



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ**

---

---

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

**PROGRAMA DE POSGRADO EN CIENCIAS  
FARMACOBIOLOGICAS**

**TÍTULO DEL TRABAJO**

**“FARMACOCINÉTICA Y FARMACOGENÉTICA  
DE DIGOXINA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA  
CARDIACA Y ARRITMIAS”**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS**

**PRESENTA**

**QFB. Karla Paulina Valero Rivera**

**Director de tesis  
Dra. Silvia Romano Moreno**

**Asesores  
Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia  
Dra. Susanna Edith Medellín Garibay**

**ESTE PROYECTO SE REALIZÓ CON APOYO DEL**

**FONDO MIXTO DE FOMENTO A LA  
INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA  
CONACYT-GOBIERNO DEL ESTADO  
DE SAN LUIS POTOSÍ**

**Clave del Proyecto: FMSLP-2014-02-250277**

**REALIZADO EN:**

Servicio de Cardiología – Unidad de Medicina Interna del Hospital Central  
“Dr. Ignacio Morones Prieto”

Laboratorio de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas de la  
Universidad Autónoma de San Luis Potosí



**CONACYT**

*Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología*

El programa de Maestría en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACYT registro 003382, nivel en desarrollo.

Número de registro de la beca otorgada por CONACYT: 628713

**ÍNDICE GENERAL**

ÍNDICE .....	IV
ÍNDICE DE FIGURAS .....	VI
ÍNDICE DE TABLAS .....	VII
ANEXOS.....	VII
LISTA DE ABREVIATURAS .....	VIII
RESUMEN .....	X
1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. ANTECEDENTES .....	2
2.1. Digoxina .....	2
2.2. Mecanismo de acción .....	3
2.3. Farmacocinética .....	4
2.4. Posología .....	6
2.5. Monitorización de digoxina .....	6
3. JUSTIFICACIÓN .....	9
4. HIPÓTESIS.....	10
5. OBJETIVOS .....	10
5.1. Objetivo general .....	10
5.2. Objetivos específicos .....	10
6. METODOLOGÍA .....	10
6.1. Lugar y duración .....	10
6.2. Pacientes .....	11
6.3. Obtención de muestras sanguíneas y determinación de concentraciones séricas de digoxina .....	11
6.4. Genotipificación de polimorfismos del del ABCB1.....	12
6.5. Desarrollo y validación del modelo farmacocinético poblacional .....	13
6.5.1. Análisis farmacoestadístico .....	13
6.5.2. Validación interna .....	15
6.5.3. Validación externa.....	16

6.6. Diseño de pautas de dosificación por ajuste bayesiano con base al modelo farmacocinético final obtenido. ....	17
<b>7. RESULTADOS .....</b>	<b>18</b>
7.1. Características de la población de pacientes .....	18
7.2. Genotipificación del polimorfismo del gen ABCB1 .....	21
7.3. Desarrollo del modelo farmacocinético poblacional .....	21
7.4 Validación interna del modelo farmacocinético poblacional .....	25
7.5. Validación externa del modelo farmacocinético poblacional .....	25
7.6 Diseño de pautas de dosificación de digoxina .....	27
7.7. Establecimiento de dosis de digoxina por ajuste bayesiano.....	27
<b>8. DISCUSIÓN .....</b>	<b>28</b>
<b>9. CONCLUSIÓN .....</b>	<b>35</b>
<b>10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>36</b>

### ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1. Mecanismo de acción de digoxina.....	3
--	---

Figura 6.1 Construcción del modelo farmacostatístico poblacional con NONMEM® (Nonlinear mixed effect model) .....	15
Figura 7.1. Representación del proceso general de construcción del modelo farmacostatístico de digoxina.....	22
Figura 7.5. Representación gráfica de concentración observada vs concentración predicha de digoxina por el modelo básico (a) y por el modelo final (b) en la población de pacientes con IC y arritmias .....	24
Figura 7.6. Representación gráfica de los resultados del VPC .....	25

### ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2.1 Parámetros farmacocinéticos de digoxina reportados por diversos autores .....	5
---	---

Tabla 7.1. Características antropométricas y bioquímico-clínicas de los pacientes incluidos en la construcción del modelo farmacocinético de digoxina .....	19
Tabla 7.2. Patologías concomitantes en los pacientes incluidos en el estudio .....	20
Tabla 7.3. Fármacos administrados en forma concomitante en los pacientes incluidos en el estudio.....	20
Tabla 7.4. Frecuencias genotípicas de los SNP C3435T del gen ABCB1 en los pacientes incluidos en el estudio .....	21
Tabla 7.5. Parámetros del modelo básico para digoxina .....	21
Tabla 7.6. Evolución estructural del modelo farmacostatístico de digoxina.....	23
Tabla 7.7. Parámetros del modelo final para digoxina en pacientes con IC y arritmias y resultados de la validación interna (bootstrap) del modelo final .....	23
Tabla 7.8. Evaluación del desempeño del modelo farmacocinético de digoxina para pacientes con IC y arritmias.....	26
Tabla 7.9. Dosis de Digoxina recomendada en régimen de monoterapia para un paciente con IC de 60 años de edad y altura de 1.60 m ( $C^{SS}_{mínima} = 0.7$ ng/mL) .....	27
Tabla 7.10. Dosis de digoxina recomendadas para los pacientes del grupo de validación externa de acuerdo con su diagnóstico clínico .....	28
Tabla 8.1. Modelos poblacionales desarrollados para digoxina en pacientes con IC y arritmias .....	33

## **ANEXOS**

1. Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del HCIMP con número de registro 106-16.
2. Comité de Ética en Investigación y Docencia de la FCQ (CEID) (clave CEID2017093-S).

## **ABREVIATURAS**

**ABCB1:** Transportador dependiente de trifosfato de adenosina (ATP), subfamilia B, miembro 1 o MDR1

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico  
**BD:** Biodisponibilidad  
**ECV:** Enfermedades cardiovasculares  
**CMIA:** inmunoensayo magnético quimioluminiscente con macropartículas  
**CLcr:** Aclaramiento de creatinina  
**CLt:** Aclaramiento total  
**Cs:** Concentración sérica  
**Cmáx:** Concentración máxima  
**Crs:** Creatinina sérica  
**CV:** Coeficiente de variación  
**DM2:** Diabetes mellitus tipo 2  
**EDTA K2:** sal de Potasio Etilendiaminotetracético  
**EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
**FA:** Fibrilación auricular  
**FPIA:** Ensayo de polarización de fluorescencia  
**Gp-P:** Glicoproteína P  
**HAP:** Hipertensión arterial pulmonar  
**HAS:** Hipertensión arterial sistémica  
**HCIMP:** Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”  
**ICC:** Insuficiencia cardiaca congestiva  
**IC:** Insuficiencia cardiaca  
**IECA:** Inhibidores de la enzima de la angiotensina  
**IR:** Insuficiencia renal  
**IV:** Vía intravenosa  
**Ka:** Constante de absorción  
**Ke:** Constante de eliminación  
**LD:** Limite de detección VII  
**LC:** Limite de cuantificación  
**PKS:** Abbottbase Pharmacokinetic System  
**PCR:** Reacción en cadena de la Polimerasa  
**RCF:** Fuerza centrífuga relativa  
**Vdt:** Volumen de distribución total  
**Vd:** Volumen de distribución  
**t<sub>1/2</sub>:** Tiempo de vida media  
**VO:** Vía oral

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi directora de tesis la Dra. Silvia Romano Moreno, por todo su apoyo, tiempo y sus conocimientos brindados. Por haberme dado la oportunidad de desarrollar esta tesis. Es un gran ejemplo a seguir y una gran persona.

A mis asesoras la Dra. Rosa del Carmen Milán y Susanna Medellín por aportar ideas y conocimiento al presente trabajo.

A mis queridos padres, por apoyarme incondicionalmente, los amo.

A Edgar por sus ánimos y su paciencia, por apoyarme en todo momento y estar conmigo siempre.

A todos mis compañeros y amigos del laboratorio de Farmacia, por orientarme en el laboratorio, principalmente a Lalo y Miriam, quiero agradecerles sus enseñanzas y su gran ayuda.

Al Servicio de Cardiología del Hospital Central Ignacio Morones Prieto, en especial al doctor Juan Manuel López Quijano por su colaboración y por supuesto, a todos los pacientes que participaron en el estudio.

A FOMIX-CONACYT “Red Potosina Interinstitucional de Farmacogenética y Monitorización de Fármacos” por el financiamiento del presente estudio.

Mis agradecimientos especiales a todos.

## **RESUMEN**

Digoxina es un glucósido utilizado en el tratamiento de insuficiencia cardiaca (IC), además de que se utiliza como antiarrítmico en pacientes con fibrilación auricular (FA). La utilización de digoxina plantea importantes desafíos, debido a su margen terapéutico estrecho (0.5–2 ng/mL) y elevada variabilidad intra e interindividual. El objetivo de este estudio fue desarrollar y validar un modelo farmacocinético poblacional de efectos mixtos para digoxina en pacientes mexicanos con IC y arritmias mediante la utilización del programa farmacostatístico NONMEM® (Nonlinear mixed-effects modeling), que permita proponer regímenes de dosificación de este fármaco con base a las características antropométricas, fisiopatológicas, genéticas y de comedificación de cada paciente.

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, transversal y analítico, en el que se incluyeron mediante muestreo no probabilístico consecutivo pacientes con IC y arritmias del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” (HCIMP) de San Luis Potosí. Se determinaron las concentraciones séricas (Cs) de digoxina en equilibrio dinámico mediante el ensayo CMIA (micropartículas quimioluminiscentes recubiertas) en el equipo Architect® i1000 sr (System, Abbot). Las características antropométricas, clínicas, genéticas y de comedificación de cada paciente se consideraron como covariables potenciales para explicar la variabilidad en los parámetros farmacocinéticos de digoxina en la población de estudio.

Para el desarrollo del modelo poblacional se incluyeron concentraciones séricas (Cs) de digoxina en equilibrio dinámico de 82 pacientes mexicanos adultos con IC o arritmias. Se realizó el análisis ajustando los datos a un modelo monocompartimental abierto con absorción y eliminación de primer orden. Se analizó la influencia de las siguientes variables sobre la farmacocinética de digoxina: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), peso ideal, creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>), glucosa sérica, urea, nitrógeno uréico en sangre, electrolitos séricos, aclaramiento de creatinina (CLCr), dosis diaria y dosis semanal (DOSSEM) de digoxina, farmacoterapia y patologías concomitantes.

El modelo farmacocinético poblacional obtenido fue  $CL/F(L/h) = 6.85 * (CLCr)^{0.342} * (DOSSEM)^{0.516}$  y  $Vd=7.0*Peso\ corporal$ . La validación interna realizada por técnicas de remuestreo, así como mediante exploración predictiva visual (VPC) y la validación externa mediante la determinación de errores de predicción, demostraron la estabilidad y precisión del modelo final haciendo factible la aplicación clínica del mismo en la propuesta de criterios de dosificación de digoxina en pacientes con IC y arritmias, basados en el peso corporal y la función renal de cada paciente.

## **ABSTRACT**

Digoxin is a glycoside used in the treatment of heart failure (HF) and is also an antiarrhythmic agent used in patients with atrial fibrillation. The use of digoxin raises important challenges, due to its narrow therapeutic index (0.5 - 2 ng/mL) and wide intra and interindividual variability. The objective of this study was to develop and validate a mixed-effect population pharmacokinetic model for digoxin in Mexican patients with HF and arrhythmias by using the NONMEM® (Nonlinear mixed-effects modeling) pharmacoestadistic software and to propose dosage regimens of this drug based on the anthropometric, pathophysiological, genetic and comedication characteristics of each patient.

A prospective, observational, cross-sectional and analytical study was developed. Patients with HF and arrhythmias from the Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto "(HCIMP) in San Luis Potosí were included through nonprobabilistic sampling.

The serum concentrations of digoxin were determined by the CMIA assay (coated chemiluminescent microparticles) in the Architect® i1000 sr (System, Abbot). The anthropometric, clinical, genetic and comedication characteristics of each patient were considered as potential covariates to explain the variability in the pharmacokinetic parameters of digoxin.

For the development of the population model, steady state serum concentrations of digoxin from 82 Mexican patients with HF or arrhythmias were included. Concentration-time data was best described by one-compartment open model with first order absorption and linear elimination. The influence of the following variables on the pharmacokinetics of digoxin were analyzed: age, sex, total body weight, height, body mass index, ideal weight, serum creatinine (SCr), serum glucose, urea, blood urea nitrogen, serum electrolytes, creatinine clearance (CLCr), daily dose and weekly dose (WEEKDOS) of digoxin, pharmacotherapy and concomitant pathologies.

The population pharmacokinetic model obtained was  $CL/F \text{ (L/h)} = 6.85 * (CLCr)^{0.342} \text{ (WEEKDOS)}^{0.516}$  and  $Vd = 7.0 * (\text{total body weight})$ . Internal validation performed by bootstrap and by means of visual predictive (VPC) exploration, as well as external validation by determining prediction errors, demonstrated the stability and precision of the final model making feasible the clinical application of the same to propose dosing criteria of digoxin patients with HF and arrhythmias, based on total body weight and renal function of each patient.

## 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en todo el mundo (OMS, 2017). La insuficiencia cardiaca (IC) es una de las ECV de mayor prevalencia y constituye un importante problema de salud pública de magnitud creciente. La prevalencia de la IC aumenta con la edad; aproximadamente entre 1 y 2% de la población adulta tiene IC, sin embargo, esta proporción es superior a 10% en individuos mayores de 70 años de edad (Hassanein y cols., 2018).

La farmacoterapia actual para el tratamiento de la IC, que incluye digoxina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), diuréticos y betabloqueadores, ha demostrado que, de manera combinada, aumenta el efecto farmacológico. Por ello, la terapia combinada de estos fármacos, acorde a la condición de cada paciente, ha hecho posible la optimización del tratamiento de IC y reducción de la mortalidad (Guadalajara-Boo, 2014).

La digoxina es un glucósido utilizado en el tratamiento de IC y es, además, un antiarrítmico empleado en casos de FA (Grzešk y cols., 2018). Sin embargo, la utilización de digoxina plantea importantes desafíos, debido a su margen terapéutico estrecho (0.5 – 2 ng/mL) y elevada variabilidad intra e interindividual (Hu y cols., 2018). En consecuencia, tanto los niveles subterapéuticos como los niveles tóxicos son frecuentes, por lo cual es recomendable realizar la determinación de las Cs de digoxina con el fin de individualizar la dosis en cada paciente (Grzešk y cols., 2018).

