidas y más elevadas (la mayoría recibía 0.250 mg diarios o 0.125 mg diarios) y las

concentraciones resultantes eran más elevadas y muy variables; mientras que con la posología recomendada, las dosis son menores y más diversas, ajustadas a cada paciente, y las concentraciones son similares en todos los pacientes y se mantienen por debajo de 1.3 ng/mL, como se recomienda en ancianos (figura 2).

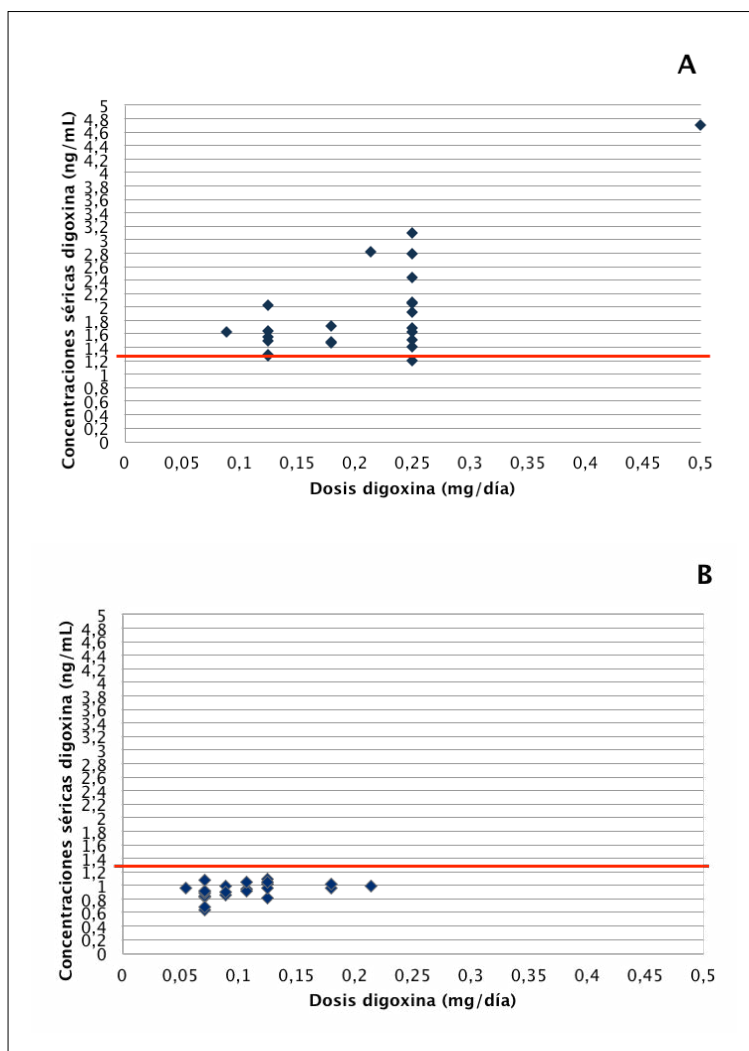


FIGURA 2: Comparación entre los valores de concentración sérica de digoxina obtenidos al final del intervalo de dosificación con la posología pauta (A) y los esperados con las dosis recomendadas tras el reajuste (B).

5. CONCLUSIONES

A pesar de la limitada información disponible, podemos concluir que todos los pacientes presentaban más de un PRM relacionado con el aumento de riesgo de intoxicación digitalica. La monitorización de las concentraciones séricas de digoxina y la individualización de dosis teniendo en cuenta las comorbilidades y comedificación de esta población hubiesen evitado pautas inadecuadas en el 100% de los pacientes en los que había suficiente información para realizar un reajuste posológico.

Se pone así de manifiesto la importancia de la monitorización y las correspondientes recomendaciones que se realizan desde los Servicios de Farmacia Hospitalaria a través de los informes farmacocinéticos, para contribuir a la seguridad del tratamiento con este fármaco de estrecho margen terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- CAPILLA, C. y RAMALLAL, M.: Procedimientos de atención farmacéutica. Digoxina I y II. Leganés. Madrid: SEFH; 2005.
- DELGADO SILVEIRA, E. *et al.*: Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009; 44 (5): 273-279.
- EHLE, M., PATEL, C. y GIUGLIANO, R. P.: Digoxin: Clinical Highlights. A Review of Digoxin and its use in Contemporary Medicine. *Crit Pathways in Cardiol.* 2011; 10: 93-98.
- Foro de Atención Farmacéutica. Guía práctica para los Servicios de Atención Farmacéutica en la Farmacia Comunitaria. Madrid: Ed. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2010.
- GHEORGHIADE, M., VAN VELDHUISEN, D. J. y COLUCCI, W. S.: Contemporary Use of Digoxin in the Management of Cardiovascular Disorders. *Circulation.* 2006; 113: 2556-2564.
- GONZÁLEZ PÉREZ, P., LÁZARO FERNÁNDEZ, E., CUENA BOY, R. y RODRÍGUEZ PADIAL, L.: La digoxina, hoy. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2003; 27: 115-123.
- HORN, J. R. y HANSTEN, P. D. Drug Interactions with Digoxin: the role of P-glycoprotein. *Pharmacy Times.* 2004.
- PITA-FERNÁNDEZ, S. *et al.* Clinical manifestations of elderly patients with digitalis intoxication in the emergency department. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2010.

Un resumen de este trabajo fue seleccionado para su presentación como comunicación oral con el título «Monitorización de concentraciones séricas de digoxina como herramienta para la detección de PRMs prevenibles» en el VIII Congreso Nacional de Atención Farmacéutica, Bilbao 2013.

AGRADECIMIENTOS

Al Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Salamanca por facilitar la información necesaria para la realización de este estudio y de forma especial a M.^a Victoria Calvo Hernández, Jefa del Servicio y a M.^a Victoria Villacañas Palomares, Farmacéutica Residente del mismo, por su colaboración.