



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Evaluación Farmacocinética en Impregnación Digitalica en Población Geriátrica

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2017

Autor: VIRGINIA ALBA TARDÍO OLMOS

Modalidad: Experimental

Tutor/es: AMELIA RAMÓN LÓPEZ y RICARDO NALDA MOLINA

ÍNDICE:

1. RESUMEN.....página 3
2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....página 3
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....página 10
4. RESULTADOS.....página 21
5. DISCUSIÓN.....página 30
6. CONCLUSIONES.....página 33
7. BIBLIOGRAFÍA.....página 34
8. ANEXOS.....página 38



RESUMEN

Una pauta de impregnación digitalica permite el alcance de concentraciones terapéuticas desde el inicio. La gran variabilidad interindividual de la digoxina, especialmente en la población geriátrica, hace que se deba recurrir a su monitorización con vistas al ajuste individual de la terapia. Para individualizar la posología, el primer paso se basa en establecer un modelo cinético estructural que exprese la evolución de las concentraciones de digoxina en el organismo. Para ello, en este trabajo se procede a evaluar y comparar el rendimiento de un modelo monocompartimental frente a otro bicompartimental extraídos de la literatura. La muestra poblacional consta de 107 pacientes (0,57 hombres por cada mujer) diagnosticados de FA, ICC o ambas y en tratamiento con impregnación digitalica. Se incluyeron únicamente individuos representativos de una población geriátrica y que presentasen al menos una determinación de la Cp. El modelo bicompartimental demuestra, tanto en los gráficos como en los resultados numéricos de este estudio, que es más exacto que el monocompartimental para el ajuste bayesiano de la pauta posológica de digoxina. Esto concuerda con los resultados obtenidos en estudios poblacionales para el ajuste de digoxina realizados en base a un modelo bicompartimental existentes en la bibliografía.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es el tipo de arritmia más común. Se trata de una taquiarritmia supraventricular caracterizada por una activación descoordinada de las aurículas y por el consecuente deterioro de la función de éstas.

Cuando la conducción auriculoventricular (AV) permanece intacta, la FA está asociada a una respuesta ventricular irregular y frecuentemente rápida. Esta respuesta depende de las propiedades electrofisiológicas del nodo AV, del nivel de los tonos vagal y simpático, y de la acción de los fármacos. Cuando la frecuencia ventricular es demasiado alta (superior a 200 latidos/minuto), cae el

gasto cardíaco, ya que el llenado ventricular se da a destiempo entre contracciones.^{1,2,3} Esto puede derivar en síntomas palpitaciones, dolor de pecho, disnea, fatiga o mareos, aunque la FA también puede presentarse de forma asintomática.²

En los últimos 20 años, la FA se ha convertido en uno de los problemas de salud pública más importantes y una causa significativa del aumento de los costes sanitarios en los países occidentales. Hoy en día, la prevalencia (2%) es el doble de la notificada en la última década. Varía con la edad y con el sexo, estando presente en el 0,12%–0,16% de los menores de 49 años, en el 3,7%–4,2% de los de edad comprendida entre 60-70 años y en el 10%–17% de los que tienen 80 años o más. Además, es más frecuente en varones, con una razón hombre-mujer de 1,2:1.⁴

La insuficiencia cardíaca (IC) es un estado fisiológico en el que el bombeo de la sangre oxigenada es insuficiente para cubrir las necesidades del organismo. El corazón es incapaz de mantener un volumen/minuto adecuado a causa de un déficit de contractilidad. Cuando se produce esta condición, se activan los mecanismos fisiológicos de compensación, que derivan en los síntomas y signos característicos. Uno de estos síntomas es la congestión en forma de edema, tanto en la periferia como en los pulmones, por lo que comúnmente se utiliza el término de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).^{5,6,7}

Es un problema de salud pública de primer orden. En los países desarrollados, aproximadamente un 2% de la población adulta la padece, una prevalencia que aumenta exponencialmente con la edad, pues es inferior al 1% antes de los 50 años y posteriormente se duplica con cada década hasta superar el 8% entre los mayores de 75 años. En España, el elevado número de casos está determinado fundamentalmente por el envejecimiento progresivo de su población.⁸ Según el estudio PRICE (2005), la prevalencia de ICC en España en mayores de 45 años es elevada, en torno al 7%, similar en hombres y mujeres, y parece aumentar con la edad.⁹

En este contexto, la digoxina es uno de los glucósidos cardíacos más utilizado

tanto en FA como en IC.^{10,11} Se trata de un inhibidor potente, selectivo y reversible, de la subunidad alfa de la ATPasa, que facilita el transporte sodio-potasio a través de las membranas celulares.

Se utiliza en el tratamiento de la FA por su efecto cronotrópico negativo, ya que modifica la actividad electrofisiológica, actuando sobre el sistema de conducción mediante la disminución del automatismo y prolongando los períodos refractarios. Así, disminuye la frecuencia sinusal y enlentece la conducción AV. Asimismo se administra en caso de ICC por su efecto inotrópico positivo sobre el miocardio, aumentando su contractilidad e inhibiendo los mecanismos de compensación.^{10,11,12}

A pesar de la aparición de nuevos fármacos para tratar estas patologías, la digoxina se sigue administrando, especialmente en casos urgentes o agudos. Ya que, cuando se dosifica adecuadamente, usando las concentraciones plasmáticas (Cp) como guía, genera escasos efectos adversos y produce un descenso notable de la frecuencia ventricular. Además, no aumenta la mortalidad a largo plazo y su coste es bajo.^{11,13,14}

La administración de digoxina se puede iniciar con o sin dosis de carga, según la urgencia de la indicación terapéutica. La digitalización se puede realizar por vía intravenosa, oral o mixta, y se consigue tras la administración de 1-1,5 mg de digoxina, repartida en varias dosis. Sin dosis de carga, la concentración de estado estacionario tarda 5-7 días en alcanzarse.^{10,15}

La elección de una pauta de digitalización lenta o rápida, por vía oral, dependerá del estado clínico del paciente y de la urgencia de la indicación clínica. Las dosis sugeridas sólo pretenden servir de guía inicial.

En pacientes adultos la administración de digoxina puede ser:

a) Administración rápida por vía oral:

Se deben administrar de 0,75 a 1,5 mg como dosis única. En casos menos urgentes, o cuando exista un mayor riesgo de toxicidad, la dosis de carga por vía oral debe administrarse en dosis divididas cada seis horas, administrándose aproximadamente la mitad de la dosis total en la

primera dosis. Debe evaluarse la respuesta clínica antes de administrar cada dosis adicional.

b) Administración lenta por vía oral:

Se deben administrar de 0,25 a 0,75 mg diariamente durante 1 semana, seguidos por una dosis de mantenimiento adecuada. Se debe observar una respuesta clínica en el espacio de una semana.

c) Solución inyectable:

La dosis de carga de digoxina 0,25 mg/ml solución inyectable por vía parenteral es de 0,5 a 1,0 mg, dependiendo de la edad, peso corporal neto y función renal. Debe administrarse en dosis divididas, suministrándose, aproximadamente, la mitad de la dosis total en la primera dosis y fracciones adicionales de la dosis total a intervalos de 4 a 8 horas, evaluando la respuesta clínica antes de administrar cada dosis adicional.

En ocasiones, se combinan las dosis por vía intravenosa (iv) con las orales para generar la dosis de carga en un paciente.

d) La dosis de mantenimiento debe basarse en el porcentaje de las reservas corporales que se pierden cada día por eliminación. Va de 0,1 mg a 0,75 mg al día, teniendo en cuenta el índice de masa corporal y la función renal del paciente, con una dosis media para conseguir niveles terapéuticos de 0,3 mg.