La toxicidad por digoxina puede tener consecuencias severas y hasta letales, por lo cual es imprescindible un adecuado conocimiento de sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, además del reconocimiento de los síntomas de toxicidad, muchas veces difíciles de distinguir de las manifestaciones propias de la enfermedad de base (Winter, 1994, Guadalajara-Boo, 2014).

Diversos estudios realizados en el extranjero han confirmado la influencia de la edad, el peso, el sexo, la función renal, los polimorfismos genéticos en el gen ABCB1 (SNP C3435T) y el uso concomitante de espironolactona y amiodarona sobre el comportamiento farmacocinético de digoxina (Hoffmeyers y cols., 1999, Zhou y cols., 2010, Yucawa y cols., 2011, Komatsu y cols., 2015). Sin embargo, hasta el momento no se han reportado estudios que describan la farmacocinética de este digitálico en población adulta mexicana.

En este contexto, la farmacocinética poblacional es una herramienta que puede ser aplicada en la determinación de los parámetros farmacocinéticos de digoxina en población mexicana con IC y arritmias, así como en la identificación de las variables que influyen en el comportamiento cinético de este fármaco. Lo anterior hará factible proponer pautas de dosificación individualizadas a cada paciente en función de sus características antropométricas, fisiopatológicas, y de comedicación (Sheiner y cols., 1991, Barletta y cols., 2000).

## 2. ANTECEDENTES

Las ECV se han convertido paulatinamente en un problema de salud pública debido al incremento en los factores de riesgo (obesidad, diabetes mellitus, tabaquismo, entre otros) (Castro, 2018); son la principal causa de muerte en todo el mundo ocasionando 17.5 millones de defunciones anuales. Más del 75% de estas muertes por ECV se registran en países de ingresos bajos y medios. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que para el año 2030 morirán cerca de 23.6 millones de pacientes por alguna ECV (OMS, 2017).

En México, es bien conocido que las enfermedades del corazón constituyen desde hace más de 5 años la primera causa de muerte global. La tasa de mortalidad asociada a dichas enfermedades es de 292 por cada 100 000 habitantes (OCDE, 2015) y representa aproximadamente el 20% del total de defunciones en el país. Durante el año 2015, 20.5 millones de mexicanos padecieron de alguna enfermedad relacionada con el corazón, lo cual representa un 25% de la población adulta que tiene ECV. Entre estos padecimientos, la IC representó la de mayor prevalencia, con un 2% del total de las ECV (Orea y cols., 2005).

La IC es un problema de salud pública de importancia mundial, de magnitud creciente y con implicaciones económicas. La prevalencia de la IC aumenta con la edad: aproximadamente entre 1 y 2% de la población adulta tiene IC, sin embargo, esta proporción es superior a 10% en los individuos mayores de 70 años (Hassanein y cols., 2018). Las principales causas de IC son la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial; es 2 veces más frecuente en individuos hipertensos y en aquellos pacientes que han presentado un infarto de miocardio es 5 veces más frecuente (Guadalajara-Boo, 2014). El elevado número de casos de IC está determinado fundamentalmente por el envejecimiento progresivo de la población y el incremento de la supervivencia después de un infarto agudo al miocardio (Delgado y cols., 2010).

El tratamiento de la IC tiene como objetivo aliviar los síntomas, mejorar la tolerancia al ejercicio, reducir la incidencia de exacerbaciones agudas y reducir la mortalidad. Los fármacos utilizados para tratar la IC secundaria a disfunción sistólica ventricular izquierda son los IECA, diuréticos, glucósidos cardíacos y vasodilatadores. Además, se deben instaurar medidas no farmacológicas como reducción de peso, restricción moderada de sal y ejercicio físico adecuado (Di Somma y Magrini, 2015).

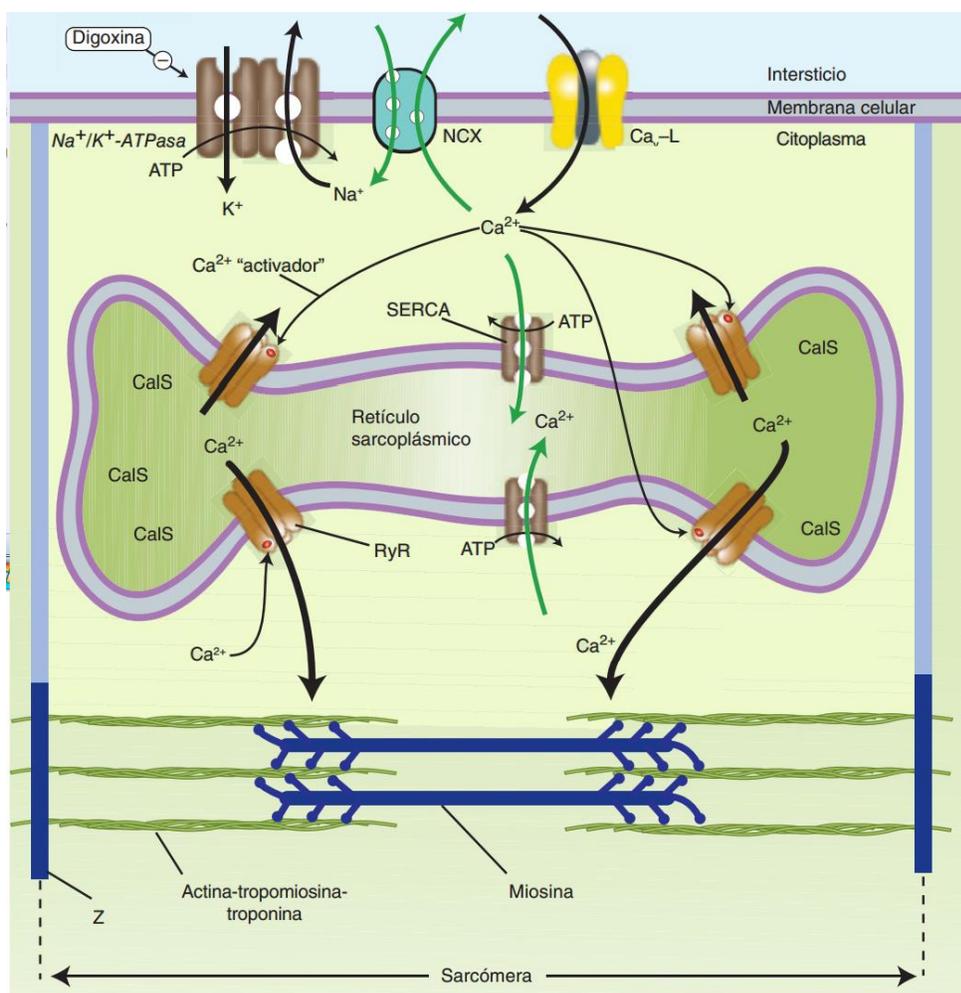
### 2.1. Digoxina

Digoxina en concomitancia con los diuréticos fueron, por muchos años, los fármacos de primera elección para el tratamiento de la IC; sin embargo, en la actualidad el verdadero papel de digoxina se ha repositionado. No obstante que ha demostrado que, por su efecto inotrópico positivo y sus propiedades electrofisiológicas, permite alcanzar una mejoría sintomática en pacientes con IC progresiva con un menor número de internamientos. Por este motivo, se aplica primordialmente en pacientes con IC por disfunción sistólica que cursen con FA o bien en pacientes que permanecen

sintomáticos aún bajo tratamiento con un IECA, un diurético y un bloqueador beta-adrenérgico adecuado (Guadalajara-Boo, 2014, Yu y cols., 2018). Sin embargo, su disponibilidad en todo el mundo, así como su relación costo-beneficio permiten garantizar la vigencia de digoxina como fármaco de uso frecuente en el tratamiento de IC.

## 2.2 Mecanismo de acción

Digoxina es un inhibidor selectivo y potente de la subunidad  $\alpha$  fosforilada de la ATPasa sarcoplémica que posibilita el transporte de sodio-potasio a través de las membranas celulares; esta unión es de características reversibles (Figura 2.1)



**Figura 2.1.** Mecanismo de acción de digoxina  
(Modificado de Katzung, 2013)

Los efectos más importantes de dicha inhibición de la ATPasa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  sobre el sistema cardiovascular son:

- **Efecto inotrópico positivo:** la inhibición de la ATPasa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  en el miocito provoca disminución de la salida de  $\text{Na}^+$  y un incremento del  $\text{Na}^+$  citosólico, éste a su vez se intercambia por calcio extracelular aumentando su concentración intracelular. Se reduce el gradiente de  $\text{Na}^+$  transmembrana que impulsa el intercambio de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  durante la repolarización del miocito. Una menor cantidad de  $\text{Ca}^{2+}$  es retirado de la célula y se acumula mayor cantidad en el retículo sarcoplásmico. Este aumento del calcio intracelular provoca aumento de la velocidad y grado de acortamiento de los sarcómeros aumentando la contractilidad global del músculo cardíaco. El incremento de gasto cardíaco y contractilidad no se produce a expensas de un mayor consumo de oxígeno por parte del músculo cardíaco.
- **Efecto cronotrópico negativo:** ejerce acción sobre el sistema nervioso autónomo aumentando la estimulación parasimpática e inhibiendo la simpática a nivel del corazón. En el sistema de conducción aumenta los periodos refractarios, disminuye el automatismo y por tanto se ve disminuida la frecuencia sinusal y se retrasa la conducción a través del nodo AV. (González y cols., 2003, Brunton, 2012).

### 2.3 Farmacocinética

Este glucósido cardiotónico se puede administrar tanto por vía oral (VO) como por vía intravenosa (IV), no se aconseja la vía intramuscular al ser dolorosa y producir una absorción errática. Alcanza una  $C_s$  máxima ( $C_{S_{\text{máx}}}$ ) entre 1 y 2 horas posteriores a la administración oral, vía por la cual se absorbe entre 60 a 80%. La absorción se retrasa con la ingestión de alimentos, pero la cantidad total absorbida permanece inalterada. Se une en un 25% a proteínas plasmáticas y presenta baja biotransformación a nivel hepático (<10%). Digoxina se concentra en los tejidos (el músculo estriado es su principal reservorio) y, por lo tanto, tiene un alto  $V_d$  aparente (5-7 L/Kg). Es un compuesto liposoluble que atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria con concentraciones similares en sangre materna y sangre de cordón umbilical. Es eliminada por orina (60-80%), bilis (30%) y heces (14%). Aproximadamente un 30% es excretado a partir de los depósitos tisulares.

La farmacocinética de digoxina puede ser descrita por un modelo abierto de dos compartimentos, la distribución inicial de digoxina desde el compartimento central al periférico tarda generalmente de 6 a 8 horas. Posteriormente, tiene lugar una disminución gradual de la concentración de fármaco en suero, que depende de la eliminación de digoxina del organismo, debido a que el aclaramiento de digoxina ocurre fundamentalmente a nivel renal, y que su eliminación es mayor a la velocidad de filtración glomerular se asume que el mecanismo de eliminación se realiza principalmente por filtración glomerular y en menor medida por secreción tubular activa, a través de la Gp-P (AEMPS, 2004, FDA, 2016).

Digoxina tiene una semivida de eliminación de 36 a 48 horas en pacientes con función renal normal; por tanto, en estos pacientes la concentración en equilibrio dinámico en suero (y el efecto definitivo) se alcanza unos 5 a 7 días después de cualquier cambio posológico (4 a 5 semividas). En pacientes con insuficiencia renal (IR) la semivida de eliminación puede alargarse hasta aproximadamente 4 ó 6 días, por lo tanto, en estos pacientes, es necesario realizar un ajuste posológico (González y cols., 2003).

En la Tabla 2.1, se indican los parámetros farmacocinéticos de digoxina reportados por diversos autores. Se puede apreciar una alta variabilidad en los valores reportados para el aclaramiento (CL) y el volumen de distribución (Vd) en los distintos estudios realizados. Por lo anterior, es importante caracterizar el comportamiento cinético de este fármaco en la población específica en la que va a ser aplicado.

**Tabla 2.1** Parámetros farmacocinéticos de digoxina reportados por diversos autores

Parámetros farmacocinéticos					Modelo/ Administración digoxina	Población/ Diagnóstico	Referencia
Vd (L/kg)	Vd <sub>t</sub> (L)	CL <sub>t</sub> (L/h)	Ke (h <sup>-1</sup> )	t <sub>½</sub> (h)			
3.79	344	7.55	0.02	34.6	Monocompartimental VO	Mexicana IC y FA	Valero KP, 2017
7.73	541.5	3.34	0.01	71.52	Bicompartimental VO	Jordana IC y FA	Shaker y cols., 2013
-----	420	8.9	*0.021	*33	Monocompartimental VO	China ICC	Chen y cols., 2013
-----	550	5.9	*0.01	*69.3	Monocompartimental VO	China ICC	Zhou y cols., 2010
9.95	-----	2.59	*0.038	18.05	Bicompartimental VO	Egipcia IC	Mahgoub y cols., 2002
3.84	315.7	3.4	*0.01	72.4	Bicompartimental VO	Francesa IC y FA	Lecointre y cols. 2001
-----	535	4.4	*0.008	-----	Monocompartimental ----	Coreana ---	Nagaraja y cols., 2000
6.4	-----	7.7	*0.014	49.2	Bicompartimental IV	Estadounidense Sujetos sanos	Cheng y cols., 1997
-----	542	8.73	*0.01	70.17	Monocompartimental VO e IV	Española IC y FA	Martin y cols., 1993
-----	311	8.25	*0.026	*26.65	Monocompartimental VO e IV	Estadounidense ICC	Williams y cols., 1992
-----	476	7.71	*0.016	41.4	Monocompartimental VO	Estadounidense ICC	Sheiner y cols., 1977
-----	570	10.28	*0.018	*38.5	Bicompartimental IV	Estadounidense Sujetos sanos	Koup y cols., 1975
-----	-----	-----	*0.021	32.07	----- VO	Estadounidense Sujetos sanos	Doherty y cols., 1972

Vd: Volumen de distribución (L/Kg), Vd<sub>t</sub>: Volumen de distribución total (L); CL<sub>t</sub>: Aclaramiento total (L/h); Ke: Constante de eliminación (h<sup>-1</sup>); t<sub>1/2</sub>: tiempo de vida media (h); VO: Vía oral; IV: Vía intravenosa; \*Parámetros calculados mediante las ecuaciones: Ke= Ln2/t<sub>1/2</sub>; t<sub>1/2</sub>=Ln2/Ke; Ke= CL<sub>t</sub>/Vd<sub>t</sub>

## 2.3 Posología

Según la urgencia de la indicación terapéutica se puede iniciar el tratamiento de digoxina con o sin dosis de carga (digitalización). Esta última consiste en una dosis de digoxina de 1.0-1.5 mg/70 kg de peso del paciente, la cual se puede administrar por IV, VO o mixta. Es importante señalar que la digitalización rápida es un factor de riesgo de toxicidad digitálica y que, por tanto, en lo posible se deben restringir sus indicaciones. Sin dosis de carga se consigue la digitalización del paciente en un periodo de 5-7 días.

