



FACULTAD DE FARMACIA

**SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO A PACIENTES CON
MALNUTRICIÓN Y EN TRATAMIENTO CON DIGOXINA.**

Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico

EVELYN VALESCA ACEVEDO FERNÁNDEZ

Director de Tesis: Waldo Vergara

2012

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
Alteración en la absorción.....	6
Alteración en la distribución.....	7
Alteración en la biotransformación.....	11
Alteración en la excreción.....	12
II. HIPÓTESIS.....	19
III. OBJETIVOS.....	21
IV. PACIENTES Y METODOLOGÍA.....	23
V. RESULTADOS.....	29
Caracterización demográfica de los pacientes.....	30
Dosificación de digoxina.....	39
Caracterización Problemas Relacionados Medicamentos.....	41
VI. DISCUSIÓN.....	47
En relación a la caracterización demográfica de los pacientes.....	48
En relación a la dosificación de digoxina.....	51
En relación a la caracterización de los PRM.....	55
VII. CONCLUSIONES.....	61
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	64
IX. ANEXOS.....	73

RESUMEN

Una malnutrición, por exceso obesidad o por defecto desnutrición, provoca cambios bioquímicos y fisiopatológicos que producen modificaciones en la farmacocinética, pudiendo alterar absorción, distribución, metabolismo y/o excreción de los fármacos, condicionando la variabilidad en la respuesta farmacológica y justificando la necesidad de individualizar el tratamiento según la característica de cada paciente.

El objetivo del estudio fue identificar las características de pacientes adultos que presentaban malnutrición hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Eduardo Pereira (SMIHEP), y que estuviesen con tratamiento de digoxina.

La metodología comprendió el seguimiento farmacoterapéutico determinando los problemas relacionados con medicamentos (PRM), y la comparación entre calculo de dosificación teórica y observada de digoxina.

El PRM de mayor frecuencia observada está relacionado con un aumento de la concentración plasmática de digoxina, debido a interacciones con otros medicamentos.

Para el grupo de pacientes obesos tratados con digoxina, se obtuvieron diferencias de sobredosificación con respecto a cálculos teóricos.

Mediante el uso de datos sobre la cinética de digoxina, edad, género, peso, talla y la concentración de creatinina sérica del paciente, es posible conseguir un ajuste de dosis del fármaco optimizando sus efectos terapéuticos y disminuyendo el riesgo de efectos tóxicos.

SUMMARY

A malnutrition due to obesity or by malnutrition default causes biochemical and pathophysiological changes which produce modifications in the pharmacokinetics and may alter absorption, distribution, metabolism and / or excretion of drugs, conditioning the variability in medication response and justifying the need for individualizing treatment according to the characteristic of each patient.

The purpose of this study was to identify the characteristics of adult patients who had hospitalized malnutrition in the Eduardo Pereira Internal Medicine Hospital (EPIMH), and were treated with digoxin.

The methodology included tracking the pharmacotherapy determining medication related problems (MRP), and the comparison between theoretical calculations dosage and observed of digoxin.

The most frequently observed MRP is associated with an increased plasma concentration of digoxin due to interactions with other medications

For the group of obese patients treated with digoxin, differences in overdose were obtained in order to theoretical calculations.

Using data on the kinetics of digoxin, age, gender, weight, height and serum creatinine concentration of the patient, it is possible to obtain a dose adjustment of the medication optimizing its therapeutic effects and reducing the risk of toxic effects.

I. INTRODUCCIÓN.

INTRODUCCIÓN

Todo ser humano experimenta en algún momento de su vida un problema de salud, y los medicamentos son una herramienta útil e indispensable para el tratamiento. Sin embargo, en muchas ocasiones se produce una falla en la terapia farmacológica provocando morbilidad y mortalidad en los pacientes, incrementando los costos hospitalarios. Por ello, es imprescindible estudiar la eficacia y seguridad de los fármacos empleados.¹

Al administrar un medicamento se generan una serie de procesos, que en forma conjunta regulan la concentración del fármaco en el organismo. Dichos procesos están designados mediante el acrónimo ADME sus siglas significan: a *Absorción*, etapa que va desde la liberación del fármaco de su forma farmacéutica y entrada de éste a la circulación sistémica. Luego, el fármaco emprende su *Distribución*, proceso por el cual se difunde desde el espacio intravascular hacia los distintos tejidos, incluyendo el sitio de acción. También, alcanzan otros órganos iniciando el proceso de *Metabolismo*, fase donde sufre una serie de biotransformaciones de la molécula original permitiendo su *Excreción*, que corresponde a la eliminación del fármaco no alterado, o sus metabolitos, del cuerpo mediante un proceso renal, biliar, pulmonar u otro.^{2,3}

Para que un fármaco ejerza sus efectos terapéuticos o tóxicos, debe alcanzar un intervalo preciso de concentración en el sitio de acción, medio en que interactúa con sus receptores. Por debajo de este intervalo no se observará ningún efecto farmacológico y sobre este intervalo el efecto puede ser tóxico.^{2,4}

Sin embargo, la respuesta farmacológica observada después de la administración de una determinada dosis fármaco puede ser variable entre distintos individuos, llamado variabilidad interindividual, obteniendo efectos terapéuticos esperados en algunos pacientes, ineficacia en otros, o incluso efectos tóxicos en un porcentaje de individuos.^{4,5}

La variabilidad interindividual se debe a la existencia de diversos factores: unos dependientes del paciente, donde se encuentran cambios fisiopatológicos: edad, género, raza, herencia genética, adherencia al tratamiento, hábitos dietéticos, insuficiencia cardiaca, hepática y renal, embarazo, estado nutricional; y otras variaciones dependientes del medicamento como formulación, vía de administración, polifarmacia e interacciones.^{2,3}

Uno de los factores dependientes del paciente es el estado nutricional, una malnutrición ya sea por exceso, obesidad o por defecto, desnutrición, provocan cambios bioquímicos y fisiopatológicos en el individuo que producen modificaciones en la farmacocinética, pudiendo alterar la absorción, distribución, metabolismo y/o excreción de varios fármacos, condicionando la variabilidad en la respuesta, y por ende, justificando la necesidad de individualizar el tratamiento, adaptándolos a las características de cada paciente.^{2,4,5}

La obesidad se define según la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una enfermedad crónica, que se caracteriza por un incremento en el peso producto de una acumulación anormal o excesiva de grasa corporal. Esto se produce por un balance calórico positivo, ya sea por un elevado aporte energético o por una reducción del gasto de energía, es decir, existe un desequilibrio en la regulación del balance entre la ingesta y el gasto energético por un tiempo prolongado.^{6,7}

La obesidad se ha incrementado notablemente, afectando a todas las edades y estratos sociales, incluso hay quienes la califican como la epidemia del siglo XXI o "globesidad". En Chile aumentó significativamente desde la década de los 80, según la Encuesta Nacional de Salud 2010 indica que el 67% de la población total adulta exhibe algún grado de exceso de peso. El 39,3% de la población evidencia sobrepeso, el 25,1 % presenta obesidad y el 2,3% obesidad mórbida. Mostrando una mayor prevalencia en mujeres con un 30,7% y un 19,2 % en hombres, y afectando principalmente al nivel educacional más bajo con un 35%.⁸

La desnutrición se define como la alteración de la composición corporal por deprivación relativa o absoluta de nutrientes que produce una disminución de los parámetros nutricionales. Las causas son diversas, las más comunes son producto de una incapacidad de la ingesta debido a una alteración en el aparato digestivo, la polimedicación con el riesgo de presentar cuadros de interacción fármaco-nutriente. Por otro lado, influyen si presentan problemas psicológicos como trastornos del comportamiento alimentario, depresión o problemas socioeconómico.⁹

A diferencia de la obesidad existe mayor prevalencia de presentar desnutrición los pacientes hospitalizados en servicios médicos, el porcentaje varía entre 30-50%, en los servicios quirúrgicos está alrededor del 40-60% y en los institucionalizados puede alcanzar cifras sobre el 60%. Sus consecuencias se manifiestan principalmente en el aumento del riesgo de morbi-mortalidad, la prolongación de la estancia hospitalaria y el incremento notable en el gasto en salud.^{10,11.}

No existe ningún método simple para definir con precisión el estado nutricional, cada uno de ellos tiene sus ventajas y desventajas. La utilización de parámetros antropométricos es el método empleado con mayor frecuencia, tanto en la práctica clínica, como en la investigación epidemiológica por ser un método asequible, económico, fácil y confiable para obtener estimaciones indirectas de la composición corporal. Una medida útil es el índice de masa corporal (IMC), que corresponde al peso en kilogramos del paciente dividido por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). Presenta una buena correlación con la grasa corporal total y una fuerte asociación epidemiológica con morbi-mortalidad asociada a obesidad.⁹

La tabla Nº1 muestra la clasificación del estado nutricional propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS).^{6,7}

Tabla 1: VALORACIÓN NUTRICIONAL EN FUNCIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL.

CATEGORIA	IMC (kg/m²)
Desnutrición grave	> 16
Desnutrición moderada	16,0 - 16,9
Desnutrición leve	17,0 - 18,5
Normal	18,5 - 24,9
Sobrepeso grado I	25,0 - 26,9
Sobrepeso grado II (pre-obesidad)	27,0 - 29,9
Obesidad tipo I	30,0 - 34,9
Obesidad tipo II	35,0 - 39,9
Obesidad tipo III (mórbida)	40,0 - 49,9
Obesidad tipo IV (extrema)	≥ 50

La principal limitación del IMC es que no indica el porcentaje y la distribución de grasa en el organismo. No distingue entre la masa adiposa y masa corporal magra. Por lo cual, se debe complementar con indicadores de composición corporal, como el índice cintura /cadera y la medición de pliegues cutáneos.^{9,12}

Como se mencionó anteriormente, pacientes con malnutrición por exceso o defecto, pueden alterar la farmacocinética de varios medicamentos, puesto que, pueden presentar los cambios siguientes:

I.- ALTERACIÓN EN LA ABSORCIÓN

Obesidad

Los estudios hasta la fecha indican que, en general, la obesidad no altera significativamente la absorción de los fármacos; a pesar de que existe mayor flujo sanguíneo en el área hepatoesplénica. Sólo se ha observado una menor absorción de vitamina D₂.¹³

Algunos autores han observado que las personas con obesidad tienen un 75% más de volumen gástrico que los no obesos, lo que condiciona un mayor volumen residual, y por tanto un aumento en la velocidad de vaciamiento gástrico que podría acelerar la velocidad de absorción de ciertos medicamentos en el intestino.^{14, 15.}

Desnutrición

En general, estos pacientes presentan alteraciones que suelen ser relevantes en la absorción activa de nutrientes, vitaminas y minerales. En cuanto a la absorción de medicamentos puede ser menor o retardarse debido a los cambios fisiológicos siguientes:¹⁶

- a. Reducción de la secreción gástrica, biliar, pancreática e intestinal. Que puede retrasar la disolución de medicamentos por vía oral.
- b. Retraso en el vaciamiento gástrico y disminución de la motilidad gastrointestinal. Al haber un retraso en el vaciado gástrico, los fármacos permanecen más tiempo en contacto con la mucosa gástrica, provocando una disminución en la velocidad de absorción que puede afectar notablemente los fármacos que se absorben en el intestino delgado.
- c. Alteración en el tiempo del tránsito intestinal: puede aumentar (diarreas) o disminuir (estreñimiento). Si el tiempo de tránsito es muy corto, el fármaco no alcanza a absorberse en el intestino.

d. Adelgazamiento y reducción de la superficie de absorción, debido a la atrofia de las microvellosidades y adelgazamiento de la membrana intestinal. Además, presentan reducción de flujo sanguíneo gastrointestinal.

La biodisponibilidad por vía intramuscular en pacientes desnutridos parece ser buena, aunque esta vía es impredecible al presentar un edema acentuado (producto de la hipoproteinemia extrema), aumentando el volumen de distribución de fármacos hidrosolubles y reduciendo el volumen de distribución de fármacos liposolubles; si existe vasoconstricción importante disminuyendo la concentración del fármaco en la circulación sanguínea; cuando se forman hematomas en el lugar de la inyección, donde pueden acumularse líquidos que dificulten la llegada del fármaco a la zona. ¹⁶

II.- ALTERACIÓN EN LA DISTRIBUCIÓN

Obesidad

El parámetro alterado que exhibe mayor relevancia clínica es la distribución del fármaco, proceso que condiciona la llegada de éste al sitio de acción y a los órganos que lo van a eliminar y determina las concentraciones que se alcanzan en cada tejido. ⁵

La distribución de un fármaco en el organismo se expresa a través del volumen de distribución (Vd), un valor teórico que relaciona la cantidad total del fármaco que existe en el organismo en un momento determinado con la concentración plasmática alcanzada, es decir, es el volumen en el cual está disuelta la dosis administrada de un fármaco para alcanzar la concentración plasmática observada. El volumen aparente de distribución se expresa en litros/Kg, se utiliza para calcular la dosis inicial que se debe administrar para alcanzar con rapidez los niveles terapéuticos. ²

Los pacientes obesos presentan los siguientes cambios en su composición corporal: ^{14,15}

a. Incremento en el tejido adiposo. Además, presentan un incremento del 20-40 % del tejido magro (masa libre de grasa).

b. Aumento en el tamaño de sus órganos, en el gasto cardiaco y en el volumen total de sangre. El aumento del volumen sanguíneo es consecuencia del incremento de tejido graso y muscular. Los fluidos sanguíneos regionales permanecen dentro de la normalidad, con excepción del flujo sanguíneo esplácnico que se incrementa en un 20%.

c. Alteraciones en la unión a proteínas plasmáticas: Aparentemente no existe modificación de la albúmina ni de su capacidad de fijación. Hay un aumento significativo en la concentración de alfa-1-glicoproteína ácida, reduciendo el porcentaje de fármaco libre en el plasma e induciendo a una menor respuesta farmacológica.

d. Aumento de triglicéridos, lipoproteínas, colesterol y ácidos grasos libres que pueden influir en la unión de algunos medicamentos con proteínas plasmáticas, provocando un incremento en los niveles plasmáticos del fármaco libre. Las lipoproteínas séricas se unen preferentemente a la albúmina.

En estos pacientes un parámetro fundamental a considerar es la liposolubilidad de los fármacos empleados, puesto que, los fármacos más liposolubles tienen mayor capacidad de flujo a través de las membranas lipídicas y tienden acumularse en el tejido adiposo, a diferencia de los fármacos con baja liposolubilidad que se distribuyen poco en este tejido.¹⁴

En los pacientes con obesidad, el volumen aparente de distribución de los fármacos muy liposolubles está aumentado. Posteriormente se establece un equilibrio donde pasa el fármaco del tejido adiposo al plasma, pero esta liberación es tan lenta que no se alcanzan los niveles plasmáticos del fármaco para lograr el efecto deseado, debido a ser un tejido que presenta menor perfusión sanguínea.²

La dosificación de fármacos en este grupo de pacientes se basa fundamentalmente en una adecuada predicción del volumen aparente de distribución, utilizando el peso corporal ideal, ajustado o total según la mayor o menor liposolubilidad del fármaco en particular.^{18, 19,20}

Para fármacos lipofílicos se calcula la dosis inicial en base al peso total del individuo, los fármacos con débil lipofilia e hidrófilos se administran según el peso corporal ideal. Sin embargo, se ha observado una infradosificación al utilizar el peso ideal para determinados fármacos hidrofílicos (aminoglucósidos, teofilina), por ello se utiliza un peso ajustado del individuo, que incorpora el aumento del líquido extracelular de la grasa o el exceso de tejido magro. El peso ajustado toma como base el peso corporal ideal y utiliza un factor de correlación denominado factor adiposo (FA), que es específico para cada fármaco.^{19,20}

En el caso de digoxina la predicción del volumen se realiza de acuerdo al peso corporal ideal del paciente. Sin embargo, se aprecian aumentos moderados del volumen aparente de distribución, proporcional al incremento de masa magra presentes en pacientes con obesidad.^{17, 18}

Desnutrición

Estos pacientes presentan cambios importantes en su composición corporal:^{21,22}

- a. Hay una disminución del volumen plasmático del 14 al 20%, y cambios en el equilibrio hídrico, aumenta el agua extracelular.
- b. Pérdida de masa magra y masa grasa corporal.
- c. Disminución en la concentración de albúmina. Se debe por una ingesta insuficiente o alteración en la absorción de aminoácidos provocando una marcada disminución en la síntesis hepática de albúmina y menor concentración de α -1-glicoproteína ácida, proteína que transporta fármacos básicos.

d. Disminución del gasto cardíaco y el aumento de la resistencia vascular periférica, que disminuye la perfusión de los órganos críticos.