Tras la administración intravenosa de una dosis de carga se produce un efecto farmacológico apreciable en el espacio de 5 a 30 minutos, alcanzando un máximo en 1 a 5 horas. Por vía oral, la aparición de los efectos tiene lugar en 0,5 - 2 horas y alcanza su máximo a las 2 - 6 horas. Cuando se requiera a la digoxina administrada por vía oral habrá que tener en cuenta que su biodisponibilidad es de un 63% en forma de comprimidos y de un 75% en forma de solución pediátrica.¹⁶

La digoxina, con su estrecho margen terapéutico, es la causante de la mayoría de las intoxicaciones medicamentosas atendidas en urgencias provocadas por digitálicos. Son más frecuentes las intoxicaciones derivadas de un tratamiento crónico que las intoxicaciones agudas, pero, en ambos casos, son potencialmente mortales. Las manifestaciones clínicas de la intoxicación digitálica son variadas y poco específicas. Los niveles plasmáticos considerados normales oscilan entre 0.8 y 2.2 ng/ml aproximadamente, pero determinados factores pueden predisponer la toxicidad con niveles plasmáticos por debajo de 2 ng/ml.^{10,17}

Respecto a sus características farmacocinéticas, el volumen de distribución es grande ($V_{d_{ss}} = 510$ litros en voluntarios sanos), lo cual indica que la digoxina se une ampliamente a los tejidos corporales. Las concentraciones más elevadas se observan en el corazón, hígado y riñón, de forma que la concentración en el corazón es, como promedio, 30 veces superior a la concentración en la circulación sistémica. Y de la pequeña proporción de que circula en plasma, aproximadamente el 25% se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La principal vía de eliminación es la excreción renal del fármaco inalterado (70%). El aclaramiento corporal total de la digoxina ha demostrado estar directamente relacionado con la función renal y, por lo tanto, el porcentaje de pérdida diaria es función del aclaramiento de creatinina que, a su vez, puede determinarse a partir de un valor estable de creatinina sérica. Su semivida de eliminación es de 36 ± 8 h (media \pm desviación estándar). Para fármacos con semividas largas, un tiempo de 3-5 semividas es demasiado extenso para esperar a que se alcance la concentración de estado estacionario, por ello, en situaciones de urgencia, es necesario administrar una pauta de impregnación (dosis de carga o digitalización) que permita alcanzar concentraciones terapéuticas desde el inicio, precediendo a las dosis de mantenimiento subsecuentes.^{15,18,19} La semivida de eliminación terminal se prolonga en pacientes con la función renal alterada y, en pacientes anúricos, puede ser del orden de 100 horas.¹⁰

Además, una de las características farmacocinéticas de mayor relevancia

clínica en la digoxina es la gran variabilidad interindividual, tanto en el aclaramiento como en su volumen de distribución.¹⁰ Esto hace que la dosis de digoxina para cada paciente deba establecerse de forma individualizada.¹⁶

Un ejemplo de esta gran variabilidad interindividual podría verse en pacientes de edad avanzada. Ya que, en estos, las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la digoxina se ven alteradas. En primer lugar, el volumen de distribución (Vd) disminuye por pérdida de masa muscular. Si esto se suma al hecho de que es habitual que la población anciana presenta insuficiencia renal (IR), aumenta el riesgo de intoxicación digitalica en pacientes geriátricos. Asimismo, se ha de tener en cuenta que suelen ser pacientes polimedicados o con comorbilidades, lo que puede alterar su sensibilidad y sus niveles plasmáticos de digoxina.

Para prevenir la aparición de toxicidad por digoxina en ancianos y pacientes con afección renal, hay guías que proponen valorar las interacciones farmacológicas y ajustar la dosificación según la función renal del paciente. Algunos autores han propugnado, incluso, nomogramas de digitalización (como el de Jelliffe y el de Bauman et al., entre otros)^{12,20} basados en el peso o en la función renal. El uso sistemático de la estimación del filtrado glomerular para ajustar la dosificación de los fármacos es una práctica segura y barata que disminuye la probabilidad de efectos adversos farmacológicos.^{10,18,21}

La digoxina cumple todos los requisitos para ser objeto de monitorización e individualización posológica, presenta una gran variabilidad interindividual (edad, peso, IR, ICC, insuficiencia hepática, tratamientos concomitantes, etc.), tiene un estrecho margen terapéutico, existe una buena correlación Cp - efecto tóxico o terapéutico y resulta difícil discriminar entre la ausencia de efectos beneficiosos y la presencia de efectos tóxicos debido a su sintomatología similar. La monitorización de concentraciones de fármacos es un sistema de control de la terapéutica que puede definirse como el proceso de utilizar datos de concentraciones de fármacos, junto con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el fin de optimizar los tratamientos farmacológicos en pacientes concretos. El objetivo final de la monitorización es el de encontrar un

balance entre la máxima eficacia y la mínima toxicidad de un fármaco mediante el ajuste o individualización de la dosis, orientado por la determinación analítica de las concentraciones del fármaco en el paciente (**figura 1**). Una vez se tienen las concentraciones plasmáticas experimentales, se busca interpretarlas con la ayuda de un modelo farmacocinético que simplifique el complejo sistema biológico y los procesos que el fármaco experimenta en él (mono, bi o tricompartmental). Dicho modelo permite caracterizar el comportamiento cinético básico del fármaco mediante ecuaciones que describen la evolución de las concentraciones del fármaco en el organismo en función del tiempo. Elegido el modelo farmacocinético, se recurrirá al análisis farmacocinético poblacional.

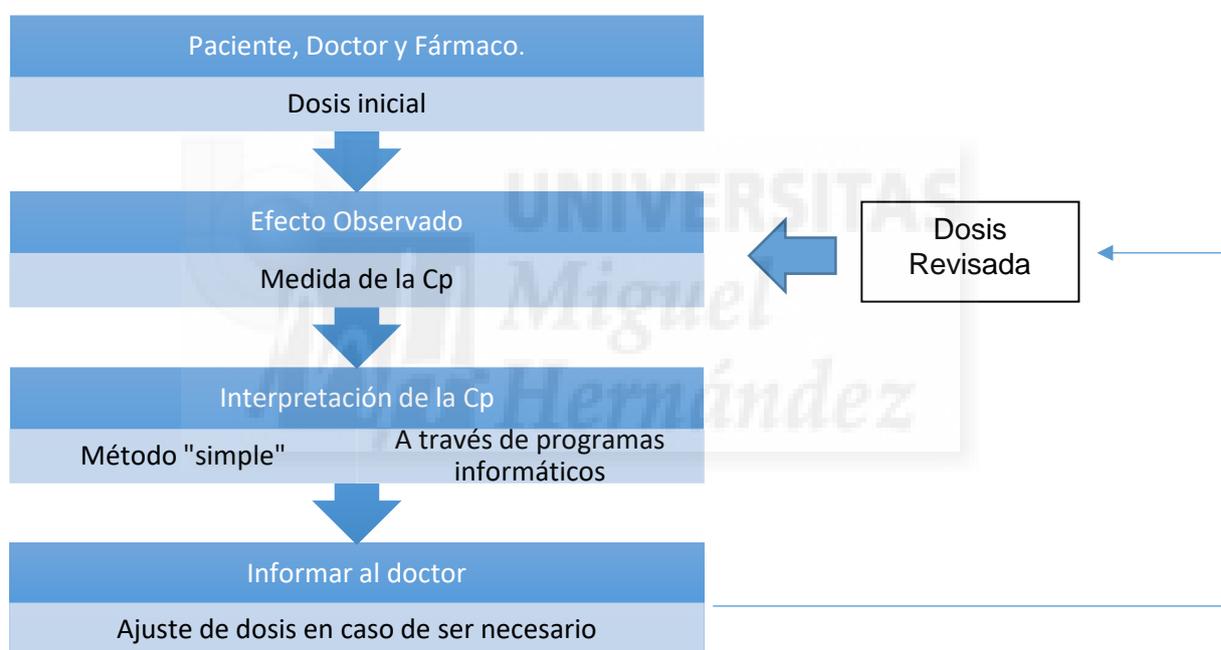


Figura 1 - Diagrama de flujo del procedimiento rutinario adoptado en el laboratorio de farmacocinética clínica.²²

El análisis farmacocinético poblacional permite estimar los parámetros farmacocinéticos poblacionales de un determinado fármaco tras la administración de una dosis estándar a un grupo de pacientes con características clínicas y patológicas concretas. También, permite cuantificar el efecto que ejercen los distintos factores: demográficos, bioquímicos, fisiopatológicos, genéticos, etc., sobre los procesos de disposición y eliminación del fármaco, con el fin de explicar la variabilidad.^{23,24,25}

Tabla 1 - Estudios farmacocinéticos poblacionales de digoxina:

Estudios de digoxina			
Autores	Año	Modelo cinético	Población diana
Zhou X et al. ²⁶	2010	Monocompartimental	Rango de edad: 60-88 años. China.
Chen et al. ²⁷	2012	Monocompartimental	Rango de edad: 65-82 años. China.
Yukawa E, et al. ²⁸	2001	Bicompartimental	Rango edad: 21,3-83 Japón.
Hornestam B, et al. ¹⁴	2003	Bicompartimental	Rango de edad: 21-89 Suecia.
Shaker E et al. ²⁹	2013	Bicompartimental	Rango de edad: 33-85 años. Jordania.

