



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Pharmacokinetic monitoring of chronic treatment with digoxin from Primary Health Care

Seguimiento farmacocinético del tratamiento crónico con digoxina desde Atención Primaria

Emma M García-Iranzo, Francisco J Rodríguez-Lucena, Carmen Matoses-Chirivella, Ana García-Monsalve, Ana Cristina Murcia-López, Andrés Navarro-Ruiz

Pharmacy Unit of the Hospital General Universitario de Elche. Spain.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
franrolu@gmail.com
(Francisco J Rodríguez-Lucena)

Recibido el 9 de enero de 2017;
aceptado el 10 de febrero de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10748

Abstract

Objetivo: To assess the pharmacokinetic monitoring of SDC performed from primary healthcare (PH) in patients with chronic treatment.

Methods: Cross-sectional retrospective study of patients with chronic treatment with digoxin belonging to the department of a General University Hospital.

Data were analyzed: age, sex, diagnosis, number of serum digoxin concentration determinations, date and origin of the request for monitoring, analytical result and pharmacokinetic assessment are collected.

Results: 624 patients are undergoing chronic treatment with digoxin, 68% women, mean age 78.4 (39-98) years. 308 (49.4%) patients haven't analytical determination of SDC (Group 1), 183 (29.3%) patients have a SDC occasionally performed with a request from specialist care (Group 2) and 133 (21.3%) patients have CSD performed with a request from primary healthcare doctors, with an average of 2.42 monitoring per patient and year (Group 3). These are those patients who have pharmacokinetic monitoring of chronic treatment with digoxin.

Of the group 2.25 (13.6%) patients were hospital admission from emergency department for presenting digitalis intoxication with CSD>2 ng/ml, and 39 (21.3%) patients for low dosing with CSD<0.5 ng/ml. Group 3.4 (3%) patients presented digitalis intoxication and 5 (3.8%) for insufficient dosing.

Conclusions: A small proportion of patients undergoing chronic treatment with digoxin are under pharmacokinetic monitoring and a reduction in complications derived from inappropriate CSD compared to those not under pharmacokinetic follow-up is observed.

Resumen

Objetivo: Evaluar el seguimiento farmacocinético de las CSD que se realiza desde Atención Primaria (AP) en pacientes con tratamiento crónico.

Métodos: Estudio trasversal observacional retrospectivo de pacientes en tratamiento crónico con digoxina que pertenecen al departamento de un Hospital General Universitario.

Se recogen datos de edad, sexo, diagnóstico, número de determinaciones séricas de digoxina realizadas, fecha y origen de la solicitud de monitorización, resultado analítico y valoración farmacocinética. (Infradosificación, normodosificación o supradosificación).

Resultados: 624 pacientes están en tratamiento crónico con digoxina: 68% mujeres, edad media 78,4 (39-98) años. 308 (49,4%) pacientes no tienen realizada ninguna determinación analítica de CSD (Grupo 1), 183 (29,3%) pacientes tienen CSD realizadas de manera esporádica con solicitud tramitada desde Atención Especializada (Grupo 2) y 133 (21,3%) pacientes tienen CSD realizadas de manera periódica con solicitud cursada por médicos de AP, con un promedio de 2,42 monitorizaciones por paciente y año (Grupo 3). Estos son los que tienen un seguimiento farmacocinético del tratamiento crónico con digoxina.

Del Grupo 2,25(13,6%) entran por el Servicio de Urgencias por presentar intoxicación digitalica con CSD>2 ng/ml, y 39 (21,3%) pacientes por baja dosificación con CSD<0,5ng/ml. Del Grupo 3,4 (3%) presentan intoxicación digitalica y 5 (3,8%) infradosificación.

Conclusiones: Una pequeña parte de los pacientes que se encuentran en tratamiento crónico con digoxina están en seguimiento farmacocinético. Se observa una reducción de las complicaciones derivadas de CSD inapropiadas con respecto a los que no están en seguimiento farmacocinético.

KEYWORDS

Digoxin; Serum concentration; Monitoring; Healthcare.