La dosis de mantenimiento de digoxina puede fluctuar entre 0.125 y 0.250 mg al día basada en el peso y la función renal del paciente, con una dosis promedio de 0.25 mg por día con el fin de conseguir niveles séricos terapéuticos de digoxina. Por su prolongada vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ), generalmente se prescribe la administración oral de digoxina una vez al día (*González y cols., 2003*). Los ajustes de dosificación son importantes en pacientes que precisan cambiar de terapia parenteral a VO o viceversa, así como en aquellos tengan trastornos renales recurrentes, IC congestiva (ICC), anormalidades tiroideas o en pacientes que estén bajo tratamiento simultáneo con quinidina (*AEMPS, 2004*).

## 2.4 Monitorización de digoxina

Es frecuente observar tanto niveles subterapéuticos como tóxicos de digoxina debido a su estrecho margen terapéutico y elevada variabilidad inter e intraindividual, por lo cual es recomendable individualizar la dosis en cada paciente, teniendo en cuenta una serie de factores como la indicación y gravedad del cuadro clínico, edad, peso corporal, Clcr, enfermedades concomitantes e interacciones farmacológicas que pueden alterar la respuesta clínica (*Chen y cols., 2013*).

Pese a que no existen niveles terapéuticos y tóxicos claramente establecidos, es recomendable realizar la monitorización de las Cs de digoxina, aceptándose un margen terapéutico entre 0.5 y 2.0 ng/mL. Sin embargo, en IC, se ha observado que con Cs menores (entre 0.5 y 0.8 ng/mL) se obtienen respuestas terapéuticas adecuadas con una menor incidencia de efectos adversos (*Lopes y cols., 2018*). Se han descrito diversos factores que influyen en las Cs de digoxina tales como la edad, función renal, balance hidroelectrolítico, función tiroidea, interacciones farmacológicas, etc. Así mismo, entre los fármacos que alteran la farmacocinética de digoxina se encuentran verapamilo, diltiazem, espironolactona, amiodarona y diuréticos que causan la depleción de potasio como la tiazida, la furosemida y el ácido etacrínico (*Medeiros y cols., 2014*).

Como se señaló previamente, se considera que, como inotrópico, el margen terapéutico de las Cs de digoxina es de 0.5 a 2.0 ng/mL; sin embargo, estas cifras no tienen un valor absoluto ni son determinantes para realizar un ajuste de dosis. En ausencia de factores predisponentes, como la hipokaliemia, no es frecuente que se presente toxicidad aguda grave con niveles de digoxina

inferiores a 1.6 ng/mL; a partir de esta cifra aumentan en mayor proporción los efectos tóxicos que los terapéuticos. En consecuencia, conviene usar los niveles séricos como un dato más que, junto con la evolución clínica, puede ayudar a obtener el máximo beneficio con el mínimo riesgo en cada paciente en tratamiento con digoxina.

Con la información actual, en el tratamiento de la IC puede ser suficiente alcanzar Cs de digoxina próximas al límite inferior del margen terapéutico generalmente admitido mientras que, para su empleo como cronotrópico negativo, quizá el mejor indicador de la dosis adecuada es el efecto terapéutico, pero sin que la Cs de digoxina alcance valores de 2 a 2.2 ng/mL (Grześk y cols., 2018).

Es importante señalar que la digoxina es un sustrato de la Glicoproteína P (Gp-P), bomba transmembranal dependiente de ATP para múltiples sustancias químicas, que está presente en células de hígado, riñón, cerebro, tracto gastrointestinal y de las células tumorales. La Gp-P normalmente limita la absorción intestinal de digoxina y promueve su eliminación por vía renal mediante secreción tubular activa (eliminación renal de digoxina va del 60 al 80%). En diversos artículos se ha descrito la influencia de los polimorfismos genéticos asociados al gen ABCB1 (gen de multirresistencia a fármacos MDR1) que codifica para Gp-P en la farmacocinética de digoxina. Hoffmeyer y cols. (2000) han indicado que el polimorfismo C3435T en el exón 26 de dicho gen, está asociado a la expresión de Gp-P intestinal e influye en las Cs de digoxina. Así, los sujetos con polimorfismo homocigoto CC (referencia) tienen una mayor expresión de la Gp-P intestinal y una menor concentración de digoxina en suero. Por otro lado, los individuos homocigotos TT, con baja expresión de Gp-P intestinal mostraron altas concentraciones de digoxina en suero. Los sujetos heterocigotos presentaron concentraciones intermedias de este fármaco. Cabe señalar que algunos antibióticos como la eritromicina, claritromicina y azitromicina inhiben esta bomba y por lo tanto aumentan el riesgo de toxicidad por digoxina.

Por lo anterior, no se ha establecido una dosis estándar de digoxina, si no que la misma deberá ser individualizada tras evaluar el efecto y en muchos casos, el nivel sérico. Cabe señalar que no existe relación entre la dosis de digoxina y el efecto terapéutico obtenido, por lo que es preciso realizar una monitorización adecuada de las Cs de este fármaco para su uso adecuado y seguro. Así mismo, es preciso tomar en consideración que existen situaciones en que la digoxina no suele ser eficaz (aunque sí tóxica) sea cual sea el nivel sérico (p. ej.: hipertiroidismo) (Medeiros y cols., 2014).

Para la monitorización terapéutica de digoxina es conveniente realizar la determinación de la concentración valle (inmediatamente antes de la administración de la dosis), o bien una vez finalizada la fase de distribución del fármaco (al menos 6 horas después de la administración de la última dosis oral ó 3 horas tras administración intravenosa) (Fernández, 1997, AEMPS, 2014). El muestreo sanguíneo se debe realizar al menos una semana después del inicio del tratamiento o de cualquier cambio en la dosis en los pacientes con función renal normal, periodo que puede prolongarse hasta las 3 semanas en los pacientes anéfricos.

Para la elección de la dosis inicial de digoxina han de tenerse en cuenta la edad, el sexo, la talla, el peso y la concentración de creatinina sérica, ajustando la dosis a estos factores mediante alguno de los métodos existentes, posteriormente se evaluarán los efectos y el nivel sérico de digoxina a fin de modificar la dosis del fármaco si es necesario (*Alshabasy y cols., 2016*).

El aspecto más importante a tener en cuenta en el momento de la dosificación de digoxina es la función renal del paciente. Los pacientes con IR presentan un menor Vd para digoxina y una disminución importante de la eliminación de esta, circunstancias que hacen necesario un ajuste de dosis en estos pacientes para evitar la sobredosificación con este fármaco (*Fernández, 1997*).

La monitorización farmacocinética de digoxina se realiza en los siguientes casos: a) evaluar el cumplimiento terapéutico, b) confirmar la toxicidad c) empeoramiento de la IC d) en caso de deterioro de función renal, e) al realizar la administración simultánea de otros fármacos que puedan interactuar con digoxina (*Eltayeb e Ibrahim, 2015*).

Dado su estrecho margen terapéutico, se podría evitar la toxicidad digitalica conociendo las alteraciones clínicas, metabólicas (edad avanzada, hipopotasemia, hipercalcemia, hipomagnesemia, hipoxemia, acidosis metabólica y respiratoria, hipotiroidismo, infarto agudo al miocardio, insuficiencia renal) y las interacciones con otros fármacos (*Medeiros y cols., 2014*):

- Aumentan sus niveles: quinidina, verapamilo, amiodarona, diltiazem, indometacina, ciclosporina
- Potencian su efecto: espironolactona
- Disminuyen sus niveles: fenitoina, rifampicina, fenobarbital
- Disminuyen su absorción: metoclopramida, colestiramina
- Favorecen su toxicidad por inducir hipopotasemia: diuréticos, corticoides, alcalosis, abuso crónico de laxantes, insulina

La determinación de los niveles séricos de digoxina en la rutina hospitalaria se realiza en base a técnicas de inmunoensayo de polarización de fluorescencia que cuantifican la concentración del fármaco ya que se acepta que, en general, existe una buena relación entre las concentraciones de digoxina y el efecto (*Medeiros y cols., 2014*). En población adulta, el grado de correlación entre las dosis administradas y las concentraciones alcanzadas es baja, como consecuencia de la gran variabilidad interindividual en el CL y en el Vd del fármaco (*Suematsu y cols., 1999, Zhou y cols., 2010, Chen y cols., 2013, Komatsu y cols., 2015*). Esta amplia variabilidad en la farmacocinética de digoxina unida al estrecho margen terapéutico de este fármaco dificulta el establecimiento “*a priori*” de pautas de dosificación que permitan obtener una respuesta óptima en el paciente, a fin de evitar riesgos innecesarios de infra o sobredosificación.

Una revisión referente a la farmacocinética de digoxina en distintas bases de datos pone de manifiesto el escaso número de estudios dirigidos a establecer la farmacocinética poblacional de este

fármaco. Las publicaciones disponibles hasta el momento corresponden a estudios realizados en población francesa, estadounidense, china y japonesa (*Lecointre y cols. 2001, Zhou y cols., 2010, Chen y cols., 2013, Komatsu y cols., 2015*). A la fecha no se ha publicado algún estudio de farmacocinética poblacional de digoxina realizado en México en el cual se identifiquen las variables antropométricas, clínicas, fisiopatológicas, genéticas y de comedición que influyen en el comportamiento cinético de digoxina en pacientes mexicanos adultos con IC y arritmia. Así, los criterios de dosificación vigentes para este fármaco en México están basados en los parámetros obtenidos en estudios realizados en otros países. Esto pone de manifiesto el interés que tiene caracterizar el comportamiento cinético de digoxina y las variables que lo condicionan en nuestra población.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Uno de los grandes desafíos a los que se enfrentan el sistema de salud de México, es el manejo terapéutico adecuado de las enfermedades con mayor incidencia en nuestro país como es el caso de la IC y las arritmias. No obstante que digoxina constituye uno de los fármacos más empleados en el tratamiento de la IC, la amplia variabilidad en el comportamiento cinético de este fármaco no permite establecer una dosis estandarizada en los pacientes. Esto obliga a realizar la optimización del tratamiento farmacoterapéutico mediante la monitorización de las Cs de digoxina y la aplicación de modelos farmacocinéticos poblacionales que permiten identificar los factores antropométricos, fisiopatológicos, clínicos y genéticos que influyen en la variabilidad inter e intraindividual de los parámetros cinéticos de este fármaco.

Sin embargo, la falta de estudios farmacocinéticos y farmacogenéticos de digoxina en México no ha permitido establecer regímenes de dosificación individualizados que garanticen la eficacia y seguridad del tratamiento con este glucósido cardiaco en nuestro país. A la fecha, no se han descrito estudios sobre aspectos farmacocinéticos de digoxina en población adulta mexicana ni se ha realizado un análisis de factores genéticos relacionados con la determinación de polimorfismos asociados al funcionamiento de los transportadores implicados en la absorción y eliminación de este fármaco en pacientes con IC y arritmias.

Por ello, en este trabajo se realizó un estudio farmacocinético y farmacogenético de digoxina con el fin de desarrollar un modelo poblacional que incorpora las variables que influyen en su comportamiento cinético en pacientes adultos mexicanos con IC y arritmias a fin de establecer pautas de dosificación más confiables y adecuadas para cada paciente. Esto podrá tener un impacto importante en la práctica clínica ya que permitirá garantizar la eficacia del tratamiento farmacológico y minimizar la probabilidad de aparición de efectos adversos asociados generalmente a niveles de este fármaco superiores al margen terapéutico establecido. Así mismo puede suponer un descenso en la necesidad del control sistemático de las concentraciones de digoxina, situación especialmente importante en poblaciones de alto riesgo como es el caso de los adultos mayores.

## **4. HIPOTESIS**

El establecimiento de un modelo poblacional para digoxina en pacientes mexicanos con IC y arritmias que determine la influencia de variables antropométricas, clínicas, fisiopatológicas, genéticas y de comedicación en su comportamiento farmacocinético permitirá proponer pautas de dosificación adaptadas a las características de cada paciente.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. Objetivo general**

Desarrollar y validar un modelo farmacocinético poblacional de efectos mixtos para digoxina en pacientes mexicanos con IC y arritmias mediante la utilización del programa farmacoestadístico NONMEM, que permita proponer regímenes de dosificación de este fármaco con base a las características antropométricas, fisiopatológicas, genéticas y de comedicación de cada paciente.

### **5.2 Objetivos particulares**

- Determinar las Cs de digoxina en pacientes con IC y arritmias.
- Determinar las variantes genéticas del gen ABCB1 (MDR1) que codifica para Gp-P en pacientes en tratamiento con digoxina.
- Desarrollar el modelo farmacocinético poblacional para digoxina que cuantifique la influencia de variables antropométricas, clínicas, genéticas y de comedicación en su comportamiento cinético en pacientes adultos mexicanos con IC y arritmias que permita establecer pautas de dosificación adaptadas a las características de cada paciente.
- Realizar la validación interna del modelo farmacocinético poblacional mediante la técnica de Bootstrap y la validación externa del mismo a través del cálculo de los errores medios de predicción de las Cs de digoxina.
- Proponer regímenes de dosificación de digoxina para cada paciente con IC y arritmias basados en el modelo farmacocinético poblacional final obtenido para digoxina en pacientes mexicanos.

## **6. METODOLOGÍA**

### **6.1. Lugar y duración**

Este estudio fue realizado en el Servicio de Cardiología de la Unidad de Medicina Interna del HCIMP de San Luis Potosí y en la Facultad de Ciencias Químicas (FCQ) de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP) durante el periodo de mayo 2018-mayo 2019. Fue un estudio prospectivo, observacional, transversal y analítico, en el que se incluyeron mediante muestreo no probabilístico consecutivo pacientes con IC y arritmias atendidos en el HCIMP. El protocolo de este proyecto fue

aprobado por el Comité de Ética en Investigación del HCIMP (Registro: 106-16) y bajo conocimiento del Comité de Ética en Investigación y Docencia de la FCQ (CEID) (Registro: CEID2017093-S) (Anexos 1 y 2).