OBJETIVO

Por todo esto, el objetivo del presente trabajo es determinar y comparar la precisión y exactitud de dos modelos farmacocinéticos poblacionales diferentes de digoxina. De esta forma se seleccionará el modelo farmacocinético poblacional que mejor ajusta las concentraciones plasmáticas observadas mediante estimaciones bayesianas.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio y fuentes de información.

Se trata de un estudio observacional retrospectivo. Esto se debe a que la información obtenida se ha sacado de los Informes de Laboratorios Clínicos disponibles en Gestlab® y de las Historias Clínicas consultadas en Mizar®

del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA).

2. Selección de pacientes: criterios de inclusión y de exclusión.

Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes diagnosticados de FA, ICC o de ambas, que iniciaron un esquema de Impregnación Digitálica tras su ingreso en el HGUA entre los años 2009 - 2011 y 2015 - 2016 (**tabla 2**). Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que estuviesen siguiendo un tratamiento domiciliario con digoxina en ese momento, aquellos pacientes que no tuviesen ninguna determinación de digoxinemia o si tenían una edad menor de 65 años.

Para conseguir los pacientes, lo primero que se hizo fue obtener una lista con aquellos pacientes a los que se les hubiese realizado al menos una determinación de la concentración de digoxina en plasma. La base de datos en la que se recogió la información ya existía de un estudio anterior realizado en el Servicio de Farmacocinética del HGUA y disponía de 66 pacientes incluidos entre los años 2009 y 2011. A esta base de datos se fueron incluyendo los pacientes de nuevo ingreso a partir de la fecha de la última revisión.

En las hojas de recogida de datos, que se adjuntan como **anexos**, se recogieron todos los datos necesarios sobre los pacientes. Los datos más importantes eran la edad, el peso, las bioquímicas renales (imprescindibles los datos de Filtrado Glomerular), los valores de frecuencia cardíaca (FC) (con fecha y hora de medición), las dosis de carga y las de mantenimiento (fecha y hora de administración), las determinaciones de la digoxinemia (fecha y hora de las extracciones) y la medicación administrada de forma concomitante (tratamiento habitual y de urgencias).

Tabla 2: Esquemas de impregnación digitalítica HGUA.

FG > 75 ml/min		
<p>Tiempo 0</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anotar FC en el impreso • Digoxina 0,5 mg (IV) 	<p>Tiempo 6</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anotar FC en el impreso • Extraer digoxinemia • Digoxina 0,25 mg (IV) 	<p>Tiempo 12</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esperar recomendación del Servicio de Farmacia
FG 75-45 ml/min		
<p>Tiempo 0</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anotar FC en el impreso • Administrar digoxina 0,5 mg (IV) 	<p>Tiempo 8</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anotar FC en el impreso • Extraer digoxinemia • Administrar digoxina 0,25 mg (IV)* 	<p>Tiempo 12</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esperar recomendación del Servicio de Farmacia
FG 25-44 ml/min		
<p>Tiempo 0</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anotar FC en el impreso • Administrar digoxina 0,25 mg (IV)* 	<p>Tiempo 12</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anotar FC en el impreso • Extraer digoxinemia • Administrar digoxina 0,25 mg (IV)* 	<p>Tiempo 16</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esperar recomendación del Servicio de Farmacia
FG < 25 ml/min		
<p>Tiempo 0</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anotar FC en el impreso • Administrar digoxina 0,25 mg (IV)* 	<p>Tiempo 12</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anotar FC en el impreso • Extraer digoxinemia • Administrar digoxina 0,25 mg (IV)* 	<p>Tiempo 24</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esperar recomendación del Servicio de Farmacia

*Si hay signos de toxicidad, esperar recomendación farmacocinética.

3. Tratamiento, toma de muestras y técnica analítica.

Los pacientes, durante la impregnación digitalica, recibieron dosis de digoxina tanto por vía iv a partir de ampollas de 0,25 mg/ml, como por vía oral mediante comprimidos de 0,25 mg/unidad y, en determinados casos, en forma de elixir de concentración 0,25 mg/5 ml. Luego, se administraron de acuerdo a cualquiera de las pautas, según el esquema y el estado del paciente. La dosis intravenosa se administra en perfusión corta de 30 minutos, previa dilución.

La toma de muestras se llevó a cabo por el personal de enfermería y se organizó en base a los tiempos marcados por esquemas de impregnación ya nombrados (**tabla 2**). El objetivo era obtener la concentración plasmática de digoxina valle en estado estacionario.

La determinación de la concentración plasmática de digoxina fue determinada mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) con el autoanalizador dispuesto en el Servicio de Farmacia: Dimension Xpand® de Siemens. El rango de detección de digoxina que presenta este autoanalizador va de 0,06 a 5 ng/ml y su precisión intraensayo es de $0,56 \pm 0,02$ ng/ml (CV=4,01%), dando una precisión total de $0,56 \pm 0,03$ mg/ml (CV=5,2%).

4. Análisis farmacocinético poblacional.

I) Modelo farmacocinético estructural

En este trabajo vamos a comparar los resultados obtenidos del ajuste de los datos de las concentraciones plasmáticas de digoxina observadas a distintos tiempos en dos modelos farmacocinéticos poblacionales distintos. Uno será el modelo monocompartimental implementado en el programa informático PKS Abbott® que se utiliza en la práctica clínica habitual para el ajuste posológico de la digoxina y el otro, un modelo bicompartimental descrito por Hornestam y col.¹⁴ Las ecuaciones y parámetros que los componen se expresan en las

tablas 3 – 6.

➤ **PKS Abbott®, modelo monocompartimental de digoxina:**

Este modelo es el que se utiliza en la práctica clínica habitual y está parametrizado en volumen de distribución (Vd), aclaramiento (CL) y constante de velocidad de absorción (Ka). Las covariables del modelo son el peso corporal del paciente y el aclaramiento de creatinina (CL_{Cr}), y afectan tanto al Vd como al CL.

Tabla 3 - Fórmulas del método PKS Abbott®.

Fórmulas del método PKS Abbott®		
Ecuación 1	$Vd = V_1 + V_2$	$V_1 = \theta_1 \cdot \text{Peso Corporal}$
		$V_2 = \theta_2 \cdot Cl_{Cr} \cdot 60$
Ecuación 2	$Cl = (Cl_1 + Cl_2) \cdot 60$	$Cl_1 = \theta_3 \cdot \text{Peso Corporal}$
		$Cl_2 = \theta_4 \cdot Cl_{Cr}$
Ecuación 3	$K_a = \theta_5$	-

Tabla 4 - Valores de los parámetros poblacionales estimados por PKS Abbott®.

Valores estimados de los parámetros poblacionales del método PKS Abbott®			
Parámetros	Unidades	Valor medio	Variación Interindividual (%)
θ_1	L/Kg	3,84	25
θ_2	h	52	25
θ_3	L/h/Kg	0,33	40
θ_4	L/h	1	40
θ_5	h ⁻¹	0,82	-

➤ **Hornestam y col., modelo bicompartimental de digoxina:**

Es un modelo bicompartimental parametrizado de acuerdo a CL,

aclaramiento intercompartimental (Q), volumen de distribución central (Vc), volumen de distribución del compartimento periférico (Vp) y Ka.

Tabla 5 - Fórmulas del método de Hornestam et al.

Fórmulas del método de Hornestam et al.	
Ecuación 5	$Cl = \theta_1 \cdot [(1 + \theta_2) \cdot (Cl_{Cr} - 70)]$

θ_1 es el parámetro que representa al CL de digoxina cuando $CL_{Cr}=70$ ml/min.

Tabla 6 - Valores de los parámetros poblacionales estimados por Hornestam et al.

Valores estimados de los parámetros poblacionales del método Hornestam et al.			
Parámetros	Unidades	Valor medio	Variación Interindividual (%)
Cl	L/h	9,88	66
Cov. Cl _{Cr}	min/ml	0,02	-
Q	L/h	71,8	-
V ₁	L	27,8	-
V ₂	L	444	-
K _a	h ⁻¹	0,82	-

II) Variables del estudio.

Como se ha visto, en ambos modelos los parámetros estructurales fundamentales son CL, Vd y Ka en el de PKS Abbott® y CL en el de Hornestam et al. En ambos, se probó la significación estadística de varias covariables antes de establecer el modelo final. El modelo final queda estructurado con la incorporación de las covariables significativas, que serían el peso corporal y el CL_{Cr} en el de PKS

Abbott y sólo el CL_{Cr} en el de Hornestam et al.