Como consecuencia se producen alteraciones en la distribución de fármacos por:

Los efectos de hipoalbuminemia inducen a que aumente la fracción libre del fármaco, la cual queda disponible para su distribución y eliminación del plasma. En presencia de hipoalbuminemia es probable que aumente el volumen total aparente de distribución (Vd) y el aclaramiento plasmático (Cl) de un fármaco. Ocasionando una reducción de la semivida biológica del fármaco, y por lo tanto, reduciendo la eficacia terapéutica.²³

Los efectos mencionados resultan significativos cuando los fármacos presentan un elevado porcentaje (mayor del 80-90%) de unión a la albumina, necesitando un aumento en la frecuencia de administración del medicamento. Sin embargo, primero se realiza una valoración de la función hepática y renal, puesto que, estos pacientes presentan un descenso concomitante del aclaramiento hepático y renal, como consecuencia de una disminución en la perfusión sanguínea de estos órganos.

Los pacientes presentan un aumento del agua extracelular (AEC), este incremento causa hipoalbuminemia, al ampliar el espacio de distribución de la albúmina. Por otro lado, la hipoalbuminemia puede conducir a un aumento del AEC por disminución de la presión oncótica del plasma; probablemente ambos mecanismos actúan sinérgicamente. Los medicamentos que se distribuyen preferentemente en el líquido extracelular, presentan un mayor volumen de distribución.²⁴

Digoxina se distribuyen preferentemente en los músculos, en presencia de pérdida de masa magra disminuyen el volumen de distribución, elevándose las concentraciones plasmáticas, pudiendo alcanzar niveles tóxicos a dosis que son terapéuticas en pacientes peso normal.²⁰

III.- ALTERACIÓN EN LA BIOTRASFORMACIÓN.

Obesidad

La biotransformación se altera por modificaciones producidas a nivel hepático; sin embargo, la medición de los cambios en las enzimas hepáticas es difícil de prever, debido a la falta general de marcadores específicos de actividad.¹³

Por lo general, la obesidad presenta diversas afecciones en el hígado que pueden condicionar los procesos metabólicos. Se han descrito infiltración grasa, inflamación portal, fibrosis y un aumento del flujo sanguíneo hepático de 30-80 mL. Pese a ello, sólo se han demostrado alteraciones en el metabolismo de ciertos fármacos.¹⁵

Las reacciones de fase I: oxidación, reducción e hidrólisis están aumentadas o pueden permanecer normales. En cambio, las reacciones de fase II, conjugación por sulfatasa o glucuronidasa están siempre aumentadas, esto se traduce en un incremento en el aclaramiento hepático de fármacos metabolizados por esta vía, requiriendo dosis de mantenimiento mayores en comparación con adultos con peso normal.²⁰

El metabolismo de clorzoxazona a 6-hidroxiclorzoxazona se ha utilizado como marcador de la actividad del citocromo P-450 2E1, y se ha observado que en individuos obesos existe un aumento de la actividad de esta vía enzimática, por lo que, puede haber una menor eficacia de los fármacos metabolizados por dicho citocromo.¹⁴

Desnutrición

Los cambios fisiológicos que se relacionan con la alteración del metabolismo son:²¹

a. Reducción de la función hepática y disminución del flujo sanguíneo hepático en un 40%, producto de una disfunción cardíaca.

El hígado es el principal órgano de metabolización para la mayoría de los fármacos, en estos pacientes la tasa de biotransformación está reducida, por disminución de la función hepática y perfusión sanguínea. En consecuencia, aumenta las concentraciones plasmáticas y se prolonga la vida media, acrecentando el riesgo de efectos adversos.²²

b. La deficiencia de coenzimas (vitaminas) y sustratos (aminoácidos) contribuyen a la alteración del sistema enzimático de metabolización en los diferentes órganos y tejidos. Esto implica una disminución en el metabolismo de fase I y fase II de los fármacos.

Por otro lado, estos cambios ayudan a que disminuya el efecto de primer paso de algunos medicamentos, aumentando su biodisponibilidad. En los pro-fármacos que requieren la activación del metabolismo, su biodisponibilidad se verá disminuida.

IV.- ALTERACIÓN EN LA EXCRECIÓN.

Obesidad

Existe un aumento de la depuración renal, producto del incremento del flujo sanguíneo renal, de la filtración glomerular y secreción tubular. Estas modificaciones elevan la depuración de fármacos que no sufren biotransformación antes de su excreción renal y se filtran por el glomérulo.²⁵

Sin embargo, la diabetes mellitus y la hipertensión, enfermedades características de estos pacientes, pueden causar una disfunción renal y la dosificación de fármacos excretados por esta vía se debe ajustar de acuerdo con el aclaramiento de creatinina.²⁶

Desnutrición

Disminuye el flujo sanguíneo renal, por lo que se reduce la tasa de filtración glomerular en un 30% y secreción tubular. Como consecuencia se producen alteraciones en el aclaramiento

renal de los fármacos y sus metabolitos, aumentando el riesgo de toxicidad. Esta situación puede ser agravada por alguna enfermedad renal concomitante. Un dato importante a considerar la excreción renal de los fármacos disminuye con la edad, el paciente anciano debe ser manejado con mayor cautela según su función renal.^{27,28}

En conclusión, los efectos de los cambios farmacocinéticas relacionados con la malnutrición del paciente por exceso o defecto, son variables y difíciles de predecir, y pueden presentarse en combinación con la edad, enfermedades crónicas, polifarmacia, entre otros.³

En la actualidad la digoxina es uno de los fármacos ampliamente utilizados en el área cardiovascular. La publicación de un meta-análisis del año 2004 indican que éste fármaco mejora la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva al reducir los síntomas, y disminuye el número de hospitalizaciones, sin una marcada diferencia en la mortalidad.²⁹

DIGOXINA.

Pertenece al grupo de los Glucósidos Cardiotónicos, éstos se encuentran en diversas plantas, especialmente en las hojas de la *Digitalis lanata* y de la *Digitalis purpurea*, por lo que, de forma genérica, se los denomina también glucósidos digitálicos o simplemente digitálicos.

MECANISMO DE ACCIÓN.

La digoxina se fija de manera específica, saturable y con alta afinidad a la superficie extracitoplasmática de subunidad alfa de la enzima ATPasa dependientes de Na^+/K^+ . El bloqueo de esta enzima conduce a un incremento de la concentración intracelular de Na^+ , $[\text{Na}^+]_i$, y a una reducción de la concentración intracelular de K^+ . El aumento de la $[\text{Na}^+]_i$ activa el intercambiador $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ (3:1), como resultado es un aumento de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ en las proteínas

contráctiles durante la sístole, incrementando el número de interacciones actina–miosina y de la contractilidad cardíaca.³⁰

Los efectos más importantes en el sistema cardiovascular son:

- *Efecto inotrópico positivo:* la inhibición de la ATPasa Na⁺/K⁺ actúa directamente en la membrana celular miocárdica, provocando un aumento del sodio intracelular, que es intercambiado por calcio extracelular. Este incremento del calcio disponible intracelular provoca un aumento de la velocidad y grado de acortamiento de los sarcómeros a nivel cardíaco con el consiguiente aumento de la contractilidad del músculo cardíaco. Este aumento de la contractilidad, y por lo tanto, del gasto cardíaco, no se produce a expensas del consumo de oxígeno por parte del músculo cardíaco.

- *Control neurohumoral:* El aumento de la contractilidad y del volumen minuto reduce la actividad simpática periférica y los niveles séricos de noradrenalina y renina-angiotensina-aldosterona. Esta inhibición neurohumoral contribuye a reducir la frecuencia cardíaca y la resistencia vascular periférica. La disminución de la vasoconstricción renal conduce a un aumento del flujo sanguíneo renal y la velocidad de filtración glomerular, como consecuencia reduce la reabsorción renal de sodio- agua, produce un efecto natriurético, que contribuye a reducir la presión de llenado ventricular y la presión capilar pulmonar.

- *Efecto cronotrópico negativo:* *digoxina* actúa en el Sistema Nervioso Autónomo: aumentando la estimulación parasimpática (aumenta el tono vagal) e inhibiendo la simpática a nivel del corazón. Actuando sobre el propio sistema de conducción, disminuyendo el automatismo y aumenta los periodos refractarios, reduciendo por lo tanto, la frecuencia sinusal y retrasando la velocidad de conducción a través del nodo auriculoventricular.

A dosis tóxicas la digoxina produce un aumento del tono simpático, provocando un efecto proarrítmico al incrementar el automatismo del corazón, facilitando la aparición de taquicardias y fibrilación ventricular durante la intoxicación digitálica.

PERFIL FARMACOCINÉTICO.

Por lo general, se administra por vía oral donde la absorción se realiza por transporte pasivo no saturable, con una biodisponibilidad del 70-80%. Sus efectos comienzan a los 30-90 minutos, alcanzando su máximo entre las 2 a 5 horas. La administración junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción.³¹

Las preparaciones de digoxina en elixir y en gel encapsulado poseen una biodisponibilidad oral de 90 a 100 %. Por vía intravenosa, su acción inotrópica aparece a los 5-10 minutos. No se recomienda la administración por vía intramuscular por causar molestias locales y se absorbe de manera errática.³¹

Se distribuye ampliamente por el organismo con un Volumen de Distribución (Vd) de 6-7 l/kg de peso corporal total. En pacientes con insuficiencia renal y con hipotiroidismo el Vd disminuye a 4-5 L/kg de peso corporal total.³²

Es un compuesto con características liposolubles, atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta, con concentraciones similares en sangre materna y sangre de cordón. No se acumula en el tejido adiposo. Para la determinación de dosis mediante fórmulas farmacocinéticas se calculan de acuerdo con el peso corporal ideal del paciente.

Presenta mayores concentraciones en el corazón, hígado y músculo esquelético de 10-50 veces superiores que las concentraciones plasmáticas, por lo cual, las concentraciones plasmáticas no son un fiel reflejo de los efectos farmacológicos, sólo hasta que se haya alcanzado un equilibrio entre ambos compartimentos, por lo menos 6 horas después de la dosis por vía oral.

El 50 % de la digoxina corporal se fija a la ATPasa dependiente de Na^+/K^+ del músculo esquelético. La disminución del tejido muscular, provoca una disminución de la distribución de este fármaco, observado principalmente en ancianos.

Se une de forma moderada en el sitio III de la albúmina, siendo el porcentaje medio de unión en torno al 40%.

Tiene baja biotransformación en el hígado sólo un 10 -20 %. Por lo tanto, no está fuertemente influenciada por el metabolismo de primer paso o metabolismo hepático. Se produce pérdida presistémica por metabolismo intestinal, el 10 % de la población alberga la bacteria entérica *Eubacterium lentum*, la cual convierte la digoxina en metabolitos inactivos.

Presenta en menor medida una excreción biliar del 20 % de digoxina, principalmente ligada a glucoproteína P. Pero, en el intestino sufre un proceso de recirculación enterohepática que contribuye a prolongar la vida de este fármaco. De tal forma que la eliminación diaria por mecanismos extrarrenales alcanza sólo un 12 %.

La eliminación de digoxina del organismo se produce fundamentalmente mediante procesos de excreción renal, de modo que un 70 -80 % de la dosis se excreta de forma inalterada. La filtración glomerular es el principal mecanismo de excreción, aunque, la secreción tubular mediada por glucoproteína P también participa en su eliminación.³³

Presenta excreción estable diaria del 33% de los depósitos, siendo el reservorio principal el músculo. Esto es proporcional a la velocidad de filtración glomerular, por lo que, la dosis de mantenimiento estará en concordancia con el aclaramiento de creatinina del paciente. En personas sanas existe una correlación lineal entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento de digoxina (0,80mL/min/kg). Personas con insuficiencia cardíaca congestiva el aclaramiento de creatinina se reduce casi a la mitad, también el aclaramiento del fármaco.³¹

El tiempo de vida media de eliminación es de 1,5 - 2 días (36-48 horas) en pacientes con función renal normal, por tanto, en estos pacientes la concentración estable en plasma y el efecto definitivo se alcanza unos 5 a 7 días (de 4 a 5 semividas) después de cualquier cambio posológico.³²

Los pacientes con insuficiencia renal presentan mayor repercusión clínica en la cinética de este fármaco, su semivida se prolonga 2-4 veces, es decir entre 3 a 6 días, por lo tanto, es necesario reducir la dosis a la mitad, en nefropatías graves además es necesario espaciar el intervalo de dosificación. La concentración estable en el plasma puede prolongarse hasta 3 semanas en pacientes anéfricos. La excreción renal varía en función de la edad, siendo 1,5 a 3 veces más rápida en niños que en adultos; mientras que en ancianos es 2 a 3 veces más lenta que en adultos jóvenes.^{34,35}

Las características farmacocinéticas de relevancia clínica que presenta digoxina es la gran variabilidad interindividual, tanto en su aclaramiento como en su volumen de distribución; esto implica que el efecto o el nivel plasmático que se obtendrá en un determinado paciente con cierta dosis sea imprevisible sobre la base de parámetros clínicos y antropométricos, por tanto, es necesario medirlos directamente.³⁰

Entre los diversos factores que modifican la relación concentración plasmática – dosis administrada, el único parámetro controlable cuantitativamente es la función renal. La estimación del funcionamiento renal es el mejor criterio para predecir el comportamiento cinético de digoxina en cada paciente en particular.^{33,34}

Los niveles plasmáticos considerados normales oscilan entre 0,8 y 2,2 ng/mL. Con la información actual se recomienda que la dosificación se realice para alcanzar concentraciones séricas comprendidas entre 0,5 -1,1 ng/mL en el tratamiento de insuficiencia cardiaca y entre 1-1,5 ng/mL en el tratamiento de fibrilación auricular.^{36, 37}

Uno de los principales inconvenientes es la intoxicación digitálica, sus manifestaciones clínicas son variadas y poco específicas, las más frecuentes son: delirio, malestar general, confusión, desvanecimiento, sueños anormales, alteraciones de la visión, halos, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, arritmias ventriculares (por aumento del automatismo) y fallas de conducción con bloqueo auriculoventricular.

Este trabajo plantea un estudio fármacoepidemiológico prospectivo observacional orientado a conocer acerca de las características de pacientes que presentan malnutrición, y comprobar la eficacia y seguridad de los fármacos empleados, especialmente aquellos de margen terapéutico estrecho y los que requieren concentraciones plasmáticas mínimas para ser eficaces, como es el caso de digoxina.

II. HIPÓTESIS.

HIPÓTESIS

Mediante el análisis de parámetros farmacocinéticos teóricos en pacientes con problemas de malnutrición, por exceso obesidad o por defecto desnutrición, sirven para establecer la necesidad de realizar regímenes posológicos individuales en este tipo de pacientes.

III. OBJETIVOS.

OBJETIVOS

I. GENERAL

- Determinar las características cinéticas teórica de digoxina y posibles relaciones con las alteraciones farmacocinéticas en pacientes adultos que presentan malnutrición, hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Eduardo Pereira (SMIHEP).

II. ESPECIFICOS

- Precisar las características demográficas de los pacientes con malnutrición del SMIHEP.
- Conocer las características fisiopatológicas y las alteraciones farmacocinéticas de pacientes hospitalizados que presentan malnutrición.
- Establecer el perfil cinético teórico del fármaco digoxina.
- Comparar los esquemas posológicos prescritos con las recomendadas en la literatura para este tipo de pacientes.
- Caracterizar la incidencia de problemas relacionados con medicamentos presentes y posibles en la farmacoterapia del paciente en tratamiento con digoxina.

IV. PACIENTES Y METODOLOGÍA.

IV. I. PACIENTES

Este trabajo plantea un estudio fármacoepidemiológico prospectivo, observacional y descriptivo. Donde se realizó un seguimiento farmacoterapéutico a pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina del Hospital Eduardo Pereira durante un período de 100 días, entre el 12 octubre del 2011 hasta el 13 de enero del 2012.

La selección de los pacientes para la elaboración de este estudio se basó en lo siguiente:

Criterio de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años, de ambos géneros.
- Pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Eduardo Pereira, durante el tiempo que duró el estudio.
- Pacientes en tratamiento farmacológico con digoxina.
- Pacientes en presencia de malnutrición, (desnutrición y exceso de peso con IMC \geq 25).

IV. II. METODOLOGÍA

1.- Recolección de datos

1.1 Se solicitó la participación voluntaria en el estudio, firmando el paciente un consentimiento informado. (Anexo 1).

1.2 Una vez seleccionado los pacientes que cumplían con los criterios para ingresar en el estudio, se recopilaron sus antecedentes mórbidos y farmacológicos en una ficha de seguimiento farmacoterapéutico, especialmente diseñada para el estudio (Anexo 2).