PALABRAS CLAVE

Digoxina; Concentración sérica; Monitorización; Atención Primaria; Tratamiento crónico.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Contribution to scientific literature

Published bibliography, such as the DIG clinical trial, supports that digoxin must be used while monitoring serum concentration, creatinine levels, and potassium levels, in order to minimize the risk of toxicity. To conduct an adequate pharmacokinetic follow-up of digoxin concentrations in serum in patients under chronic treatment will be useful for an adequate pharmacological management of HF (heart failure) and AF (atrial fibrillation). Serum digoxin concentrations (SDC) are a major factor to predict toxicity, and are associated with mortality rates; therefore, an individualized dosing will be particularly interesting for these patients.

This study shows that patients on chronic treatment with digoxin who have no pharmacokinetic follow-up of serum concentrations by Primary Care will require emergency healthcare with higher frequency. Digoxin lab tests requested from the Emergency Unit shows a significant proportion of patients with SDCs beyond therapeutic range; the majority are above the interval, and present clinical expressions of toxicity. This study reinforces the recommendations stating that pharmacokinetic monitoring of SDCs must be one more parameter to be controlled in the follow-up of patients on digitalis treatment, in order to minimize the risk of toxicity.

Introduction

Cardiac glycosides cause a positive inotropic effect, they reduce sympathetic activation, and have electrophysiological properties. These actions are the basis for their use in the treatment of two relevant clinical situations: Congestive Heart Failure due to systolic dysfunction, and supraventricular tachyarrhythmia such as atrial fibrillation. Digoxin has not been available in many countries since the 80s, and therefore digoxin is the most widely used in clinical practice.

Even though it is no longer first choice treatment, mainly due to the widespread use of beta-blockers, amiodarone and calcium antagonists, the efficacy of digoxin has been supported by numerous clinical trials^{1,2} such as PROVED³ or RADIANCE⁴.

Due to its pharmacokinetic characteristics, digoxin presents a narrow therapeutic range that defines its safety and efficacy: serum digoxin concentration (SDC) must be between 0.8 and 2ng/mL (1-2.5nmol/L)⁵. Clinical trials have demonstrated that, in patients with normal sinus rhythm, the benefit of digoxin therapy has appeared with mean concentrations of 0.5-1.75 ng/mL⁶, and the *posthoc* analysis of the *Digitalis Investigation Group* (DIG) study^{1,7} has demonstrated an improvement in results in patients with serum digoxin concentrations between 0.5 and 0.8ng/mL.

The coverage offered by Primary Care (PC) has resulted in the essential role of GPs in the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Congestive Heart Failure (CHF) and Atrial Fibrillation (AF). The most recent recommendations^{8,9} are positioned in favour of monitoring serum digoxin concentrations as one more parameter to be controlled in the follow-up of patients on chronic digitalis treatment. The objective is to individualize therapy through the use of pharmacokinetic criteria, in order to find a balance between maximum efficacy and minimum toxicity, orientated by lab tests determining the serum concentration of the drug.

If SDCs go beyond the upper end of the interval, there is a higher risk of presenting clinical expressions of toxicity; on the other hand, concentrations below this range can lead to poor disease control. The most frequent expressions of digitalis toxicity are: nausea, vomiting, diarrhoea, asthenia, dizziness and confusion, together with hydroelectrolytic and electrocardiographic alterations (sinus brachycardia, atrioventricular block and extrasystole). Monitoring is particularly important in persons with chronic renal impairment, because a significant reduction in renal function can lead to a build-up of digoxin, and favour its toxicity. But there are also other factors such as age, thyroid function, or drug interactions, which can have an impact on SDC variations¹⁰.

The objective of this study is to assess the pharmacokinetic follow-up of SDCs conducted from PC in patients on chronic treatment with digoxin within our area.

Methods

An observational retrospective study of patients on chronic treatment with digoxin. On March, 2015, a transversal cut was made of all patients on

treatment with digoxin within the area of a General University Hospital with 6 Health Centres (HCs) affiliated, and a population of referral of approximately 200,000 inhabitants.

Information about patients on chronic treatment with digoxin was obtained from the database provided from PC through the Abucasis® program. This information was compared in the Pharmacy Unit with the database from the Hospital Pharmacokinetic Unit, where there is a record of all lab test results for drugs conducted from 2006 until today.

