

Estudio de mortalidad de pacientes en tratamiento con digoxina y trazodona

PELUFO PELLICER A, COMPANY ALBIR MJ, CEBRIÁN LARA L, MURCIA SOLER M, BROSETA SOLAZ R, SÁNCHEZ ALCARAZ A

Servicio de Farmacia. Hospital de La Ribera. Alzira. Valencia (España)

Fecha de recepción: 19/05/2022 - Fecha de aceptación: 07/06/2022

RESUMEN

Objetivos: Analizar la influencia de trazodona en la mortalidad de pacientes en tratamiento con digoxina.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo comparativo de mortalidad de pacientes en tratamiento concomitante con digoxina y trazodona versus digoxina. El período de estudio fue de un año (1 de mayo de 2020 hasta 30 de abril de 2021). Las variables recogidas fueron edad, sexo, indicación, dosis de digoxina y trazodona, fecha de inicio de trazodona, fecha fin de digoxina y trazodona, número total de fármacos prescritos, éxitus y fecha de éxitus. El análisis estadístico se realizó mediante la aplicación Stata®. Versión 14.2. **Resultados:** Se incluyeron 644 pacientes en tratamiento con digoxina, 73 en el grupo con trazodona y 571 en el grupo

sin trazodona. Al final del periodo estudiado se registraron 73 muertes, observándose una mortalidad del 34,3% en el grupo de digoxina y trazodona, y del 8,4% en el grupo de digoxina. Las variables relacionadas con el riesgo de muerte fueron tratamiento con trazodona, edad y número de tratamientos prescritos.

Conclusiones: Los resultados del estudio sugieren un incremento del riesgo de mortalidad en pacientes de edad avanzada en tratamiento con digoxina y trazodona. La falta de evidencia de uso de trazodona como hipnótico, la interacción farmacocinética entre ambos fármacos y el perfil de seguridad de trazodona, hace necesario una estrecha monitorización de los pacientes o valorar alternativas con mayores evidencias de seguridad.

Palabras clave: **Trazodona, digoxina, mortalidad, interacción, monitorización.**

Study of mortality on patients with digoxin and trazodone treatment

SUMMARY

Objectives: To evaluate the trazodone influence on the mortality of patients treated with digoxin.

Material and methods: Retrospective, observational, comparative study that included patients receiving trazodone and digoxin concomitantly and patients on digoxin treatment without trazodone between April 2020-April 2021. Age, sex, drug indication, digoxin and trazodone dosage, start and end dates of tra-

zodone use, digoxin end date, number of prescribed drugs and death date were the variables we paid attention to. Statistical analysis was performed using the Stata® application. Version 14.2.

Results: 644 patients were included, 73 in the group digoxin with trazodone and 571 in the group without trazodone. At the end of the study period, 73 deaths were recorded. Mortality in the digoxin and trazodone group were 34.3% and 8.4% in the digoxin group. The varia-

bles related to the risk of death were treatment with trazodone, age and number of prescribed treatments.

Conclusions: The results of the study suggest an increased risk of mortality in elderly patients in treated with digoxin and trazodone. The lack of evidence in the use of trazodone as a hypnotic, the pharmacokinetic interaction between both drugs and the safety profile of trazodone, makes it necessary to closely monitor patients or assess therapeutic alternatives with more evidence to be sure its use is safe.

Key words: **Digoxin, trazodone, mortality, interaction, monitoring.**

INTRODUCCIÓN

La digoxina es un fármaco que pertenece al grupo terapéutico de los glucósidos cardiotónicos. Es uno de los principios activos más ampliamente usados en la esfera cardiovascular con especial protagonismo en la insuficiencia cardíaca y en las taquiarritmias de origen auricular¹. Actualmente, las principales guías publicadas consideran el uso de digoxina para controlar la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular (FA) cuando no se controla adecuadamente la frecuencia cardíaca con beta-bloqueantes o antagonistas del calcio. En el caso de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), suele ser un fármaco de segunda elección².