Donde se caracterizó al paciente en los siguientes ámbitos:

- Datos demográficos: edad, género, peso, talla, IMC, estadía hospitalaria, entre otros.
- Datos patológicos: diagnóstico de ingreso, enfermedad de base y comorbilidades.
- Tratamiento farmacológico: se describió la terapia farmacológica del paciente, donde se indicó la dosis e intervalo de administración, fecha de inicio, fecha de término de la administración de digoxina y fármacos concomitantes.
- La valoración del estado nutricional se obtuvo mediante la ficha nutricional de cada paciente, donde los clasificaban en desnutridos, eutróficos u obesos.
- La clasificación del estado nutricional se realizó según el Índice de masa corporal.

2.- Seguimiento farmacoterapéutico.

2.1 El seguimiento se realizó diariamente, y para la confección de la ficha se utilizó información obtenida de la ficha médica, curva de enfermería y/o ficha de exámenes de laboratorio. Además de entrevistas periódicas con el paciente.

Durante los fines de semana, días festivos y en horarios nocturnos, no se realizó seguimiento farmacoterapéutico. Sin embargo, la evaluación y detección de problemas se realizó en forma prospectiva basada en los registros de enfermería.

3.- Cálculo de dosificación de Digoxina:

La dosificación de mantenimiento se calculó según la ecuación propuesta por Konishi:³⁸

$$\text{Dosis} = \text{Cee (ng/mL)} \times [2.22 \times \text{Clcr (ml/mim)} + 25.7]$$

Cee: concentración promedio. El rango terapéutico actual para el tratamiento de IC con digoxina está entre 0,50 - 1,00 ng / ml, según lo recomendado en las guías recientes.³⁷

Clcr: corresponde al aclaramiento de creatinina. En la ecuación Konishi fue calculado con la fórmula de Cockroft y Gault.

En este estudio los pacientes presentan obesidad, entonces para el cálculo de Ccr se utilizó la fórmula de Salazar - Corcoran:³⁹

$$\text{Hombre Clcr: } \frac{(137 - \text{edad}) \times [(0,285 \times \text{peso actual Kg}) + (12,1 \times \text{altura}^2)]}{(51 \times \text{creatinina sérica en mg/dl})}$$

$$\text{Mujer Clcr: } \frac{(146 - \text{edad}) \times [(0,287 \times \text{peso actual Kg}) + (9,74 \times \text{altura}^2)]}{(60 \times \text{creatinina sérica en mg/dl})}$$

4.- Identificación y clasificación de Problemas relacionados medicamentos (PRM).

Se realizó un análisis del estado general del paciente y se determinaron los PRM potenciales, es decir, los que teóricamente se pueden manifestar, y los PRM reales, presentes dentro de la farmacoterapia del paciente.

La clasificación de los PRM se basó en una adaptación de los trabajos realizados en el servicio de Farmacia del hospital Severo Ochoa en Madrid por los autores Cristina Capilla y María Ramallal.⁴⁰

Según se detallan en la siguiente tabla:

PRM relacionados con efectos subterapéuticos o tóxicos	
PRM 1: Baja respuesta a digoxina.	<p>Valorar los siguientes factores:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.- Disminuye la absorción: <ol style="list-style-type: none"> a.-Edema de mucosa debido a la propia ICC. b.-Desnutrición. c.-Malabsorción: diarrea, radiación abdominal, enfermedad intestinal. d.-Fármacos. (ver interacciones con digoxina, anexo 3). 2.- Aumenta el Volumen de distribución: niños, embarazo. 3.- Aumenta el depuramiento renal: <ol style="list-style-type: none"> a.-Fármaco (tiroxina). 4.- Aumenta el metabolismo hepático: <ol style="list-style-type: none"> a.-Fármaco (Rifampicina, anticonvulsivantes). 5.- Disminuye la respuesta: <ol style="list-style-type: none"> a.- Hiperpotasemia b.- Hipertiroidismo. b.- Hipocalcemia. c.- actividad simpática excesiva.
PRM 2: Elevada respuesta a digoxina.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumenta el efecto de Digoxina: <ol style="list-style-type: none"> a.- Hipopotasemia. Hipomagnesemia. b.- Hipercalcemia. c.- Fármacos producen Hipopotasemia. (Ver interacciones, anexo 3). 2.- Aumenta sensibilidad Digoxina. <ol style="list-style-type: none"> a.- Hipotiroidismo. b.- Enfermedad isquémica, cor pulmonale, infarto agudo miocardio. c.- Acidosis metabólica o respiratoria. d.- Insuficiencia renal.

PRM relacionados con la monitorización.	
PRM 3: De monitorización.	<ol style="list-style-type: none"> 1.-Paciente al que no se le monitorizan las concentraciones en sangre de potasio, magnesio, calcio. 2.-Paciente ingresado con digoxina y no se realiza un electrocardiograma (ECG), ni monitorización de la frecuencia cardiaca (FC). 3.- Paciente del que no se dispone de un valor de creatinina sérica. durante todo su ingres

PRM relacionado al uso de Digoxina en poblaciones de riesgo.

PRM 4:
Mayor riesgo de Intoxicación.

- 1.- Paciente con insuficiencia renal en tratamiento con digoxina.
- 2.- Paciente con alteraciones tiroideas en tratamiento con digoxina.
- 3.- Paciente de edad avanzada (> 75 años) con dosis de 0,25 mg/día de Digoxina.
- 4.- Paciente en pre/postoperatorio en tratamiento con digoxina y una concentración plasmática de 2,4 ng/mL.
- 5.- Pacientes menores de 18 años.
- 6.- Pacientes obesos con dosis superiores a 0,25 mg/día de digoxina.

PRM relacionado con el manejo de la intoxicación.

PRM 5:
Manejo intoxicación

- 1.- Paciente con síntomas de intoxicación y que continúa con el tratamiento con Digoxina.
- 2.- Paciente con concentraciones plasmáticas de digoxina elevada y sintomatología clínica, sin tratamiento de la intoxicación.

PRM relacionados a interacciones.
(ver ejemplos de interacciones con Digoxina, Anexo 3)

PRM 6:
Aumento concentraciones plasmáticas digoxina.

- 1.- Pacientes que estén en tratamiento concomitante con los siguientes fármacos: amiodarona, claritromicina, furosemida, diuréticos tiazídicos, espironolactona, indometacina.

PRM 7:
Disminución concentración plasmática digoxina.

- 1.- Pacientes que estén en tratamiento concomitante con los siguientes fármacos: colestiramina, antiácidos.

V. RESULTADOS.

RESULTADOS

I.-Caracterización demográfica de los pacientes.

El total de pacientes que acudieron al servicio de medicina del Hospital Eduardo Pereira en un periodo de 100 días, fueron de 564 pacientes. De los cuales 123 pacientes presentaron trastornos cardiovasculares, como diagnóstico de ingreso. Representando al 22% del total de ingresos.

La selección se efectuó entre los 123 pacientes con enfermedades cardiovasculares y que tuviesen en tratamiento con digoxina. Lo que correspondió a 19 pacientes, un 15% de la muestra original.

1.1 Género

De los 19 pacientes con tratamiento de digoxina, la muestra se distribuyó en 11 mujeres y 8 hombres; representando el 58 % y 42 % respectivamente. (Gráfico 1).

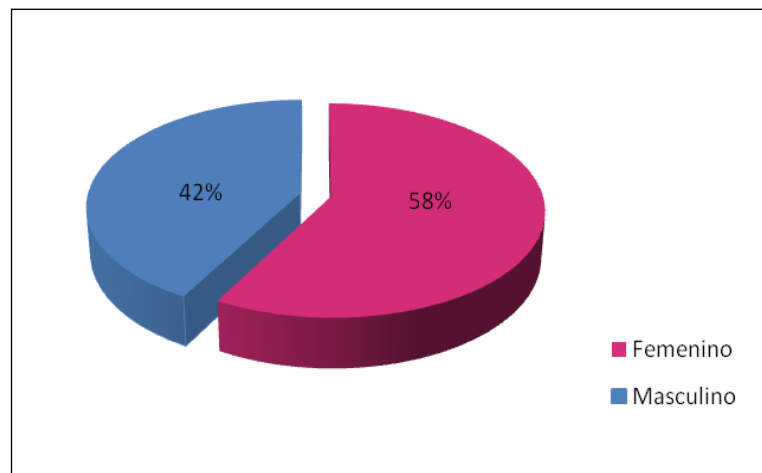


Gráfico 1: Distribución de Pacientes según Género. (n= 19)

1.2 Rango etario

Los diferentes grupos etarios se clasificaron en intervalos y la cantidad de pacientes en cada uno de ellos. Se detalla en el Gráfico 2.

La distribución etaria que predominó con un 53%, estuvo en el rango entre 60-79 años. Seguido por un 37% para el rango de 80 a 90 años y más.

La distribución etaria femenina estuvo en el rango entre 80-90 años y más, con un 31,5%. La distribución etaria masculina estuvo en el rango entre 60-79 años, con un 31,5%.

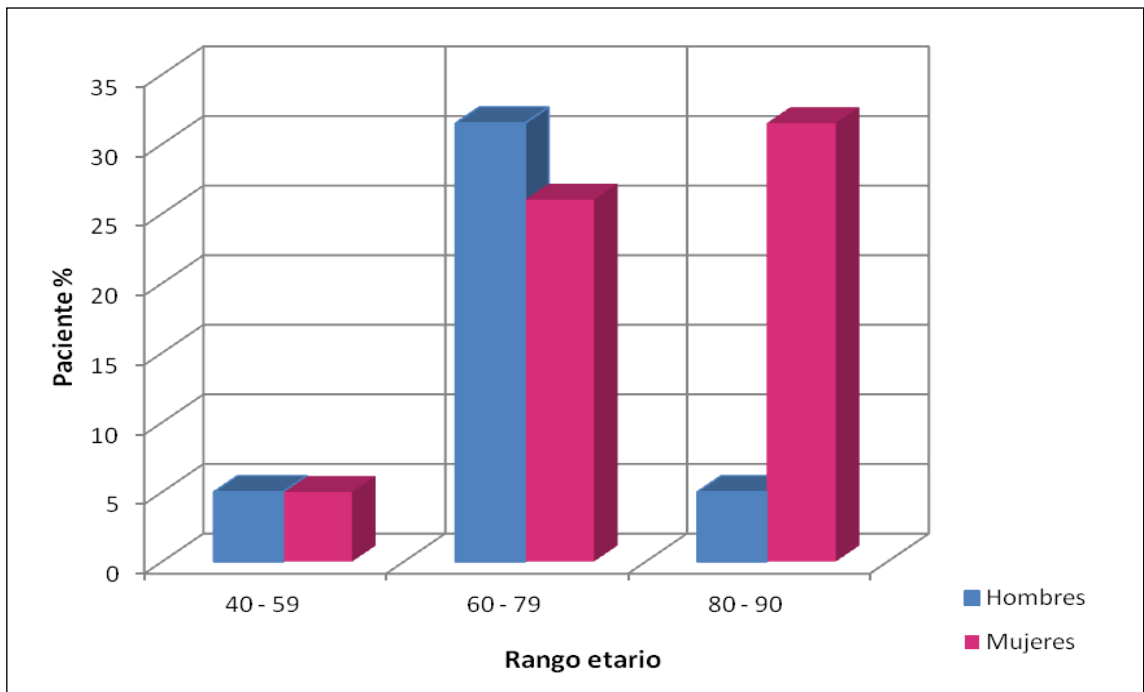


Gráfico 2: Distribución de pacientes según rango etario y género. (n=19)

1.3 Diagnóstico de ingreso.

Dentro de las patologías cardiovasculares las de mayor prevalencia fueron insuficiencia cardiaca congestiva (I.C.C) con un 47%, seguido por la fibrilación y aleteo auricular con un 32 % y en tercer lugar la insuficiencia cardíaca no especificada con un 21 %. (Gráfico 3).

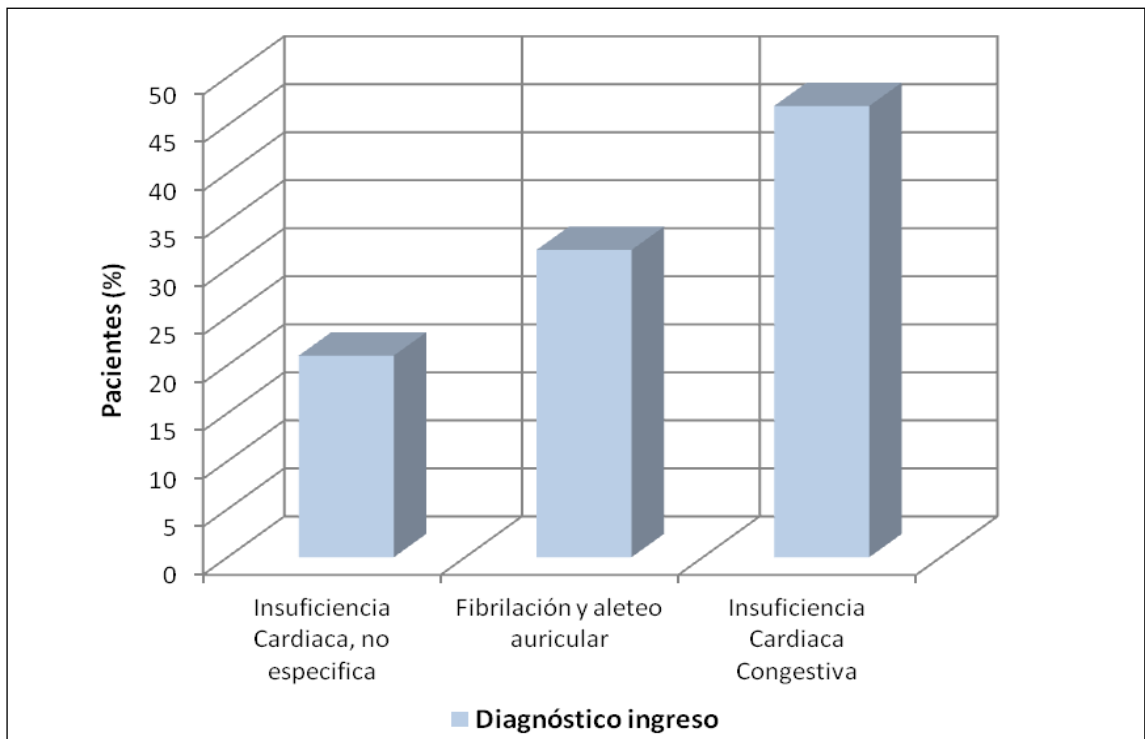


Gráfico 3: Distribución de paciente según diagnóstico de ingreso. (n=19)

1.4 Diagnostico de ingreso diferenciado por género.

La principal patología del género masculino fue la insuficiencia cardíaca no especificada junto con la insuficiencia cardíaca congestiva con un 37,5%. Y un 25 % presentó fibrilación y aleteo auricular (Gráfico 4).

La patología más frecuente del género femenino fue la insuficiencia cardíaca congestiva con un 55 %, le sigue la fibrilación y aleteo auricular con un 36 %, y un 9% insuficiencia cardiaca no específica. (Gráfico 5).