El estudio se realizó en las siguientes etapas:

- Obtención de muestras sanguíneas de pacientes en tratamiento con digoxina
- Determinación de Cs de digoxina mediante CMIA
- Genotipificación de polimorfismos del gen ABCB1
- Desarrollo del modelo farmacocinético poblacional de digoxina
- Validación interna y externa del modelo farmacocinético poblacional obtenido
- Diseño de pautas de dosificación por ajuste bayesiano con base al modelo farmacocinético final obtenido

## **6.2. Pacientes con IC y arritmias**

Se incluyeron pacientes ambulatorios con diagnóstico de IC y arritmias bajo tratamiento con digoxina por VO, los cuales se incorporaron al estudio mediante muestreo no probabilístico consecutivo de acuerdo con los siguientes criterios:

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con IC y arritmias
- En tratamiento con digoxina
- Edad igual o mayor a 18 años
- Firma de carta de consentimiento informado

### **Criterios de no inclusión**

- Mujeres embarazadas o en lactancia

### **Criterios de eliminación**

- Imposibilidad para la toma de muestra sanguínea
- Información clínica no disponible
- Retiro voluntario del paciente

## **6.3. Obtención de muestras sanguíneas y determinación de Cs de digoxina**

Posteriormente a la firma del consentimiento informado por parte del paciente o de los familiares de éste, se realizó la toma de una muestra sanguínea del paciente transcurridos por lo menos 5 a 7 días del inicio del tratamiento con digoxina o después de un cambio de dosis de acuerdo con las indicaciones del médico tratante. El muestreo sanguíneo se realizó de manera aleatoria desde las 2 a las 56 horas postdosis en dos tubos Vacutainer: un tubo sin anticoagulante con capacidad de 4

mL para la obtención de suero sanguíneo necesario para determinar las Cs de digoxina y un tubo con anticoagulante (sal de Potasio Etilendiaminotetracético K2 (EDTA)) para la realización del estudio de genotipificación.

Para la cuantificación de las Cs de digoxina, la muestra sanguínea contenida en el tubo con tapón rojo se centrifugó durante 10 min a 3500 rpm y se separó el suero en el cual se realizó la determinación de digoxina mediante el ensayo CMIA (micropartículas quimioluminiscentes recubiertas) en el equipo Architect® i1000 sr (System, Abbot) del Laboratorio de Análisis Clínicos del HCIMP. Este análisis fue realizado por personal especializado de dicho laboratorio. La sensibilidad de la técnica analítica para este fármaco fue  $\leq 0.3$  ng/mL con CV inter- e intraensayo  $\leq 10\%$ . El intervalo de linealidad de la técnica se encuentra entre 0.3-4.0 ng/mL. Para los pacientes con concentraciones  $< 0.3$  ng/mL se reportó una media entre el límite de detección (LD= 0.09 ng/mL) y el límite de cuantificación (LC= 0.3 ng/mL).

#### **6.4. Genotipificación de polimorfismos del gen ABCB1 en pacientes con IC y arritmias**

El estudio de genotipificación se realizó en la muestra sanguínea extraída al paciente en tubos Vacutainer con anticoagulante EDTA, la cual se mantuvo a temperatura de 4°C hasta el momento del análisis genético.

A partir de la muestra sanguínea extraída a cada paciente en tubos Vacutainer con EDTA, se realizó la extracción de ADN con el kit comercial Wizard® Genomic DNA Purification Kit de Promega de acuerdo con el siguiente procedimiento. La muestra sanguínea fue homogenizada durante 10 minutos a temperatura ambiente (21°C), posteriormente 900  $\mu$ L de muestra se transfirieron a un tubo eppendorf con 300  $\mu$ L de solución de lisis celular. La mezcla anterior se colocó en vortex durante 20 segundos y se incubó durante 10 minutos a 21°C. Después esta mezcla se centrifugó a 13000 RCF (fuerza centrífuga relativa) a 4°C durante 1 minuto. Se descartó el sobrenadante y se añadieron 300  $\mu$ L de solución de lisis nuclear y se mezcló el tubo por inversión. Posteriormente se agregaron 100  $\mu$ L de solución de precipitación de proteínas y se llevó a vortex por 20 segundos, se centrifugó nuevamente a 13000 RCF a 4°C durante 3 minutos. El sobrenadante obtenido se transfirió a otro tubo eppendorf que contenía 300  $\mu$ L de isopropanol y se mezcló por inversión. Se dejó reaccionar durante 30 minutos a 4°C y se prosiguió a centrifugar a 13000 RCF por 1 minuto a 4°C, el sobrenadante fue descartado y se lavó 2 veces con 300  $\mu$ L de etanol centrifugando a 13000 RCF a 4°C por 1 minuto y desechando el sobrenadante después de cada lavado. Después de realizar el lavado final se secó el pellet obtenido y se rehidrató con 50 a 100  $\mu$ L de solución de rehidratación de ADN, dependiendo del tamaño de pellet obtenido.

El ADN extraído se mantuvo a 4°C hasta su utilización. Se realizó la cuantificación de ADN por análisis espectrofotométrico a 260 nm a fin de determinar si la calidad del mismo era la óptima para realizar el estudio de genotipificación. Se estableció que una concentración entre 10 y 50 ng/ $\mu$ L de ADN era la adecuada para realizar dicho estudio y la calidad apta correspondía a un valor de relación 260/280  $\geq 1.8$  y  $\leq 2.0$ .

En el ADN obtenido de la muestra de sanguínea de cada sujeto se determinó el polimorfismo C3435T del gen ABCB1 mediante el sistema comercial de Real-Time PCR System®, Applied Biosystems StepOne® empleando sondas Taqman®.

## 6.5. Desarrollo y validación de modelo farmacocinético poblacional para digoxina

A partir del expediente clínico de cada paciente incluido en el estudio se registró información sobre la dosis de digoxina administrada, horario de administración, fecha y hora de última dosis, fecha y hora de muestreo sanguíneo y Cs de digoxina. Así mismo, se registró información antropométrica, bioquímico-clínica, patologías y medicación concomitante de cada paciente para evaluar la posible influencia de diversas covariables en la farmacocinética de este glucósido.

Las variables continuas analizadas en el desarrollo del modelo farmacocinético poblacional fueron: edad, peso, talla, creatinina sérica, glucosa sérica, hemoglobina glicosilada, colesterol total, triglicéridos, dosis diaria y dosis semanal de digoxina. También se analizó el Índice de Masa Corporal (IMC) calculado como  $IMC = \text{peso [kg]} / (\text{estatura [m]})^2$  y el aclaramiento de Creatinina (CLCR) obtenido mediante la ecuación de Cockcroft-Gault,  $CLCR = [(140 - \text{Edad [años]}) * \text{Peso [kg]}] / [\text{Cr sérica [mg/dL]} * 72]$  multiplicado la anterior por 0.85 si el paciente era de sexo femenino.

Las variables categóricas analizadas fueron: sexo, polimorfismo genético de Gp-P, diagnóstico, presentación farmacéutica (patente o genéricos), patologías concomitantes: hipertensión arterial sistémica (HAS), hipertensión arterial pulmonar (HAP), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), infarto agudo al miocardio (IAM), miocardiopatía dilatada (MCD), hipotiroidismo, IR y tratamiento concomitante con: losartán, enalapril, metoprolol, bisoprolol, amiodarona, furosemida, espironolactona, atorvastatina, pravastatina, ácido acetilsalicílico, metformina, glibenclamida, insulina, levotiroxina, metoprolol, bezafibrato, amlodipino, omeprazol, rivaroxabán, apixaban, warfarina, citalopram, escitalopram y fluoxetina.

### 6.5.1. Análisis farmacoestadístico

El modelo farmacocinético poblacional para digoxina fue desarrollado con el programa farmacoestadístico NONMEM® (NonLinear Mixed Effect Model) v7.3 en conjunto con Perl-speaks-NONMEM® (PsN) 3.5 integrados al programa Piraña®. Se aplicó el método de estimación FOCE (First Order Conditional Estimation), mediante las subrutinas ADVAN2 TRANS2 correspondientes a un modelo lineal monocompartimental con absorción y eliminación de primer orden. El manejo de datos y gráficas se realizó con el programa Piraña® versión 2.9.4 y con Microsoft Excel® 2010 (Ette, 1998). La constante de absorción (Ka) de digoxina se fijó a  $1.25 \text{ h}^{-1}$  (Shaker y cols., 2013).

Debido a la naturaleza de los datos (concentraciones mínimas en equilibrio dinámico), los cuales no permiten la correcta estimación del Vd, éste también se fijó con base al rango de valores de Vd referidos en la bibliografía (3 a 9 L/kg) (Lecointre y cols., 2001, Mahgoub y cols., 2002). Para ello se obtuvo el modelo básico con diferentes valores de Vd dentro del rango anteriormente

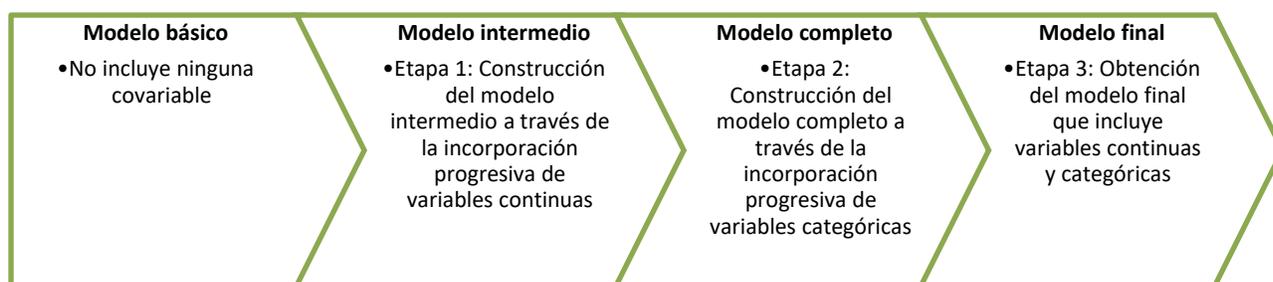
señalado con intervalos de 1.0, eligiéndose aquel valor que proporcionó un mejor ajuste de los datos y el menor error de estimación para los parámetros. El valor de Vd utilizado en la construcción del modelo farmacocinético poblacional fue de 7.0 L/kg. Por lo tanto, en el modelo poblacional únicamente se estimó el valor del CL de digoxina.

En la construcción del modelo poblacional se analizó la influencia de las variables continuas y categóricas indicadas anteriormente. Primeramente, se determinó el modelo poblacional básico el cual se caracteriza por describir los datos que son objeto de estudio de acuerdo con el modelo farmacocinético seleccionado, pero sin relacionar los parámetros farmacocinéticos con alguna covariable.

Se probaron diferentes combinaciones de modelos de error (proporcional, aditivo, exponencial y combinado) para la determinación tanto de la variabilidad interindividual como de la variabilidad residual. La combinación de modelos de error más adecuada para la construcción del modelo farmacocinético se determinó mediante un análisis gráfico preliminar con el modelo básico seleccionándose la combinación con la cual se obtuvo una menor variabilidad y una adecuada caracterización del modelo estructural. A partir del modelo básico, se realizó un análisis de modelo de covarianza por pasos (Stepwise Covariate Model, SCM) implementado en la serie Perl-speaks-NONMEM (PsN), similar al modelo aditivo generalizado (Generalized Additive Model, GAM) de Xpose (software R), para identificar las covariables con potencial influencia en los parámetros farmacocinéticos del modelo básico (*Jonsson y cols., 1999, Keizer y cols., 2013*). La incorporación progresiva de las covariables continuas al modelo básico para la obtención del modelo intermedio se realizó mediante diferentes funciones: lineales, alométricas o exponenciales.

Posteriormente, se generó el modelo completo que incluye las variables categóricas (*Mould y cols., 2013*). Para la inclusión de las variables categóricas en el modelo, se asumió que tomaban el valor de cero cuando estaban ausentes y el valor de uno para el caso contrario; para la evaluación del sexo se asignó el valor de 1 al sexo femenino y de 2 al masculino. Para la evaluación de los polimorfismos genéticos, se asignó el número 1 para el genotipo TT, 2 para CT y 3 para CC. Al diagnóstico se le asignaron los siguientes valores: 1 para IC, 2 para FA, 3 para IC y arritmias y 4 para otro tipo de arritmias diferentes a FA.

En la Figura 6.1 se muestra el esquema general seguido para la construcción del modelo farmacocinético poblacional de digoxina de acuerdo con las etapas anteriormente señaladas.



**Figura 6.1** Construcción del modelo farmacostatístico poblacional con el software NONMEM®

La discriminación entre los distintos modelos farmacostatísticos obtenidos se basó en el valor mínimo de la función objetivo (Fobj). Al ajustar los datos, NONMEM® calcula el valor de dicho estadístico, que corresponde a  $-2L_{\text{máx}}$ , siendo  $L_{\text{máx}}$  la función de máxima probabilidad de los datos. La elección entre modelos se basa en la diferencia existente entre los respectivos valores de sus Fobj, admitiéndose que el valor de esa diferencia presenta aproximadamente una distribución chi-cuadrada ( $\chi^2$ ) con un número de grados de libertad igual a la diferencia que existe en el número de parámetros de los dos modelos que se desean discriminar.

En la construcción del modelo de regresión completo, se adoptó para modelos restrictivos (aquellos que se diferencian en un solo parámetro) una diferencia en el valor de la función objetivo ( $\Delta F_{\text{obj}}$ ) de al menos 3.84 unidades (valor asociado a una probabilidad de 0.05 para un grado de libertad) como indicativa de que el modelo con más bajo valor de función objetivo muestra un mejor ajuste (*Ette y cols., 2004; Mould y cols., 2013*). Para seleccionar el modelo farmacostatístico final se aplicaron criterios complementarios como el valor de la variabilidad inter e intraindividual (residual) proporcionadas por NONMEM®, errores estándar de los parámetros de efectos fijos y aleatorios, el análisis de las gráficas de residuales y de las concentraciones de digoxina predichas por el modelo frente a las concentraciones observadas en los pacientes.

Una vez definido el modelo completo, se procedió a aplicar un criterio estadístico más estricto. Se eliminaron una a una las variables del modelo para demostrar si tenían influencia o no sobre los parámetros de digoxina. De manera que una diferencia mínima de 6.6 unidades, asociada a un valor de  $p \leq 0.01$ , para un grado de libertad, fue considerado necesario para mantener las covariables del modelo completo en el modelo final.