La digoxina es frecuentemente prescrita en pacientes de edad avanzada y presenta unas características farmacocinéticas y farmacodinámicas específicas que pueden predisponer al paciente a un elevado riesgo de intoxicación. Debido a su estrecho margen terapéutico, es importante estimar con precisión la dosis inicial individualizada de digoxina y la posterior monitorización de las concentraciones plasmáticas³.

Por otra parte, la trazodona es un antidepresivo autorizado en España desde 1973, con un mecanismo de acción dual serotoninérgico: en presinapsis es inhibidor de la recaptación de serotonina y en postsinapsis antagonista de los receptores 5-HT-2a. Su indicación autorizada es el tratamiento en adultos de los episodios depresivos mayores y de los estados mixtos de depresión y ansiedad, con o sin insomnio secundario⁴. Por sus características, en diversos países se ha ido incrementando su uso para el tratamiento del insomnio, generalmente a dosis menores que la indicada para el tratamiento de la depresión⁵. En las guías se recoge su empleo en el insomnio, junto con el de otros antidepresivos sedantes^{6,7}. En España el incremento en el uso de trazodona es muy llamativo, pues pese a llevar comercializada 40 años ha registrado un aumento de consumo, pasando de 0,23 dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día (DHD) en el año 2000, a 2,39 DHD en 2013, diez veces más⁸. En la Comunidad Valenciana se ha pasado de 1,93 DHD en 2013 a 4,00 en 2021, observándose un incremento del 107%.

El uso concomitante de digoxina y trazodona es cada vez más habitual en pacientes de edad avanzada por el incremento del uso de trazodona como sedante. La asociación de estos dos fármacos puede dar como resultado un incremento de las concentraciones plasmáticas de digoxina, por lo que se debe considerar un seguimiento periódico de los niveles plasmáticos. La ficha técnica de digoxina no describe la interacción farmacocinética con trazodona⁹, sin embargo, la ficha técnica de trazodona sí que describe dicha interacción y recomienda realizar un seguimiento. Cabe destacar también de la ficha técnica de trazodona la contraindicación en pacientes con infarto agudo de miocardio previo y la recomendación de administrar de forma cuidadosa y bajo un control periódico en pacientes con enfermedades cardíacas tales como angina de pecho, alteraciones de la conducción o bloqueos aurículoventriculares de diferentes grados e infarto de miocardio reciente, debido a que puede producir como efecto adverso arritmias cardíacas. Estas circunstancias podrían contribuir a la aparición de efectos adversos potencialmente graves que afecten a la morbi-mortalidad. El objetivo del estudio fue evaluar la existencia de diferencias entre la mortalidad por cualquier causa en pacientes en tratamiento con digoxina y trazodona respecto a los pacientes sin trazodona.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo sobre la incidencia de mortalidad por cualquier causa en pacientes en tratamiento concomitante con digoxina y trazodona versus pacientes en tratamiento con digoxina. El período de estudio fue de un año (del 1 de mayo de 2020 hasta el 30 de abril de 2021). El estudio se llevó a cabo en un departamento de salud de la Comunidad Valenciana, que proporciona una atención pública sanitaria integral a 248.730 habitantes de 32 municipios de la comarca. La selección de pacientes se realizó mediante el Sistema de información de la asistencia ambulatoria y prescripción electrónica (ABU-CASIS); se seleccionaron todos aquellos pacientes en tratamiento con digoxina en algún momento del período de estudio. Los pacientes se clasificaron en dos grupos: Grupo A, recibieron tratamiento concomitante digoxina y trazodona durante al menos 1 mes dentro del periodo de estudio y Grupo B, pacientes que no habían recibido tratamiento concomitante con trazodona, o el tratamiento concomitante ha sido inferior a 1 mes. Fueron excluidos del estudio los pacientes que iniciaron la trazodona un mes antes de la fecha fin del estudio.

Las variables recogidas fueron: edad, sexo, indicación, dosis de digoxina y trazodona, fecha de inicio de trazodona, fecha de suspensión de trazodona y digoxina, número total de fármacos prescritos, éxitus y fecha de éxitus. La variable principal del estudio fue la mortalidad en los grupos A y B.

