

## Reacción adversa a digoxina en un paciente con insuficiencia renal crónica.

Alex F. Torres, Ivonne Quishpe, Mónica Silva

Por el Proyecto "Farmacovigilancia – Quito", CBM/UCE/CONESUP. Unidad de Farmacología, Centro de Biomedicina, Universidad Central del Ecuador.

### Dirección para correspondencia:

Dr. Alex Torres. Investigador asistente. Unidad de Farmacología, Centro de Biomedicina. Sodiro N14-121 e Iquique. Quito - Ecuador. POBox: 17-11-6120  
e-mail: [atorres\\_afta@yahoo.com](mailto:atorres_afta@yahoo.com)

### Resumen

**Contexto:** Las interacciones farmacológicas son la causa de casi el 25% de las reacciones adversas a medicamentos que presentan los pacientes. La polimedición en pacientes portadores de múltiples patologías es un factor predisponente para el apareamiento de estos efectos indeseados.

**Presentación del caso:** Un paciente masculino de 50 años, con antecedentes de hipertensión arterial [enalapril (10 mg BID) y minoxidil (5 mg BID)], insuficiencia cardíaca [digoxina (0.25 mg QD) y carvedilol (25 mg QD)] e insuficiencia renal crónica [hemodiálisis regular], fue intervenido quirúrgicamente sin complicaciones por una enfermedad hemorroidal. En el postoperatorio inmediato, desarrolló un cuadro de arritmia cardíaca (bradicardia y extrasístoles). El electrocardiograma mostró presencia de cubeta digitálica y los niveles plasmáticos de digoxina fueron elevados. En las 24 horas posteriores a la suspensión de digoxina el paciente presentó progresivamente una evolución favorable.

**Conclusión:** La condición clínica (insuficiencia renal) y el consumo de carvedilol y enalapril (que incrementan la biodisponibilidad de digoxina), determinaban un riesgo basal incrementado para el apareamiento de la arritmia como evento adverso asociado a la digoxina. La comprensión del mecanismo de producción de la reacción adversa puede permitir que en el futuro se eviten cuadros similares.

### Palabras Clave

Reacción adversa a medicamentos, Polimedición, Digoxina, Carvedilol, Interacción farmacocinética.

### Introducción

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) constituye la etapa final común de la mayoría de enfermedades cardíacas.<sup>1</sup> Es responsable de casi el 20% de todas las admisiones hospitalarias en personas mayores de 65 años y en la población general adulta su prevalencia es del 5% con tendencia a seguir aumentando.<sup>2,3</sup> La prevalencia de la patología es mayor (entre 30% y 40%) en los pacientes que requieren someterse a hemodiálisis, incrementando en un 65% el riesgo de mortalidad por causa cardíaca.<sup>4,5</sup>

En la última década, la investigación clínica sobre la ICC se ha centrado en la búsqueda de nuevos tratamientos, pero a pesar de los avances logrados la morbimortalidad de la enfermedad no parece que haya disminuido. El manejo actualmente incluye la utilización de varios fármacos con distinto mecanismo de acción.<sup>2,3</sup> El adecuado conocimiento de sus características farmacológicas permite mejorar su uso, individualizar el tratamiento, incrementar el beneficio para el paciente y reducir el riesgo de reacciones adversas.

Sin embargo, la polimedición que ocurre en pacientes portadores de múltiples patologías, es uno de los factores predisponentes más importantes para el apareamiento de efectos no deseados asociados a la administración de los tratamientos. Precisamente las interacciones entre fármacos son la causa de casi el 25% de las reacciones adversas a medicamentos que presentan los pacientes y cerca del 7% de los ingresos hospitalarios pueden deberse a esta forma de producción de efectos adversos.<sup>6,7</sup>

Durante las actividades piloto de un proyecto destinado a evaluar las reacciones adversas a medicamentos que ocurren en nuestro medio,<sup>8</sup> se identificó un caso de interés clínico y docente motivo por el cual se ha considerado oportuno presentarlo en este reporte.

### Presentación del caso

Se trató de un paciente masculino de 50 años, que en mayo del 2006 ingresó a un hospital de especialidades de la ciudad, para ser intervenido quirúrgicamente por una patología hemorroidal. Entre los antecedentes clínicos y farmacológicos más relevantes, el paciente recibía tratamiento con enalapril (10mg BID) y minoxidil (5mg BID) a causa de hipertensión arterial, era portador de ICC tratada con digoxina (0.25mg QD) y carvedilol (25mg QD). Además, sufría de insuficiencia renal crónica terminal para la cual se sometía regularmente a hemodiálisis. Los tratamientos mencionados se mantuvieron hasta el día de la cirugía.

