

MONITORIZACIÓN DE DIGOXINA EN PACIENTES ANCIANOS

Digoxin Monitoring in Elderly Patients

Camino HERNÁNDEZ IGLESIAS

Correo electrónico: caminohdez@usal.es

David GARCÍA GONZÁLEZ

IBSAL (Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca) Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Hospital Virgen de la Vega, 10ª Planta. Paseo San Vicente, 58-182. 37007, Salamanca (España)

Correo electrónico: villadangosdavid@hotmail.com

Jonás Samuel PÉREZ BLANCO

Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Farmacia. C/ Licenciado Méndez Nieto s/n. 37007, Salamanca (España) Teléf.: 923 294536

Correo electrónico: jsperez@usal.es

Dra. Ana Mª MARTÍN SUÁREZ

Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Farmacia. C/ Licenciado Méndez Nieto s/n. 37007, Salamanca (España) Teléf.: 923 294536

Correo electrónico: amasu@usal.es

RESUMEN: La digoxina es un medicamento recetado con frecuencia en la población anciana. La tasa de filtración glomerular se utiliza para ajustar la dosis. El valor HUGO es una herramienta para diferenciar la presencia o ausencia de enfermedad renal crónica en pacientes de edad avanzada. El objetivo fue investigar la utilidad de una ecuación basada en

el valor HUGE: $C = 0,281 + 0,029 \times HUGE + 5,38 \times Dosis$ para predecir la dosis inicial de digoxina en pacientes mayores de 70 años. Esta ecuación se validó retrospectiva (33 pacientes) y prospectivamente (35 pacientes) en comparación con el método PKS® (Pharmacokinetic System, Abbott) basado en el aclaramiento de creatinina. El rendimiento predictivo de la ecuación fue mejor que el obtenido con la comparación del método.

En conclusión, se presenta la validez clínica y la superioridad de una ecuación basada en el valor HUGE. Los resultados apoyan la necesidad de realizar la dosificación de digoxina en ancianos teniendo en cuenta los cambios en la fisiología renal secundaria al envejecimiento y no solamente la tasa de filtración glomerular.

Palabras clave: digoxina; monitorización; anciano; valor HUGE; PKS (Abbottbase pharmacokinetic system).

ABSTRACT: Digoxin is a frequently prescribed drug in the elderly population. Estimated glomerular filtration rate is used to adjust dosages. The HUGE value is a tool for differentiating the presence or absence of chronic kidney disease in elderly patients. The objective was to investigate the usefulness of an equation based on the HUGE value: $C = 0,281 + 0,029 \times HUGE + 5,38 \times Dose$ to predict the initial dose of digoxin in patients older than 70 years. This equation was validated retrospectively (33 patients) and prospectively (35 patients) in comparison with the PKS® method (Pharmacokinetic System, Abbott) based on creatinine clearance. The predictive performance of our equation was better than that obtained with the compared method.

In conclusion, clinical validity and superiority of an equation based on the HUGE value is presented. Our results support the need to perform digoxin dosing in elderly people bearing in mind the changes in renal physiology secondary to ageing and not merely the estimated glomerular filtration rate.

Key words: digoxin; monitoring; elder; HUGE value; PKS (Abbottbase pharmacokinetic system).

1. INTRODUCCIÓN

La monitorización de fármacos es un sistema de control de la terapéutica que utiliza datos de concentraciones de fármacos en fluidos biológicos, junto con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el fin de individualizar la posología de los tratamientos farmacológicos en pacientes concretos (Calvo *et al.*, 2002).

Hay que tener en cuenta la edad, peso corporal ideal, función renal (aclaramiento de creatinina), patologías y medicación concomitante, para obtener una optimización del tratamiento, asegurando la máxima eficacia terapéutica con la mínima incidencia de efectos adversos.

La digoxina es un glucósido cardiotónico, cuyo mecanismo de acción es la inhibición reversible de la bomba Na⁺- K⁺ ATPasa del sarcolema miocárdico, produciendo un efecto inotrópico positivo y cronotopo negativo. Está indicada para tratar la insuficiencia cardiaca y la fibrilación auricular (Ehle *et al.*, 2011).

Es un fármaco de estrecho margen terapéutico, siendo su rango tradicional de 0,8-2 ng/mL. En la actualidad, las guías recomiendan concentraciones entre 0,5-0,9 ng/mL para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y concentraciones mínimas en el estado de equilibrio menores a 1 ng/mL para la fibrilación auricular, ya que parecen ser más seguras, disminuyen el número de ingresos y probablemente aumente la supervivencia (Ehle *et al.*, 2011; Adams *et al.*, 2014; Eichhorn, Gheorghide, 2002; Gheorghide *et al.*, 2006).