Los modelos poblacionales, idealmente, deben ser usados para predecir las estimaciones individuales en pacientes con características clínicas y patológicas análogas a los de su diseño.

A continuación, en la **tabla 7**, se exponen las variables con las que se caracterizó a los pacientes de nuestro estudio:

Tabla 7 - Variables descriptivas de los pacientes en este estudio:

Variables descriptivas demográficas y clínicas de los pacientes:		
Variable	Unidades	Método de Obtención
Dosis de digoxina	mg o ng	Informe Análisis Clínicos
Digoxinemias	mg/L o ng/ml	Informe Análisis Clínicos. Técnica de Inmunofluorescencia Indirecta.
Frecuencia Cardiaca (FC)	Latidos por minuto (lpm)	Historia Clínica Tanto de Pulsioxímetro como de ECG.
CL _{Cr}	ml/min	Indirecto (calculado) Fórmula de Crockcroft-Gault ³⁰
Peso Magro	Kg	Indirecto (calculado) Fórmula de Devine³¹
Filtrado Glomerular (FG)	ml/min	Historia Clínica Fórmula MDRD4

Creatinina Sérica (Cr _s)	mg/dl	Historia Clínica Fórmula Jaffé
Urea	mg/dl	Historia Clínica
Potasio (K ⁺)	mmol/L	Historia Clínica
Sexo	-	H ^a C ^a e Informe AC
Talla	Cm	Informe Análisis Clínicos
Peso Total	Kg	Informe Análisis Clínicos
Edad	Años	H ^a C ^a e Informe AC
Patología Concomitante	-	Historia Clínica
Medicación Concomitante	-	Historia Clínica

ECG: electrocardiograma. CL_{Cr}: aclaramiento de creatinina. AC: análisis clínicos. H^aC^a: historia clínica.

A todos los pacientes se les tomó la FC al ingreso, ya fuese mediante electrocardiogramas (ECG), pulsioxímetro o ambos. La FC fue controlándose durante la duración del tratamiento con digoxina mediante varias mediciones predosis y diversas postdosis, entre otras. Los análisis de la función renal, generalmente se les realizó a todos al ingreso mediante petición urgente. Luego, para ver la evolución del paciente, se fueron realizando más en el transcurso del tratamiento.

Los datos de filtrado glomerular (FG) son imprescindibles debido a que los esquemas de impregnación digitalica del HGUA están diseñados en función de este. Para su determinación se calcula según la fórmula MDRD4:

$$FG = 175 \cdot \left(\frac{Cr}{88,4}\right)^{-1,154} \cdot (edad)^{-0,203} \cdot (0,742 \text{ si mujer}) \cdot$$

(1,210 si raza negra)

Ecuación 6

III) Programas informáticos empleados en el análisis farmacocinético poblacional:

Para el ajuste posológico de los pacientes se suele usar el programa ABBOTTBASE® Pharmacokinetic System, versión 1.10 (PKS Abbott®). Su objetivo es el de proporcionar estimaciones bayesianas de los parámetros farmacocinéticos de cada paciente mediante el uso de datos farmacocinéticos poblacionales que ya vienen implementados en él.

También se utilizó el programa informático NONMEM versión 7.3. NONMEM es un software de modelado farmacocinético poblacional que, como indica su nombre, proporciona una modelización no lineal de efectos mixtos. Fue aprobado en 1999 por la FDA y se ha convertido en el “gold-standard” para la individualización de la medicación en clínica. Se basa en la combinación de un modelo farmacocinético clásico, un modelo de efectos fijos y un modelo estadístico.

Se trata de un método de estudio farmacocinético poblacional, de tipo paramétrico. Gracias a este programa, la resolución del modelo se lleva a cabo en una sola etapa. En esta, se calculan simultáneamente el conjunto de los parámetros de efecto fijo y los de efecto aleatorio que tienen mayor probabilidad de producirse. Los parámetros de efecto fijo incluyen los valores medios de los parámetros farmacocinéticos para toda la población de estudio y una serie de parámetros que relacionan los anteriores con las características demográficas o patológicas del paciente. Por otro lado, el programa informático permite calcular los parámetros de

efecto aleatorio, con los que se representa la variabilidad tanto interindividual como la residual. Además, este programa informático puede ser usado para hacer las estimaciones (ajuste bayesiano) de los parámetros farmacocinéticos en poblaciones con gran número de pacientes, por lo que no tendrían que hacerse estimaciones preliminares de los parámetros individuales.

Aunque presenta desventajas como la complejidad a la hora de elaborar el modelo, la dificultad para entender la teoría estadística en la que se basa o, la necesidad de emplear pruebas de hipótesis paramétricas, supone un gran avance frente al resto de métodos existentes. Ya que, permite, aunque se disponga de pocos datos experimentales por paciente, la estimación directa de los parámetros farmacocinéticos de la población en una única etapa, asegura una mayor eficiencia en la estimación de los parámetros y la posibilidad de estimar intervalos de confianza para todos ellos. Además, posibilita la evaluación estadística de la adecuación del modelo ponderando automáticamente los datos.^{24,25}

El análisis gráfico y estadístico se realizó con el programa informático R.³²

5. Evaluación de la capacidad predictiva de los modelos: precisión y exactitud.

La mejor manera de comprobar la capacidad predictiva de modelo farmacocinético poblacional es valorando la exactitud y la precisión en las concentraciones plasmáticas predichas por cada modelo farmacocinético. Así, tomando los parámetros farmacocinéticos poblacionales como información a priori en el análisis bayesiano, es posible estimar las concentraciones plasmáticas para un determinado individuo. A partir de dichas concentraciones predichas se calcula la exactitud y precisión con que son estimadas por el modelo.³³

La **exactitud** se refiere a cuán cerca del valor real se encuentra el valor medido. En términos estadísticos, está relacionada con el sesgo de una estimación. Cuanto menor es el sesgo, más exacta es una estimación. Como parámetro de exactitud se calcula la media del error de predicción relativo (ERM) existente entre las concentraciones observadas y las estimadas mediante la metodología bayesiana. El ERM se calculó para ambos modelos testados mediante la siguiente fórmula:

$$ERM = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^n \frac{C_{Obs_{ij}} - C_{Pred_{ij}}}{C_{Pred_{ij}}} \quad \text{Ecuación 7.}$$

donde N representa el número muestral, n el número de datos experimentales, C_{Obs} la concentración observada y C_{Pred} la predicha mediante estimación bayesiana en un determinado paciente i en un momento j .

Consideraremos que el modelo más exacto será aquel que presente un ERM cuyos valores se distribuyan más alrededor del valor cero, indicando ausencia de sobreestimación o infraestimación en las predicciones. La significación de la exactitud se valora mediante la construcción de un intervalo de confianza del 95% (IC95%) con el ERM calculado para cada una de las 1000 bases de datos generadas mediante muestreo con reemplazamiento (bootstrap). Si el IC95% no incluye el valor cero, significa que el modelo sesga las predicciones.

Además, se calculó la diferencia entre el sesgo de ambos modelos y su IC95%. En este caso, si el IC95% no incluye el cero es que las diferencias entre ambos modelos son estadísticamente significativas.

La **precisión** se refiere a la dispersión del conjunto de valores obtenidos de mediciones repetidas de una magnitud. Cuanto menor es la dispersión mayor la precisión. Como parámetro de precisión se calcula la desviación estándar del error de predicción (DEER). Esto se consigue, primero

elevando al cuadrado el ERM y después, aplicando la raíz cuadrada. Al igual que ocurre con las diferencias entre los modelos, los valores no se atribuyen al azar, resultando así significativos, cuando el IC95% no incluye el valor cero.^{34,35}

$$DEER = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^n \left(\frac{CObs_{ij} - CPred_{ij}}{CPred_{ij}} \right)^2} \quad \text{Ecuación 8.}$$

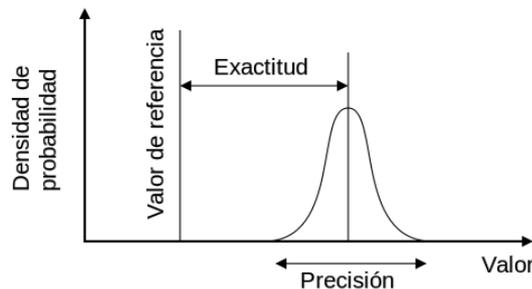


Figura 2 - Representación gráfica de la exactitud y precisión en una distribución de valores.
Obtenida de Wikimedia commons.