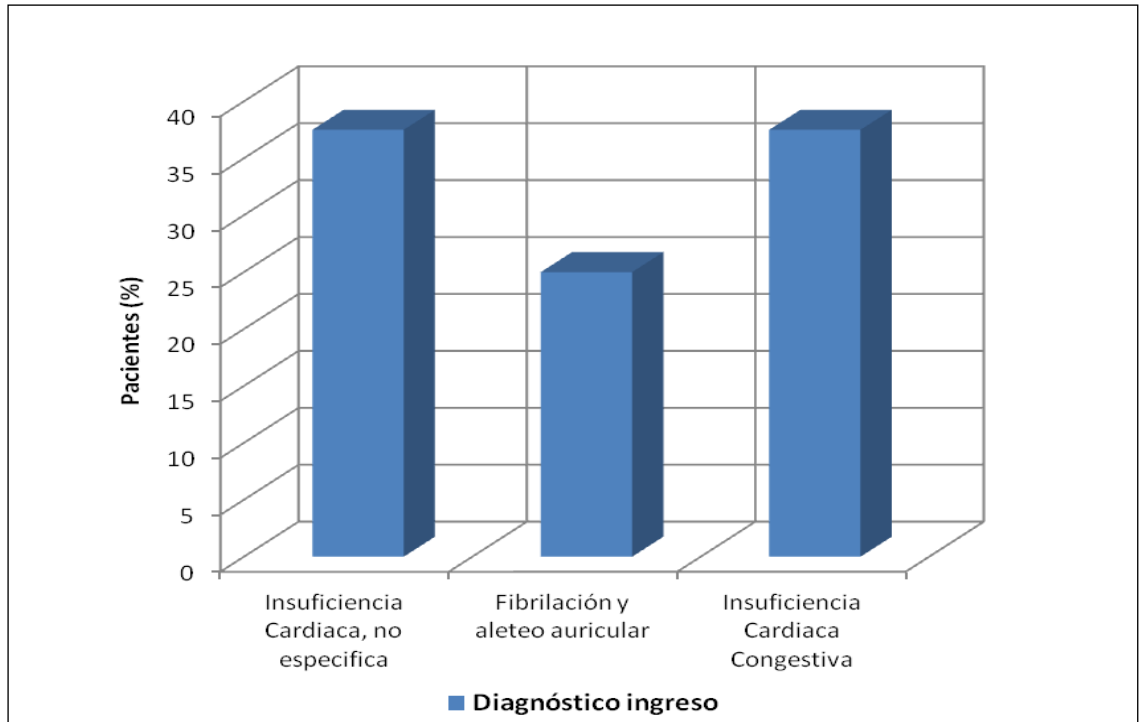


Gráfico 4: Distribución de pacientes masculinos según diagnóstico de ingreso (n=8)

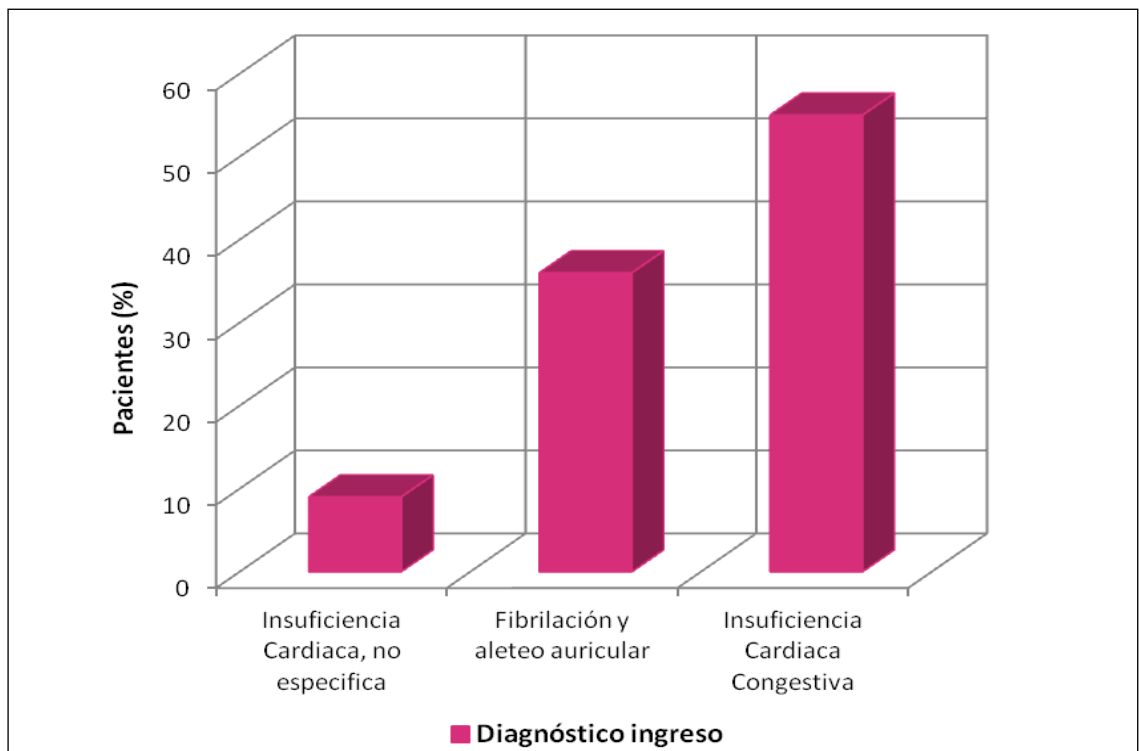


Gráfico 5: Distribución de pacientes femeninos según diagnóstico de ingreso (n=11)

1.5 Estadía Hospitalaria

El 42% de la muestra se encuentra hospitalizado menos de 20 días. Y el 31,5 % estuvo hospitalizado alrededor de 26 días. La estancia en el servicio de medicina es relativamente corta, en promedio es de 20 días. (Gráfico 6).

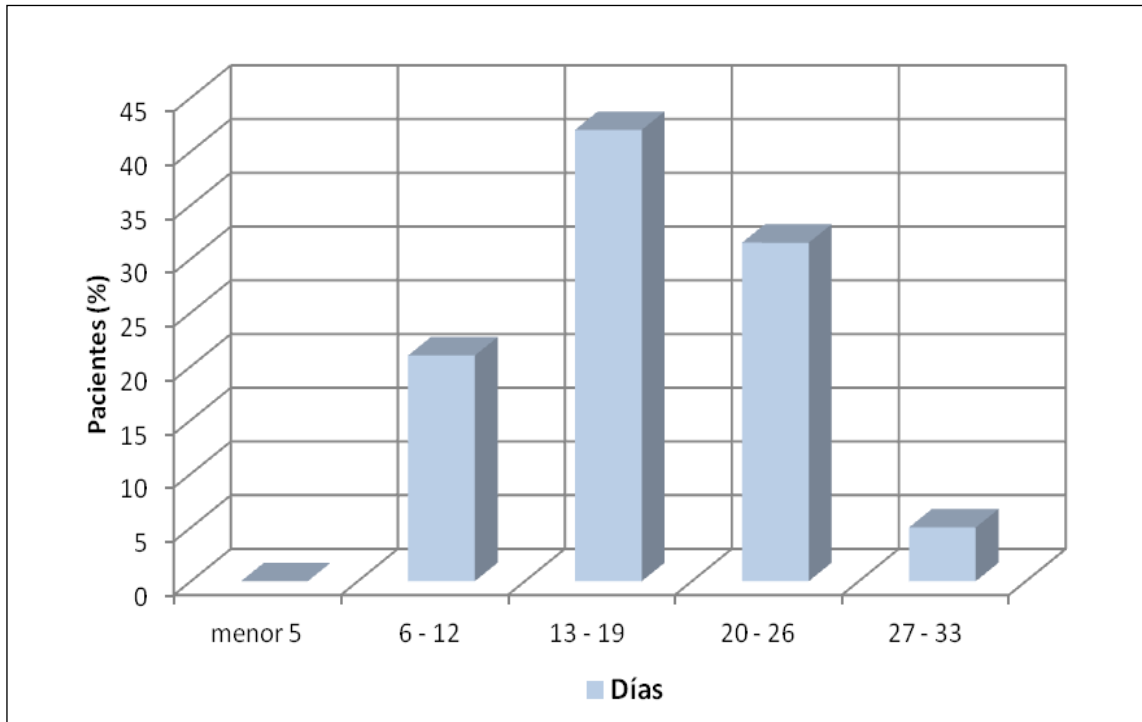


Gráfico 6: Distribución de pacientes según estancia hospitalaria. (n=19)

1.6 Cantidad de medicamentos administrados.

La distribución de los pacientes de acuerdo a la cantidad de medicamentos administrados durante el periodo de hospitalización muestra que a más de un 50 % de ellos, se administran entre 8 a 12 fármacos. Dicha información se observa en el gráfico 7.

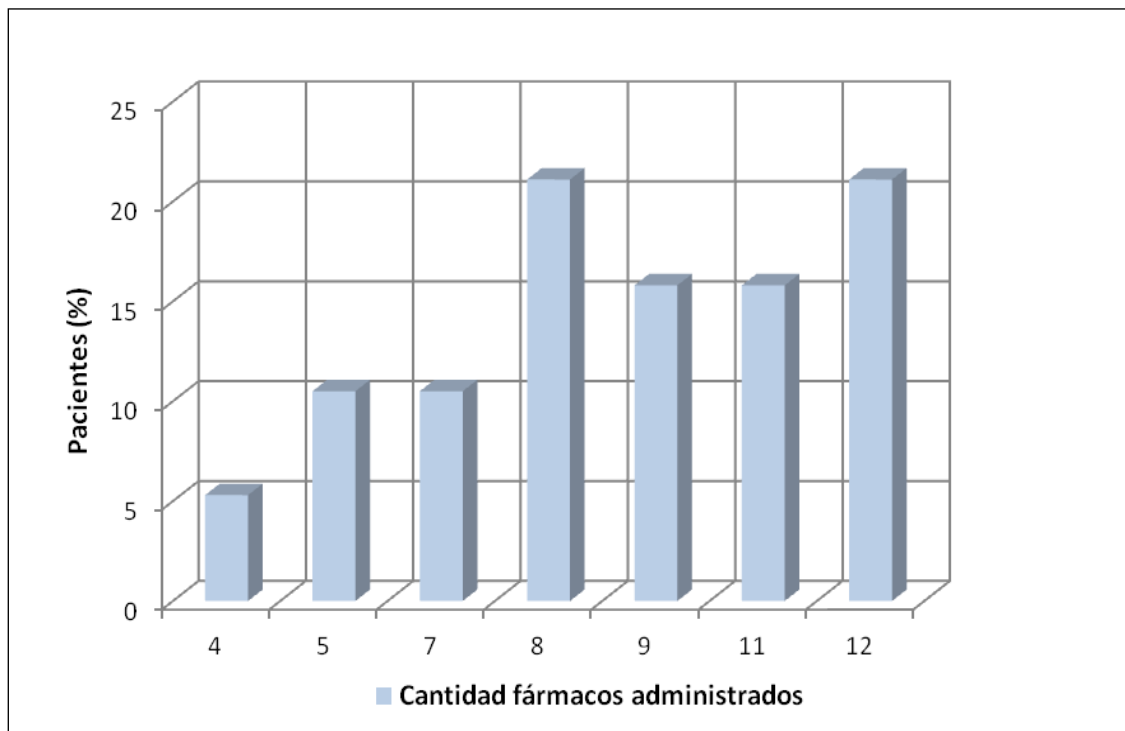
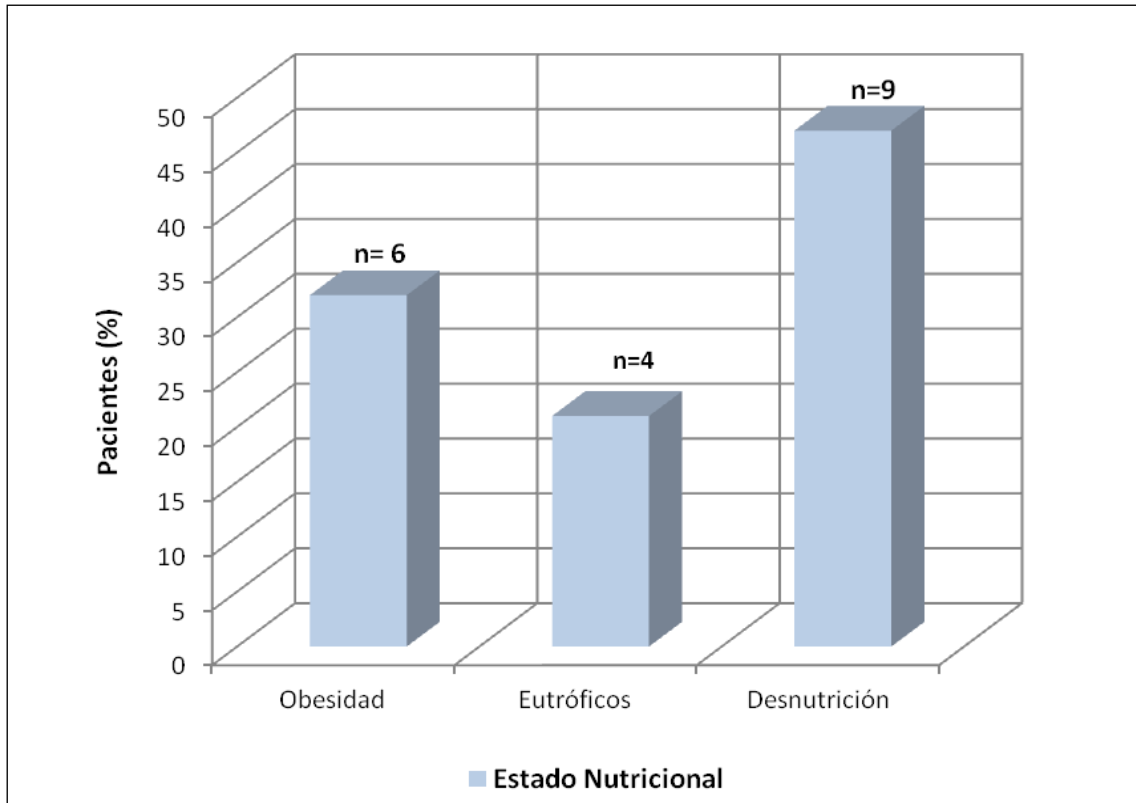


Gráfico 7: Distribución de pacientes según la cantidad de fármacos administrados. (n=19)

1.7 Estado nutricional.

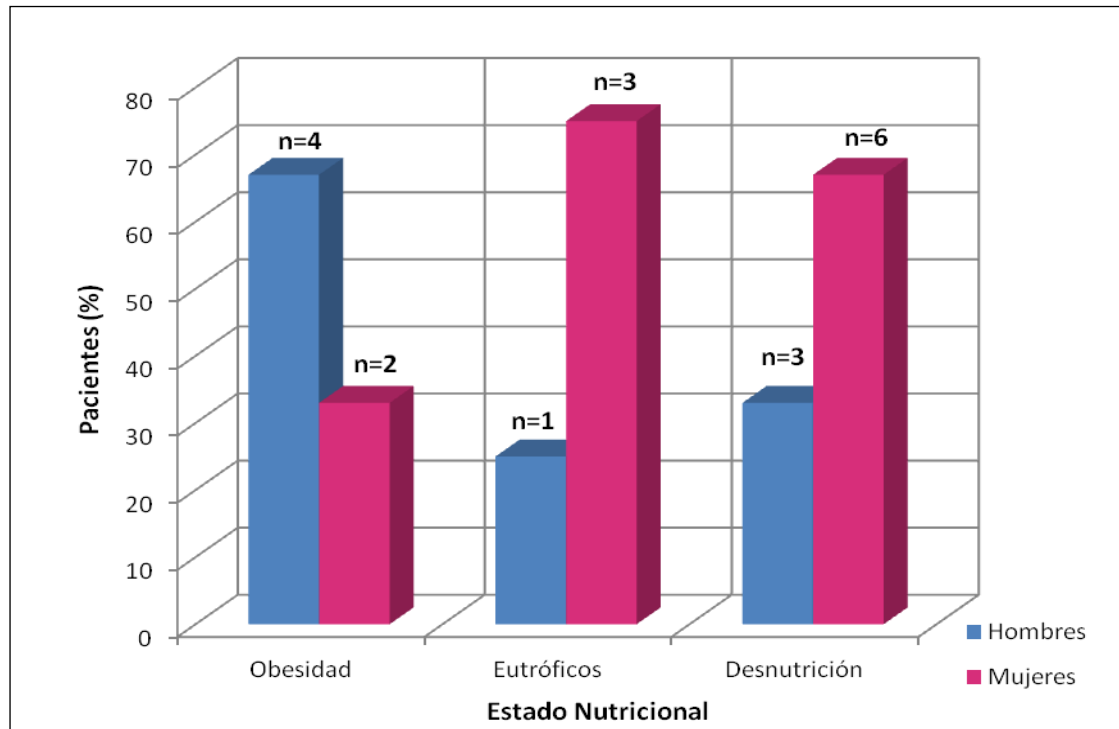
El mayor porcentaje correspondió a pacientes con desnutrición, un 47%. El 32% fueron pacientes con obesidad y un 21% eran eutróficos. (Gráfica 8).



Gráfica 8: Distribución de paciente según el estado nutricional. (n=19).

1.8 Estado nutricional según género.

El 31 % de la muestra correspondió al género femenino que presentó desnutrición, a diferencia del género masculino donde predominó la obesidad. (Gráfica 9).



Gráfica 9: Distribución de paciente según estado nutricional diferenciado por Género (n=19).