Data were collected, including demographic details (age and gender), diagnosis, number of serum digoxin concentration tests conducted, data and source of the application for monitoring (HC and physician assigned per patient), lab test results, and pharmacokinetic assessment (underdosing, normal dosing, or overdosing).

The results from the six HCs in the area were collated, and patients were classified into three groups:

Group 1

Patients with non-monitored serum digoxin concentrations; Patients for whom no lab test for digoxin determination has been conducted.

Group 2

Patients with known serum digoxin concentrations, but not monitored from PC: Patients with one or more digoxin lab tests which coincide with their visits to ER or admission to the hospitalization ward. Lab test determinations were managed exclusively from Specialized Care (SC), either by the Emergency Unit or the hospitalization units of the hospital.

Group 3

Patients with known serum digoxin concentrations that are monitored from PC: These are patients with tests requested by PC physicians, with pharmacokinetic follow-up of chronic treatment with digoxin, including patients with digoxin tests conducted periodically or on specific occasions.

There was a comparison between Groups 2 and 3 in order to determine the utility / value of the pharmacokinetic follow-up of SDCs. To this aim, there was a quantification of the number of patients who attend the Emergency Unit with inadequate digoxin levels, requested from the Emergency Unit due to suspected underdosing or poisoning. Besides, there was also an assessment in Group 3 of the annual frequency of lab test determinations.

Results

In total, 624 patients are on chronic treatment with digoxin in our area: 68% of them are women, with a mean age of 78.4 (39-98) years; 41 have a HF diagnosis (6.6%); 339 have an AF diagnosis (54.1%); 77 present AF + HF (12.3%), and 169 have other diagnoses (27%).

After comparing databases, the result obtained was that 308 patients (49.4%) on chronic treatment with digoxin have no lab test determination of their serum concentration, and are included in Group 1; while 316 patients (50.6%) have one or more lab test determinations, and belong to Groups 2 and 3.

Regarding the patients classified in Groups 2 and 3 with SDC determinations recorded in the database of our hospital unit, in 183 (57.9%) cases, the request was conducted by SC physicians at specific moments; these patients belong to Group 2. On the other hand, 133 patients (42.1%) have SDC values recorded due to a monitoring request by PC physicians in a periodical way. These patients are classified within Group 3.

Of the patients assigned to Group 2, with serum digoxin concentrations not monitored by PC, 25 patients (13.6%) have attended the Emergency Unit in 29 occasions due to digitalis poisoning symptoms, with serum digoxin levels above 2ng/mL; and 39 more patients (21.3%) have attended the Emergency Unit in 46 occasions due to underdosing symptoms, with a SDC below 0.5ng/mL.

According to the established definition for Patient on Pharmacokinetic Follow-up of SDCs by PC (Group 3), 133 (21.3%) of the 624 patients on chronic treatment with digoxin belong to this group, with an average 2.42 monitorings conducted per patient and year (1.52 monitorings / patient / year from the HC with the lower frequency of pharmacokinetic controls,

Table 1. Number of patients on digoxin treatment and number of patients on pharmacokinetic treatment per health centre assigned

	Patients on chronic treatment with digoxin	Patients on pharmacokinetic follow-up	Mean number of tests per patient / year
HC 1	116	31	1.93
HC 2	53	19	1.52
HC 3	111	18	2.05
HC 4	177	34	2.00
HC 5	116	17	3.29
HC 6	51	14	3.78

HC: Health Centre.

and 3.78 monitorings / patient / year from the HC that requests lab test determinations with the highest frequency). (Table 1: Results by HC.)

On the other hand, 4 (3%) of the patients classified in Group 3 have visited the Emergency Unit due to digitalis poisoning, and 5 (3.8%) due to underdosing.

Discussion

The outcomes of the study have revealed that there is a significant number of patients in our area on digoxin treatment for two prevalent diagnoses: HF and AF. The mean age of the study population was around 78 years. Monitoring is particularly important in persons with chronic renal impairment or reduced renal clearance, because these present a lower volume of distribution for digoxin, as well as a very important reduction in its elimination, and these circumstances require a dosing adjustment in order to prevent overdosing¹¹ (Table 2. Situations that will modify SDCs.)