Las variables cuantitativas se analizaron utilizando la media e intervalo de confianza al 95% (IC95%) o mediana y rango (según la distribución normal o no de las variables) y las variables categóricas se describieron mediante frecuencias y porcentajes. Las medidas de frecuencia se compararon realizando la prueba de chi-cuadrado y en caso necesario la corrección de Yates o el método exacto de Fisher. La asociación entre la mortalidad y las diferentes variables que resultaron significativas en el análisis univariable se analizó mediante un modelo explicativo de regresión logística, estimando la odds ratio (OR) y su correspondiente intervalo de confianza (IC95%) para cada variable del estudio. El análisis estadístico se realizó mediante la aplicación Stata® versión 14.2

RESULTADOS

Se identificaron un total de 656 pacientes que recibieron tratamiento con digoxina en el periodo de estudio. De ellos se incluyeron 644 pacientes. Los motivos de exclusión de los pacientes fueron: pérdida de seguimiento (N=3) y no cumplir un mes de tratamiento concomitante digoxina y trazodona. (N=9).

Las características de los pacientes incluidos se recogen en la tabla 1.

Durante el periodo de estudio 90 pacientes suspendieron el tratamiento con digoxina, 17 en el grupo A (23,3%) y 73 en el grupo B (12,8%) (p=0,015).

La dosis media de trazodona prescrita fue de 100 mg/día (RIQ: 100-100) y la mediana de tiempo en tratamiento fueron 19,2 meses (RIQ: 6,5-39,8). Los diagnósticos relacionados con la prescripción fueron: 43,8% (N= 32) insomnio; 37% (N=27) ansiedad; 9,6% (N=7) demencia y 9,6% (N=7) depresión.

Al final del periodo estudiado se registraron 73 muertes (11,3%). La mortalidad en el grupo A fue del 34,3% (N=25) y en el grupo B del 8,4% (N=48), observándose una diferencia estadísticamente significativa (p=0,00).

Tabla 1. Características demográficas y del tratamiento con digoxina

	Total	Grupo A	Grupo B	Diferencia*
Número (mediana, RIQ)	644	73	571	
Edad (mediana, RIQ)	82 (75-87)	87 (83-90)	81 (74-87)	P =0,01
Sexo (N, %)				
Mujeres	393 (61)	54 (74)	339 (59,4)	P=0,04
Hombres	251 (39)	19 (26)	232 (40,6)	
Número de tratamientos (mediana, RIQ)	9 (7-12)	11 (9-13)	9 (7-12)	P=0,00
Dosis digoxina en mg/día (mediana, RIQ)	0,178 (0,125-0,25)	0,143 (0,125-0,25)	0,178 (0,125-0,25)	P=0,56
Diagnostico asociado a prescripción de digoxina				P=0,037
FA	281 (43,6)	29 (39,7)	252 (44,1)	
IC	59 (9,2)	13 (17,8)	46 (8,1)	
IC Y FA	295 (45,8)	29 (39,7)	266 (46,6)	
ND	9 (1,4)	2 (2,8)	7 (1,2)	

RIQ: rango intercuartilico; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca; ND: no disponible; *diferencias estadísticas entre las muestras mediante las pruebas U Mann-Whitney o chi2 según tipo de variable.

El análisis de regresión logística múltiple de los factores asociados a la mortalidad mostró un mayor riesgo de muerte en aquellos pacientes que recibían tratamiento con trazodona, aquellos de mayor edad y mayor número de tratamientos. No se encontraron diferencias entre sexo ni entre los diferentes diagnósticos asociados a la prescripción de digoxina (tabla 2). Para evaluar la multicolinealidad se realizó la prueba de inflación de la varianza (VIF) para cada una de las variables, resultando todas inferior a dos, por lo que no se asocia multicolinealidad.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se observa una mortalidad del 11,3%, que asciende hasta el 34,3% en el grupo de pacientes en tratamiento concomitante con digoxina y trazodona. El estudio estadístico muestra diferencias significativas, respecto a los pacientes del grupo sin trazodona (8,4%). Por otra parte, las variables de edad, sexo y número de tratamientos por paciente se distribuyen heterogéneamente entre los grupos, siendo superior en todos los casos en el grupo A (digoxina y trazodona). Esta diferencia podría influir también en la mortalidad observada en los distintos grupos. Por el contrario, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la dosis media de tratamiento con digoxina, a pesar de ser inferior en el grupo de tratamiento concomitante. Debido al número tan bajo de pacientes en el grupo de tratamiento combinado no se pudo desglosar el análisis estadístico.