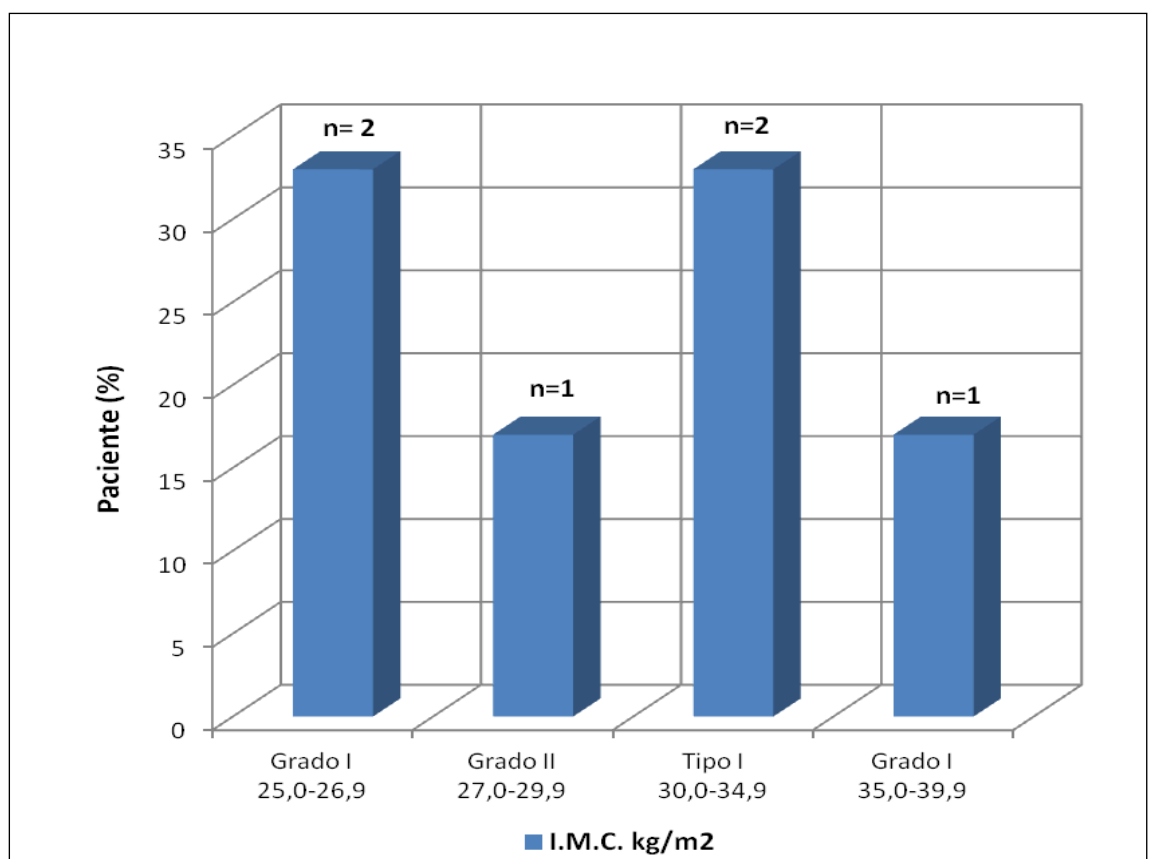
1.9 Valoración nutricional en el paciente obeso.

La valoración del estado se realizó según el Índice de masa corporal.

En la muestra se encontró que un 33% de los pacientes tienen sobrepeso grado I; y un 17 % presenta sobrepeso grado II.

Un 33% presentan obesidad tipo I, y un 17 % presenta obesidad tipo II.

No se observaron pacientes con obesidad mórbida. (Gráfica 10).



Gráfica 10: Distribución del paciente según Índice de Masa Corporal (I.M.C.) (n=6).

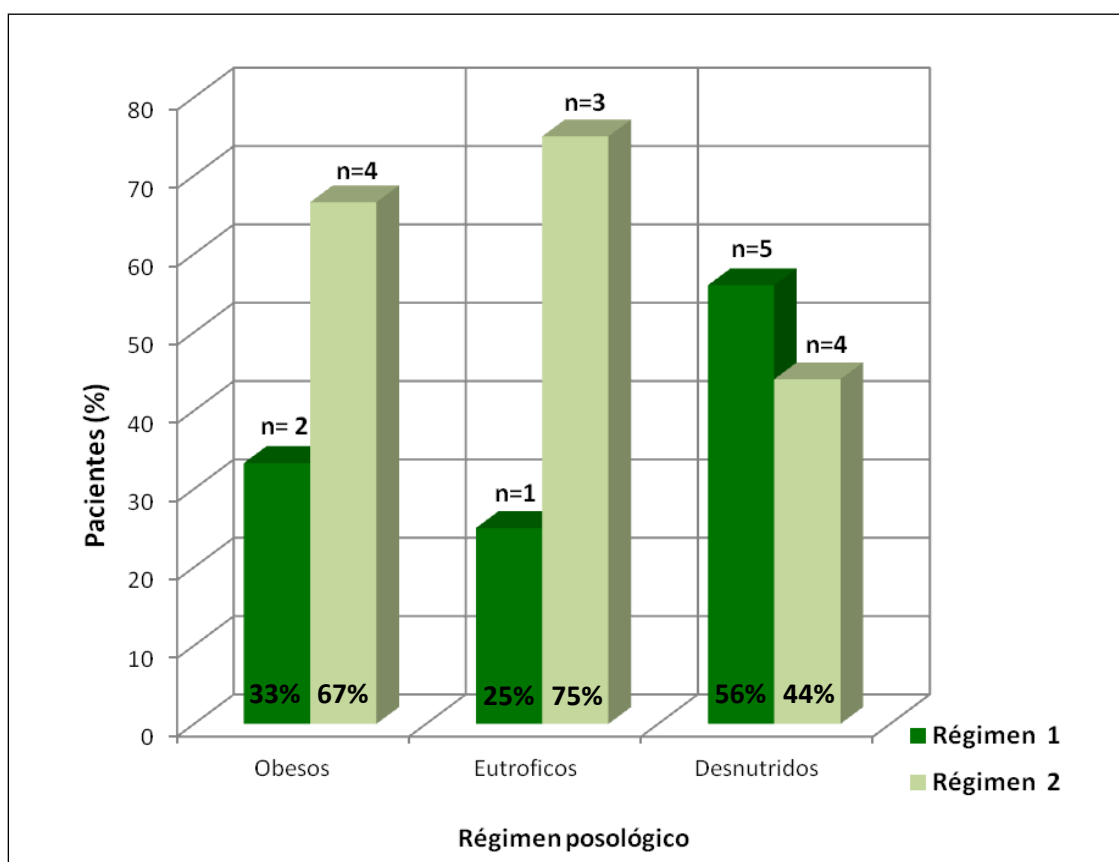
II.- Dosificación de Digoxina

1. Régimen posológico de Digoxina en el SMIHEP.

En este estudio se observaron dos tipos de regímenes posológicos:

Régimen 1: 0,125mg al día sin interrupción, para 8 pacientes, un 42%.

Régimen 2: 0,25mg al día de lunes a viernes, para 11 pacientes, un 58%.



Gráfica 11: Distribución de pacientes según el régimen posológico, en los diferentes estados nutricionales. (n=19).

2. Cálculo de dosis de mantención.

La dosis de mantención se calculó mediante la fórmula Konishi, y utilizando la fórmula de Salazar para determinar el aclaramiento de creatinina. Este cálculo se realizó para el grupo de pacientes que presentaron exceso de peso.

Los resultados obtenidos se compararon con la dosis administrada en el Hospital Eduardo Perreira para cada paciente. Se detallan en la tabla 1.

Tabla 1: Resultados de la dosis calculada mediante el método Konishi y la administrada en el Hospital Eduardo Pereira.

	Dosis calculada por Fórmula Konishi		Dosis administrada SMIHEP		Diferencia
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2	
Paciente 1	0,062 mg		0,125 mg		0,063 mg
Paciente 2	0,086 mg		0,125 mg		0,039 mg
Paciente 3		0,138 mg		0,250 mg	0,112 mg
Paciente 4		0,168 mg		0,250 mg	0,082 mg
Paciente 5		0,170 mg		0,250 mg	0,080 mg
Paciente 6		0,158 mg		0,250 mg	0,092 mg

El grupo 1: corresponde a 0,125mg al día sin interrupción.

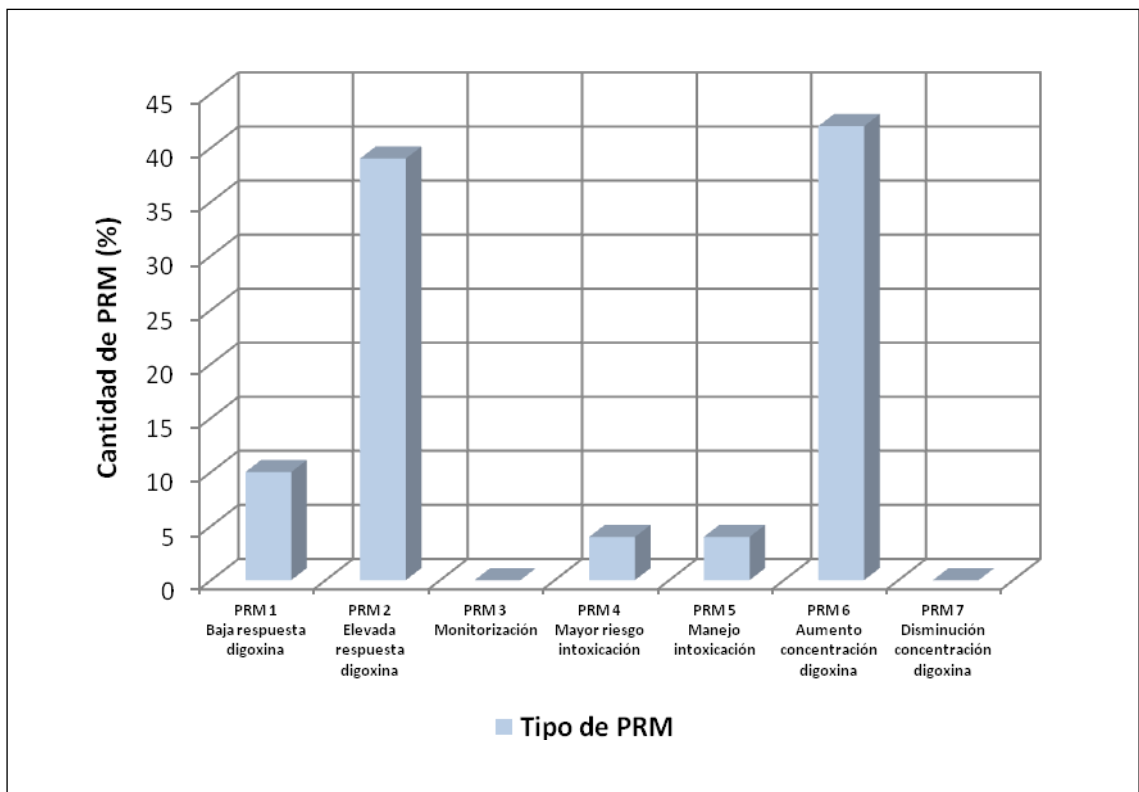
El grupo 2: corresponde a 0,250 mg de lunes a viernes.

III.- Caracterización de los Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) según estado nutricional.

1.- PRM EN PACIENTES OBESOS

1.1 Clasificación de PRM:

Los 6 pacientes obesos presentaron 28 PRM, los que se especificaron según la clasificación propuesta por Capilla y Ramallal. Gráfica 12.



Gráfica 12: Distribución de PRM según la clasificación de Capilla y Ramallal. (n=28).

De los 28 PRM encontrados en este grupo de pacientes, los del tipo 6 relacionados con un aumento de la concentración de digoxina por interacciones con otros medicamentos representa la mayor incidencia, con un 42,8%.

PRM del tipo 2 relacionados con una elevada respuesta a digoxina representan un 39 %. Estos PRM se deben principalmente a patologías concomitantes tales como EPOC (66%), cardiopatía isquémica (83%), y cor pulmonare (33%) y medicamentos que podrían provocar hipopotasemia secundaria.

Los PRM del tipo 1 relacionados con una baja respuesta a digoxina representan al 10% del total. Están relacionados con posible disminución de concentración plasmática de digoxina. Dos pacientes estaban con tratamiento concomitante con fenitoína (anticonvulsivante); además uno de estos pacientes presentó hiperpotasemia.

La incidencia de PRM se aprecia en la Tabla 2.

Tabla 2: Incidencia de PRM. (n =28)

Tipo	Descripción	Frecuencia	%
PRM 1 Baja respuesta a Digoxina	-Paciente recibe terapia concomitante con fenitoína.	2	7
	-Paciente presenta hiperpotasemia.	1	4
PRM 2 Elevada respuesta a Digoxina.	-Pacientes presentan enfermedades isquémicas, cor-pulmonare, infarto agudo al miocardio.	5	18
	-Pacientes tienen prescrito fármacos que producen hipopotasemia.	6	21
PRM 4 Población de riesgo	-Paciente de edad avanzada (≥ 75 años) con dosis de 0,25 mg al día.	1	4
PRM 5 Manejo de intoxicación	-Paciente con síntomas de intoxicación y continúa el tratamiento con digoxina.	1	4
PRM 6 Aumento de concentración plasmática digoxina.	-Pacientes con tratamiento concomitantes de fármacos que pueden aumentar las concentraciones de digoxina.	12	43

La tabla 3 indica la frecuencia de PRM potenciales generados por interacción de medicamentos administrados concomitantemente con digoxina.

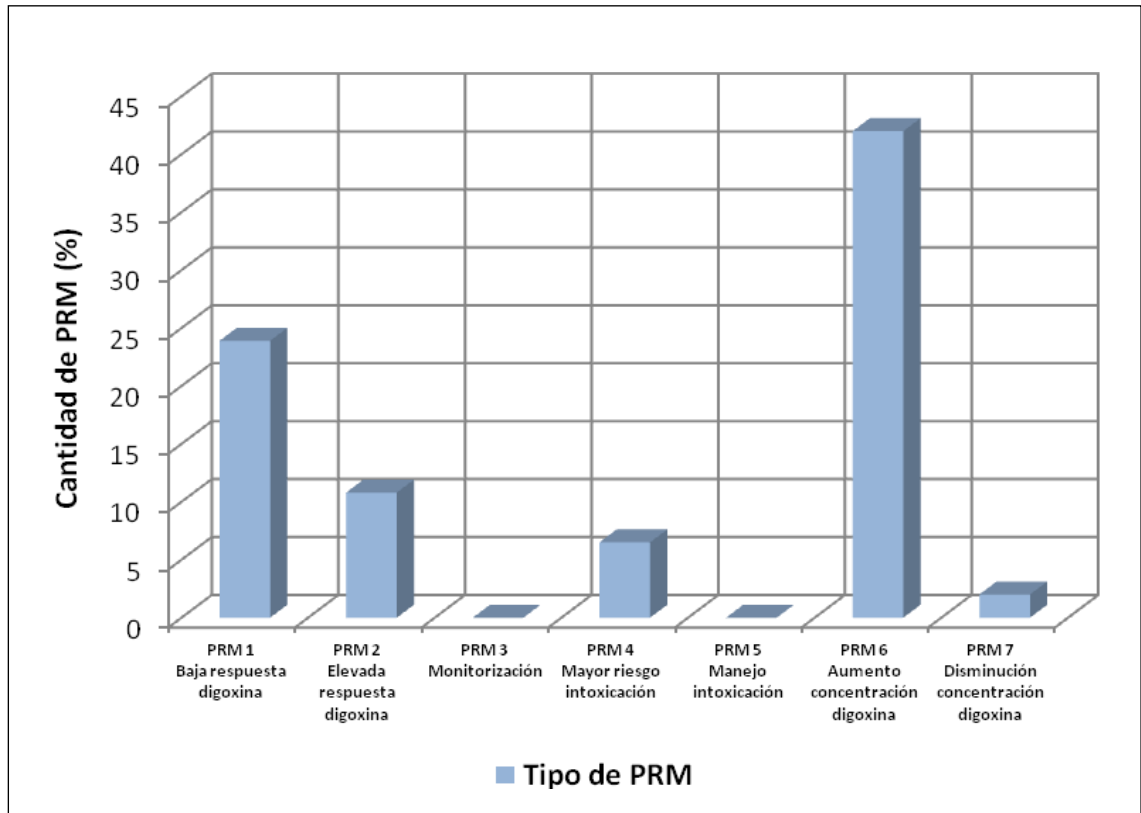
Tabla 3: Frecuencia de PRM generados por interacciones farmacológicas con digoxina. (n =26)

Fármaco que interacciona	Tipo de interacción	Posibles consecuencias	Recomendaciones	Frecuencia
Omeprazol	Incremento pH gástrico produce mayor absorción digoxina.	Incremento concentración plasmática digoxina.	Vigilar concentración plasmática digoxina. Medir concentración plasmática magnesio.	6
Furosemida (diurético asa)	Hipopotasemia secundaria por diuréticos.	Incrementa el riesgo toxicidad digitálica.	Medir periódicamente electrolitos plasmáticos.	6
Diazepam	Disminuye la depuración renal digoxina. Incrementa grado de fijación de digoxina a proteína plasmáticas	Incremento concentración plasmática digoxina	Suprimir la terapia con diazepam, mientras se esté en tratamiento digoxina.	2
Fenitoína	Aumento metabolismo hepático digoxina. Aumenta la actividad glicoproteína P.	Disminución variable concentración plasmática digoxina	Medir niveles plasmático digoxina.	2
Cotrimoxazol	Disminuye depuración renal digoxina.	Incremento concentración plasmática digoxina.	Disminución dosis digoxina en 50 %. Vigilar concentración plasmática digoxina.	2
Prednisona	Hipopotasemia-hipomagnesemia secundaria por pérdidas renales. Potencia la acción de los digitálicos.	Predispone al desarrollo toxicidad.	Medir concentración plasmática digoxina. Monitorizar con ECG, y vigilar la aparición de signos clínicos de toxicidad digitálica.	2
Enalapril	Disminuye la secreción renal digoxina.	Incremento concentración plasmática digoxina.	Medir niveles plasmático digoxina. Vigilar la aparición de signos clínicos de toxicidad digitálica.	3
Espironolactona	Disminuye la secreción renal digoxina.	Incremento concentración plasmática digoxina.	Medir niveles plasmático digoxina. Vigilar la aparición de signos clínicos de toxicidad digitálica	3

2.- PRM EN PACIENTES DESNUTRIDOS.