No lab test determination has been conducted for serum digoxin concentrations in almost half of the study population (Group 1), and therefore it is not known whether these are within therapeutic range. Various published articles state that serum digoxin concentration monitoring must be one more parameter to be controlled within the follow-up of patients on digitalis treatment, in order to minimize the risk of toxicity.^{8,9,12}

In our study, only 20% of the total population on this chronic treatment is being monitored through tests for drug detection in serum (Group 3). Besides, there are clear differences in terms of monitoring frequency among the six HCs within this area.

The most recent recommendations regarding the regularity of SDC monitoring state that a first control must be conducted for HF at 7-10 days after treatment initiation or change of dose; at this time, a stable situation should have been reached.⁹ Subsequently, this pharmacokinetic control in stable patients should be repeated every 3-6 months, or earlier in case of clinical changes or suspected toxicity.⁹ When digoxin is used in AF, the frequency of pharmacokinetic monitoring is not as well defined as for HF. Publications suggest that it should be monitored periodically, without mentioning any specific time.^{8,9,10,12}

The data of the study also reveal disparities in the number of visits to the Emergency Unit due to inadequate dosing; these are significantly higher in the group of patients without pharmacokinetic follow-up (Group 2): 10% more patients in this group have attended the Emergency Unit because they presented digitalis poisoning, while 16% more patients in the same group

Table 2. Agents that modify serum concentration and sensitivity to digoxin

Modifying factors	Effect
Cholestyramine Antacids Neomycin Sulfasalazine	25% reduction in SDC
Erythromycin Verapamil Amiodarone Tetracyclines Omeprazole	40-70% increase in SDC
Hypokalemia Hypercalcemia Acidosis Hypothyroidism Ischemic Heart Disease Renal impairment	Increase in sensitivity
Hyperkalemia Hyperthyroidism	Reduction in sensitivity

SDC: Serum Digoxin Concentration.

have presented symptoms of underdosing. These results show a better therapeutic control in the group of patients for whom, as well as an assessment of their clinical situation, there is also a periodical pharmacokinetic monitoring of treatment, which allows the individualization of their dosing regimen (Group 3).

The study shows that an adequate pharmacokinetic follow-up of digoxin treatment will present benefits, and that only a low proportion of patients in our area are adequately monitored.

In conclusion, there is no lab test determination of SDC for approximately 50% of patients, and 30% are not tested periodically; therefore, there is no adequate pharmacokinetic follow-up by PC of digoxin treatment in 80% of the patients in our area. There are clear differences in monitoring frequency among the six affiliated HCs, as well as in the number of patient visits to the Emergency Unit due to inadequate dosing.

Bibliography

1. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336:525-33.
2. Hood WB, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2004;10:155-64.
3. Uretsky B, Young JB, Shahidi FE, Yellen IG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the Proved trial. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22: 955-62.
4. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, Costantini DO, Adams KF, Cody RJ, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med.* 1993;329:1-7.
5. European Medicines Agency, Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Página principal en internet] Ficha técnica o resumen de las características del producto. España c1998 [Consultado Octubre 2016] [Actualizado Agosto 2004] Disponible en (https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/34566/FT_34566.pdf)
6. Goldberger ZD, Golderberg AL. Therapeutic ranges of serum digoxin concentrations in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2012;109:1 818.
7. Guyatt GH, Sullivan MJ, Fallen EL, et al. A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1988;61(4):371-5.
8. Mihai G, Dirk JV, Wilson SC. Contemporary Use of Digoxin in the Management of Cardiovascular Disorders. *Circulation.* 2006;113:2556-2564.
9. Elsa-Grace G, Lynne S. Treatment with digoxin: Initial dosing, monitoring and dose modification. [Review] Up to date 2015. [Consultado Octubre 2016]

[Actualizado Octubre 2016] Disponible en (<https://www.uptodate.com/contents/treatment-with-digoxin-initial-dosing-monitoring-and-dose-modification>).