### 6.5.2. Validación interna del modelo farmacocinético poblacional

Para garantizar la estabilidad del modelo farmacostatístico propuesto para la población en la que debe aplicarse, se realizó la validación interna de dicho modelo mediante la técnica de remuestreo o Bootstrap. Esta técnica se basa en un método de seudomuestras generados de forma repetida siguiendo la misma distribución que la muestra original. Para esto se emplearon los parámetros del modelo final para generar 1000 bases de datos diferentes, pero con estructura idéntica a la base de datos original.

Cada una de las réplicas de la base de datos original se analizó con el modelo final y se obtuvieron los correspondientes parámetros farmacocinéticos poblacionales y variabilidad. A partir de estas estimaciones se obtuvieron la mediana, los percentiles 2.5 y 97.5. Se comparó el valor de cada parámetro del modelo final con los estadísticos generados en el remuestreo de la base de datos. Se considera que el modelo final no presenta sesgos si la estimación de los parámetros del modelo desarrollado con la base de datos original se encuentra dentro del rango de percentiles 2.5 – 97.5, construido con bases de datos generadas mediante el remuestreo de pacientes.

Con el fin de examinar la distribución de los parámetros de efectos fijos y aleatorios del modelo final se realizó la Exploración Predictiva Visual (VPC, Visual Predictive Check) del modelo estructural propuesto. Esta metodología evalúa gráficamente si el modelo poblacional reproduce la tendencia central y la variabilidad de los datos observados mediante simulaciones (Karlsson y cols., 2007). El VPC describe las observaciones que se esperarían para un conjunto de individuos que utilizan la misma estructura del conjunto de entrada (registros de dosificación, tiempo, covariables) de los datos reales del modelo. Los gráficos obtenidos mediante el VPC permiten mostrar si un modelo es adecuado cuando la mayoría de los datos experimentales se encuentran distribuidos aleatoriamente a lo largo del tiempo entre los intervalos de predicción definidos.

El número de ensayos de simulación depende del propósito del VPC aunque se asume que 1000 simulaciones pueden ser suficientes (Graaf, 2014). Los percentiles y las agrupaciones de los datos (bins) dependen de la riqueza de los mismos. Los datos deben ser agrupados buscando la homogeneidad de los mismos en cada división manteniendo un equilibrio entre el número de agrupaciones y el número de datos en cada una de ellas para poder describir adecuadamente la distribución de los mismos (Lavielle y cols., 2011). Los percentiles 90 o 95, tanto de los datos simulados como los originales, son los comúnmente estimados para cada división con el objetivo de comparar la distribución de los mismos pudiendo disminuirse al percentil 80 cuando no se dispone de un número elevado de datos por agrupación (inferior a 100). Los VPC estratificados por covariables relevantes (grupos de edad o peso), dosis o rutas de administración son habitualmente empleados para demostrar el rendimiento del modelo en estos grupos de población (Mould y cols., 2013).

En el presente estudio se realizaron 1000 simulaciones con las cuales se obtuvieron los percentiles 5, 50 y 95 y los intervalos de confianza al 90% (IC90%) correspondientes a cada percentil. Estos intervalos de confianza son indicativos de la incertidumbre de las predicciones y se espera que al menos el 80% de las concentraciones se encuentren dentro de los percentiles 5 y 95 para considerar que el modelo ha sido desarrollado de manera correcta en cuanto a la especificación del modelo estructural o la estimación adecuada de efectos aleatorios (Wang y cols., 2013).

### **6.5.3. Validación externa del modelo farmacocinético poblacional**

Para la validación externa del modelo final, se contó con un nuevo grupo de pacientes de características fisiopatológicas y de tratamiento similares al grupo de pacientes incluidos en la

construcción del modelo. De cada uno de estos pacientes se obtuvieron muestras sanguíneas a diferentes tiempos de muestreo y se registró la información necesaria a partir de los expedientes clínicos. Con esto, finalmente, se evaluó la capacidad predictiva del modelo de población para todas las concentraciones disponibles empleando el programa NONMEM® a fin de determinar las concentraciones predichas por dicho modelo y calcular los siguientes errores de predicción correspondientes y posteriormente, los valores de los dos modelos fueron comparados.

De acuerdo con la teoría del error de predicción (*Sheiner y cols.,1981*) se han utilizado las siguientes medidas:

- Error de predicción ( $EP_i$ ): se trata de la diferencia entre los valores predichos ( $C_{pred}$ ) y observados ( $C_{obs}$ ).

$$EP_i = C_{obs} - C_{pred}$$

- Error medio de predicción (EMP) o Sesgo:

$$EMP = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n EP_i$$

También se le conoce como tendencia, error sistemático medio o exactitud. Cuanto más se aproxime a cero, menor es el sesgo.

- Error absoluto medio (EAM): se trata del valor absoluto de la diferencia entre la concentración predicha y observada, se obtiene mediante la siguiente expresión:

$$EAM = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n |EP_i|$$

- Error cuadrático medio de predicción (ECM) o precisión y su raíz cuadrada (RECM):

$$ECM = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n (EP_i)^2$$

$$RECM = \sqrt{ECM}$$

Donde N es el número total de observaciones en el grupo de validación e  $i$  se refiere al número de la observación o concentración.

## 6.6. Diseño de pautas de dosificación por ajuste bayesiano con base al modelo farmacocinético final obtenido

El ajuste de dosis fue realizado en el grupo de pacientes incluidos en la validación externa del modelo (n=25) mediante el programa PKS (Abbottbase Pharmacokinetic System), se llevó a cabo

mediante estimación bayesiana asumiendo un modelo monocompartimental con cinética de absorción y eliminación de primer orden. Se modificaron los parámetros farmacocinéticos poblacionales de digoxina en población adulta incluidos en el SETUP original del programa PKS® ingresando el valor de los parámetros proporcionados por el modelo final.

## **7. RESULTADOS**

### **7.1. Características de los pacientes**

En el presente estudio fueron incluidos 107 pacientes con diagnóstico de IC y arritmias (82 pacientes para la construcción del modelo farmacocinético poblacional y 25 pacientes para la validación externa del mismo) atendidos en el Servicio de Cardiología del HCIMP.

La información sobre las características antropométricas y bioquímico-clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, obtenida a partir de su expediente clínico y a través de una entrevista realizada al paciente o algún familiar de éste, se presenta en la Tabla 7.1. Los datos paramétricos se reportan como media ( $\bar{X}$ ) y desviación estándar (DE) y los datos no paramétricos se reportan como mediana y rango intercuartílico.

Los diagnósticos de los pacientes incluidos fueron: IC (50.5%), FA (23.4%), IC y FA (18.6%) y otras arritmias (7.5%). Así mismo se realizó el registro de la información correspondiente a las patologías concomitantes presentes en los pacientes con IC y/o arritmias (Tabla 7.2) y la relacionada con los fármacos administrados en forma concomitante a la digoxina (Tabla 7.3).

La dosis de digoxina administrada fue de 0.125 mg/día (1/2 tableta) en el 62.6% de los pacientes y de 0.25 mg/día (1 tableta) en 37.4% de los pacientes. En algunos pacientes el médico tratante indicó la interrupción del tratamiento por lo menos 2 días de la semana con la finalidad de disminuir el riesgo de toxicidad, por lo que la dosis semanal (DOSSEM) de digoxina aplicada fluctuó entre 0.375 mg y 1.75 mg.

Las muestras sanguíneas obtenidas en el estudio fueron recolectadas en tiempos de 0.5 a 51.2 horas post dosis, con Cs registradas que van desde 0.11 a 1.95 ng/mL.

Las presentaciones farmacéuticas administradas correspondieron a tabletas de liberación inmediata de las marcas comerciales Vidaxil (42%), Lanoxin (31.8%), Valvulán (10.3%) y otros genéricos (15.9%).

**Tabla 7.1.** Características antropométricas y bioquímico-clínicas de los pacientes incluidos en la construcción del modelo farmacocinético de digoxina

Característica	Modelo (n=82)	Validación (n=25)
Sexo (masculino/femenino) [n]	36/46	9/16
Edad (años) <sup>a</sup>	60.35 ± 17.89	67.36 ± 16.07
Peso (Kg) <sup>b, a</sup>	67.43 (54.47 - 73.77)	62.75 ± 14.14
Talla (metros) <sup>a</sup>	1.58 ± 0.092	1.55 ± 0.11
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b, a</sup>	26.37 (23.07 - 29.95)	25.83 ± 4.73
Creatinina (mg/dL) <sup>b</sup>	0.895 (0.738 - 1.223)	0.80 (0.725 - 1.06)
Aclaramiento de creatinina (L/h) <sup>b</sup>	4.28 (3.22 - 6.12)	3.81 (3.13 - 6.5)
Nitrógeno uréico (mg/dL) <sup>b, a</sup>	17.55 (12 - 23.4)	17.86 ± 6.64
Urea (mg/dL) <sup>b, a</sup>	37.66 (25.89 - 49.22)	39.27 ± 12.69
Glucosa (mg/dL) <sup>b</sup>	100.45 (89.76 - 123.95)	103.2 (90 - 134.8)
Albúmina sérica (g/dL) <sup>b, a</sup>	3.97 (3.28 - 4.20)	3.58 ± 0.79
Colesterol total (mg/dL) <sup>a</sup>	162 ± 39.64	161.6 ± 53
Triglicéridos (mg/dL) <sup>b, a</sup>	128.5 (101.25 - 202.42)	114.26 ± 55.4
Potasio (mmol/L) <sup>a</sup>	4.24 ± 0.54	4.13 ± 0.64
Cloro (mmol/L) <sup>b</sup>	106 (103 - 108)	106 (102 - 108)
Fósforo (mg/dL) <sup>a</sup>	3.66 ± 0.94	3.50 ± 1.06
Magnesio (mEq/L) <sup>a</sup>	1.66 ± 0.26	1.65 ± 0.24
Calcio (mg/dL) <sup>a</sup>	8.91 ± 0.59	8.65 ± 0.76
Sodio (mmol/L) <sup>b, a</sup>	139 (136.5 - 141)	139 ± 3.20
Hematocrito [%] <sup>a</sup>	43.33 ± 7.33	40.4 ± 6.7
TSH [uUI/mL] <sup>b, a</sup>	2.77 (1.40 - 5)	4.83 ± 2.77
T4L [ng/dL] <sup>b, a</sup>	1.17 (0.98 - 1.40)	0.98 ± 0.14
Tiempo de protrombina [seg] <sup>b</sup>	14.1 (12.65 - 23.65)	14.1 (11 - 16.9)
Tiempo de tromboplastina parcial [seg] <sup>b</sup>	31.35 (27.2 - 34.57)	29.55 (26.65 - 33.62)
<sup>a</sup> : Media ± Desviación estándar <sup>b</sup> : Mediana (Rango Intercuartílico) TSH: tirotrópina T4L: tiroxina libre		

**Tabla 7.2.** Patologías concomitantes en los pacientes incluidos en el estudio

<b>Patología concomitante</b>	<b>Modelo (n=82)</b>	<b>Validación (n=25)</b>
HAS (%)	67.1	56
DM2 (%)	32.9	24
HAP (%)	24.4	24
MCD (%)	23.2	12
Hipotiroidismo (%)	18.3	12
Enfermedad renal (%)	15.9	8
IAM (%)	12.2	16
Obesidad (%)	24.4	16

HAS: Hipertensión arterial sistémica, DM2: Diabetes mellitus tipo 2, HAP: Hipertensión arterial pulmonar, MCD: Miocardiopatía dilatada, IAM: Infarto agudo al miocardio

**Tabla 7.3.** Fármacos administrados en forma concomitante en los pacientes incluidos en el estudio

<b>Fármacos concomitantes</b>	<b>Modelo (n=82)</b>	<b>Validación (n=25)</b>
Espironolactona (%)	59.8	64
Metoprolol (%)	56.1	44
Furosemida (%)	53.7	48
Ácido acetilsalicílico (%)	50	56
Losartán (%)	41.5	44
Anticoagulante (%)	40.2	24
Estatinas (%)	30.5	20
Enalapril (%)	25.6	16
Metformina (%)	22	16
Levotiroxina (%)	18.3	12
Omeprazol (%)	13.4	4

## 7.2. Genotipificación de los pacientes incluidos en la construcción del modelo farmacocinético

Las frecuencias genotípicas de los polimorfismos C3435T del gen ABCB1 en los pacientes incluidos en el estudio se presentan en la Tabla 7.4.

**Tabla 7.4.** Frecuencias genotípicas de los SNP C3435T del gen ABCB1 en los pacientes incluidos en el estudio

Genotipo	Frecuencia	%
CC	34	31.8
CT	52	48.6
TT	21	19.6
<b>Total</b>	<b>107</b>	<b>100</b>

C= Citosina, T=Timina

## 7.3. Desarrollo del modelo farmacocinético

Como se indicó previamente, la construcción del modelo farmacocinético poblacional de digoxina se realizó ajustando los datos a un modelo monocompartimental con absorción y eliminación de primer orden. A partir de la evaluación de diferentes combinaciones de modelos de error en la parametrización de digoxina, se obtuvo un mejor ajuste del modelo básico con la aplicación de un modelo de error exponencial asociado al CL para la variabilidad interindividual y un modelo de error proporcional (heterocedástico) a la variabilidad residual.

En la Tabla 7.5 se muestran los resultados obtenidos en la determinación de los parámetros farmacocinéticos y estadísticos para digoxina en el modelo básico, el cual no incluye covariables.

**Tabla 7.5.** Parámetros del modelo básico para digoxina

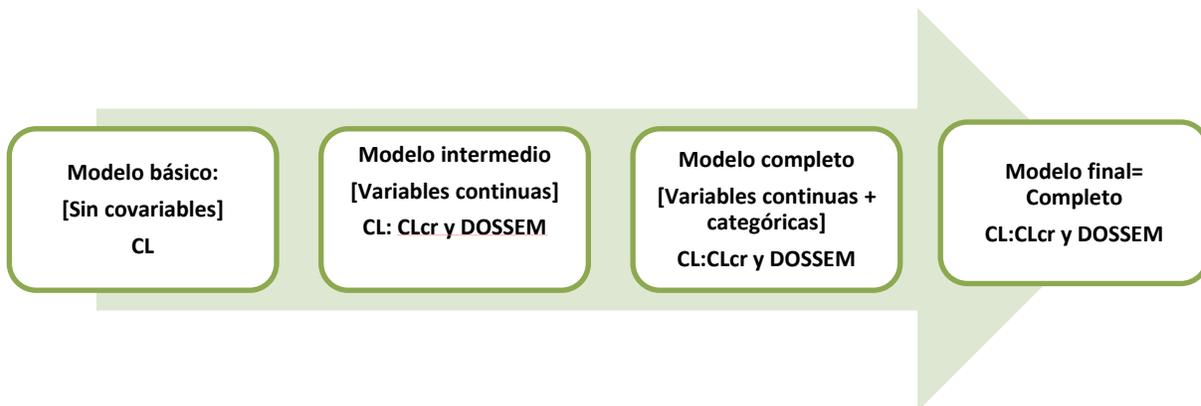
Modelo farmacocinético	Parámetro	Mediana	EER (%)	Shrinkage (%)
CL/F (L/h)	$\Theta_1$	11.1	9	-
Vd/F (L/Kg)	$\Theta_2$	7	Fijo	-
Ka ( $h^{-1}$ )	$\Theta_3$	1.25	Fija	-
Variabilidad interindividual asociada a CL (CV%)	$\omega^2_{CL}$	23.17	29	7
Variabilidad residual (CV%)	$\sigma$	16.4	64	62

$\Theta$ : Parámetro farmacocinético específico de la población, CV: Coeficiente de variación, CL: Aclaramiento; Vd: Volumen de distribución,  $\omega^2$ : variabilidad interindividual;  $\sigma$ : variabilidad residual; EER: error estándar relativo.