Fue intervenido quirúrgicamente sin complicaciones. En el post-operatorio inmediato, durante su permanencia en el centro de recuperación post-anestésica, el paciente desarrolló un cuadro clínico caracterizado por dolor precordial sin signos neurovegetativos, frecuencia cardíaca baja (45/min.) y alteraciones en el ritmo cardíaco. El electrocardiograma confirmó la existencia de bradicardia, extrasístoles y signos de sobrecarga ventricular izquierda. Además, se identificó la presencia de cubeta digitálica. Bajo la sospecha diagnóstica de que el paciente presentara un cuadro compatible con intoxicación digitálica, se suspendió la administración de este fármaco. Debido a los similares efectos sobre el aparato cardiovascular que produce el carvedilol, este medicamento también fue discontinuado.

Al finalizar el período post-anestésico, el paciente fue dado de alta del centro de recuperación y transferido al servicio médico responsable del sujeto, donde se determinó la concentración plasmática de digoxina. El resultado obtenido (5ng/ml), confirmó el diagnóstico de intoxicación digitálica por lo que se decidió no readministrar la medicación. En las 24 horas posteriores el paciente presentó progresivamente una evolución favorable, con recuperación a la normalidad de la frecuencia cardíaca y restablecimiento del patrón electrocar-

diográfico. Se reinició la administración del betabloqueador, sin que ocurrieran complicaciones y el paciente fue dado de alta para continuar bajo tratamiento sustitutivo renal.

## Discusión

En el caso presentado, la alteración en la función cardíaca (manifestada como una arritmia) motivó que se sospechara de una reacción adversa a medicamentos. El análisis de causalidad mediante algoritmos específicos,<sup>9</sup> determinó que de los fármacos implicados la digoxina alcanzara una calificación de relación causal probable y el carvedilol una relación posible. El resto de medicaciones administradas al paciente antes del apareamiento del efecto adverso obtuvieron calificaciones de relaciones dudosas o condicionadas.

En el tratamiento de la ICC, los digitálicos son fármacos que permiten mejorar la función cardíaca.<sup>10,11</sup> Su margen terapéutico es estrecho y bajo determinadas condiciones se presentan efectos indeseados cardiovasculares asociados a su utilización. Estas reacciones adversas son de tipo A, es decir, dependientes de la dosis y del mecanismo de acción.<sup>12</sup> Debido a sus propiedades farmacocinéticas, en los pacientes con edad avanzada su dosificación ha de reducirse, porque la capacidad excretora renal se encuentra disminuida. Además, la digoxina no se elimina adecuadamente mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal,<sup>10</sup> motivo por el cual en un paciente que sufre de insuficiencia renal es mucho más probable que ocurran acumulaciones del medicamento y la reacción adversa se desarrolle por un mecanismo conocido como sobredosis relativa.<sup>13</sup> Precisamente las manifestaciones cardíacas de toxicidad digitálica tienen lugar con concentraciones plasmáticas mayores a los 2ng/ml y consisten en el apareamiento de arritmias (sobretudo bradicardia excesiva y bloqueo aurículo-ventricular).

Por otra parte, el carvedilol es un bloqueador beta-adrenérgico que por sí mismo puede provocar bradicardia como efecto adverso. Sin embargo, en el caso presentado este fármaco habría participado de manera indirecta al modificar la farmacocinética de la digoxina y favorecer aún más la elevación de los niveles plasmáticos de ésta. Así, se conoce que la administración concomitante de carvedilol incrementa en un 15% las concentraciones de plasmáticas de digoxina.<sup>14,15</sup> Este tipo de interacción farmacológica con los digitálicos también se ha descrito para los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.<sup>16</sup> Adicionalmente, para ambos fármacos es necesario realizar un ajuste de la dosificación cuando el aclaramiento renal de creatinina es menor de 50ml/min.

En un caso como el expuesto, aunque la frecuencia cardíaca baja y las arritmias ventriculares pueden controlarse la mayoría de las veces con medidas convencionales y la suspensión del fármaco causal favorece que ocurra posteriormente una recuperación clínica y electrocardiográfica, lo ideal es disminuir las probabilidades de que el efecto indeseado aparezca. Para lograrlo tiene mucha importancia adaptar la administración del digitálico a las condiciones del paciente. Cuando existe una función renal deteriorada, ha de disminuirse la dosis porque los descansos de fin de semana no son adecuados. El control de los niveles plasmáticos del fármaco debe ser más estricto, especialmente cuando por necesidad clínica se comienza la administración concomitante de un bloqueador beta-adrenérgico. Incluso en determinadas ocasiones puede ser necesario reducir la dosis del bloqueador o interrumpir su uso, para luego poder realizar un aumento progresivo de su dosis.