10. Adams KF, Ghali JK, Herbert PJ, Stough WG, Butler J, Bauman JL, et al. A perspective on re-evaluating digoxin's role in the current management of patients with chronic systolic heart failure: targeting serum concentration to reduce hospitalization and improve safety profile. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(5):483-93.

11. Lázaro Fernández E, Rodríguez Padial I, González Pérez L, Cuenca Boy R. La digoxina, hoy. *Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud.* 2003;27(4): 115-123.

12. Konstantinou DM, Karvounis H, Giannakoulas G. Digoxin in Heart Failure with a Reduced Ejection Fraction: A Risk Factor or a Risk Marker? *Cardiology.* 2016;134:311-9.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Aportación a la literatura científica

La bibliografía publicada, como el ensayo DIG, respalda que la digoxina debe utilizarse monitorizando la concentración sérica, los niveles de creatinina y los niveles de potasio para minimizar el riesgo de toxicidad. Realizar un adecuado seguimiento farmacocinético de las concentraciones séricas de digoxina, en pacientes con tratamiento crónico, ayuda al correcto manejo farmacológico de la ICC y la FA. Las CSD son un predictor importante de la toxicidad y están relacionados con la tasa de mortalidad, por lo que una dosificación individualizada resulta de especial interés en estos pacientes.

El estudio muestra que pacientes en tratamiento crónico con digoxina que no presentan seguimiento farmacocinético de las concentraciones séricas, por parte de Atención Primaria, requieren con mayor frecuencia asistencia sanitaria de urgencia. La determinación analítica de digoxina que se solicita desde el Servicio de Urgencias evidencia un porcentaje considerable de pacientes que presentan CSD fuera del rango terapéutico, en su mayoría por encima del intervalo presentando manifestaciones clínicas de toxicidad. El estudio refuerza las recomendaciones de que la monitorización farmacocinética de las CSD debe ser un parámetro más a controlar en el seguimiento de los pacientes con tratamiento digítalo para minimizar el riesgo de toxicidad.

Introducción

Los glucósidos cardiotónicos tienen un efecto inotrópico positivo, reducen la activación simpática y propiedades electrofisiológicas. Estas acciones son la base para su uso en el tratamiento de dos situaciones clínicas relevantes: la insuficiencia cardíaca congestiva por disfunción sistólica y las taquiarritmias supraventriculares como la fibrilación auricular. La digitoxina no está disponible desde los años 80 en muchos países por lo que el más utilizado en la práctica clínica es la digoxina.

Aunque ya no es el tratamiento de primera elección, debido principalmente al extendido uso de los betabloqueantes, amiodarona y antagonistas del calcio, la eficacia de la digoxina se encuentra respaldada por numerosos ensayos clínicos^{1,2} como el PROVED³ o el RADIANCE⁴.

Debido a sus características farmacocinéticas, la digoxina presenta un estrecho margen terapéutico que define su seguridad y eficacia: la concentración sérica de digoxina (CSD) debe situarse entre 0,8 y 2 ng/mL (1-2,5 nmol/l)⁵. Ensayos clínicos han demostrado que en pacientes con ritmo sinusal normal el beneficio de la terapia con digoxina se ha dirigido a las concentraciones medias de 0,5-1,75 ng/mL⁶ y el análisis *posthoc* del estudio *Digitalis Investigation Group* (DIG)^{1,7} demostró mejora de los resultados en pacientes con niveles séricos de digoxina entre 0,5 y 0,8 ng/mL.

La cobertura que ofrecen las consultas de Atención Primaria (AP) implica que los médicos de familia hayan adquirido un papel fundamental en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y fibrilación auricular (FA). Las recomendaciones más recientes^{8,9} se posicionan a favor de que la monitorización sérica de las concentraciones de digoxina sea un parámetro más a controlar en el seguimiento de pacientes con tratamiento digítalo crónico. El objetivo es individualizar la terapia mediante el uso de criterios farmacocinéticos para encontrar un equilibrio entre máxima eficacia y mínima toxicidad, orientado por la determinación analítica de las concentraciones séricas del fármaco.

