

MONITORAGGIO

DIGOSSINA E REAZIONI PSICHIATRICHE

La banca dati GIF/AIFA ha raccolto al 31 dicembre 2009, 14 segnalazioni di sospetta reazione avversa di natura psichiatrica associate a digossina (età media 85 anni, 6 maschi, 9 segnalazioni nel 2009). Queste reazioni sono state segnalate da operatori sanitari di Puglia (3) Veneto (5) e Lombardia (6). Dei 14 casi analizzati 1 è risultato non grave mentre 13 hanno causato o prolungato l'ospedalizzazione. Le reazioni riportate sono state: inappetenza (4), stato confusionale (4), disorientamento (3), anoressia (2), psicosi (1), torpore (1), agitazione (1). Il tempo mediano di insorgenza della reazione avversa dalla prima assunzione del farmaco è pari a 184 giorni (intervallo: 3-1748). In 11 casi la reazione si è completamente risolta e per 9 di essi è documentata la sospensione del trattamento (dechallenge positivo).

Nel database GIF/AIFA sono presenti in totale 216 segnalazioni ADR associate a digossina di cui 19 casi segnalati nel 2008 e 49 nel 2009; relativamente alle reazioni psichiatriche un solo caso risale al 2008 e 4 casi al 2009. L'andamento delle prescrizioni di digossina dal 2008 al 2009 non segue quello delle segnalazioni: il consumo dei glicosidi digitalici è infatti diminuito di circa il 10% in termini di DDD/1000 abitanti/die. L'aumento delle segnalazioni di ADR da digossina è comunque coerente con l'incremento generale del numero di segnalazioni ADR osservato tra 2008 e 2009 (+24%).

Nella scheda tecnica italiana delle specialità medicinali contenenti digossina sono riportate le seguenti reazioni di natura psichiatrica: depressione (non comune), psicosi, apatia, confusione (molto rare).

Nella banca dati Olandese (LAREB) sono presenti 12 casi di reazioni psichiatriche associate a digossina; tra questi si ritrovano comportamento anormale, ansia, apatia, stato confusionale, depressione, disorientamento, alterazione dell'umore, allucinazione, riduzione della libido e incubi.

Reazioni psichiatriche che comprendono sintomi quali anoressia, allucinazioni, paranoia, letargia, disorientamento, depressione e psicosi sono state descritte da sporadici case report in letteratura anche piuttosto datati, a volte come esito di overdose ma spesso a concentrazioni terapeutiche [1-8]. Nel 1977 Doering et al., valutarono una coorte di 1148 pazienti che manifestavano segni extracardiaci di intossicazione da digitale correlata alle concentrazioni sieriche di digossina, riportando disturbi neuropsichiatrici gravi nel 3.8% dei casi esaminati [9]. Questi eventi tendono a manifestarsi spesso nei pazienti anziani e possono rappresentare il segno più precoce e spesso l'unico di intossicazione da digitale. E' importante sottolineare che in due studi più recenti non è stata riscontrata associazione tra esposizione a digossina e sviluppo di disturbi depressivi [10-11]. Un case report ha descritto una paziente di sesso femminile di 85 anni trattata con digossina per insufficienza cardiaca congestizia che sviluppa un disturbo psichiatrico fulminante

con comportamento autolesivo. Il disturbo, che l'autore riporta essere descritto da più di un secolo come *delirio digitalis*, è caratterizzato da una grave agitazione, comportamento aggressivo, e morte. La paziente viene trattata con l'antidoto per la digossina, e dopo tre ore, la reazione si risolve completamente [8].

Alterazioni del tono dell'umore sono stati correlati con una riduzione dell'attività della pompa Na^+/K^+ ATPasi in pazienti affetti da disturbo bipolare. Questa alterazione sembra giocare un ruolo chiave nell'insorgenza del disturbo bipolare, mentre le cause che la determinano sono ancora poco chiare. L'isolamento agli inizi degli anni 90 di composti endogeni digossino-simili prodotti principalmente dall'ipotalamo e dal surrene e in grado di inibire l'attività della pompa, è stato suggerito come un possibile meccanismo alla base dello sviluppo di patologie psichiatriche [12]. Tale meccanismo è sostenuto anche da risultati di studi più recenti [13, 14]. È possibile ipotizzare che in pazienti sensibili, il trattamento con digossina possa mimare l'attività del mediatore endogeno, causando disturbi psichiatrici.

Nei pazienti in terapia con digossina che sviluppino sintomi psichiatrici è opportuno considerare sempre l'intossicazione da digitale tra le possibili cause.

Bibliografia

1. Gorelik et al. Paranoid delusions and auditory hallucinations associated with digoxin intoxication. *J Nerv Ment Dis.* 1978;166(11):817-9
2. Shear K, Sacks M. Digitalis delirium: report of two cases. *Am J Psychiatry.* 1978;135:109-110
3. Wamboldt F et al. Digitalis intoxication misdiagnosed as depression by primary care physicians. *Am J Psychiatry.* 1986;143:219-21
4. Eisendrath SJ, Sweeney MA. Toxic neuropsychiatric effects of digoxin at therapeutic serum concentrations. *Am J Psychiatry.* 1987;144(4):506-7
5. Grubb BP. Digitalis delirium in an elderly woman. *Postgrad Med.* 1987;81(8):329-30.
6. Duraković Z et al. Acute psychoses caused by digitalis poisoning. *Lijec Vjesn.* 1991;113(11-12):417-9
7. Patten SB, Love EJ. Neuropsychiatric adverse drug reactions: passive reports to Health and Welfare Canada's adverse drug reaction database (1965-present). *Int J Psychiatry Med.* 1994;24(1):45-62
8. Varriale P, Mossavi A. Rapid reversal of digitalis delirium using digoxin immune Fab therapy. *Clin Cardiol.* 1995;18(6):351-2.
9. Doering W et al. [Digitalis intoxication: specificity and significance of cardiac and extracardiac symptoms. part II. Patients with extracardiac symptoms of digitalis intoxications (author's transl)] *Z Kardiol.* 1977;66(3):129-37

10. Patten SB et al. Case-control of cardiovascular medications as risk factors for clinically diagnosed depressive disorders in hospitalized population. *Can J Psychiatry*. 1996;41(7):469-76
11. Patten SB, Lavorato DH. Medication use and major depressive syndrome in a community population. *Compr Psychiatry*. 2001;42(2):124-31
12. Christo PJ, El-Mallakn. Possible role of endogenous ouabain-like compounds in the pathophysiology of bipolar illness. *Medical Hypotheses*. 1993;41(4):378-83
13. Kumar AR, Kurup PA. *Inhibition of membrane Na⁺-K⁺ ATPase activity: a common pathway in central nervous system disorders*. J Assoc Physicians India. 2002;50:400-6.
14. Kurup RK, Kurup PA. *Schizoid neurochemical pathology-induced membrane Na⁺-K⁺ ATPase inhibition in relation to neurological disorders*. Int J Neurosci. 2003;113(12):1705-17.