2.1 Clasificación de PRM:

Los 9 pacientes desnutridos presentaron 46 PRM, los que se especificaron según la clasificación propuesta por Capilla y Ramallal. (Gráfica 14).



Gráfica 13: Distribución de PRM según la clasificación de Capilla y Ramallal. (n=46).

Los PRM tipo 6 relacionados con un aumento de la concentración de digoxina por interacción con otros medicamentos presenta la mayor incidencia (56,5 %).

Los PRM tipo 1 (23,9 %) están relacionados con una baja en la respuesta a digoxina, debido a los cambios corporales que pueden presentar estos pacientes, propios de la desnutrición o asociados a la ICC.

La Tabla 4 indica la incidencia de PRM de acuerdo al tipo.

Tabla 4: Incidencia de PRM. (n =46)

Tipo	Descripción	Frecuencia	%
PRM 1 Baja respuesta a Digoxina	-Pacientes que presentan disminución en la absorción, por presentar desnutrición.	9	20
	-Paciente presenta Hiperpotasemia.	2	4
PRM 2 Elevada respuesta a Digoxina.	-Pacientes presentan enfermedades isquémicas, cor pulmonare, infarto agudo al miocardio.	3	7
	-Pacientes que presentan insuficiencia renal.	2	4
PRM 4 Población de riesgo	-Paciente de edad avanzada (≥ 75 años) con dosis de 0,25 mg al día.	1	2
	-Pacientes con insuficiencia renal en tratamiento con Digoxina.	2	4
PRM 6 Aumento concentración plasmática Digoxina.	-Pacientes con tratamiento concomitantes con fármacos que pueden aumentar las concentraciones de Digoxina.	26	57
PRM 7 Disminución concentración plasmática Digoxina	-Pacientes con tratamiento concomitantes con fármacos que pueden disminuir las concentraciones de Digoxina.	1	2

La tabla 5 indica la frecuencia de PRM potenciales generados por interacción de medicamentos administrados concomitantemente con digoxina en pacientes con desnutrición.

Tabla 5: Frecuencia de PRM generados por interacciones farmacológicas con digoxina. (n =35)

Fármaco que interactuana	Tipo de interacción	Posibles consecuencias	Recomendaciones.	Frecuencia
Omeprazol	Incremento pH gástrico produce mayor absorción digoxina.	Incremento concentración plasmática digoxina.	Vigilar concentración plasmática digoxina. Medir concentración plasmática magnesio.	9
Alprazolam	Incrementa el grado de fijación de digoxina a proteínas plasmáticas.	Incremento concentración plasmática digoxina.	Suprimir la terapia con alprazolam, mientras se esté en tratamiento digoxina.	5
Claritromicina	Aumento absorción digoxina por destrucción flora intestinal e inhibir glicoproteína P.	Incremento concentración plasmática digoxina.	Vigilar concentración plasmática digoxina.	4
Amiodarona	Disminuye depuración renal digoxina, por inhibición de glicoproteína P	Incremento concentración plasmática digoxina.	Medir concentración plasmática digoxina. Ajustar dosis digoxina. Monitorizar con ECG, y vigilar signos clínicos de toxicidad digitálica.	2
Carvedilol	Aumenta la biodisponibilidad de digoxina.	Incremento concentración plasmática digoxina.	Monitorizar concentración digoxina al iniciar, o interrumpir tratamiento carvedilol.	1
Atenolol	Aumento del bloqueo AV y bradicardia.	Incrementa el riesgo toxicidad digitálica.	Monitorizar concentración digoxina al iniciar, o interrumpir tratamiento atenolol.	1
Hidroclorotiazida	Posible aumento toxicidad digitálica por hipopotasemia por diuréticos.	Incrementa el riesgo toxicidad digitálica.	Medir concentración plasmática digoxina.	2
Espironolactona	Disminuye la secreción renal digoxina.	Incremento concentración plasmática digoxina.	Medir niveles plasmático digoxina. Vigilar la aparición de signos clínicos de toxicidad digitálica	1
Furosemida	Hipopotasemia secundaria por diuréticos.	Incrementa el riesgo toxicidad digitálica.	Medir periódicamente electrolitos plasmáticos.	3
Cotrimoxazol	Disminuye depuración renal digoxina.	Incremento concentración plasmática digoxina.	Disminución dosis digoxina en 50 %. Vigilar concentración plasmática digoxina.	3
Prednisona	Hipopotasemia-hipomagnesemia secundaria.	Predispone al desarrollo toxicidad.	Medir concentración plasmática digoxina. Monitorizar ECG, y vigilar signos toxicidad digitálica.	4

VI. DISCUSIÓN.

DISCUSIONES

I.- En relación a la caracterización demográfica de los pacientes del estudio.

El total de pacientes que acudieron al Hospital Eduardo Pereira y que presentaron trastornos cardiovasculares como diagnóstico de ingreso fue de un 22%. Comparado con otro estudio realizado en el Hospital Naval Almirante Nef de Viña del Mar, el porcentaje es similar, donde indica que las enfermedades cardiovasculares son la cuarta (19,5%) causa de motivo de ingreso hospitalario.⁴¹

No existió diferencia significativa entre la cantidad de mujeres y hombres que ingresaron al servicio de medicina con trastornos cardiovasculares, pero con leve predominio del género femenino, coincidiendo con la tendencia chilena.⁴²

El rango de edad de la población estudiada con mayor distribución fue entre los 60-79 años (57%), luego le sigue el rango de 80-90 años y más, con un 32%. Se observa un predominio del género femenino en el rango etario entre los 80-90 años y más, con respecto al género masculino. Concuera con los datos entregados en el Censo 2002 (INE 2002), indica que en edades más avanzadas existe mayor mortalidad masculina.⁴²

Los pacientes con trastornos cardiovasculares la patología que exhibe mayor prevalencia es la Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC), seguida por enfermedad isquémica crónica del corazón y fibrilación y aleteo auricular. Del total de pacientes con enfermedades cardiovasculares, el 15% tuvo prescripción de digoxina, debido a que este fármaco no es de primera elección en el tratamiento de la ICC. Según lo publicado por el Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Interna, digoxina es el tercer fármaco más utilizado en tratamiento de la IC por detrás de los diuréticos-IECAS, y por delante de los betabloqueantes. Es el fármaco de elección cuando hay insuficiencia cardíaca congestiva asociada fibrilación y aleteo auricular.^{43, 44.}

Los pacientes que recibieron digoxina están mayoritariamente dentro del rango etario de 60-79 años. Es uno de los medicamentos recetados con frecuencia en la población mayor de 65 años, tanto para el tratamiento de la ICC y la fibrilación auricular. Los resultados coinciden en que patologías cardiovasculares son más frecuentes en edad avanzada, la ICC afecta al 1-2% de la población, aumentando drásticamente a los 75 años, hasta llegar a un 10-20% en el grupo de pacientes hospitalizados entre 70-80 años.^{45, 46,47}

La influencia de factores de tipo fisiológico como la edad reviste gran interés, puesto que, esta población muestra diferencias significativas en la respuesta farmacológica. El envejecimiento conduce a cambios en la composición corporal, presentando una disminución de la función renal y del volumen de distribución, que prolonga la eliminación plasmática de digoxina. Provocando que la toxicidad digitalica sea más frecuente y sus síntomas poco específicos dificulta su diagnóstico.^{48, 49, 50}

El promedio de los días de hospitalización fue de 15 días. En grupos de poblaciones específicos como adultos mayores y pacientes desnutridos, podrían aumentar los días de hospitalización, duración de los tratamientos farmacológicos y los costos de salud, debido a que ingresan al servicio por descompensaciones de patologías que remiten en corto tiempo. Sin embargo, existe una tendencia a dar un alta precoz a los ancianos para evitar las complicaciones propias del ingreso hospitalario como la sepsis nosocomial.^{10,12}

Por otra parte, el promedio de medicamentos administrados por paciente en este estudio es entre 8 a 12 fármacos, aumentando la posibilidad de interacción y alteraciones en las concentraciones plasmáticas, que influyen significativamente en la respuesta de fármacos con margen terapéutico estrecho. Sin embargo, la monitorización constante puede reducir la morbilidad y la mortalidad derivada de la toxicidad de digoxina, sobre todo en la población anciana.⁴⁷

Los resultados obtenidos de acuerdo con el estado nutricional indican que mayoritariamente predominaron los pacientes con desnutrición, con un 47%. Esta cifra obtenida concuerda con los datos entregados por el Estudio ELAN del 2003, indicando una alta prevalencia de malnutrición a nivel hospitalario en Latinoamérica. En Chile, la desnutrición moderada fue de 37% y un 4,6% en desnutrición severa. Resultados similares se encontraron en países como Argentina (47,3%), Brasil (48,1 %) y Perú (50 %).⁵¹

Se debe considerar que la medición del estado nutricional de los pacientes sin sobrepeso se realiza mediante una escala de evaluación subjetiva, la cual no indicaba en la ficha médica el peso y talla actual del paciente, motivo por el cual no fue posible realizar una clasificación de los diferentes grados de desnutrición según IMC. Situación que sucede en otros hospitales de Chile y de Latinoamérica.^{52, 53.}

La falta de una valoración nutricional completa que incluya medidas antropométricas, se convierte en una limitante cuando se desea detectar temprana y rápidamente los pacientes en riesgo de desnutrición. Por esto, se utiliza una evaluación global subjetiva, cuyos resultados han sido validados en diferentes tipos de pacientes de cirugía general, insuficiencia renal, oncología, sida y trasplante hepático. Sin embargo, se ha documentado que este método produce sesgos inducidos por los observadores entregando resultados que pueden sobreestimar o subestimar el grado de desnutrición.⁵¹

En menor proporción se encuentran los pacientes que presentaron exceso de peso (IMC \geq 25) con un 32%. Se conocen diversos estudios que indican la prevalencia de la población general que presenta un IMC sobre 25, sin embargo, no se encontraron datos sobre la prevalencia de pacientes adultos con sobrepeso que acuden a servicio de medicina general en Chile.

Un estudio en España indicó que la prevalencia de la obesidad en pacientes hospitalizados fue de 32,7%, afectando principalmente a mujeres. Al incluir los pacientes con sobrepeso y obesidad (un IMC ≥ 27) la estimación fue de 50,5%, encontrándose preferentemente en el rango etario entre los 51- 75 años y un 2% se tipificaron con obesidad mórbida. Datos similares encontrados en este estudio, con la diferencia que el género masculino presentó mayor porcentaje de exceso de peso, y no se encontraron pacientes con obesidad mórbida.⁵⁴

II.- En relación a la dosificación de Digoxina.

1. Régimen posológico de Digoxina en el SMIHEP.

▪ Pacientes obesos.

En este estudio, un 67% de los pacientes obesos fueron dosificados según el régimen 2, que corresponde a 0,25 mg de digoxina de lunes a viernes. Si bien es cierto, este esquema de tratamiento concuerda con lo descrito en otros hospitales, no se ha encontrado ninguna referencia que justifique la terapia discontinua. Los estudios incluidos en el metaanálisis realizados por Hood y col. (2004), hace referencia a pautas de dosificación continuas para aliviar los síntomas en pacientes con ICC.²⁹

Probablemente el objetivo de este esquema sea reducir los riesgos de presentar una intoxicación digitalica, pero conociendo la farmacocinética de este fármaco esta suspensión disminuiría su concentración plasmática aproximadamente entre un 40 a 50% después de 36-48 horas quedando por debajo del rango considerado terapéutico, por lo tanto, no se recomiendan esquemas de dosificación interrumpidas por el hecho de llegar a infradosificación el día de reanudación de la terapia.⁵⁵

Entre los años 1992 y 2002 se realizó un estudio retrospectivo con un total de 2.849 pacientes adultos de ambos géneros diagnosticados de ICC, FA y ICC+FA en tratamiento más de un año con digoxina 0,25 mg/día con descansos semanales, detectó que un 55,4% presentaba niveles de digoxina en sangre inapropiados (afectando principalmente a mujeres), un 23% presentaron niveles elevados y un 16% niveles muy bajos de Digoxina.⁵⁶

Un régimen con suspensión semanal disminuye los niveles séricos a concentraciones consideradas subterapéuticas, se puede interpretar como un tratamiento inefectivo que conlleva a la suspensión del tratamiento y/o cambio de medicamento. Un estudio realizado en Chile el grupo de muestra con prescripción de 0,25 mg diarios de lunes a sábado, los pacientes presentaron niveles plasmáticos supraterapéuticos, puesto que, manifestaron factores de riesgo que puede contribuir a un aumento en los niveles plasmáticos de digoxina, esquemas de dosificación interrumpidos no implica mantener niveles óptimos del fármaco.⁵⁷

▪ **Pacientes desnutridos**

Un 56 % fueron dosificados según el régimen de 0,125 mg de digoxina sin interrupción. Sin embargo, ellos presentan cambios significativos en su composición corporal dependiendo del grado de desnutrición, que conlleva a alteraciones farmacocinéticas, de mayor relevancia en el proceso de distribución y aclaramiento del fármaco. Situación que genera incertidumbre respecto a si los regímenes de dosificación habituales, que están basados en datos farmacocinéticos poblacionales de pacientes normonutridos, son apropiados para este grupo de población.⁵⁵

Por lo tanto, estos resultados sugieren que la intoxicación digitalica podría prevenirse ajustando la dosis diaria de acuerdo a la función renal del paciente, puesto que, la desnutrición induce a una disminución en la tasa de filtración glomerular y secreción tubular, aumentando el riesgo de toxicidad. Además, teniendo en cuenta las condiciones que predisponen a una

intoxicación como edad avanzada, hipopotasemia, hipercalemia, hipomagnesemia, acidosis metabólica y respiratoria, hipotiroidismo y el uso concomitante con otros fármacos que modifiquen su concentración sérica entre otros.

2. Cálculo de dosis de mantención.

El cálculo de la dosis de mantención de digoxina según la ecuación de Konishi se realizó en el grupo de pacientes obesos, porque tenían sus parámetros antropométricos actualizados. Al grupo de pacientes con desnutrición no fue posible determinar la dosis mediante fórmula ya que, al igual que la población de eutróficos, su valoración nutricional se realiza mediante una evaluación global subjetiva.

Para el cálculo de la dosis de mantenimiento se utilizó la ecuación de Konishi, validada en pacientes caucásicos y asiáticos. Esta fórmula se basa en rangos terapéuticos de digoxina menores según las recomendaciones actuales.⁵⁸

Una limitación de este estudio fue que la fórmula de Konishi utiliza la ecuación de Cockcroft y Gault. En la actualidad se recomienda el uso de esta ecuación para estimar el funcionamiento renal y realizar ajustes posológicos, pero los estudios farmacocinéticos realizados en la población obesa concluyeron que su uso es cuestionable para este tipo de pacientes.⁵⁹

La fórmula Cockcroft y Gault utiliza el peso ideal del individuo (PI), que es una estimación de la masa magra corporal corregida según sexo y altura. Pero, la población obesa presenta cambios en su composición corporal, existe un aumento del tejido adiposo y un aumento del tejido magro (representando éste un 20-40 % del exceso de peso), por lo tanto, estos pacientes presentan un incremento de la masa corporal magra en comparación con individuos con normopeso, en consecuencia al realizar la ecuación de Devine, la más utilizada según la literatura, el valor del PI puede estar subestimado.^{17, 19, 60}

En relación a la comparación de dosis de mantención, los valores calculados son inferiores a los administrados en todos los pacientes. Se desprende que, si bien hubo una aparente sobredosificación en la muestra, se debe considerar que la literatura recomienda realizar ajuste dosis de mantención en base al aclaramiento de creatinina según la fórmula de Salazar-Corcoran para estos pacientes, cuya ecuación aún no se ha validado en la fórmula de Konishi. Situación de gran interés, puesto que, la dosis de mantención se basa en el funcionamiento renal del paciente, al ser un fármaco que se excreta principalmente por vía renal.