Si las CSD sobrepasan el límite superior del intervalo existe mayor riesgo de presentar manifestaciones clínicas de toxicidad, mientras que concentraciones por debajo del rango pueden dar lugar a un mal control de la enfermedad. Las manifestaciones más frecuentes de toxicidad digítala son: náuseas, vó-

mitos, diarrea, astenia, mareo y confusión, acompañadas por alteraciones hidroelectrolíticas y electrocardiográficas (bradicardia sinusal, bloqueo aurículo-ventricular y extrasístoles).

La monitorización es particularmente importante en personas con insuficiencia renal crónica, ya que la disminución significativa de la función renal puede conducir a la acumulación de digoxina y predisponer a la toxicidad de la misma. Pero también existen otros factores tales como edad, función tiroidea o interacciones farmacológicas, que pueden influenciar en la variación de las CSD¹⁰. El objetivo del estudio es evaluar el seguimiento farmacocinético de las CSD que se realiza desde AP en pacientes que se encuentran en tratamiento crónico con digoxina, pertenecientes a nuestra área.

Métodos

Estudio observacional retrospectivo de los pacientes en tratamiento crónico con digoxina. Se realiza un corte transversal, en marzo de 2015, de todos los pacientes en tratamiento con digoxina que pertenecen al área de un Hospital General Universitario con 6 Centros de Salud (CS) adscritos y una población de referencia de aproximadamente 200.000 habitantes.

La información de los pacientes en tratamiento crónico con digoxina se obtiene a través de la base de datos facilitada desde AP mediante el programa Abucasis®. Esta información se contrasta en el Servicio de Farmacia con la base de datos del Área de Farmacocinética del hospital, en la que se encuentran registradas todas las determinaciones analíticas de fármacos realizadas desde el año 2006, hasta la actualidad.

Se realiza una recogida de datos que incluye datos demográficos (edad y sexo), diagnóstico, número de determinaciones séricas de digoxina realizadas, fecha y origen de la solicitud de la monitorización (CS y médico asignado por paciente) resultado analítico y valoración farmacocinética (infradosificación, normodosificación o supradosificación).

Se agrupan los resultados de los seis CS del área y se clasifican a los pacientes en tres grupos:

Grupo 1

Pacientes con concentraciones séricas de digoxina no monitorizadas: pacientes que no tienen ninguna determinación analítica de digoxina realizada.

Grupo 2

Pacientes con concentraciones séricas de digoxina conocidas, pero no monitorizadas desde AP: pacientes que tienen una o varias determinaciones de digoxina coincidiendo con visitas a urgencias o ingresos en planta de hospitalización. La determinación analítica viene tramitada exclusivamente desde Atención Especializada (AE) desde el Servicio de Urgencias o desde las unidades de hospitalización del hospital.

Grupo 3

Pacientes con concentraciones séricas de digoxina conocidas y monitorizadas desde AP: son los pacientes cuya solicitud está cursada por médicos de AP, con un seguimiento farmacocinético del tratamiento crónico con digoxina, ya sean pacientes que tienen determinaciones de digoxina realizadas de manera periódica o puntual.

Se realiza una comparación entre los grupos 2 y 3 para determinar la utilidad/valor de un seguimiento farmacocinético de las CSD. Para ello, se cuantifica el número de pacientes que acuden al Servicio de Urgencias con niveles inapropiados de digoxina solicitados desde el Servicio de Urgencias por sospecha de infradosificación o intoxicación. Además,

Tabla 1. Número de pacientes en tratamiento con digoxina y número de pacientes en seguimiento farmacocinético por centro de salud asignado

	Pacientes en tratamiento crónico con digoxina	Pacientes en seguimiento farmacocinético	Media determinaciones paciente/año
CS 1	116	31	1,93
CS 2	53	19	1,52
CS 3	111	18	2,05
CS 4	177	34	2,00
CS 5	116	17	3,29
CS 6	51	14	3,78

CS: Centro de salud.

en el grupo 3 se valora también la frecuencia con la que se realizan las determinaciones analíticas anualmente.