RESULTADOS

1. Pacientes y muestras.

La **figura 3** muestra un esquema del proceso de revisión de los datos de los pacientes. En total, se obtuvieron 206 datos de concentraciones plasmáticas, 625 administraciones de digoxina y 398 datos de FC. La concentración plasmática media de digoxina fue de $1,26 \pm 0,64$ mg/L y su rango 0,15 - 4,35 mg/L.

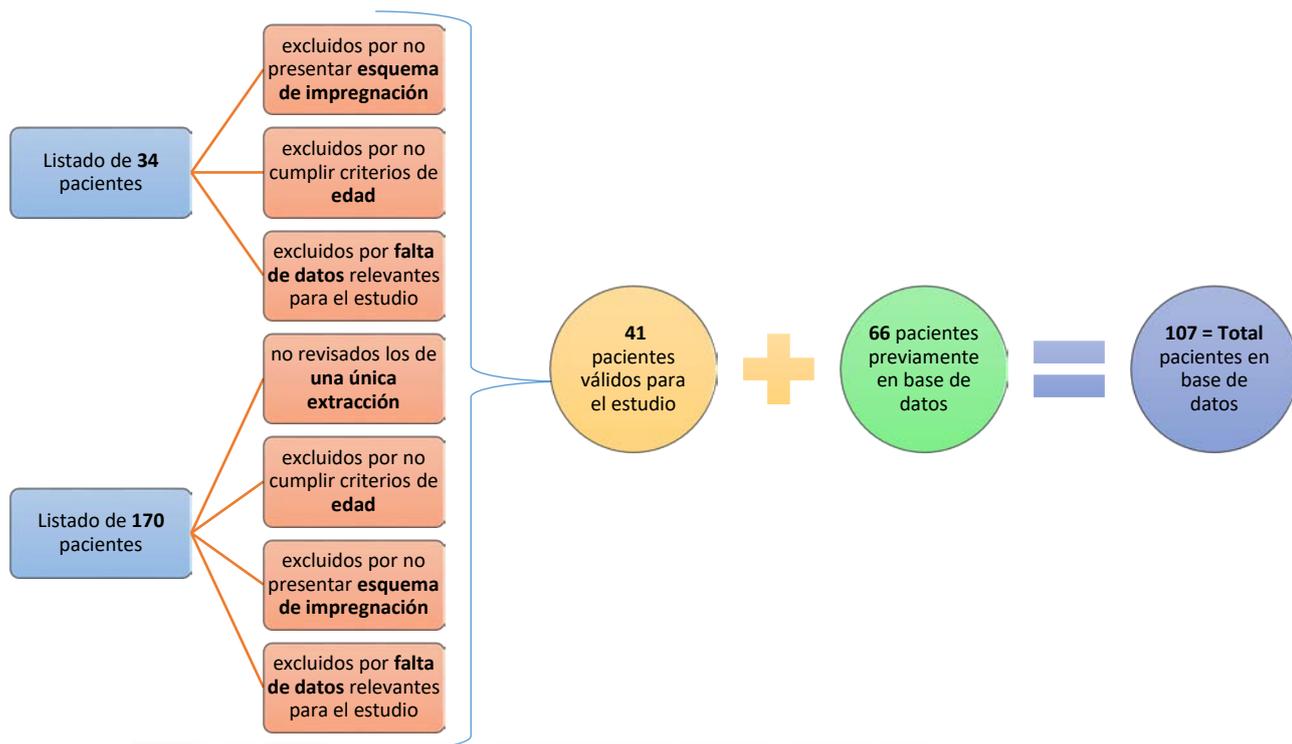


Figura 3 - Proceso de inclusión de pacientes de este estudio.

En cuanto a las dosis iniciales, administradas fraccionadamente a modo de impregnación digitalica (ID), se repartieron de la siguiente forma:

Tabla 8 - Número de personas que recibieron una dosis inicial combinando 0'5, 0'25 y/o 0'125 mg por vía intravenosa, en función del orden en que se administraron.

DOSIS INICIAL IV

	0,5 mg	0,25 mg	0,125 mg	Total
<i>1ª Dosis</i>	73	32	1	106
<i>2ª Dosis</i>	6	71	6	83
<i>3ª Dosis</i>	2	27	9	38

Tabla 9 - Número de personas que recibieron una dosis inicial combinando 0'5, 0'25 y/o 0'125 mg por vía oral, en función del orden en que se administraron.

DOSIS INICIAL ORAL

	0,5 mg	0,25 mg	0,125 mg	Total
<i>1ª Dosis</i>	0	1	0	1

2ª Dosis	0	10	8	18
3ª Dosis	0	18	19	37

El promedio de la dosis total que recibió cada paciente en el total de su tratamiento fue de $1,256 \pm 0,845$ (0,25 - 5,375) mg. Contando tanto dosis de carga como dosis de mantenimiento en algunos casos. Los días de dosis de mantenimiento difieren en gran medida entre los pacientes seleccionados.

2. Variables demográficas y fisiopatológicas.

La **tabla 10** recoge los datos demográficos de la población de estudio:

Tabla 10 - Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES (n=107)	
Edad (años)	82 ± 7 (65-96)
Sexo (H/M)	39/68
Peso total (Kg)	71 ± 12 (40-120)
- Hombres:	73 ± 12 (50-115)
- Mujeres:	70 ± 12 (40-120)
Peso magro (Kg)	56 ± 6 (39-71)
Talla total (cm)	162 ± 8 (138-180)
- Hombres:	169 ± 5 (160-180)
- Mujeres:	159 ± 6 (138-175)
Frecuencia cardíaca al ingreso (lpm)	130 ± 28 (77-200)

Cp	1,26 ± 0,64 (0,15 - 4,35)
MOTIVO DE INGRESO	
a) FA	n=31
b) ICC	n=1
c) FA + ICC	n=75

*Media ± desviación estándar (rango).

La media de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 82 años, esto concuerda con el objetivo de que la población estudiada sea la geriátrica. Predominan las mujeres, habiendo 0,6 hombres por cada mujer. Más del 60% de la población incluida son mujeres. Además, predominan los pacientes ingresados que presentan tanto FA como ICC, patologías para las que, como ya hemos dicho en la introducción, está indicada la administración de digoxina. Todos los pacientes, a excepción de uno, presentan diagnóstico de FA.

Tabla 11 - Valores medios de concentración plasmática de digoxina en los pacientes incluidos en el estudio según el sexo (%). Media ± desviación estándar (rango).

Valores Cp observadas (esquema ID)

SEXO	%	Media ± DE	Rango
Masculino	36,45	1,09 ± 0,54	(0,15 – 2,59)
Femenino	63,55	1,36 ± 0,67	(0,27 – 4,35)

La media total de las Cp promedio de cada individuo fue de 1,26 ± 0,54 (0,15 – 4,35).

Tabla 12 - Datos obtenidos en las bioquímicas de análisis de la función renal en los pacientes incluidos en el estudio.

FUNCIÓN RENAL	
Urea	70 ± 48 (15-322)
Creatinina Sérica	1,20 ± 0,5 (0,3-3,1)
K+	4,2 ± 0,6 (2,5-6,9)
FG	56 ± 25 (13-199)
ClCr	43 ± 20 (9-136)
CARACTERIZACIÓN MEDIANTE EL FG (%)	
FG >75 ml/min	29
FG 45-75 ml/min	38
FG 25-44 ml/min	29
FG <25 ml/min	4

*Promedio ± desviación estándar (rango). Porcentaje (%) con respecto a n=107.

Si nos fijamos en los datos sobre la función renal proporcionados por las bioquímicas podemos observar que:

El valor medio de la urea determinada se encuentra por encima de su rango de valores de referencia (17-49 mg/dl). El de la creatinina sérica se sitúa justo en su límite superior (0,7-1,2 mg/dl). El valor medio del potasio se encuentra dentro de su rango de valores de referencia (3,5-5,1 mmol/L), pero hay valores que lo sobrepasan o no llegan. Los valores de FG mayores que 60 ml/min se consideran dentro de la normalidad, por lo que únicamente un 35% de la población de estudio presentaría una buena función renal. Lo mismo indicaría el valor medio del Cl_{Cr}.

Sólo en 64 pacientes se cumple el protocolo de impregnación al pie de la letra, a través de alguno de los esquemas anteriores (**tabla 2**). Pero los demás (43) sí que siguen una pauta de impregnación digitalica, sólo que las dosis administradas y los tiempos entre ellas o sus determinaciones no coinciden con los marcados en los

esquemas del Servicio de Farmacia del HGUA.