Una de las características farmacocinéticas de la digoxina con más relevancia clínica es la gran variabilidad interindividual, tanto en su aclaramiento, como en su volumen de distribución (González *et al.* 2003). Esta gran variabilidad justifica la necesidad de monitorizar las concentraciones de digoxina para asegurar que se mantienen concentraciones dentro del margen terapéutico.

Se elimina esencialmente de forma inalterada por vía renal (aproximadamente 75%) y en menor medida por metabolismo hepático, excreción biliar y excreción intestinal de digoxina inalterada (Bauer, 2001). La estimación de la función renal en pacientes ancianos es de especial importancia, debido a que muchos de ellos están polimedcados y la eliminación de muchos de estos fármacos depende de la tasa de filtración renal.

La mayoría de los pacientes mayores de 70 años tienen una tasa de filtración glomerular estimada por debajo de 60 mL/min/1,73m². Esto no quiere decir que padezcan insuficiencia renal crónica, sino que sea una causa del envejecimiento fisiológico (Álvarez, Macías 2014).

La fórmula más usada en clínica para calcular el aclaramiento renal es la de *Cockcroft-Gault*, que estima el aclaramiento de creatinina por medio de la concentración sérica de creatinina, la edad, el sexo y el peso.

La estimación de la tasa de filtrado glomerular en pacientes ancianos basada en el valor de la creatinina sérica puede dar lugar a errores y recomendar dosis más altas de fármacos eliminados por vía renal. Esto es importante, sobre todo en fármacos de estrecho margen terapéutico, como digoxina y con insuficiencia renal grave.

Existen otras fórmulas para estimar el aclaramiento renal, basadas también en el filtrado glomerular como son *MDRD* y *CK-EPI*. Estas dos fórmulas sobrestiman el aclaramiento de creatinina, dando lugar a errores en la dosificación de fármacos, sobre todo en pacientes con la función renal disminuida (Dowling *et al.*, 2013).

Hay fórmulas que no se basan en el cálculo de la tasa de filtrado glomerular para estimar la función renal, como la fórmula *HUGE*: es una nueva herramienta, fundamentalmente útil en personas mayores de 70 años, basada en parámetros de fácil obtención clínica (Hematocrito, urea y género) que muestra un método sencillo para detectar la presencia o ausencia de insuficiencia renal y poder así diferenciarla de un filtrado glomerular menor de 60mL/min/1,73m² (Macías *et al.*, 2012; Álvarez *et al.*, 2011).

El valor *HUGE* se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$HUGE = 2,51 - (0,26 \times \text{hematocrito}) + (0,12 \times \text{urea}) + (1,38 \text{ si es varón})$$

En este estudio se plantea la posibilidad de utilizar el valor *HUGE* para predecir las necesidades de dosificación de digoxina en pacientes mayores de 70 años, en lugar del aclaramiento de creatinina estimado a partir del valor de creatinina sérica.

$$C = 0,281 + 0,029 \times HUGE + 5,38 \times \text{Dosis}$$

2. OBJETIVO

El objetivo del estudio es la evaluación de la capacidad de predicción de la concentración de digoxina en pacientes mayores de 70 años de una ecuación basada en el valor *HUGE* y su utilización en la dosificación inicial de digoxina.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Pacientes mayores de 70 años, monitorizados en el Servicio de Farmacia del CAUSA, seleccionados para un estudio previo.

- Grupo 1: Se presentan datos retrospectivos de 33 pacientes (13 varones y 20 mujeres), con una edad media 84 años \pm 6, que llevaron como mínimo 2 semanas en tratamiento con digoxina.
- Grupo 2: Se recogieron datos prospectivos de un segundo grupo de 35 pacientes (14 varones y 21 mujeres), con una edad media 84 años \pm 5, que iniciaban tratamiento con digoxina.

A estos pacientes se les exploró clínicamente al inicio del tratamiento y el día que fueron monitorizados, realizándoles una entrevista, exploración física, electrocardiograma, estado nutricional y grado de hidratación.

Los datos demográficos y clínicos que se recogieron de los pacientes incluidos en el estudio fueron: género, edad (todos ellos mayores de 70 años), peso, talla, creatinina, urea, hematocrito, valor HUGÉ, dosis de digoxina diaria y concentración sérica de digoxina mínima.

No se incluyeron pacientes con las siguientes características: tratamiento concomitante con fármacos que alteren significativamente la farmacocinética de digoxina, historia de dosificación incompleta y valores de HUGÉ > 12.

Técnica analítica

Las concentraciones séricas de digoxina fueron determinadas mediante la técnica CMIA (Architect c4000).