Resultados

Un total 624 pacientes se encuentran en tratamiento crónico con digoxina en nuestra área, el 68% son mujeres, la edad media son 78,4 (39-98) años, 41 tienen un diagnóstico de ICC (6,6%); 339 de FA (54,1%); 77 FA + ICC (12,3%) y 169 otros diagnósticos (27%).

Tras comparar las bases de datos se obtiene que 308 pacientes (49,4%) que están en tratamiento crónico con digoxina no tienen realizada ninguna determinación analítica de la concentración sérica, formando parte del grupo 1, mientras que 316 (50,6%) tienen realizadas una o varias determinaciones, perteneciendo a los grupos 2 y 3.

De los pacientes clasificados en los grupos 2 y 3, que tienen determinación de CSD registradas en la base de datos de nuestro servicio, 183 (57,9%) tienen la solicitud realizada por médicos de AE de manera puntual, perteneciendo estos pacientes al grupo 2. Por otra parte 133 pacientes (42,1%) tienen registrados valores de CSD con la solicitud de monitorizar tramitada por médicos de AP de forma periódica. Estos pacientes se clasifican en el grupo 3.

De los pacientes que se han atribuido al grupo 2, con concentraciones séricas de digoxina no monitorizadas por AP, 25 de ellos (13,6%) han acudido al Servicio de Urgencias en 29 ocasiones por presentar síntomas de intoxicación digitalica con niveles séricos de digoxina superiores a 2 ng/ml, y 39 más (21,3%) han acudido a Urgencias por presentar síntomas de infradosificación con CSD por debajo de 0,5 ng/ml, en 46 ocasiones.

Atendiendo a la definición establecida como paciente en seguimiento farmacocinético de las CSD por AP (Grupo 3) de los 624 pacientes que se encuentran en tratamiento crónico con digoxina, 133 (21,3%) pertenecen a este grupo, con un promedio de 2,42 monitorizaciones por paciente y año realizadas. (1,52 monitorizaciones/paciente/año desde el CS que realiza control farmacocinético con menor frecuencia, y 3,78 monitorizaciones/paciente/año desde el CS que solicita determinaciones analíticas con mayor frecuencia). Tabla 1. Resultados por CS.

Por otra parte, de los pacientes clasificados en el grupo 3, 4 (3%) han llegado al Servicio de Urgencias por intoxicación digitalica y 5 (3,8%) por infradosificación.

Discusión

Los resultados del estudio revelan que existe un considerable número de pacientes en nuestra área con digoxina pautada para el tratamiento de dos diagnósticos prevalentes, la ICC y la FA. La edad media de la población de estudio se sitúa en torno a los 78 años. Particularmente importante es la monitorización en las personas con insuficiencia renal crónica o con aclaramiento renal disminuido, pues presentan un volumen de distribución menor para la digoxina, además de una disminución muy importante de la eliminación de la misma, circunstancias que hacen necesario un ajuste posológico para evitar la sobredosificación¹¹. Tabla 2. Situaciones que varían las CSD.

No se ha realizado ninguna determinación analítica de las concentraciones séricas de digoxina en casi la mitad de la población del estudio (grupo 1) por lo que se desconoce si éstas se sitúan dentro del margen terapéutico. En varios artículos bibliográficos se manifiesta que la monitorización sérica

de las concentraciones de digoxina ha de ser un parámetro más a controlar en el seguimiento de los pacientes con tratamiento digitalico para minimizar el riesgo de toxicidad^{8,9,12}.

En nuestro estudio tan solo un 20% de la población total con este tratamiento crónico se encuentra monitorizada mediante la detección analítica del fármaco en suero (grupo 3). Además, se evidencian claras diferencias en la frecuencia de monitorización entre los seis CS que pertenecen al área. Las recomendaciones más recientes a cerca de la periodicidad de monitorizar las CSD, afirman que en la ICC se debe realizar un primer control a los 7-10 días tras inicio de tratamiento o cambio de dosis, momento en el que se debe haber alcanzado el estado estacionario.⁹ Posteriormente, en pacientes estables, se debe repetir el control farmacocinético cada 3-6 meses o antes en el caso de que existan cambios clínicos o sospecha de toxicidad.⁹ Cuando se utiliza digoxina en FA la frecuencia de la monitorización farmacocinética no se encuentra tan definida como en la ICC. La bibliografía sugiere que se debe monitorizar periódicamente, sin hacer referencia a un tiempo en concreto^{8,9,10,12}.