Tabla 13 - Porcentaje (%) de pacientes (respecto n=107) que presentaba alguna de las patologías relevantes en este estudio.

COVARIABLES DE PATOLOGÍAS DIAGNOSTICADAS (%)	
ICC	1
FA	29
FA + ICC	70
Hipotiroidismo	6
Hipertiroidismo	3
Insuficiencia Renal Crónica	20
HTA	70
DM	27

Para caracterizar mejor la situación fisiopatológica de la población de estudio se examinan todas las patologías diagnosticadas aparte de las protagonistas del estudio (FA e ICC). Esto también puede permitir identificar alteraciones en las determinaciones de la concentración de digoxina en sangre o incoherencias en el efecto deseado tras la administración de digoxina debidas al estado fisiológico del paciente. En la **tabla 14** se recoge la medicación concomitante que recibían los pacientes incluidos en el estudio. Es importante tener en cuenta la medicación concomitante que recibe el paciente para controlar su posible influencia en las determinaciones de digoxina en sangre y por lo tanto en el efecto de la terapia.

Tabla 14 - Porcentaje (%) de pacientes (respecto n=107) en cuyo tratamiento habitual recibía alguno de los siguientes fármacos capaces de alterar las concentraciones plasmáticas de digoxina determinadas en el estudio.

FÁRMACOS EN COMBINACIÓN (%)	
Espironolactona	8
Diltiazem	16
Benzodiazepinas	25
Quinidina	0
Nifedipino	2
IBP	50
Verapamilo	6
Amiodarona	2
Propanofenona	1
Tiroxina	4
IECA	25
β-bloqueantes	49

3. Capacidad predictiva de los modelos: exactitud y precisión.

En la **Figura 3** se representan los gráficos de bondad de ajuste para las concentraciones plasmáticas de digoxina observadas para el modelo monocompartimental (paneles superiores) o bicompartimental (paneles

inferiores). En los paneles de la izquierda se representan las concentraciones plasmáticas observadas de digoxina frente a las predicciones poblacionales para cada modelo farmacocinético. En los paneles de la derecha se representan las concentraciones plasmáticas observadas de digoxina frente a las predicciones individuales para cada modelo farmacocinético.

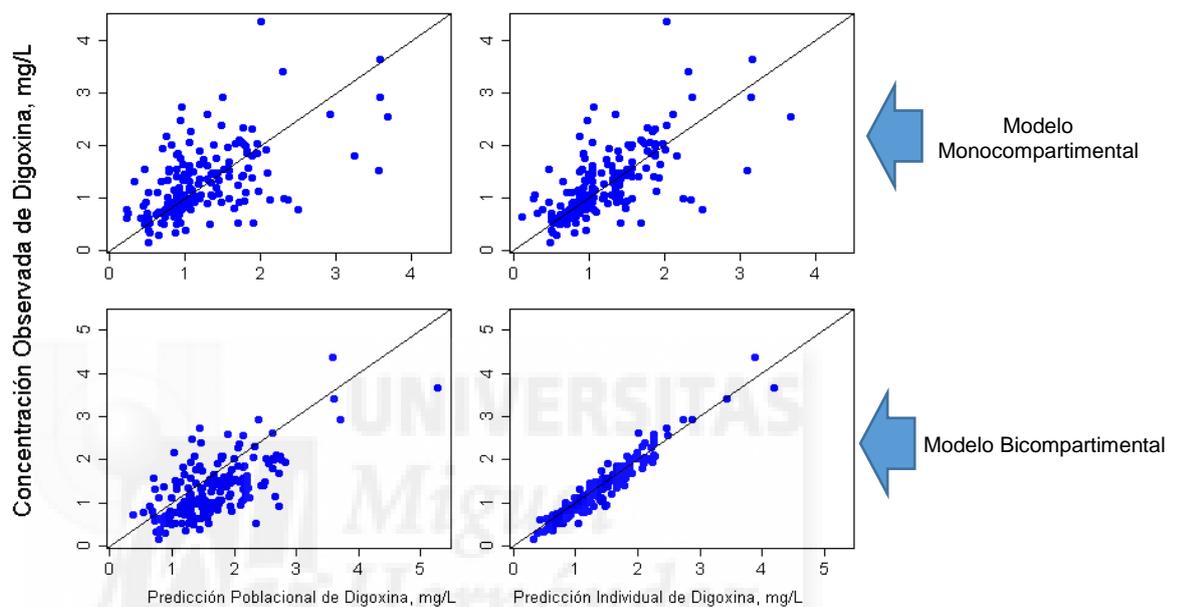


Figura 3 - Gráficos de bondad de ajuste donde se observa la distribución de las concentraciones observadas frente a las predichas, tanto poblacionales (izquierda) como individuales (derecha), mediante los métodos PKS Abbott® (paneles superiores) y de Horneham et al. (paneles inferiores).

Si realizamos un análisis visual de los gráficos anteriores (**figura 3**), podemos apreciar que el modelo monocompartimental muestra un sesgo mayor, por lo que es menos exacto que el bicompartimental. Esto se refleja en la mayor distribución de los datos por debajo de la línea identidad que se observa tanto en las predicciones poblacionales como individuales del primer modelo. Si bien, cabe destacar que, el modelo bicompartimental presenta una mejor distribución de los datos alrededor de la línea identidad, por lo que su sesgo es muy reducido.

Por otra parte, las predicciones individuales y poblacionales del modelo monocompartimental son más precisas que en el modelo bicompartimental.

En las **tablas 15 y 16** se recogen los resultados del análisis estadístico sobre la exactitud y precisión.

Tabla 15 - Comparación de los resultados obtenidos respecto a la exactitud con la que estima cada modelo farmacocinético.

Modelo	Sesgo	SE medio (Bootstrap)	IC 95% (inferior – superior)
<i>Bicompartimental</i>	-0,031	0,054	(-0,135 – 0,075)
<i>Monocompartimental</i>	-0,151	0,027	(-0,203 – -0,098)
<i>Diferencia</i>	0,121	0,033	(0,056 – 0,185)

En estos resultados, podemos observar como la exactitud es mayor en el modelo bicompartimental que en el monocompartimental. Lo podemos apreciar en el sesgo, ya que el del modelo bicompartimental es menor y se acerca más al valor cero, confirmando así la hipótesis nula. Esto se suma a que en el IC está incluido el valor cero, haciendo que este resultado no pueda ser debido al azar y que, por lo tanto, sea significativo.

En lo que respecta a la exactitud del modelo monocompartimental, este presenta un mayor sesgo, que además es negativo y tenderá a la sobreestimación.

El hecho de que el IC de la diferencia de exactitud entre los modelos no incluya el valor cero, hace que la diferencia en el sesgo de los dos modelos es estadísticamente significativa.

Respecto a la precisión, el modelo monocompartimental es más preciso que el modelo bicompartimental, ya que el error en el primero es menor.

En adición, la diferencia entre ellos es estadísticamente significativa, pues en los IC no se incluye el valor cero.

Tabla 16 - Comparación de los resultados obtenidos respecto a la precisión con la que estima cada modelo farmacocinético.

Modelo	Precisión	SE medio (Bootstrap)	IC 95% (inferior – superior)
Bicompartimental	0,496	0,055	(0,388 – 0,605)
Monocompartimental	0,319	0,059	(0,202 – 0,435)
Diferencia	0,178	0,074	(0,032 – 0,323)

DISCUSIÓN

Según la literatura, parece haber consenso en que la dosis de digoxina debe ajustarse a la función renal, ya que es el único factor controlable de los que afectan a la relación Cp/Dosis necesaria para establecerla. Esto es aún más importante en el caso de los pacientes ancianos, cuya situación fisiopatológica, en especial de la función renal, o su estado de polimedicación, puede llevarles más fácilmente a una intoxicación por digitálicos.³⁵ Como se puede observar en la **tabla 12** de la parte de resultados, únicamente un 35% de los 107 pacientes incluidos en el estudio no presenta grandes alteraciones en la función renal.

En lo referente a los métodos para establecer la dosis inicial, Cuenca et al.³⁵, comprobaron que los métodos de Jelliffe y Jusko-Koup, entre otros, tienden a infradosificar a los pacientes, lo que compromete el éxito del tratamiento farmacológico.