Validación de la ecuación de estudio

– GRUPO 1

Se compararon las concentraciones observadas en los pacientes con las concentraciones predichas por la ecuación en estudio y el método habitualmente utilizado en el Hospital (PKS, Abbottbase pharmacokinetic system). El PKS es un programa de Farmacocinética Clínica cuyo objetivo fundamental es el diseño y adaptación de regímenes de dosificación. Mediante el análisis de regresión lineal y no lineal, así como por métodos bayesianos, permite la estimación de los parámetros farmacocinéticos de cada paciente monitorizado. Con estos parámetros, establece las dosis necesarias para alcanzar en ese paciente concentraciones séricas dentro del margen terapéutico.

Cuando no se dispone de datos específicos de dosificación y concentraciones séricas del fármaco, el programa permite establecer, «a priori», pautas de dosificación basadas en parámetros farmacocinéticos generales de población incorporados al programa (Martínez *et al.*, 2015).

Una diferencia muy importante entre los métodos comparados en este estudio, es que PKS se basa en el valor estimado de aclaramiento de creatinina de acuerdo con la fórmula de Cockcroft-Gault para la estimación de los parámetros farmacocinéticos, y por el contrario, nuestro método discrimina entre pacientes con y sin insuficiencia renal crónica (IRC).

En pacientes que presentan IRC suelen tener otras funciones alteradas de acuerdo con las recomendaciones de la National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK-KDOQI) (National Kidney Foundation, 2003).

– GRUPO 2

Utilizando la ecuación en estudio, se recomendaron las dosis necesarias para alcanzar concentraciones entre 0,7 y 1 ng/mL según criterio del médico responsable. Estas dosis se compararon con las recomendadas por el PKS y con las dosis óptimas ajustadas mediante monitorización de las concentraciones séricas de digoxina

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos, se ha utilizado el programa SPSS 23.0 (SPSS Inc.). Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Las variables continuas se muestran como media y desviación estándar (mínimo-máximo) y las categóricas como frecuencia y porcentaje.

Las diferencias entre las concentraciones de digoxina predichas o entre las dosis de digoxina calculadas con los dos métodos fueron evaluadas con el test de Wilcoxon. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La tabla 1 muestra los valores medios de las concentraciones predichas por ambos métodos y los errores de predicción obtenidos en los pacientes del Grupo 1. La dosis media de digoxina administrada fue 0,147 mg/día con un rango entre 0,0625 y 0,250 mg/día. La concentración media observada fue 1,22 ng/mL, con un rango entre 0,53 y 2,40 ng/mL.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre las concentraciones observadas y las concentraciones predichas por la ecuación en estudio. Por el contrario, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre la concentración observada y la predicha por el método PKS.

TABLA 1. Capacidad de predicción de las concentraciones de digoxina de los métodos utilizados con los datos de los pacientes del grupo 1 (Validación retrospectiva)

PARÁMETRO	PKS	ECUACIÓN EN ESTUDIO
CSD _{min} predicha (ng/mL)	1,08 ± 0,31 p < 0,05 ^a	1,12 ± 0,32 p > 0,05 ^a
EMP (media ± DE)	0,15 ± 0,76	0,17 ± 0,42
REMPC	0,76	0,45

^a Significación estadística de la comparación entre la concentración observada y la predicha por ambos métodos.

Abreviaturas: CSD min: Concentración sérica de digoxina mínima predicha.

EMP: Error medio de predicción (Media ± desviación estándar).

REMPC: Raíz cuadrada del error medio de predicción al cuadrado.

PKS: Pharmacokinetic System.

Una vez aplicada la validación de la ecuación, se recomendaron las dosis necesarias para alcanzar una concentración sérica de digoxina entre 0,7-1 ng/mL en los pacientes del grupo 2. La tabla 2 presenta las dosis de digoxina estimadas para alcanzar este rango de concentraciones de acuerdo con los dos métodos comparados.

La dosis administrada (óptima) que se presenta en la tabla 2 es la dosis individualizada para cada paciente después de monitorizar las concentraciones de digoxina y que el médico considerara que se alcanzaba el efecto terapéutico deseado.

TABLA 2. Dosis de digoxina recomendadas a los pacientes del grupo 2 de acuerdo con los dos métodos comparados

Método	Dosis estimada (mg/día)
Dosis administrada (Óptima)	0,115 ± 0,02
Dosis recomendada PKS	0,143 ± 0,04 (p < 0,05) ^a
Dosis recomendada Ecuación estudio	0,114 ± 0,02 (p > 0,05) ^a

^a Significación estadística de la comparación entre las dosis administrada (óptima) y las recomendadas por ambos métodos.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre las dosis administradas (óptima) a los pacientes del grupo 2 y las recomendadas por nuestra ecuación. Por el contrario, se obtuvieron diferencias estadísticamente ($p < 0,05$) entre la dosis óptima y el método PKS.