Los datos del estudio también revelan disparidades en el número de visitas a Urgencias debido a una dosificación inadecuada, siendo estos considerablemente mayores en el grupo de los pacientes que no presentan seguimiento farmacocinético (grupo 2). Un 10% más de pacientes de este grupo han acudido al Servicio de Urgencias por presentar intoxicación digitalica, mientras que un 16% más de pacientes del mismo han presentado síntomas de infradosificación. Estos resultados evidencian el mejor control terapéutico en el grupo de pacientes en los que, además de evaluar la situación clínica, también se ejerce una monitorización farmacocinética periódica del tratamiento que permite la individualización de la pauta posológica, (grupo 3).

El estudio evidencia que realizar un correcto seguimiento farmacocinético del tratamiento con digoxina presenta beneficios y que tan solo

Tabla 2. Agentes que modifican la concentración sérica y la sensibilidad a la digoxina

Factores modificadores	Efecto
Colestiramina Antiácidos Neomicina Sulfasalazina	Disminuyen 25% de la CSD
Eritromicina Verapamilo Amiodarona Tetraciclinas Omeprazol	Aumentan del 40-70% la CSD
Hipopotasemia Hipercalcemia Acidosis Hipotiroidismo Miocardiopatía isquémica Insuficiencia renal	Aumentan la sensibilidad
Hiperpotasemia Hipertiroidismo	Disminuyen la sensibilidad

CSD: Concentración sérica de digoxina.

un bajo porcentaje de pacientes de nuestra área está debidamente monitorizado.

En conclusión, aproximadamente un 50% de pacientes no presentan determinación analítica de las CSD y un 30% no tiene determinaciones de manera periódica, por lo que no se realiza un adecuado seguimiento far-

macocinético del tratamiento con digoxina, desde las consultas de AP en el 80% de los pacientes del área. Se evidencian claras diferencias en la frecuencia de monitorización entre los seis CS adscritos, así como en el número de visitas de pacientes al Servicio de Urgencias por dosificación inadecuada.

Bibliografía

1. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336:525-33.
2. Hood WB, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2004;10:155-64.
3. Uretsky B, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the Proved trial. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22: 955-62.
4. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, Costantini DO, Adams KF, Cody RJ, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med.* 1993;329:1-7.
5. European Medicines Agency, Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Página principal en internet] Ficha técnica o resumen de las características del producto. España c1998 [Consultado Octubre 2016] [Actualizado Agosto 2004] Disponible en (https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/34566/FT_34566.pdf)
6. Goldberger ZD, Golderberg AL. Therapeutic ranges of serum digoxin concentrations in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2012;109:1 818.
7. Guyatt GH, Sullivan MJ, Fallen EL, et al. A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1988;61(4):371-5.
8. Mihai G, Dirk JV, Wilson SC. Contemporary Use of Digoxin in the Management of Cardiovascular Disorders. *Circulation.* 2006;113:2556-64.
9. Elsa-Grace G, Lynne S. Treatment with digoxin: Initial dosing, monitoring and dose modification. [Review] Up to date 2015. [Consultado Octubre 2016][Actualizado Octubre 2016] Disponible en (<https://www.uptodate.com/contents/treatment-with-digoxin-initial-dosing-monitoring-and-dose-modification>).
10. Adams KF, Ghali JK, Herbert PJ, Stough WG, Butler J, Bauman JL, et al. A perspective on re-evaluating digoxin's role in the current management of patients with chronic systolic heart failure: targeting serum concentration to reduce hospitalization and improve safety profile. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(5):483-93.
11. Lázaro Fernández E, Rodríguez Padial I, González Pérez I, Cuenca Boy R. La digoxina, hoy. *Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud.* 2003;27(4):115-123.
12. Konstantinou DM, Karvounis H, Giannakoulas G. Digoxin in Heart Failure with a Reduced Ejection Fraction: A Risk Factor or a Risk Marker? *Cardiology.* 2016;134:311-9.