Para la construcción del modelo intermedio se analizó la incorporación de las variables continuas al modelo básico. Se observó que el CLcr y la DOSSEM presentaban una influencia estadísticamente significativa en el CL de digoxina; dichas covariables fueron incluidas en el modelo mediante una función exponencial.

Posteriormente se incorporaron al modelo intermedio las variables categóricas para evaluar su posible influencia en los parámetros farmacocinéticos de digoxina. En esta etapa de conformación del modelo completo, ninguna covariable demostró una influencia estadísticamente significativa en el CL. Cabe señalar que la presencia concomitante de enfermedad renal (ER), uso concomitante de bisoprolol o metoprolol y la marca comercial del fármaco dieron lugar a una disminución de la Fobj, sin embargo, ninguna de dichas covariables demostró una influencia estadísticamente significativa que justificara su permanencia en el modelo final.

La obtención del modelo poblacional final se llevó a cabo aplicando criterios estadísticos más estrictos ( $p < 0.01$ ); ninguna variable continua incluida en el modelo completo se descartó en esta etapa. El proceso de construcción del modelo farmacoestadístico que caracteriza el comportamiento farmacocinético de digoxina en pacientes con IC y arritmias se muestra en la Figura 7.1.



CL: Aclaramiento de digoxina; V: Volumen de distribución; CLcr: Aclaramiento de creatinina; DOSSEM: Dosis semanal

**Figura 7.1.** Representación del proceso general de construcción del modelo farmacoestadístico de digoxina

La Tabla 7.6 muestra la evolución estructural del modelo farmacoestadístico para digoxina en el cual se indica el valor de la Fobj obtenido en cada uno de los principales modelos generados durante el desarrollo del análisis poblacional.

**Tabla 7.6.** Evolución estructural del modelo farmacostatístico de digoxina

Modelo	Parámetro	Función Objetivo
Básico	CL/F (L/h) = 11.1 V/F (L/Kg) = 7	-158.60
Intermedio	CL/F(L/h) = 6.85 × (CLCr) <sup>0.342</sup> × (DOSSEM) <sup>0.516</sup>	-234.12
Completo = Final	CL/F(L/h) = 6.85 × (CLCr) <sup>0.342</sup> × (DOSSEM) <sup>0.516</sup>	-234.12 (Ninguna covariable categórica tuvo influencia significativa en los parámetros farmacocinéticos de Digoxina)

CL: Aclaramiento de digoxina; Vd: Volumen de distribución; CLCr: Aclaramiento de creatinina; DOSSEM: Dosis semanal

El modelo farmacocinético poblacional final para digoxina incorpora como covariables al CLcr y la DOSSEM que influyen de manera significativa en su comportamiento cinético. Los valores de los parámetros farmacocinéticos de acuerdo con el modelo final para digoxina se muestran en la Tabla 7.7.

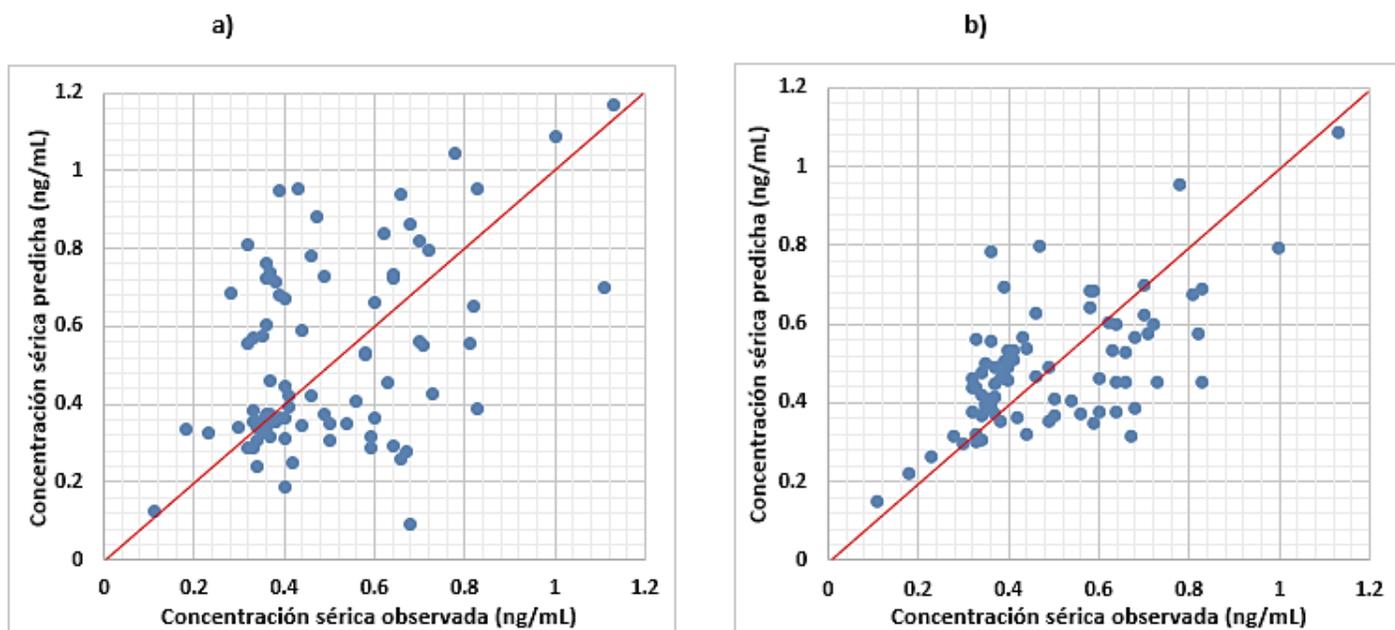
**Tabla 7.7.** Parámetros del modelo final para digoxina en pacientes con IC y arritmias y resultados de la validación interna (bootstrap) del modelo final

Modelo farmacocinético	Parámetro	Media	EER (%)	Shrinkage (%)	Bootstrap		
					Mediana	Percentiles	
						2.5	97.5
Ka (h <sup>-1</sup> )	FIJO	1.25	-	-	-	-	-
Vd (L/Kg)	FIJO	7	-	-	-	-	-
CL (L/h)	Θ <sub>1</sub>	6.85	9	-	6.93	5.77	8.30
Efecto de CLcr en CL	Θ <sub>2</sub>	0.342	17	-	0.336	0.214	0.439
Efecto de DOSSEM en CL	Θ <sub>3</sub>	0.516	15	-	0.512	0.366	0.587
Variabilidad interindividual asociada a CL (CV%)	ω <sup>2</sup> <sub>CL</sub>	23.2	14	17	22.40	14.72	28.50
Error residual (CV%)	σ	16.40	64	44	16.84	3.16	25.24

Θ: Parámetro farmacocinético medio, CL: Aclaramiento de digoxina, CLcr: Aclaramiento de creatinina (L/h), DOSSEM: Dosis semanal de digoxina (mg/semana), CV: Coeficiente de variación, ω<sup>2</sup>: variabilidad interindividual; σ: variabilidad residual; EER: error estándar relativo.

El modelo farmacocinético poblacional desarrollado en el presente estudio permite explicar el 23.2% de la variabilidad interindividual en el CL de digoxina. En la Figura 7.5 se muestran las representaciones gráficas de las concentraciones observadas frente a las concentraciones predichas

de digoxina por el modelo básico y el modelo final; se aprecia una mayor asociación de las concentraciones a la línea de identidad con la predicción proporcionada por el modelo final.

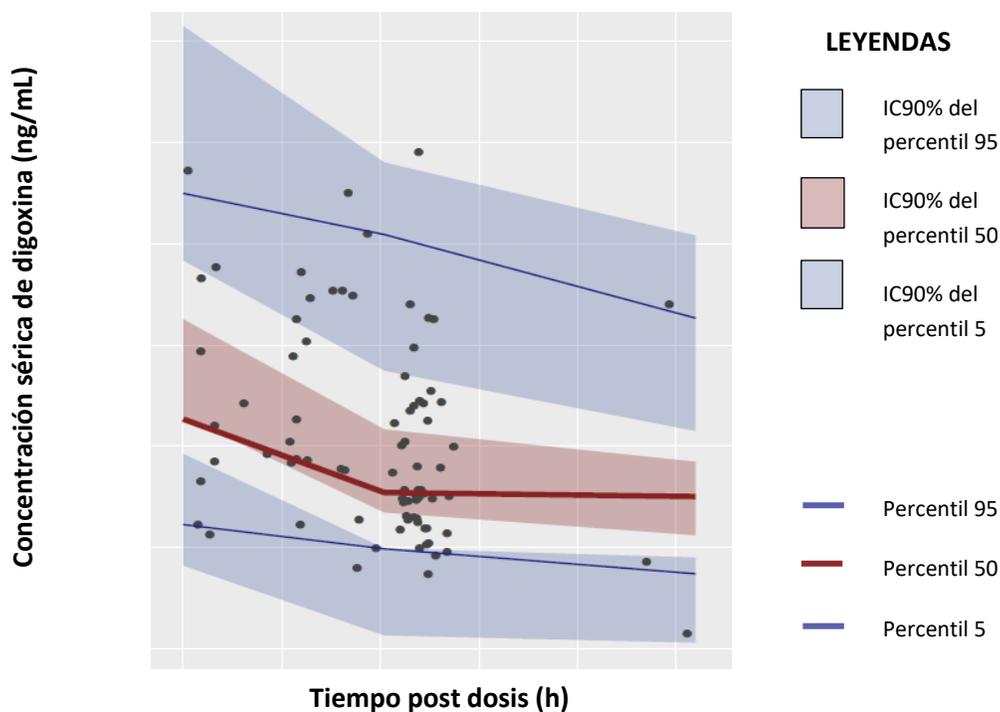


**Figura 7.5.** Representación gráfica de concentración observada vs concentración predicha de digoxina por el modelo básico (a) y por el modelo final (b) en la población de pacientes con IC y arritmias

#### 7.4. Validación interna del modelo farmacocinético poblacional para digoxina

En la Tabla 7.7 se muestran los resultados de la validación interna del modelo farmacocinético final de digoxina mediante la técnica de remuestreo o “Bootstrap”. Como se puede observar, tras realizar 1000 remuestreos, el valor medio de los parámetros fijos y la variabilidad interindividual son muy cercanos a la mediana y se encuentran incluidos entre los percentiles 2.5 y 97.5, lo cual demuestra estabilidad en los parámetros estimados con el modelo final. La distribución del error residual es muy amplia, lo que demuestra la necesidad de individualizar a posteriori la terapia con digoxina basado en la  $C_s$  del fármaco y de corroborar la predicción una vez hecho el ajuste de dosis.

La Figura 7.6 muestra la gráfica del VPC en el cual se realizaron 1000 simulaciones de cada paciente. Se observa que más del 80% de las concentraciones se encuentran correctamente distribuidas dentro del IC90% de la mediana y percentiles 5 y 95 (Figura 7.6), lo cual demuestra que la variabilidad fue estimada correctamente.



**Figura 7.6.** Representación gráfica de los resultados del VPC

### 7.5. Validación externa del modelo farmacocinético poblacional para digoxina

La validación externa del modelo poblacional final de digoxina se realizó en un grupo conformado por 25 pacientes con IC y arritmias bajo tratamiento con digoxina.

El criterio más habitual para evaluar la capacidad predictiva de un modelo de población es de tipo cuantitativo a través del cálculo de distintos tipos de error de predicción que miden exactitud, precisión y sesgo: Error Medio de Predicción (EMP), Error Absoluto de Predicción (EAP), Error cuadrático medio de predicción (ECMP) y Raíz del error cuadrático medio de predicción (RECMC) (*Sheiner y col., 1981*). Los resultados de la validación externa del modelo poblacional de digoxina se muestran en la Tabla 7.8. Se aprecia una disminución en los errores de predicción con el modelo final, lo que demuestra que éste último tiene un mejor desempeño y capacidad de predicción que el modelo básico. El modelo final es más preciso en la predicción de las Cs de digoxina al obtenerse menores valores en el EAP y de ECMP con respecto a las predicciones obtenidas a partir del modelo básico.

Cabe señalar que, no obstante que con el modelo final se alcanzarían mejores resultados en la predicción de las Cs de digoxina con respecto al modelo básico por su mayor precisión y menor sesgo, dado que el EMP del modelo final tiene un valor positivo y el IC del EMP no incluye el valor 0, se observa un sesgo que da lugar a una infrapredicción de las Cs de digoxina, por lo cual es poco

probable que en algún paciente haya niveles previstos de digoxina claramente supraterapéuticos. Lo anterior supone que la aplicación del modelo final para el establecimiento a priori de regímenes de dosificación daría lugar a dosis relativamente altas del fármaco que solo se justificarían en la elección de la dosis inicial de digoxina en pacientes en los que la indicación del fármaco sea reducir urgentemente la frecuencia cardiaca en una fibrilación auricular y no haya factores predisponentes a la toxicidad digitálica (como, por ejemplo, la hipopotasemia). En tales casos, además de plantearse una dosis de carga, la dosis de mantenimiento deberá guiarse por la respuesta clínica obtenida y, de ser posible, por la monitorización de las Cs de digoxina mientras se alcanza el equilibrio dinámico.