Las reacciones adversas a medicamentos de tipo A (dependientes del mecanismo de acción) se consideran prevenibles. Sin embargo, son las más frecuentes de todos los casos, especialmente los intrahospitalarios.<sup>6,9</sup> Para disminuir el apareamiento de este tipo de reacciones (algunas de las cuales pueden ser severas y poner en riesgo la vida del paciente), la actitud clínica más adecuada es verificar las propiedades de los fármacos que se utilizan, sus interacciones con otros medicamentos y evaluar las distintas condiciones clínicas asociadas en el paciente. Así, además de reducir los efectos indeseados, se puede conseguir bajar la morbimortalidad, mejorar la calidad de vida y la calidad de atención.

En resumen, por la condición clínica y el consumo de dos medicaciones con potencialidad de interacción farmacocinética, el paciente tenía un riesgo basal incrementado para el apareamiento de la arritmia como evento adverso asociado a la administración de digoxina. La comprensión del proceso que ocurrió en el paciente (antes que solo simplificarlo a una toxicidad digitálica) puede permitir que en el futuro se eviten cuadros similares.

## Agradecimiento

El "Proyecto para la detección, evaluación y prevención de reacciones adversas causadas por medicamentos en pacientes hospitalizados en la ciudad de Quito" [Proyecto Farmacovigilancia - Quito] se ejecuta con un convenio de financiamiento entre la Universidad Central del Ecuador y el Consejo Nacional de Educación Superior (CONESUP). El reporte de caso presentado corresponde a una de las observaciones realizadas durante las actividades piloto del proyecto.

## Referencias

1. Hernández G. Insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada. Diferencias pronosticas según la etiología. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 346-51.
2. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-18.
3. Agustí A, Durán M, Arnau JM, Rodríguez D, Diógenes E, Casas J, et al. Tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca basado en la evidencia. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 715-34.
4. Portolés J, López J, Aljama P, Tato A. Riesgo cardiovascular en hemodiálisis en España: prevalencia, pautas de actuación y objetivos (estudio MAR). *Rev Esp Nefrol* 2005; 25(3): 297-306.
5. Saigueira M, Milán J, Moreno R, Amor J, Aresté N, Jiménez E, et al. Insuficiencia cardíaca y disfunción diastólica en pacientes en hemodiálisis: factores asociados. *Rev Esp Nefrol* 2005; 25(6): 668-77.
6. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-05.
7. Abajo FJ, Frias J, Lopo CR, Garijo B, Castro MA, Carcas A, et al. Las reacciones adversas a medicamentos como motivo de consulta al servicio de urgencias de un hospital general. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 530-35.
8. Maldonado JC, Santos F, Torres A, et al. "Proyecto para la detección, evaluación y prevención de reacciones adversas causadas por medicamentos en pacientes hospitalizados en la ciudad de Quito" [Proyecto Farmacovigilancia - Quito]. Centro de Biomedicina, Universidad Central del Ecuador, Consejo Nacional de Educación Superior. Protocolo de Investigación. Quito: Unidad de Farmacología, Centro de Biomedicina, 2006.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
10. Ooi H, Colucci WS. Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca. En: Hardman JG, Limbird LE, Goodman A, eds. Goodman & Gilman - Las bases farmacológicas de la terapéutica. Décima edición. Vol I. México: McGraw-Hill Interamericana, 2003: 911-42.
11. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacología. Quinta edición. Madrid: Elsevier, 2004: 264-84.
12. Laporte JR. Efectos adversos de los medicamentos: la parte oculta del tépalo. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 101-02.
13. Laporte JR, Capellá D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. Principios de epidemiología del medicamento. Segunda edición. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993: 95-109.
14. Hoffman BB. Catecolaminas, Fármacos simpaticomiméticos y antagonistas de los receptores adrenérgicos. En: Hardman JG, Limbird LE, Goodman A, eds. Goodman & Gilman - Las bases farmacológicas de la terapéutica. Décima edición. Vol I. México: McGraw-Hill Interamericana, 2003: 223-76.
15. López J. Documento de Consenso de Expertos sobre el uso de Boquederos de los receptores beta- adrenérgicos. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58(1): 65-90.
16. López J. Documento de Consenso de Expertos sobre el uso de IECAS en la enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(12): 1213-32.