En nuestro estudio los factores asociados a una mayor mortalidad fueron el tratamiento con trazodona, la edad y el número de tratamientos. Según el análisis de regresión la posibilidad de producirse el éxito en el periodo de seguimiento es 3 veces superior en los pacientes en tratamiento concomitante con trazodona respecto a los que no la reci-

Tabla 2. Análisis de regresión logística de los factores de riesgo asociados a mortalidad

Variable	OR (IC 95%)	P
Trazodona	3,21 (1,70-6,02)	0,000
Edad inicio (años)	1,10 (1,05-1,14)	0,000
Número de tratamientos	1,20 (1,13-1,27)	0,000

bían (OR: 3,21; IC95%: 1,70-6,02); riesgo considerablemente superior al resto de variables. Una de las posibles causas que explicarían la mayor mortalidad en el grupo con trazodona podría deberse al incremento de las concentraciones plasmáticas de digoxina cuando se administra asociada con trazodona. La digoxina es sustrato inhibidor de la glicoproteína-P, y es numerosa la bibliografía publicada acerca de las interacciones de la digoxina con fármacos como el verapamilo, amiodarona, propafenona, eritromicina, y estatinas⁹⁻¹². La mayoría de dichas interacciones figuran en la ficha técnica de digoxina. Sin embargo, es escasa la bibliografía encontrada acerca de la posible interacción de digoxina con trazodona. Existe una publicación de 1984¹³, en la que una paciente presentó un incremento de las concentraciones plasmáticas de un 300% (de 0,8 a 2,8 ng/mL). El mecanismo de dicha interacción no se ha establecido, tan sólo se describe como posible causa la acumulación orgánica de digoxina. A pesar de la poca bibliografía disponible, la ficha técnica de trazodona sí que contempla dicha interacción: "El uso concomitante con trazodona puede dar como resultado niveles séricos elevados de digoxina".

Un trabajo publicado recientemente sugiere una disminución del aclaramiento renal de digoxina cerca de un 30% cuando se administra con trazodona¹⁴, si bien la principal limitación del mismo fue su carácter retrospectivo, y el reducido número de pacientes que disponían de niveles plasmáticos de digoxina, antes y después de iniciar tratamiento con trazodona.

Respecto al uso de la trazodona en los pacientes estudiados, destaca el uso frecuente del fármaco para tratamiento del insomnio (43,8%), uso no indicado en ficha técnica si no va asociado a casos de depresión o ansiedad. A dosis bajas (25-100 mg diarios) sólo bloquea los receptores de histamina 1 y los α -1 adrenérgicos, induciendo y manteniendo el sueño sin producir somnolencia diurna ni tolerancia. Para alcanzar el efecto antidepressivo se requiere además la inhibición de la recaptación de serotonina, lo que se produce a dosis más altas (150-600 mg)¹⁵; por este motivo cabe pensar que en la mayoría de los pacientes se utilizó el fármaco para el tratamiento del insomnio (RIQ: 100-100). Las principales guías de práctica clínica no recomiendan la trazodona como tratamiento del insomnio, especialmente a largo plazo, por falta de evidencia. El uso de antipsicóticos o antidepressivos como la trazodona sólo estaría justificado indicado como sedante cuando existe una patología concomitante. Por su perfil de seguridad se debe tener especial precaución en ancianos y pacientes con patología cardíaca¹⁶, en los últimos 12 meses la base de datos Eudravigilance ha registrado 8.756 reacciones adversas a trazodona, y el 13,2% son de trastornos cardíacos.

Por otra parte, otros estudios también han observado un incremento de la mortalidad en pacientes con FA y tratamiento con digoxina, destacando la necesidad de una especial precaución y estrecha monitorización de las concentraciones plasmáticas en este grupo de pacientes¹⁷. En nuestro estudio ambos grupos presentan un elevado porcentaje de pacientes con FA (con o sin IC), siendo su presencia mayor en el grupo sin trazodona.