En nuestro estudio, la dosis inicial está determinada por el propio esquema del Servicio de Farmacia del HGUA (**tabla 2**), en el que la dosis de carga o impregnación (0,5 – 1,5 mg) se divide en, aproximadamente, tres administraciones. Además, está determinada por el estado de la función renal

obtenido con la fórmula MDRD4. Por lo que se ajustaría a lo dicho anteriormente. Difiere de otros nomogramas en que este ha sido desarrollado por el propio hospital. Lo principal que tiene en cuenta es el estado fisiológico del paciente en vistas a su grado de **IR**. Y la dosis de carga ha sido establecida en base a la experiencia, tras su validación en el uso clínico y no antes de este.

Una vez se administra la dosis de carga, se busca individualizar la terapia. Para individualizar el tratamiento con digoxina se recurre a la monitorización, ya que esta cumple todos los requisitos: gran variabilidad interindividual, estrecho margen terapéutico, relación concentración – respuesta definida y dificultad para valorar clínicamente su eficacia o toxicidad. Con la monitorización se busca encontrar un balance entre la máxima eficacia y la mínima toxicidad, guiándose por la determinación de las Cp de digoxina para ajustar la dosis en un determinado paciente. En el caso de la población geriátrica, las patologías y la medicación concomitantes (como son la insuficiencia renal, las alteraciones tiroideas, interacciones farmacológicas, etc.), hacen que presenten una mayor variabilidad interindividual y la monitorización adquiera aún más importancia.

Por esto se han ido desarrollando métodos, como los de la **tabla 1**, para establecer o ajustar la dosis de digoxina de forma individualizada en pacientes pertenecientes a diferentes poblaciones con diferentes características. Esto es posible gracias a programas informáticos como NONMEM®, que permiten generar un modelo básico definiendo los parámetros farmacocinéticos en forma de ecuaciones de un determinado modelo farmacocinético estructural. Así se obtiene un modelo de regresión completa, con el que se deriva en el modelo final tras testar la significación de varias covariables sobre este.^{23,24,25,34}

Para desarrollar todos estos modelos (**tabla 1**) se parte de la elección de un modelo farmacocinético estructural que permita caracterizar adecuadamente el comportamiento cinético básico del fármaco mediante ecuaciones que describen la evolución de las concentraciones del fármaco en el organismo en función del tiempo. Para ello, se utilizan los datos experimentales de Cp de cada paciente y se analizan las covariables que interesen.

Esto no lo pudimos hacer nosotros, ya que necesitaríamos unos 4-5 datos de concentración por paciente y sólo dispusimos de 1-2, por lo que carecíamos de capacidad para generar nuestro propio modelo poblacional.

Entonces, seleccionando dos modelos poblacionales ya existentes de la literatura, analizamos su capacidad de predicción de las C_p a partir de los datos que recogimos de los pacientes del HGUA.

Seleccionamos el modelo de PKS Abbott® como ejemplo de modelo monocompartimental y el de Hornestam et al., como modelo bicompartimental. Entre todos los existentes, se ha elegido el de PKS Abbott® porque es el que se encuentra disponible en los hospitales para la práctica clínica, ya que viene implementado en el programa de antemano y se dispone de los valores poblacionales de sus parámetros. El de Hornestam et al.¹⁴, supone el más reciente de los estudios de individualización de digoxina con modelo estructural bicompartimental de población de mayor similitud a la incluida en nuestro estudio. Aparte, sus ecuaciones y datos poblacionales eran accesibles y estaban bien definidos.

Estudios más recientes fueron descartados por presentar datos demográficos de los pacientes muy diferentes a los nuestros. En el caso de Yukawa et al.²⁸, la gran diferencia se encontraba en el peso total (Kg) de la población, pues la media es de $50,4 \pm 10,2$ y el intervalo iba de 31,5 a 88,88. Mientras que la media del peso total de nuestra población es de 71 ± 12 y el intervalo comprende desde los 40 a 120 Kg. En el de Hornestam et al., es más similar, ya que presenta 77 ± 15 Kg de media y un rango de 47 a 139.

Por otro lado, el de Shaker et al.²⁹, es un estudio más actual y presentaba rangos de edad y peso similares a los de nuestra población de estudio. Pero la forma en la que estaba diseñado hacía difícil su adaptación a nuestros métodos de análisis.

La mayoría de los estudios existentes sobre el ajuste de digoxina en poblaciones, han sido realizados en base a un modelo monocompartimental para evitar la complejidad matemática del bicompartimental. Sin embargo, existen estudios en los se ha demostrado que la digoxina, desde el punto de vista estrictamente farmacocinético, está mejor representada por un modelo

bicompartmental, ya que presenta un gran volumen de distribución y larga vida media de eliminación.^{12,14,28,29}

Los resultados que hemos obtenido, en cuanto a precisión y exactitud de los modelos, también respaldan estas afirmaciones y concuerdan con las conclusiones obtenidas en otros estudios.^{28,29,36,37} Ya que, aunque el modelo bicompartmental presentase menor precisión que el monocompartmental, resultó más exacto. El mayor sesgo negativo del modelo monocompartmental hace que resulte peor modelo para ajustar la dosis, ya que tendrá una mayor tendencia a sobreestimar las concentraciones predichas y esto, en la mayoría de los casos, podrá resultar en una infradosificación o mal ajuste en el tratamiento con digoxina.

Como conclusión general, después de todos los resultados obtenidos y de compararlos con la literatura existente, creo que, a modo práctico, hospitales como el HGUA deberían fiarse más de las estimaciones realizadas por un método de base bicompartmental que de aquellas obtenidas por uno de base monocompartmental como el que suelen usar. Así, a la hora de realizar ajustes posológicos en el tratamiento con digoxina, tendrían una mayor seguridad de estar haciéndolo de una manera más exacta.

Finalmente, pienso que deberían hacerse más estudios con modelos farmacocinéticos poblacionales diseñados a partir de un modelo cinético bicompartmental y que además tienen en cuenta la influencia de las diferentes covariables significativas, añadiendo más variedad de ellas al análisis. Ya que, en mi opinión, y con respaldo de la literatura^{14,26,27,28,38,39}, el ajuste de la posología sería mucho más exacto y preciso y, por lo tanto, más eficaz.

CONCLUSIONES

Tras testar ambos modelos en una población geriátrica y comparar los resultados con los de estudios similares, podemos concluir que:

- El modelo monocompartmental, aunque es más preciso, presenta un

mayor sesgo, por lo que tiende a sobrestimar mucho más las concentraciones plasmáticas que si se utiliza un modelo bicompartimental. Esto puede derivar en un ajuste posológico inadecuado por tender a la infradosificación.

- El modelo bicompartimental, no sólo describe mejor los procesos que experimenta la digoxina en el organismo, sino que, a la vez es más exacto en las estimaciones de las concentraciones plasmáticas de digoxina que el modelo monocompartimental.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Institutes of Health (NIH). US National Library of Medicine [sede Web]. Bethesda, USA: NIH; [18 sept 2014; 18 abr 2016]. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/health-topics/topics/af/#>
2. Fuster V, Rydén L, Asinger R, Cannom D, Crijns H, Frye R, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. *Circulation* 2001;104:2118-50. Dallas, TX: American Heart Association.
3. Klabunde R. *Cardiovascular Physiology Concepts*. 1st edition. Baltimore and Philadelphia, USA. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
4. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213–20.
5. Pastelín G. Fármacos con efecto inotrópico positivo. En: Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A. Velázquez: farmacología básica y clínica. 18ª edición. Madrid, España: Médica Panamericana; 2008.
6. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Rang y Dale: Farmacología*. 7ª edición. Barcelona, España: Elsevier; 2012.
7. Soufer R. Chapter 14: Heart Failure. Yale School of Medicine Heart Book. Disponible en: <http://doc.med.yale.edu/heartbk/14.pdf>

8. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol* 2013;66(8):649–56.
9. Sánchez M, Crespo M, de Teresa E, Jiménez M, Alonso-Pulpónd L, Muñiz J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años: Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(10):1041-9.
10. González P, Lázaro E, Cuenca R, Rodríguez L. La digoxina, hoy. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2003;27(4):115-23.
11. Currie G, Wheat J, Kiat H. Pharmacokinetic Considerations for Digoxin in Older People. *Open Cardiovasc Med J* 2011;5:130-5.
12. Bauer L. Chapter 6: Digoxin. *Applied clinical pharmacokinetics*. Second Edition. McGraw-Hill Medical. 2008.
13. Rojas A. Glucósidos digitálicos. Servicio de cardiología del hospital general universitario Gregorio Marañón de Madrid. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DDigoxina.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DHospitalGregorioMaranon&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352809021554&ssbinary=true>
14. Hornestam B, Jerling M, Karlsson M, Held P for the DAAF Trail Group. Intravenously administered digoxin in patients with acute atrial fibrillation: a population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis based on the Digitalis in Acute Atrial Fibrillation trial. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58:747–55.
15. Pujal M, Soy D, Nogué S, Sánchez M. Intoxicaciones digitálicas agudas en pacientes de edad avanzada y propuesta de un nomograma de digitalización. *Carta al director. Farm Hosp* 2007;31(5):315-24.
16. Ficha técnica Digoxina Kern Pharma 0,25 mg comprimidos y 0,25 mg/ml solución inyectable. 2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/34753/FT_34753.pdf