También, es conveniente señalar el reducido número de pacientes que presentaron obesidad, sin incluir aquellos que mostraron un exceso de peso. Por lo que, serían necesarios más estudios para corroborar los datos obtenidos, pero da una idea de la situación basal de la dosificación de fármacos en este tipo de pacientes y hacia dónde ir para mejorar.

Otros autores utilizando distintos métodos y población de estudio para el cálculo de dosis de mantención obtuvieron valores de dosificación bajos, similares a los encontrados en este estudio. Situación que dificulta la administración porque sólo existe digoxina de 0,25 mg. por lo tanto, sería necesario que la industria farmacéutica incorpore al mercado forma farmacéutica de digoxina menores que las actuales.⁶¹

Hasta la fecha no existe una ecuación que relacione los parámetros farmacocinéticos de digoxina con los cambios que presentan los pacientes obesos en su composición corporal, además de su patología de base más influyente que permita realizar cálculos de dosificación en este grupo de población para este fármaco en particular.

Considerando que los pacientes desnutridos por lo general tienen masa magra disminuida, y en este grupo algunos presentaron insuficiencia renal, parámetros que influyen en un posible aumento de la concentración plasmática de digoxina, se puede inferir que de haber realizado

la comparación entre dosis observada y calculada mediante el método Konishi, se hubiese encontrado una sobredosificación significativa en este grupo.

El método Lin usado en la población adulto mayor puede ser aplicado a los pacientes con desnutrición. Este método se basa en parámetros farmacocinéticos de digoxina, relaciona el volumen de distribución y la constante de eliminación del fármaco (parámetros que se ven alterados cuando disminuye el aclaramiento de creatinina) con las variables del paciente peso magro, género y edad. Permite estimar la dosis de mantención para alcanzar una concentración plasmática dentro del rango terapéutico.³⁴

Cualquier método que se elija para calcular la dosis de carga y/o mantención es necesario la vigilancia clínica de forma periódica. Se logra que disminuya la probabilidad de recibir dosis innecesarias, sin embargo, concentraciones dentro del rango no garantiza que todos los pacientes logren el efecto deseado o que ninguno manifieste toxicidad. Porque, conceptualmente el término margen terapéutico es un criterio estadístico obtenido a partir de estudios realizados a amplias poblaciones.⁵

III.- En relación a la caracterización de los Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) según estado nutricional.

Todos los pacientes con desnutrición y sobrepeso presentaron un o más PRM, por lo que, la edad sería un factor determinante en la incidencia de PRM, al igual que la cantidad de medicamentos administrados, en promedio entre 8 a 12 fármacos. Al comparar con otros estudios se corrobora que estas dos variables mantienen una tendencia a aumentar la cantidad de PRM.⁶²

Al revisar la literatura publicada no se encontraron estudios de prevalencia de problemas relacionados con medicamentos en pacientes con desnutrición y con obesidad. Pero, si hay estudios de PRM relacionados con digoxina, sin embargo, el modelo de seguimiento farmacoterapéutico usado es distinto.

▪ **PRM en pacientes obesos:**

En los PRM 1, se encontraron dos pacientes con tratamiento anticonvulsivante, este fármaco puede aumentar el metabolismo hepático de la Digoxina. Además, un paciente presentó hiperpotasemia, condición que aumenta el riesgo de presentar una disminución en la respuesta a digoxina, situación que se puede visualizar en el paciente como una no mejora o empeora de la ICC o FA.

De los PRM 2 relacionados con una elevada respuesta a digoxina, el aumento del efecto es posible por la combinación con diuréticos de asa, que pueden causar una hipopotasemia secundaria y posible hipomagnesemia. Esta condición potencia la acción de los digitálicos, porque el potasio extracelular favorece la desfosforilación de la enzima ATPasa disminuyendo la afinidad de la enzima con digoxina. Por lo tanto, se hace necesario la monitorización frecuente de K^+ - Mg^+ y corregir las alteraciones electrolíticas.⁶³

Además, se agrega las enfermedades concomitantes: un 66 % presentó enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cardiopatía un 83%, edema pulmonar agudo enfermedad isquémica 33 %. Esto puede alterar la disposición de digoxina, aumentando la sensibilidad de éste fármaco en la fijación al miocardio e incrementando el riesgo de intoxicación digitálica.⁶²

En los PRM 4 relacionados con mayor riesgo de intoxicación, la población se presentó en pacientes mayores de 70 años, con obesidad de tipo 2. En personas de edad avanzada se presenta en forma fisiológica una disminución de la función renal; además, es mayor la prevalencia de hipertensión y diabetes, aumentando con ello el riesgo de alteración de la

función renal. Por lo que, es imprescindible la medición del aclaramiento de creatinina estimado por la fórmula de Salazar.³⁹

Para los PRM 5 relacionados con el manejo de intoxicación, se encontró en un paciente una intoxicación digitálica. Los síntomas presentados fueron hiperpotasemia (de 5,6 mg/mL), con alteraciones cardíacas y fueron concordantes con la respuesta clínica del paciente según la opinión del médico tratante.

La intoxicación digitálica se desarrolla entre el 20-30 % de los pacientes, la complicación radica en que los síntomas que produce son pocos definidos (alteraciones gastrointestinales, visuales, cardíacas) o pueden simular otros trastornos propios del enfermo, en los ancianos esta sintomatología pasa inadvertida.^{56,57}

Un seguimiento a pacientes del Hospital de Valdivia concluyó que el origen de aquellos casos de morbilidad farmacoterapéutico real fueron de naturaleza prevenible, con eventos mayoritariamente relacionados con intoxicaciones digitálicas, las cuales afectaron al 18,7% del total de pacientes estudiados.⁶³

Se observó en este grupo el consumo de antidepresivos (Sertralina). Situación que puede ser característica en paciente con obesidad. Un estudio realizado en España indicó que la prevalencia de consumo de fármacos psicoactivos fue superior a los datos observados en la población general, mayoritariamente de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, el consumo es tres veces superiores comparado con la población general. En Chile se evaluaron a 100 personas con sobrepeso y obesidad, mostrando una gran prevalencia de síntomas depresivos, y el 61,0% probablemente presente algún trastorno depresivo.^{64,65}

- **PRM en pacientes desnutridos.**

En este grupo que encontró que utilizaban amiodarona, es un medicamento que se utiliza con conjunto con digoxina, pero puede disminuir la depuración renal y/o el volumen de distribución de digoxina, aumentando los niveles plasmáticos. Esta interacción de amiodarona con digoxina está ampliamente descrita en la literatura. Para estos pacientes se sugiere una disminución de la dosis de Digoxina en 50% y monitorizar los niveles plasmáticos del fármaco, situación que no es frecuente en la práctica clínica.^{57,63}

En este trabajo un 22% de los pacientes tenía la asociación amiodarona más digoxina, añadiendo el uso de alprazolam y cotrimoxazol; estos fármacos pueden interactuar e inducir a una disminución de la depuración renal de digoxina. Circunstancia que se agrava cuando el paciente presenta patologías como isquemia coronaria, cardiomegalia, cor pulmonale entre otras que alteran la disposición de Digoxina, aumentando la fijación de este fármaco al miocardio, por lo tanto, se incrementando el riesgo de intoxicación digitálica.

En el PRM 1 relacionados con una baja respuesta digoxina, un 23,9 % de este grupo de pacientes pueden presentar alteración en el proceso de adsorción del fármaco. Esto se debe a la alteración propia que existe por presentar desnutrición o porque la ICC puede causar un edema en la mucosa intestinal. Presentando una disminución en la biodisponibilidad del fármaco, y como consecuencia provoca una baja respuesta a la digoxina. Si se asocia con medicamentos que disminuya su absorción (antiácidos, antiespasmódicos, laxantes) el efecto puede ser mayor.

De los PRM 2 relacionados con una elevada respuesta a digoxina, un 10,8% de la muestra presentó una insuficiencia renal aguda progresiva, con la posterior suspensión de Digoxina. Manifestando una intoxicación digitálica con hipercalemia de 8,1 ng/dl, sus síntomas fueron

nauseas, compromiso del estado general y taquicardia supraventricular, el diagnóstico fue confirmado por el médico tratante.

De los PRM 4 relacionados con el mayor riesgo de intoxicación, se presentó una insuficiencia renal aguda, pre-renal, sin suspensión de Digoxina, se agrega otro factor que era de edad avanzada ≥ 75 años, donde aumenta el riesgo de presentar toxicidad. Los pacientes con desnutrición moderada a severa presentan una disminución en su función renal, condición propia de su patología.

Un paciente con desnutrición presenta una disminución del tejido muscular, que provoca una disminución de la distribución de este fármaco elevándose las concentraciones plasmáticas, pudiendo alcanzar niveles tóxicos a dosis que son terapéuticas en pacientes con peso normal.

Los pacientes de edad avanzada con disfunción renal son particularmente susceptibles a presentar elevadas concentraciones de digoxina, y con mayor predisposición a toxicidad cardíaca, lo que aumenta el riesgo de mortalidad.⁶⁶

En nuestro estudio el 44 % de la población estaba en tratamiento con claritromicina, fármaco que induce a un mayor riesgo de incrementar las concentraciones plasmáticas de Digoxina. Este antibiótico destruye de la flora intestinal la bacteriana al *Eubacterium lentum* (que convierte la Digoxina en metabolitos inactivos). Un estudio realizado por M. Bonilla Porras et al.2005 encontró que un 46,15% de los pacientes presentaron concentraciones plasmáticas de Digoxina superiores al rango terapéutico y un 11,5% presentaron signos de intoxicación en los pacientes que estaban con estos fármacos en asociación.⁶⁷

En relación general, en la farmacoterapia se observó que todos los pacientes que presentaron malnutrición tenían en su prescripción tratamiento con omeprazol 20 mg al día. Este fármaco puede aumentar la biodisponibilidad de Digoxina entre un 40 a 80%. Situación que se agrava al

administrar en conjunto con alprazolam, fármaco que disminuye la depuración renal, exacerbando la posibilidad de presentar intoxicación digitalica.

El omeprazol se ha descrito que es el fármaco que mayor prevalencia presenta en las interacciones farmacocinéticas en pacientes hospitalizados, al prescribirse en conjunto digoxina. Es un problema clínico importante que requiere una mayor información y atención médica, sobre todo cuando se administra en personas con riesgos asociados, ya que aumenta la probabilidad de presentar reacciones adversas.⁶⁸

La evaluación de los posibles problemas debido a interacciones con digoxina tiene como objetivo identificar las asociaciones que presentan un mayor riesgo potencial a manifestar las reacciones mencionadas anteriormente, y monitorizar con mayor frecuencia a estos pacientes. En algunos casos no se busca evitar estas asociaciones, ya que nos necesarias para el buen manejo terapéutico del paciente.

VII. CONCLUSIONES.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos se puede concluir que:

1. La caracterización de la muestra concuerda con las encontradas en referencias nacionales, sin embargo, los datos no son extrapolables a otros servicios debido al número de pacientes estudiados. No obstante, constituye una línea basal en este tipo de investigación.
2. Una alta prevalencia de desnutrición se encontró en estos pacientes, dato importante a considerar, puesto que, esta situación puede agravar la condición del paciente e incrementar los costos hospitalarios.
3. Se infiere que hay deficiencia en cuanto a la dosificación de cualquier medicamento mediante parámetros antropométricos, por falta de datos como peso y talla. La valoración del estado nutricional se basa en una evaluación global subjetiva, indicando si el paciente presenta o no desnutrición, no permitiendo clasificar los grados de desnutrición.
4. Este grupo de pacientes con condiciones fisiopatológicas de malnutrición, además de edad avanzada, unido a una polifarmacia y fluidoterapia, incrementa el riesgo de modificar los parámetros farmacocinéticos. Es imprescindible una individualización del tratamiento farmacoterapéutico, administrando una dosis específica para cada paciente, mejorando la relación riesgo-beneficio en fármacos con estrecho margen terapéutico.

5. Los esquemas de dosificación para la prescripción de digoxina se realizan basados en la observación y experiencia clínica del prescriptor. Sin embargo, es recomendable el uso de fórmulas que incluya la concentración de digoxina sérica, edad, sexo, peso, talla del paciente. De esta manera sería posible conseguir un ajuste de la dosis del fármaco optimizando sus efectos terapéuticos y disminuyendo el riesgo de efectos tóxicos.

6. Con los datos obtenidos a través del seguimiento farmacoterapéutico se observan factores de riesgo en los pacientes con tratamiento de digoxina, que se deben considerar como edad superior a 65 años, disminución de la masa magra, alteración de electrolitos plasmáticos, disminución del aclaramiento de creatinina, enfermedades concomitante e interacción con fármacos como amiodarona, IECA, diuréticos y betabloqueadores, entre otros.

VIII. BIBLIOGRAFIA.

BIBLIOGRAFIA

1. Faus MJ. 2000. Atención Farmacéutica como respuesta a una necesidad social. *Ars Pharm.* 41(1): 37-143.
2. Flórez J, Armijo J, Mediavilla A. 2003. *Farmacología Humana*. 4ª ed. Editorial Elsevier Masson, España, pp 51-81.
3. Hardman J., Limbird L. Goodman A. 2001. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 9ª edición. Ed. Mc Graw Hill. Vol. I. pp. 3-28; 867-899.
4. González G. 2004. *Fundamentos de la Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica*. 1ª edición Ediciones Universidad Católica de Chile. pp. 169-218.
5. González R. (ed.) 1993. *Fundamentos de Farmacia Clínica*. Facultad de Ciencias, Químicas y Farmacéuticas. 1ª edición. Universidad de Chile. pp. 83-101.
6. Organización Mundial de la Salud. O.M.S. Disponible en: <http://www.who.int/topics/obesity/en/> (página visitada marzo del 2012).
7. Consenso SEDO. 2007. Para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). *Med Clin (Barc)*, 128(5):184-96.
8. Ministerio de Salud/ Gobierno de Chile. Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2010. Minsal, Chile. Disponible: <http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/item/9ac1bf1ed8ee8922e04001011e013229.pdf> (página visitada marzo 2012).
9. Gil Hernández A. 2005. *Tratado de Nutrición. Valoración del Estado Nutricional de adulto*. 2 Edición. Editorial Médica Panamericana. Tomo II, pp. 117-148.

10. Leandro V, Marques de Oliveira M, Caran A, Menuzzo T, Miente R, Tanner M, Marton C. 2007. Tiempo de hospitalización y estado nutricional en pacientes hospitalizados. *Nutr Hosp.*; 22(5):590-5.
11. García Peris. 2004. Prevalencia y factores asociados a malnutrición en ancianos hospitalizados. *An Med Interna (Madrid)*; 21: 261-262.
12. Montejo JC, Culebras-Fernández JM, Abelardo García de Lorenzo A. 2006. Recomendaciones para la valoración nutricional del paciente crítico. *Rev Méd Chile.* 134: 1049-1056.
13. Valenzuela A (ed). 2002. *Obesidad. 2ª edición.* Editorial Mediterráneo, Santiago Chile. pp. 10-25.
14. Blouin R, Warren GW. 1999. Pharmacokinetic considerations in obesity. *J Pharmaceut Sciences*; 88:1-7.
15. Lorenzo P, Moreno A, Leza J.C. Lizasoain I, Moro M.A. 2005. Velásquez, *Farmacología básica y clínica. 17ª edición.* Editorial Médica Panamericana, Madrid. España. pp. 1179-1182.
16. Piñero G; Ortega P; Ortega E; Marti J.L; Villalobos L; De la Morena J; Llop D; Cardona M; López-Gil M; Martínez P; Gomis J.M; Moreno M. 2006. *Terapéutica nutricional. 3 edición.* Farmacia hospitalaria, Tomo II. Cap. 22. pp. 1541- 1545.
17. Serra Soler G, Delgado O, Martínez- López I, Pérez O. 2008. Recomendaciones para la dosificación de fármaco en la obesidad mórbida. *Med Clin (Barc.)*; 130:778-82.
18. Cheymol G. 2000. Effects of Obesity on Pharmacokinetics. Implications for Drug Therapy. *Clin Pharmacokinet*; 39(3):215-231.