El trabajo cuenta con varias limitaciones, entre ellas su carácter retrospectivo y la heterogeneidad de la muestra, sin embargo consideramos que aporta información sobre un fármaco de creciente utilización en un grupo de población con especial riesgo de interacciones y efectos adversos. Consideramos que la metodología big data se hace necesaria para analizar estos datos, buscando la información sobre nuevas asociaciones entre medicamentos, RAM y factores de riesgo

CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio sugieren un incremento de la mortalidad en pacientes adultos en tratamiento con digoxina y trazodona. La asociación de ambos fármacos es cada vez más frecuente en el ámbito ambulatorio y hospitalario, por lo que se hace necesario realizar más estudios para confirmar los resultados obtenidos. En ausencia de

mayor evidencia de la eficacia y seguridad de esta asociación, las observaciones disponibles indican que es muy recomendable una estrecha monitorización farmacocinética de las concentraciones plasmáticas de digoxina y estimar el ajuste posológico más adecuado. Por otra parte, en pacientes con patología cardíaca y tratamiento con digoxina sería conveniente valorar de forma individualizada las alternativas disponibles para el tratamiento del insomnio.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Pérez González P, Lazaro Fernandez E, Cuenca Boy R, Rodriguez Padial L. La digoxina, hoy. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2003;27:115-23.
- Martín Suárez A, Salayero Marinero ML, Calvo Hernández MV. Digoxina. En: Domínguez Gil-Hurlé A. Monitorización de fármacos en la práctica clínica. Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Mayo 2015.p.189-214.
- González DG, Martín-suarez A, Hernández MVC, Núñez JFM. Dosificación de fármacos en Geriatría. *Rev Argentina Gerontol y Geriatría.* 2016;7:14.
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Trazodona [Internet]. 2019 [citado 9 de marzo de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/77556/FT_77556.pdf.
- Boletín informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Trazodona, un antidepressivo sedante. Vol 23 Nº 2, junio 2016.
- Ministerio de Sanidad y Política Social. Guías de Práctica Clínica en el SNS. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_465_Insomnio_Lain_Entr_compl.pdf.
- Guía Clínica de Insomnio Primario. *Fisterra.com*.
- MSSSI. Informe de Utilización de Medicamentos U/AD/V1/14012015. Utilización de medicamentos antidepressivos en España durante el periodo 2000-2013, <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidepressivos-2000-2013.pdf>.
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Digoxina [Internet]. 2004 [citado 9 de marzo de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/34566/FT_34566.pdf.
- Rodin SM, Johnson BF. Pharmacokinetic Interactions with Digoxin. Vol. 15, *Clinical Pharmacokinetics.* 1988. p. 227-44.
- Ibáñez A, Alcalá M, García J, Puche E. Drug-drug interactions in patients from an internal medicine service. Vol. 32, *Farmacia Hospitalaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria;* 2008. p. 293-7.
- Bonilla Porras M, Lucena Campillo MA, Delgado Silveira E, Ramallal Jiménez Del Llano MC, García Díaz B. Digitalis intoxication secondary to treatment with clarithromycin. *Farm Hosp.* 2005;29(3):209-13.
- Rauch PK, Jenike MA. Digoxin toxicity possibly precipitated by trazodone. Vol. 25, *Psychosomatics.* 1984. p. 334-5.
- Monteagudo Santolaya E, Pelugo Pellicer A, Briz Redón Á, Sánchez Alcaraz A, Murcia Soler M, Company Albir MJ. Influence of Trazodone on Digoxin Pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharm.* 2022;24(1):28-33.
- Jaffer KY, Chang T, Vanle B, Dang J, Steiner AJ, Loera N, et al. Trazodone for insomnia: A systematic review. *Innov Clin Neurosci.* 2017;14(7-8):24-34.
- Sánchez Rodríguez L. Trazodona para el tratamiento del insomnio. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha. 2.020. Vol.XXII, nº 2.
- R.D. Lopes, R. Rordorf, G.M. De Ferrari, S. Leonardi, L. Thomas, D.M. Wojdyla, et al. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1063-74, 10.1016/j.jacc.2017.12.060.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.