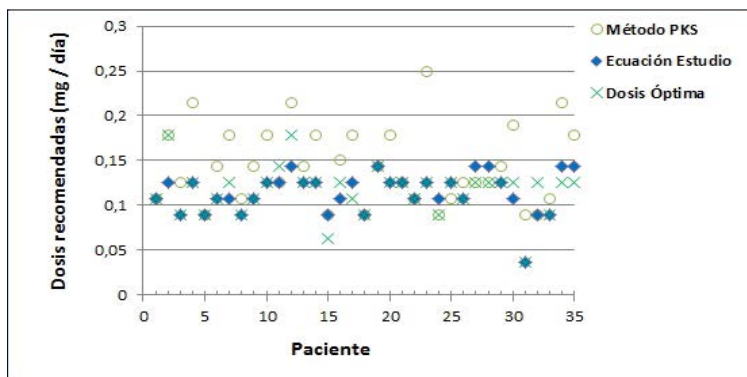


FIG. 1. Dosis administrada y dosis recomendadas por el método PKS y la ecuación en estudio.

En la figura 1, se observan las dosis administradas (óptimas) en los pacientes del grupo 2 y las dosis recomendadas para iniciar el tratamiento con digoxina usando los dos métodos comparados en este estudio. Las dosis recomendadas por nuestro método están más próximas a las dosis óptimas que las recomendadas por PKS en el 89 % de los pacientes. En 21 pacientes el régimen posológico recomendado por nuestro método coincide con el óptimo. Mientras que esto solo ocurre en 9 pacientes utilizando el PKS.

Como se puede observar, las recomendaciones de nuestro método tienen mayor tendencia a la infradosificación y en PKS a la sobredosificación. Esto último presenta un mayor riesgo en los tratamientos digitálicos, especialmente en pacientes ancianos. Solo en 4 pacientes el PKS recomienda una dosis más cercana a la óptima que la recomendada por nuestro método.

5. CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio apoyan la necesidad de realizar la dosificación de digoxina en ancianos teniendo en cuenta los cambios en la fisiología renal secundaria al envejecimiento y no solamente la tasa de filtración glomerular.

Se presenta la validez clínica y la superioridad de una ecuación de nuevo desarrollo basada en el valor HUGE en comparación con otros métodos frecuentemente

utilizados para individualización de las dosis de digoxina, todos ellos basados en el aclaramiento de creatinina.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Adams KF, Ghali JK, Patterson JH, Stough WG, Butler J, Bauman JL, *et al.*s. 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 Failure*. 2014; 16:483-93.
- Álvarez Gregori JA y Macías Núñez JF. Diferencias entre filtrado glomerular disminuido e insuficiencia renal: Riesgos de asociar estos 2 conceptos en el anciano sano. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014; 49(4):184-187.
- Álvarez-Gregori JA, Robles NR, Mena C, Ardanuy R, Macias-Núñez JF. The value of a formula including haematocrit, blood urea and gender (HUGE) as a screening test.
- Bauer LA. Digoxin. In: Bauer LA. *Applied Clinical Pharmacokinetics*. New York: Mc Graw-Hill 2001. p. 265-307.
- Calvo MV, García MJ, Martínez J *et al.* Farmacocinética clínica. En: *Farmacia Hospitalaria*. Tomo I. 3^a ed. Barcelona: SCM, SL 2002. Cap 2.12. p. 625-65.
- Dowling T, Wang En-Shih, Ferrucci L and Sorkin J. Glomerular Filtration Rate Equations Overestimate Creatinine Clearance in Older Individuals Enrolled in the Baltimore Longitudinal Study on Aging: Impact on Renal Drug Dosing. *Pharmacotherapy* 2013; 33(9):912-921.
- Ehle M, Patel C, Giugliano RP. Digoxin: clinical highlights. A review of digoxin and its use in contemporary medicine. *Crit Pathw Cardiol*. 2011; 10:93-8.
- Eichhorn EJ, Gheorghide M. Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis*, 2002; 44: p. 251-66 for chronic renal insufficiency. *J Nutr Health*. 2011; 15:480-4.
- Gheorghide M, Van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation*. 2006; 113:2556-2564.
- González Pérez P, Lázaro Fernández E, Cuenca Boy R, Rodríguez Padial L. La digoxina, hoy. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2003; 27:115-123.
- Macías J, Álvarez Gregori J, Cubero JJ, Ferreira F *et al.* Hematocrit, urea and gender: The Hematocrit, Urea and Gender formula for prognosing progressive renal failure in diabetic nephropathy. *European Journal of Internal Medicine*. 2012; 23:283-286.
- Martínez Lanao J, García Sánchez MJ, Pérez Blanco JS, Zazo Gómez H. Introducción al programa PKS. 33 Curso de monitorización de fármacos en la práctica clínica. 2015; 1-7.
- National Kidney Foundation. Practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003; 139(2):137-47.