19. Erstad B. 2002. Which weight for weight-based dosage regimens in obese patients? *Am J Health-Syst Pharm*; 59:2105-10.
20. Calvo M, García M, Martínez J, Fernández M. *Farmacocinética Clínica. Farmacia hospitalaria*. Cap. 2.12; 633 pp.
21. Casabó V, Ordovás J.P, Jimenez N. Interacciones Medicamento- Nutriente en nutrición parenteral. Capítulo 25, pp. 681-695. Disponible: <http://www.sefh.es /bibliotecavirtual /mivyna/miv25.pdf>. (página visitada marzo del 2012).
22. Piñeiro G. 2010. Interacción Fármaco- nutriente. *Nutr Clin Med*; IV (3): 125-137
23. Ulldemolins M; RobertsJ; Rello J; Paterson D; Lipman J. 2011. The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients. *Clin Pharmacokinet*; 50 (2): 99-110.
24. Evans T.W. 2002. Review article: albumin as a drug—biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*; 16 (Suppl. 5): 6–11.
25. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, Hall JE. 2001. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol*; 12:b1211- 7.
26. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wafford MR, Dubbert PM. 2002.Mechanism of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci*; 324:127- 37.
27. De la fuente JC. 2008. Alteraciones farmacocinéticas y farmacodinamias en el paciente geriátrico. *Pharm.* ; 23:324-34.
28. Turnheim K. 2003.Cuando la terapia de drogas se hace viejo: Farmacocinética y la farmacodinamia en el anciano. *Exp. Gerontología*; 38:843-53.

29. Hood WB Jr, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JVV. 2008. Digitálicos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con ritmo sinusal. Revisión Cochrane traducida. En: La Biblioteca Cochrane Plus, Número 2.
30. Dipiro J,(ed). 2005. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach.6ª edición. Mc Graw- Hill, pp. 271- 273.
31. González P, Lázaro E, Cuenca R, Rodríguez L. 2003. La Digoxina, hoy. Inf Ter Sist Nac Salud. 27: 115-123.
32. Conthe P, Montoto C. 2002. Dosificación de Digoxina: lo habitual y lo óptimo. An Med Interna (Madrid); 19: 329-330.
33. Vásquez M, Bouzas L, Tutor C. 2009. Glomerular filtration rate estimation using the Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas for digoxin dose adjustment in patients with heart failure. Upsala Journal of Medical Sciences:114: 154_159
34. Cuenca R, Ortiz Apodaca, Martínez M. 2002. Mejor resultado del ajuste de la dosis de Digoxina en ancianos si se tiene en cuenta que tanto la eliminación como el volumen de distribución del fármaco disminuyen cuando se reduce la función renal. An Med Interna (Madrid); 19: 331-335.
35. Cuenca R, Martín Montero M. 2003. Digoxin dosing in the aged: new pharmacokinetic system versus Jellife and Koup methods. Invest Clín; 44(1): 31-39.
36. Fuster V, Rydén L. 2001. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with atrial fibrillation. Journal of the American College of Cardiology; 38:1266i-1266ixx.Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, 2009. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and

Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American.

37. Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*; 53: 1–90.
38. Koup JR, Jusko WJ, Elwood CM, Kohli RK. 1975. Digoxin pharmacokinetics: role of renal failure in dosage regimen design. *Clin Pharmacol Ther*; 18:9–21.
39. Salazar DE, Corcoran GB. 1988. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. *Am J Med*; 84:1053–1060.
40. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. (SEFH). Disponible en: [www.sefh.es/procedimientos/Digoxina \(I\).pdf](http://www.sefh.es/procedimientos/Digoxina(I).pdf). (Página visitada octubre 2011).
41. Vega J, Parodi MJ, Puebla C. 2004. Relación entre el motivo de ingreso y la causa de muerte en pacientes fallecidos en un Servicio de Medicina Interna. *Rev Méd Chile*; 132: 707-717.
42. Comisión Nacional del XVII del Censo de población y VI de Vivienda. 2002. Síntesis de Resultados Censo 2002. Instituto Nacional de Estadísticas Chile.
43. Dec GW. 2003. Digoxin Remains Useful in the Management of Chronic Heart Failure. *Medical Clinics of North America* 87(2):317-337.
44. Grupo de Trabajo de IC de la Sociedad Española de Medicina Interna. 2002. Insuficiencia cardiaca en los servicios de Medicina Interna. *Med Clin (Barcelona)*; 118 (16): 605-10.
45. Jones T, Berkwits M, Kaplan J, Porter R. 2004. Manual Merck, de información médica edad y salud. Editorial Océano, Barcelona, España. Sección 3, 586 pp.

46. Ferri Fred F. 2006. Ferri Consultor clínico de medicina interna: claves diagnóstico y tratamiento. 1ª edición Barcelona, España. Editorial Océano Mosby, 483 pp.
47. Geoffrey M, Wheat J, Kiat H. 2011. Pharmacokinetic Considerations for Digoxin in Older People. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*; 5: 130-135.
48. Hanratty CG, McGlinchey P, Johnston GD, Passmore AP. 2000. Diferenciales farmacocinética de la Digoxina en pacientes ancianos. *Drogas envejecimiento*; 17:353-362.
49. Klotz U. 2009. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev.*;41(2):67-76
50. Hanratty C, McGlinchey P, Johnston G, Passmore AP. 2000. Differential pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Drugs Aging*; 17(5):353-62.
51. Correia M.I, Campos A. 2003. Prevalence of Hospital Malnutrition in Latin America: The Multicenter ELAN Study. *Nutrition*; 19 (10):823–825.
52. Crivelli A, Perman M. 2000. Prevalencia de desnutrición en hospitales de la Argentina. Estudio A.A.N.E.P.99, *RNC*; 9:128-149.
53. Matos A, Sinclair J, García E, Ochoa J. 2008. Prevalencia de la desnutrición hospitalaria en Panamá. Estudio Latinoamericano de Nutrición (ELAN) *Revista Médica de Panamá*, Vol. 28 (43-50).
54. Carrasco Sánchez FJ, Díaz Alcaide F, Marín Fernández Y, Chaparro Moreno I, Pujol de la Llave E. 2002. Prevalence of obesity in an internal medicine department. *An Med Interna (Madrid)*; 19: 453-456.

55. Ahmed A, Gambassi G, T. Weaver M, Young J, Wehrmacher W, Rich M. 2007. Effects of Discontinuation of Digoxin versus Continuation at Low Serum Digoxin Concentrations in Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol*; 100(2): 280–284.
56. Puche Cañas E, Aomar Millán I, Carrillo Santos JC. 2004. Niveles inapropiados de Digoxina en sangre relativos a 2.849 pacientes procedentes de un hospital universitario: influencia de la edad y el sexo. *An Med Interna (Madrid)*; 21: 581-584.
57. Reinbach R, Villa Z, Giraudo P, Venegas R, Fernández P. 2003. Concentraciones plasmáticas de digoxina en cuatro esquemas terapéuticos de uso común en la práctica clínica. *Rev Méd Chile*; 131(4): 373-380.
58. Muzzarelli S, Stricker H, Pfister O, Foglia P, Moschovitis G, Mombelli G, Brunner-La Roca H. 2011. Individual dosage of digoxin in patients with heart failure. *Q J Med*; 104:309–317.
59. Bruce G, Duffull S. 2004. The best size descriptor for pharmacokinetic studies in the obese. *British Journal of Clinical Pharmacology*.58:2 119–133.
60. Lee B, Winstead S, Cook A. 2006. Pharmacokinetic alterations in obesity. *Orthopedics*: 29 (11): 984-988.
61. Bauman J, DiDomenico R, Viana M, Fitch M. 2006. A Method of Determining the Dose of Digoxin for Heart Failure in the Modern Era. *Arch Intern Med.*; 166:2539-2545.
62. Avila S, Lagos X, Acuña L. Morbilidad farmacoterapéutico en pacientes adultos hospitalizados, en tratamiento con Digoxina. Tesis para optar al título de químico farmacéutico. Universidad Austral de Chile. Valdivia.

63. Stockley.2007.Interacciones Farmacológicas. Pharma editores. 2 edición Barcelona España, pp771-807.
64. Cerda M, Barral D, Mindaugas G, Goday A, Farre Albaladejo M, Cano J.2010. Prevalencia del consumo de fármacos psicoactivos en una población de obesos. *Endocrinol Nutr.*; 57(4):155–159.
65. Tapia A, Masson L. 2006. Detección de síntomas depresivos en pacientes con sobrepeso y obesidad. *Rev Chil Nutr*: 33 (2): 162-169.
66. Vaz Pérez A, Ottawa K, Zimmermann AV, Stockburger M, Müller- Werdan K, 2010. The impact of impaired renal function on mortality in patients with acutely decompensated chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12:122-8.
67. M. Bonilla Porras et al. 2005. Intoxicación digitálica secundaria al tratamiento con Claritromicina. *Farm Hosp*; 29: 209-213.
68. Ibáñez A, Alcaláa M, Garcíab J, Puchec E.2008.Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farm Hosp*; 32(5):293-7.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo.....RUT.....declaro
mediante este documento que he recibido toda la información respecto al proyecto
“SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO A PACIENTES CON MALNUTRICIÓN Y EN
TRATAMIENTO CON DIGOXINA”.

- La participación en el estudio es completamente voluntaria por lo que puedo retirarme del estudio cuando lo encuentre conveniente sin que ello conlleve a la pérdida de beneficios a los cuales tenga derecho.
- Me explicaron claramente los objetivos y estoy de acuerdo con ellos.
- Me comprometo que toda la información entregada por mi sea fidedigna. La información obtenida se mantendrá bajo estricta confidencialidad y que no se utilizará mi nombre o cualquier otro tipo de información que pueda identificarme sin mi autorización.

He leído el contenido de esta hoja de consentimiento y he escuchado la explicación dada por el Investigador. Mi firma en este documento certifica que soy mayor de edad, que tengo capacidad legal para consentir y participar en el proyecto.

FIRMA DE PACIENTE

FIRMA ALUMNO INTERNO

FECHA:

Exámenes	Valores normales					
HGT						
PA am						
PA pm						
FC/FR						
Temperatura						
Na plasma	136-145 mEq/L					
K plasma	3,5 - 5,0 mEq/L					
Cl plasma	95-106 mEq/L					
Ca plasma	8,5 -10,5 mEq/L					
Hemoglobina	H 16 ± 2,0 / M 14 ± 2,0					
Eritrocito	H 5,4 ± 0,8 / M 4,8 ± 0,6					
Hematocrito	H 40-54/ M 37-49					
Leucocitos	5- 10 miles/mm3					
Plaquetas	140 - 340 miles/mm3					
VHS	0-20/30					
Creatininemia	0,7 - 1,25 mg/100mL					
Acido úrico	H < 8,50 mg/100mL					
NUS (nitrógeno ureico)	9-20/7-17mg/100mL					
ASAT(GOT)ALAT(GPT)	5-40/5-35 U/mL					
GGT	H 6-28/ M 4-18 U/mL					
Fosfatasa alcalina	H 50-190/ M 40-190					
Billirrubina total	0,2-0,9 mg/mL					
Billirrubina directa	0,1-0,4 mg/100ml					
Prot. Totales	6,3-8,2g/100mL					
Glicemia	74-100mg/100mL					
Colesterol total	<200 mg/100mL					
Triglicéridos	<150 mg/100mL					
Albúmina	3,5-5,5 g/100 mL					
PCR	<10					
Proteinuria	(-)					
Nitritos	(-)					
Glóbulos rojos	(-)					
Leucocitos	(-)					
Bacterias	(-)					
Protrombinemia	70-100%					
TTPK	26-36					
Tpo protrombina	11-16 seg					
INR	1					
TSH	0,465-4,68					
T4 libre	0,78-2,19					
Síntoma / signos						

Las interacciones con Digoxina de mayor relevancia clínica son: ⁶³

Interacciones farmacocinéticas:

Fármaco que interacciona	Mecanismo	Efecto[]sanguínea Digoxina.	Tratamiento clínico sugerido
Antiácidos Antiespasmódicos Cimetidina Colestiramina Colestipol Metoclopramida Neomicina Sulfalazina Sulfacrato	Absorción	Disminuye 25%.	Se administra la Digoxina 8 horas del fármaco.
Azitromicina Claritromicina Eritromicina Omeprazol Tetraciclina	Biodisponibilidad Aumento de la absorción de Digoxina por destrucción de la flora intestinal: <i>Eubacterium lentum</i>	Incremento del 40 - 80 %.	Vigilancia de las [] plasmáticas de Digoxina.
Amiodarona Alprazolam Cotrimoxazol Itraconazol Quinidina Propafenona Verapamil	Disminuye la depuración renal, y/o el volumen de distribución de la Digoxina	Incremento de 70-100 %.	Disminución de dosis de Digoxina un 50 %. Monitorización de las [] plasmáticas de Digoxina.
Captopril Diltiazem Nifedipino Nitrendipino	Disminución moderada de la depuración renal, y/o el volumen de distribución de la Digoxina	Aumento variable de las cifras sanguíneas.	Monitorización de las [] plasmáticas de Digoxina.
Tiroxina	Incremento del volumen de distribución y de la depuración renal.	Disminución variable.	Vigilancia de las [] plasmáticas de Digoxina.
Ciclosporina	Puede haber disminución de la función renal, y de manera indirecta, de la depuración de Digoxina	Incremento variable.	Vigilancia más frecuente de las [] plasmáticas Digoxina, si hay alteración renal.
Espironolactona Triamtereno	Disminuye la fijación cardiaca Disminuye secreción tubular renal.	Aumento variable.	
Fenobarbital Fenitoína Fenilbutazona Rifampicina	Aumento del metabolismo hepático	Disminución variable.	
-Anfotericina B -Diuréticos eliminadores potasio -Corticoides	Hipopotasemia- hipomagnesemia secundaria por pérdidas renales. Potencia la acción de los digitálicos y su efecto tóxico.	Predispone al desarrollo de toxicidad.	

Interacción farmacodinamia:

Fármaco que interacciona	Mecanismo	Tratamiento clínico sugerido
Antagonista de los receptores β -adrenérgicos: Bepridil Diltiazem Disopiramida Flecainida Verapamil	Disminución de la conducción o de la automaticidad sinoauricular (SA) o de la unión auriculoventricular (AV)	Vigilancia del ECC por si hay datos de bloqueo SA o AV.
Anfotericina B Diuréticos (eliminadores potasio) Corticoides	Hipopotasemia y hipomagnesemia secundaria a la administración de diuréticos, potencia la acción de los digitálicos y su efecto tóxico.	Vigilancia del ECC para buscar arritmias congruentes con toxicidad por Digoxina,
Simpaticomiméticos	Automaticidad aumentada	Vigilancia del ECC para buscar arritmias.

ECC: electrocardiograma; SA: sinoauricular; AV: auriculoventricular.

Factores fisiopatológicos que alteran la disposición de Digoxina.

	Patologías	Consecuencia
Aumenta la sensibilidad de Digoxina.	Hipopotasemia. Hipomagnesemia. Hipercalcemia. Hipotiroidismo. Miocardia isquemia Hipoxia. Acidosis metabólica o respiratoria. Insuficiencia renal. Isquemia coronaria. Infarto de miocardio. Cardiomegalia. Cor pulmonale. Obesidad.	Aumenta la fijación de Digoxina al miocardio. ↓ Incrementa el riesgo de intoxicación digitálica.
Disminuyen la sensibilidad de Digoxina	Hiperpotasemia Hipertiroidismo Actividad simpática excesiva	

Principales alteraciones en los procesos farmacocinéticos en pacientes con malnutrición.

Proceso afectado	Obesidad	Desnutrición
Absorción	Sin cambios significativos.	Reducción en la secreción gástrica. Reducción del vaciado gástrico. Reducción de la movilidad gastrointestinal. Reducción de flujo sanguíneo gastrointestinal. Reducción de la absorción superficial. Alteración en el tiempo del tránsito intestinal.
Distribución	Aumento gasto cardíaco. Aumento volumen sanguíneo. Aumento masa de varios órganos. Aumento de la masa adiposa. Modificación en Proteínas de transporte: Albúmina, a-1-glicoproteína y lipoproteínas.	Disminución de la masa grasa y magra total. Disminución del porcentaje de agua corporal. Disminución de albúmina plasmática. Disminución del gasto cardíaco. Disminución de flujo cerebral. Aumento Vd y aclaramiento del fármaco. Disminución del $t_{1/2}$ y concentración plasmática.
Metabolismo	Aumento o mantenimiento metabolismo de fase I. Aumento del metabolismo fase II.	Reducción del flujo sanguíneo hepático Reducción de la capacidad metabólica hepática.
Excreción	Aumento filtración glomerular. Aumento secreción tubular. Aumento de la depuración renal.	Disminución de la filtración glomerular Disminución de la función tubular Disminución del flujo sanguíneo renal Disminución capacidad excretora del riñón.