Por otro lado, cuando no sea imprescindible obtener un efecto terapéutico inmediato, otra posibilidad sería comenzar con dosis muy pequeñas, menores que las calculadas por el modelo poblacional final, con probabilidad de ser infraterapéuticas a la vez que no tóxicas, y, una vez alcanzada la Cp en el equilibrio dinámico, evaluar el resultado y hacer las modificaciones necesarias mediante ajuste bayesiano con aplicación del modelo farmacocinético final.

**Tabla 7.8.** Evaluación del desempeño del modelo farmacocinético de digoxina para pacientes con IC y arritmias

Precisión	Modelo	
	Básico (LC <sub>I</sub> -LC <sub>S</sub> ) (ng/mL)	Final (LC <sub>I</sub> -LC <sub>S</sub> ) (ng/mL)
Error medio de predicción (EMP)	0.409 (0.14-0.68)	0.242 (0.14-0.35)
Error absoluto de predicción (EAP)	0.609 (0.41-1.02)	0.271 (0.18-0.36)
	Básico	Final
Error cuadrático medio de predicción (ECMP)	0.6253	0.1251
Raíz del error cuadrático medio de predicción (RECMC)	0.791	0.354

El procedimiento utilizado para la validación del modelo farmacocinético final está basado en la aplicación del mismo en la práctica clínica. El grado de precisión establecido en la predicción *a priori* de las Cs de digoxina en pacientes con IC y arritmias con el modelo poblacional final permite asumir la validez de este modelo para fines de predicción clínica. El modelo farmacocinético obtenido puede ser incorporado como parte del *Menú* de modelos poblacionales en programas computacionales de farmacocinética clínica de aplicación en hospitales e instituciones que realizan monitorización de digoxina en muestras sanguíneas, lo cual tendría importantes implicaciones prácticas en la optimización de la terapia en adultos dado que su utilización deberá hacer posible la reducción de los requerimientos de monitorizar las Cs de este fármaco si la dosis se ajusta *a priori* de

acuerdo a las características del paciente. Así mismo permitiría realizar el reajuste de las dosis de acuerdo con las Cs de digoxina que se deseen alcanzar en sangre mediante ajustes de tipo bayesiano.

## 7.6. Diseño de pautas de dosificación de digoxina a partir del modelo final

El modelo final propuesto permite estimar el CL de digoxina de pacientes adultos en función del CLcr y la DOSSEM y ello hace posible predecir con cierto margen de confianza las concentraciones que alcanzará el fármaco en cada paciente o bien proponer mediante ajuste por estimación bayesiana el régimen de dosificación más adecuado para un paciente determinado de acuerdo con su función renal y su peso corporal. La Tabla 7.9 muestra las dosis recomendadas de digoxina para un paciente promedio con IC, con edad de 60 años, altura de 1.60 m y función renal normal, con el fin de alcanzar una Cs de digoxina en predosis de 0.7 ng/mL, calculadas en función del peso corporal y del CL de digoxina obtenido en el modelo poblacional final.

**Tabla 7.9.** Dosis de digoxina recomendada para un paciente con IC de 60 años de edad y altura de 1.60 m ( $C_{predosis} = 0.7$  ng/mL)

Peso (Kg)	CL (L/h/Kg)	$C_{predosis}$ (ng/mL) (Media $\pm$ DE)	Dosis recomendada (mg/día)
50	0.10	0.75 $\pm$ 0.07	0.15
60	0.14	0.68 $\pm$ 0.08	0.20
70	0.17	0.63 $\pm$ 0.09	0.25
80	0.19	0.60 $\pm$ 0.13	0.30
90	0.21	0.61 $\pm$ 0.18	0.35

CL: Aclaramiento de digoxina,  $C_{predosis}$  = Concentración mínima en equilibrio dinámico, DE: Desviación Estándar

## 7.7. Establecimiento de dosis de digoxina mediante ajuste por estimación bayesiana

Para cada uno de los pacientes de la población de validación del modelo que presentaron valores de Cs de digoxina fuera del margen terapéutico (infradosificados o sobredosificados, n=16) se determinó, a través del programa PKS®, la dosis de digoxina necesaria para alcanzar niveles de este fármaco dentro del intervalo terapéutico de acuerdo con el CL de digoxina obtenido con el modelo final para cada individuo. En la Tabla 7.10 se muestra la información de la posología prescrita inicialmente y la dosis propuesta a los pacientes con el ajuste bayesiano realizado en el programa PKS® para que cada paciente mantenga concentraciones del fármaco dentro del margen terapéutico (Cs predosis con dosis recomendada). En algunos pacientes el régimen de dosificación se ajustó modificando únicamente la dosis (n=7), en otros se mantuvo la misma dosis y se modificó el intervalo

de dosificación (n=7) y solo en 2 pacientes sería necesario modificar la dosis de digoxina y el intervalo de administración.

**Tabla 7.10.** Dosis de digoxina recomendadas para los pacientes del grupo de validación externa de acuerdo con su diagnóstico clínico

No. Id. Paciente	Diagnóstico clínico	Dosis administrada (mg)	Intervalo actual	Cs predosis (ng/mL)	Dosis recomendada (mg)	Intervalo recomendado	Cs (predosis) con dosis recomendada
1	ICC	0.125	24 horas	1.19	0.25	48 horas	0.60
2	ICC	0.125	24 horas	1.34	0.125	48 horas	0.63
3	ICC	0.125	24 horas	1.19	0.125	12 horas	0.41
4	ICC	0.125	24 horas	0.91	0.25	48 horas	0.66
5	ICC	0.125	24 horas	0.3	0.375	12 horas	0.68
6	ICC	0.125	24 horas	1.93	0.215	72 horas	0.68
7	FA	0.125	24 horas	2.19	0.125	48 horas	1.23
8	ICC	0.125	24 horas	0.2	0.375	24 horas	0.58
9	IC + FA	0.125	24 horas	0.2	0.625	24 horas	0.82
10	IC + FA	0.125	24 horas	2.26	0.25	48 horas	1.33
11	IC	0.125	24 horas	1.84	0.125	48 horas	0.58
12	IC + FA	0.125	24 horas	0.37	0.625	24 horas	1.03
13	ICC	0.125	24 horas	0.2	0.5	24 horas	0.54
14	ICC	0.125	24 horas	0.2	0.625	24 horas	0.53
15	IC + FA	0.125	24 horas	0.48	0.625	24 horas	1.21
16	ICC	0.125	24 horas	0.3	0.625	24 horas	0.5

## 8. DISCUSIÓN

Una de las principales aplicaciones de los estudios de farmacocinética de poblaciones es identificar factores intrínsecos y extrínsecos que puedan influir sobre el comportamiento cinético de los fármacos analizados. El parámetro farmacocinético de mayor interés es, habitualmente, el aclaramiento plasmático (CL) sobre el cual suelen influir un mayor número de variables que sobre otros parámetros farmacocinéticos y determina en gran medida los criterios de dosificación.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, el comportamiento farmacocinético de digoxina mostró un ajuste adecuado a un modelo monocompartimental abierto con absorción y eliminación de primer orden, lo cual ha sido también descrito previamente por otros autores (*Yucawa y cols., 1992, Zhou y cols., 2010, Yucawa y cols., 2011, Chen, R. y cols., 2013*). El

reducido número de muestras séricas obtenidas por paciente, no permitió obtener un ajuste adecuado de los datos a un modelo bicompartimental.

El modelo farmacocinético poblacional final para digoxina en pacientes con IC y arritmias obtenido en este estudio muestra que el aclaramiento de creatinina (CLCr) calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault (con base a la edad, el peso corporal total, el sexo y la concentración de creatinina sérica de cada paciente) y la dosis semanal (DOSSEM) influyen de manera significativa en el CL de digoxina.

La principal vía de eliminación de este fármaco es renal, por la cual se elimina del 60 al 80% principalmente por filtración glomerular y, en menor medida, por secreción tubular activa (*Sumner y Ressel 1979; Mooradian 1988*); esto justifica que exista una correlación directa entre el CL de digoxina y el CLcr, por lo cual cualquier modificación en la función renal afectará directamente la eliminación de digoxina (*AEMPS, 2004*).

Diversos autores han reportado la influencia del CLCr en la farmacocinética de digoxina por lo que dicha covariable ha sido incorporada en distintos modelos poblacionales para este fármaco realizados en diversas poblaciones (*Williams y cols., 1992, Yukawa y cols., 2001, Shaker y cols., 2013, Komatsu y cols., 2015*). El conocimiento del funcionamiento renal del paciente es fundamental para el establecimiento de regímenes de dosificación de digoxina, dado que pacientes con un alto CLCr requerirán mayores dosis del fármaco para alcanzar Cs dentro del margen terapéutico recomendado según su diagnóstico clínico.

La variabilidad interindividual del CL de digoxina obtenida en el modelo final fue de 23.1%, valor inferior al reportado por Yukawa y cols., (2001) (29.3%) y por Komatsu y cols., (2015) (32.3%) en estudios realizados en pacientes japoneses, así como por Chen y cols. (2013) (43.2%) y Zhou y cols. (2010) (49%) en población china.

Por otro lado, el modelo farmacocinético final establece también la influencia de la DOSSEM sobre el CL del fármaco. Se determinó una relación exponencial entre la DOSSEM y el CL de digoxina, de manera que mayores dosis semanales dan lugar a un mayor CL del fármaco.

No existen reportes previos que describan la influencia de la magnitud de la dosis semanal en el aclaramiento de digoxina. Sin embargo, desde 1978 Ochs y cols., demostraron que digoxina estimula su propio aclaramiento en un estudio realizado en conejos. En dicho trabajo, emplearon digoxina marcada con isotopos radioactivos y registraron que las Cs del fármaco eran menores a las Cs esperadas conforme se administraba de forma continua el fármaco. Después de la séptima administración de digoxina las Cs del fármaco eran 10% menores a las predichas y tras la 13ª dosis no se registró presencia de digoxina en suero a partir de las 8 horas post dosis, por lo que los autores señalan que esto es debido a un aumento en la velocidad de eliminación de digoxina en función de la administración crónica del fármaco. Paralelamente se registró un incremento en la cantidad de digoxina radioactiva en orina a partir de la 13ª dosis lo cual es originado por un aumento en la excreción urinaria de metabolitos de digoxina conjugados asociado con el tratamiento de digoxina.

Se asume que la autoinducción en el CL de digoxina en función de la administración continua del fármaco y el aumento de sus metabolitos conjugados reportado en conejos, se manifiesta de manera similar en humanos. Se ha demostrado que las enzimas que participan en el metabolismo y excreción de digoxina en humanos (como la B-D-glucuronidasa y la Gp-P) (*Lacarelle y cols., 1991*) son similares a las encontradas en animales de experimentación (conejos, ratas y ratones) y difieren únicamente en cuanto a la magnitud de la actividad enzimática. Así, por ejemplo, la actividad de la Beta-D-glucuronidasa (enzima encargada de metabolizar uno de los principales productos de digoxina) es menor en humanos que en ratas y ratones (*Wójcicki y cols. 1997*).

Se pueden sugerir diferentes teorías para explicar la influencia de la DOSSEM en el CL de digoxina, las cuales sería preciso analizarlas en estudios posteriores:

- a) Una absorción insuficiente de digoxina al incrementarse la dosis de fármaco. Esto podría deberse a una disolución muy lenta de altas dosis de digoxina en el fluido gastrointestinal debido a su baja solubilidad en agua y al efecto limitante de la disolución en la velocidad de absorción. Es factible que la fracción de digoxina absorbida disminuya con el incremento de la dosis, lo que se refleja como un aparente aumento en el CL del fármaco al disminuir la biodisponibilidad (F).
- b) Si bien se ha reportado que sólo el 10% de digoxina se metaboliza (*AEMPS, 2004, FDA, 2016*), de acuerdo con lo señalado previamente, se puede sugerir el desarrollo de un fenómeno de autoinducción dosis-dependiente en el metabolismo de este fármaco conforme se incrementa la DOSSEM. Dicha inducción enzimática daría lugar a una mayor formación de metabolitos, los cuales son conjugados para ser posteriormente eliminados por las glicoproteínas transportadoras de múltiples fármacos (MDR1 o Gp-P, presentes en las células de los túbulos renales proximales y las células del sector apical de los túbulos distales)) (*Musso y cols., 2014*), con lo cual se favorecería el aclaramiento del fármaco por secreción renal.
- c) Un incremento de la velocidad de eliminación renal de digoxina por filtración glomerular generado por el aumento de las Cs de digoxina asociadas a una mayor magnitud de la DOSSEM aplicada.

Cabe señalar que la DOSSEM de digoxina prescrita a los pacientes en tratamiento con este fármaco es muy variable. La mayoría de los pacientes reciben la indicación de su médico tratante de suspender la administración de digoxina por algunos días de la semana con el objetivo de evitar la posible acumulación del fármaco y toxicidad digitalica. Sin embargo, estos regímenes pueden dar lugar a Cs fuera del margen terapéutico recomendado. Aún no está claro si estos regímenes intermitentes ofrecen realmente una alternativa más segura que los regímenes de dosificación continuos sin que se vea comprometida la eficacia del tratamiento. Sin embargo, en un análisis post hoc realizado por Ahmed y cols. (2010) del estudio *DIG (Digitalis Investigation Group, 1997)* en más de 7000 pacientes con diagnóstico de IC bajo tratamiento con digoxina, se observó una disminución

de ingresos hospitalarios y muertes en pacientes que recibían dosis diaria del fármaco, de 0.125 mg/día o 0.875 mg/semana y que presentaban Cs de digoxina más bajas (0.5 a 0.9 ng/mL) con respecto a los pacientes que tenían Cs mayores a 1 ng/mL.

En el presente estudio, de acuerdo con la prescripción del médico tratante según el diagnóstico clínico de cada paciente, se registraron 4 distintos regímenes de dosificación:

Régimen de dosificación	% de pacientes (n=82)
Diaria continua	48.6
Durante 6 días	14
Durante 5 días	25.2
Durante 3 días	9.3

Como se puede observar, el régimen más común es el correspondiente a la administración diaria continua de digoxina, sin embargo, solo el 55% de los pacientes bajo dicho régimen tenían Cs de digoxina dentro del margen terapéutico recomendado de acuerdo con su diagnóstico clínico.

Por otro lado, la DOSSEM administrada en la población de pacientes incluidos en este estudio fluctuó entre 0.375 a 1.75 mg las cuales generaron Cs en un intervalo de 0.11 a 1.95 ng/mL.

Es importante señalar que la mediana de la DOSSEM fue de 0.875 mg/semana, la cual es la DOSSEM asociada a un menor número de recaídas y menor riesgo de muerte en pacientes bajo tratamiento con digoxina según lo reportado por el estudio *DIG*.