17. Nogué S, Cino J, Civeira E, Puiguriguer J, Burillo G, Dueñas A, et al. Revisión. Tratamiento de la intoxicación digitalica. Bases para el uso de los anticuerpos antidigital. *Emergencias* 2012; 24: 462-75.
18. Gago F. Seminario 1: Aspectos cuantitativos de la farmacocinética. *Farmacología Grado de Medicina. Curso 2015-2016. Universidad de Alcalá.* Disponible en: http://www3.uah.es/farmamol/Public/PDF_files/Farma_3MG_S1-2015-16.pdf
19. Mendoza N. *Farmacología médica. México D.F., México: Editorial Médica Panamericana; 2008.*
20. Bauman JL, DiDomenico RJ, Viana M, Fitch M. A method of determining the dose of digoxin for heart failure in the modern era. *Arch Intern Med* 2006;166:2539-45.
21. Sánchez-Muñoz L, Monteagudo B, Mayor-Toranzo E, Rodríguez-Martín C. Digoxina, función renal y seguridad del paciente. *Cartas al Editor / Med Clin (Barc)*. 2012;138(5):227–9.
22. Whiting B, Kelman AW, Bryson SM, Derkx FHM, Thomson AH, Fotheringham GH, et al. Clinical pharmacokinetics: a comprehensive system for therapeutic drug monitoring and prescribing. *Br Med J* 1984;288:541-5.
23. Calvo MV, García MJ, Martínez J, Fernández MM. Capítulo 2.12. *Farmacocinética clínica. En: Farmacia Hospitalaria. p625-665.* Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap212.pdf>
24. Barranco Garduño LM, Neri Salvador JC, León Molina H, Carrasco Portugal MC, Flores Murrieta FJ, Patiño Camacho SI. La farmacocinética poblacional y su importancia en la terapéutica. *Med Int Mex* 2011;27(4):370-7.
25. Calvo Malvar M, Benítez Estévez AJ. Papel de los modelos farmacocinéticos de población. *Quím Clín* 2004;23(6):417-22.
26. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
27. Devine BJ. Gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm*. 1974;8:650–655.

28. RStudio Team 2015. RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA.
29. Aldaz A, Aumente MD, Calvo MV, Farré R, Ferriols R, Más P, et al. Manual de rotación del residente por la unidad de farmacocinética clínica. Madrid, España: Grupo Español de Farmacocinética y Farmacogenómica de la SEFH; 2011.
30. Porta Oltra B, Pérez-Ruixo JJ, Galloso Rodríguez MA, Casabó Alós VG y Jiménez Torres NV. Estimación bayesiana de parámetros farmacocinéticos de ciclosporina en pacientes con trasplante renal. *Farm Hosp* 1999; 23(6):343-50.
31. Cuenca Boy R, Martín Montero MP. Dosificación de la digoxina en ancianos: nuevo sistema farmacocinético frente a los métodos de Jelliffe y de Koup. *Invest Clin* 2003;44(1):31-9.
32. Zhou XD, Gao Y, Guan Z, Li ZD, Li J. Population pharmacokinetic model of digoxin in older Chinese patients and its application in clinical practice. *Acta Pharmacol Sin* 2010;31(6):753-8.
33. Chen R, Zou SL, Wang ML, Jiang Y, Xue H, Qian CY, et al. Population pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2013;38:115-21.
34. Yukawa E, Suematu F, Yukawa M, Minemoto M, Ohdo S, Higuchi S, et al. Population pharmacokinetics of digoxin in Japanese patients a 2-compartment pharmacokinetic model. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(10):773-81.
35. Shaker E, Hamadi S, Idkaidek N, Blakey GE, Al-Saleh A. Therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetics of digoxin in Jordanian patients. *Am J Pharmacol Sci* 2013;1(2):15-21.
36. Jelliffe R, Milman M, Schumitzky A, Bayard D, Van Guilder M. A two-compartment population pharmacokinetic-pharmacodynamic model of digoxin in adults, with implications for dosage. *Ther Drug Monit* 2014;36(3):387-93.
37. Raso Raso AA. TFM: Evaluación de modelos farmacocinéticos en impregnación digital en población anciana. Máster en investigación y

- uso racional del medicamento, Universidad de Valencia. 2011.
38. Komatsu T, Morita M, Miyaji F, Inomata T, Ako J, Atsuda K. Population pharmacokinetics and optimization of the dosing regimen of digoxin in adult patients.
39. Bauer LA, Horn LR, Pettit H. Mixed effect modeling of detection and evaluation of drug interaction: digoxin-quinidine and digoxin-verapamil combinations. *Ther Drug Monit* 1996;18:46-52.

ANEXOS

1. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DEL PACIENTE SEGÚN: INFORMES DE ANÁLISIS CLÍNICOS E HISTORIA CLÍNICA.
2. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS PROGRAMA PKS ABBOTT®.





IMPREGNACIÓN DIGITÁLICA

Diagnóstico
<input type="checkbox"/> ICC
<input type="checkbox"/> FA
<input type="checkbox"/> FA+ICC
<input type="checkbox"/> Hipotiroidismo
<input type="checkbox"/> Hipertiroidismo
<input type="checkbox"/> I Renal C
<input type="checkbox"/> HTA
<input type="checkbox"/> DM

Demográficos	
Talla (cm):	Peso (kg):
Tratamiento farmacológico crónico	
<input type="checkbox"/> Espironolactona:	<input type="checkbox"/> Verapamilo
<input type="checkbox"/> Diltiazem	<input type="checkbox"/> Amiodarona
<input type="checkbox"/> Benzodiazepinas	<input type="checkbox"/> Propafenona
<input type="checkbox"/> Quinidina	<input type="checkbox"/> Tiroxina
<input type="checkbox"/> Nifedipino	<input type="checkbox"/> IECA
<input type="checkbox"/> Omeprazol o IBP	<input type="checkbox"/> β-bloqueantes

Filtración Glomerular (mL/min)
<input type="checkbox"/> FG > 75 mL/min
<input type="checkbox"/> FG: 45-75 mL/min
<input type="checkbox"/> FG: 25-44 mL/min
<input type="checkbox"/> FG < 25 mL/min

Motivo descompensación:			
Motivo ingreso:			
Tratamiento previo con digoxina:	<input type="checkbox"/> No		
	<input type="checkbox"/> Sí	Pauta posológica:	
	Ultima dosis administrada	Fecha: / /	Hora: /
Solicitud de BQ urgente con FILTRACIÓN GLOMERULAR	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	

	Bioquímica	
	Inicio	24h tras inicio
Fecha		
Urea		
Cr:		
K:		
Ca:		

Fármacos en Urgencias	

Monitorización Frecuencia Cardiaca					
	Fecha	Hora	FC	Ritmo sinusal.	Efectos 2arios (Describir)
Al ingreso				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí: _____
Antes 1ª dosis				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí: _____
Antes 2ª dosis				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí: _____
Antes 3ª dosis				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí: _____
Inicio dosis mantenimiento				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí: _____

Dosis de carga y registro de administración de Digoxina					
Dosis	Fecha	Hora prescripción	Dosis	Vía administración	Hora admin. real
1ª				<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> v.o.	
2ª				<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> v.o.	
3ª				<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> v.o.	

Dosis de mantenimiento Digoxina					
				<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> v.o.	
				<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> v.o.	

Extracción muestras plasmáticas					
Extracción	Fecha	Hora	Observaciones	Hora extracción real	
1ª					
2ª					

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS IMPREGNACIÓN DIGITALICA – ANÁLISIS PK

Nº Historia		Protocolo utilizado	
-------------	--	---------------------	--

Extracción	Cp (SDC)	Cp Fit	Cp Inicial	Cp pred	Cp Fit final	Cp Inicial final
1						
2						
3						

Parámetros farmacocinéticos

Extracción	Cl est	Vd est	t1/2 est	Cl inicial	Vd inicial	t1/2 inicial
1						
2						
3						