Dosis semanal de digoxina (mg)	% de pacientes
< 0.875	35.5
0.875	32.7
> 0.875	31.8

Diversas guías clínicas recomiendan que los pacientes con IC tengan Cs de digoxina entre 0.5 y 0.8 ng/mL y los pacientes con FA entre 0.8 a 2 ng/mL (*DIG, 1997*). La mediana de las Cs de digoxina obtenida en el grupo de pacientes incluidos en este estudio fue de 0.43 ng/mL, la cual está por debajo del margen terapéutico establecido. Esto indica que la mayoría de los pacientes presentan Cs infraterapéuticas, sin embargo, en general los pacientes mostraron una evolución clínica favorable al momento de la toma de la muestra sanguínea durante la consulta con el médico tratante.

El valor de las Cs de digoxina obtenidas en los pacientes incluidos en este estudio y el estado clínico favorable del paciente al momento de la consulta médica, permiten observar que posiblemente las Cs de este glucósido en población mexicana sean inferiores a las recomendadas en poblaciones de otros países. Sin embargo, la confirmación de este hallazgo requiere de un estudio

más completo que incluya el seguimiento farmacoterapéutico y clínico exhaustivo de los pacientes tratados con este fármaco.

La monitorización de rutina de las Cs de digoxina es fundamental en pacientes que no presentan una respuesta clínica favorable y que tienen Cs de digoxina fuera del margen de referencia establecido según el diagnóstico clínico. En tales casos, será adecuado realizar un ajuste del régimen de dosificación mediante ajuste bayesiano con aplicación del modelo final obtenido para lo cual se requerirá disponer de información sobre la función renal de cada paciente.

Diversos estudios han reportado la influencia de la edad del paciente en la farmacocinética de digoxina (*Yukawa y cols. 1992, Yukawa y cols. 2011*), con un importante énfasis en el comportamiento cinético de este fármaco en la población conformada por adultos mayores en los cuales se presenta una prevalencia superior de FA e IC ( $\approx 10\%$ ) en comparación con población adulta (1-2%) (*Hassainen y cols., 2018*). En dicha población de pacientes es factible observar el desarrollo de efectos tóxicos (*Hanratty y cols., 2000*) como consecuencia de los cambios en las funciones fisiológicas y la composición corporal relacionados con el envejecimiento, la presencia de enfermedades concomitantes y las posibles interacciones farmacológicas asociadas a la polimedicación que reciben estos pacientes. En el presente estudio no se observó la influencia directa de la edad en el CL de este fármaco en los pacientes con edades superiores o inferiores a 66 años (mediana de la edad de la población que se incluyó en la construcción del modelo poblacional), pero la influencia de dicha covariable queda incorporada en el modelo al ser considerada en el cálculo del aclaramiento de creatinina mediante la ecuación de Cockcroft–Gault.

Se han reportado diferencias en el comportamiento cinético de digoxina en función del sexo del paciente (*Hassanein y cols., 2018*). En general las pacientes de sexo femenino están expuestas a Cs elevadas de digoxina lo cual se ha asociado a las diferencias en la composición corporal y función renal de las mujeres con respecto a los hombres. Además, las mujeres presentan mayor riesgo cardiovascular asociado a la presencia de factores que favorecen el desarrollo de IC como lo son HAS, DM2, FA, así como mayores valores del IMC. En el presente estudio, no obstante que el 58% de la población fueron mujeres, no se observó una influencia significativa del sexo en la farmacocinética de digoxina.

Los fármacos administrados con más frecuencia en forma concomitante con digoxina en los pacientes incluidos en el estudio son los diuréticos como espironolactona y furosemida, betabloqueadores como metoprolol, antihipertensivos como losartán y enalapril y anticoagulantes. A pesar de que no se demostró la influencia de la coadministración de alguno de estos fármacos en la farmacocinética de digoxina en el presente estudio, diversos autores señalan la importancia de realizar la monitorización de digoxina en pacientes que reciben tratamiento con espironolactona ya que este fármaco inhibe la secreción tubular del cardiotónico, ya que compite por su secreción a través del transportador Gp-p (*Musso y cols. 2014, Cano y cols., 2016*). Así mismo, es recomendable la determinación de Cs de digoxina en pacientes en tratamiento concomitante con enalapril, dado

que este fármaco disminuye la función renal, lo cual podría dar lugar a la aparición de efectos tóxicos asociados a altos niveles séricos de digoxina (Ortega y cols., 2014).

Estudios previos han descrito la influencia de los polimorfismos genéticos asociados al gen ABCB1 (gen de multirresistencia a fármacos MDR1 que codifica para Gp-P) en la farmacocinética de digoxina (Kurata y cols., 2002, Verstuyft y cols., 2003). Hoffmeyer y cols. (2000) reportaron que el polimorfismo C3435T en el exón 26 del gen ABCB1 se asocia a la expresión de la Gp-P intestinal y que este polimorfismo influye en las Cs de digoxina. Los pacientes con la variante TT presentan altas Cs de digoxina, los sujetos homocigotos CC presentan menores Cs del fármaco y los sujetos heterocigotos presentan Cs intermedias. Dado que la Gp-P se encuentra presente también en riñón, participa en la eliminación de digoxina y se ha observado que la presencia del polimorfismo CC favorece la excreción renal de este fármaco, en tanto que en los sujetos portadores del polimorfismo TT se encuentra disminuido el proceso de eliminación de digoxina. Sin embargo, en el presente estudio no se observó una influencia significativa del genotipo de los pacientes y las Cs de digoxina o el CL del fármaco.

Así mismo, los resultados obtenidos en el presente estudio indican que, en esta población de pacientes, el diagnóstico clínico y la presencia de otras patologías como DM2, HAS u obesidad no influyen en la farmacocinética de digoxina.

Es muy limitado el número de estudios en los que se han desarrollado modelos farmacocinéticos poblacionales para digoxina en pacientes con IC y FA. En la Tabla 8.1 se muestra la información de varios modelos poblacionales descritos para digoxina en pacientes con IC bajo tratamiento con digoxina. Como se puede observar la mayoría de los estudios están realizados en poblaciones asiáticas (china, japonesa, jordana) y en todos los modelos se incluyen el peso corporal y la función renal (concentración de creatinina sérica o CLcr) como factores que influyen de manera significativa en la farmacocinética de digoxina. El presente estudio es el único que reporta la influencia de la DOSSEM de digoxina en el CL de este fármaco.

**Tabla 8.1.** Modelos poblacionales desarrollados para digoxina en pacientes con IC y arritmias

Población de estudio	Modelo farmacocinético y parámetros estimados	Modelo de error		Referencia
		IIV	ER	
<b>China</b> Pacientes adultos mayores n= 119 Sexo (M/F): 69:50 Edad= 71 (60–88) años Peso= 62.9 (34–91) Kg Crs= 126.8 (36–686) µmol/L	$Cl/F = 5.9 \times [1 - 0.412 \times SPI] \times [1 - 0.0101 \times (WT - 62.9)] \times [1 - 0.0012 \times (Cr - 126.8)] \text{ (L/h)}$ Vd/F=550 (L) Ka=1.63 (h <sup>-1</sup> )  Monocompartimental      Programa: NONMEM 7.1	Proporcional CV <sub>Cl/F</sub> = 49% CV <sub>Vd/F</sub> = 94.3%	Aditivo 0.365 µg /L CV (%) –	Zhou y cols. (2010)

<b>China</b> Pacientes adultos mayores n= 142 Sexo (M/F): 80:62 Edad= 75.5 ± 8.3 años Peso= 62 ± 18 Kg Crs= 105 ± 43.1 µmol/L	$CL/F = 8.9 \times 0.651^{\frac{SCR}{111}} \times [1 + 0.001 \times (WT - 62)] \times 0.769^{CCB} \times 0.813^{SPI} \times 0.881^{CHF}$ $Vd/F = 420 \times 1.20^{\frac{WT}{62}} \times 0.857^{CHF}$ Ka=3.85 (h-1) Monocompartimental Programa: NONMEM 7.1	Proporcional Cv <sub>CL/F</sub> = 43.2% Cv <sub>V/F</sub> = 65.8%	Proporcional CV= 31.6%	Chen y cols. (2013)
<b>Japonesa</b> n=106 Sexo (M/F): 43:63 Edad= M (60.5) y F (21.3) años Peso= M (50.4) y F (31.5) Kg Clcr= M (56.2) y F (11) ml/min	$CL (L/h) = (0.036 \times TBW + 0.112 \times CL(CR)) \times 0.77^{SPI} \times 0.784^{CCB}$ $V1 = 1.83 L/kg$ $V2 = 22.6 L/kg$ $Q = 0.629 L/h/kg$ Bicompartimental Programa: NONMEM 7.2	Proporcional Cv <sub>CL</sub> = 29.3% Cv <sub>Q</sub> =37.8%	Proporcional CV= 12.3%	Yukawa y cols. (2001)
<b>Jordana</b> n=53 Sexo (M/F): 24:29 Edad= 64.5 ± 12.2 años Peso= 76.2 ± 15.7 Kg Clcr= 89.78 ± 45.61 mL/min	$Vd \text{ dig} = (3.8L/Kg) * Wt + (3.1) * Cr.CL$ $CL = 3.34L/h$ $Vc = 3.27L$ $Vt = 123L$ $Q = 72L/h$ $Ka = 1.25 h^{-1}$ Bicompartimental Programa: NONMEM 7.1	No reportado Cv <sub>Vd</sub> =27.67%	No reportado	Shaker y cols. (2013)
<b>Japonesa</b> Pacientes adultos mayores n=122 Sexo (M/F): 76:46 Edad= 73.7 ± 6.0 años Peso=54.1 ±10.4 kg Crs= 0.86 ± 43.1 mg/dL	$CL/F = (0.588 \times TBW)^{(0.189)} \times SCR^{(-0.163)} \times (AGE/65)^{(-0.152)} \times 0.957^{(CCB)} \times 0.941^{(CHF)} \times 0.965^{(SEX)} \times C_{\text{trough}}$ $Ka = 0.47 h^{-1} \text{ (Fija)}$ $Vd = 7.5 L/Kg \text{ (Fija)}$ Monocompartimental Programa: NONMEM 7.1	Proporcional Cv <sub>CL/F</sub> = 3.5%	Proporcional CV= 13%	Yucawa y cols. (2011)
<b>Japonesa</b> n=192 Sexo (M/F): 121:71 Edad=71 ± 12 años Peso= 55.47 ± 11.94 Kg Clcr= 56.17 ± 33.76 ml/min	$CL/F = (1.21 + 0.0532 \times CLcr [(mL/min)]) \times (1 + 0.787 \times AMD)$ Monocompartimental Programa: NONMEM 7.1	Exponencial Cv <sub>CL</sub> = 32.2%	Proporcional CV= 25.5%	Komatsu y cols. (2015)
<b>Japonesa</b> n=184 Sexo (M/F): 93:91 Edad= 58.2 ± 12.8 años Peso= 49.7 ± 10.6 Kg	$CL = 8.03 \times (1 - 0.0058 \times AGE) \times TBW \times SCR^{-0.6} \times SEX$ Monocompartimental Programa: NONMEM 2.4	Aditivo Cv <sub>CL</sub> = 46.5%	Aditivo 0.208ng/mL	Yucawa y cols. (1992)
<b>Estadounidense</b> n=94 Sexo (M/F): 121:71 Edad=69.2 ± 10.3 años Peso=72.0 ± 15.6 Kg Clcr=0.83 ±0.36 mL/min/kg	$CL_{pop} (L/h) = (3.1 + 0.0516 \times CLCr) \times QUIN$ $Vd_{pop} (L) = (4.03 + 0.0832 \times CLCr) \times Wt$ $F = 0.82$ $Ka = 0.47 h^{-1}$ Monocompartimental Programa: NONMEM 7.3	Aditivo Cv <sub>CLpop</sub> =44% Cv <sub>Vdpop</sub> =48%	Proporcional CV= 26%	Williams y cols. (1992)
<b>Mexicana</b> n=82 Edad=60.3 ± 17.8 Años Peso = 67.4 (54.4- 73.7) Kg Clcr=4.28 (3.22 – 6.12) L/h	$CL/F(L/h) = 6.85 * (CLCr)^{0.342} * (DOSSEM)^{0.516}$ $Vd = 7 * \text{Peso corporal}$ Monocompartimental Programa: NONMEM 7.3	Exponencial Cv <sub>CL</sub> = 23.2%	Proporcional CV= 16.4%	Valero KP (2019) Presente estudio

Datos: media ± D.E., mediana (rango intercuartílico); CL: aclaramiento; Vd: volumen de distribución; Pop: poblacional; F: biodisponibilidad; V1: volumen de distribución del compartimento central; V2: volumen de distribución del compartimento periférico; Vss: volumen de distribución en equilibrio dinámico; Vt: volumen total; Q: aclaramiento intercompartimental; CLCr: aclaramiento de creatinina; PCT: peso corporal total; IMC: índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>); SCR: creatinina sérica; C<sub>trough</sub>: Concentración mínima; DOSSEM: Dosis semanal de digoxina (mg); QUIN: quinidina; CCB: bloqueadores del canal de calcio; AMD: amiodarona; SPI: espironolactona; CHF: Insuficiencia cardiaca

congestiva; TBW: peso corporal total; WT: peso total (kg); VII: variabilidad interindividual; VR: variabilidad residu al; CV: coeficiente de variación.

La aplicación en la práctica clínica de un modelo poblacional debe ir precedida de una correcta validación que garantice su adecuación a la población sobre la que va a ser utilizado. La validación interna del modelo final mediante la técnica de remuestreo o bootstrap demostró la estabilidad de los parámetros estimados por el modelo de digoxina. Esto garantiza la validez de este modelo para fines de predicción clínica, lo que permitirá realizar, mediante estimaciones de tipo bayesiano el reajuste de las dosis con el menor número de muestras sanguíneas de digoxina para alcanzar el margen terapéutico deseado.

Los resultados obtenidos en este trabajo podrían ser de apoyo para dar respuesta a la necesidad planteada en los servicios de salud de nuestro país encargados de llevar a cabo el control de la dosificación de fármacos, que habitualmente incluyen digoxina, al proporcionarles una mayor información acerca del comportamiento cinético de este fármaco y las variables que lo condicionan en nuestra población. En este contexto es preciso enfatizar el hecho de que los parámetros poblacionales obtenidos en nuestra población permitirán un descenso en la necesidad del control sistemático de las Cs de digoxina, lo cual es especialmente importante en poblaciones ambulatorias.

Como se indicó previamente, este trabajo es el primero que se realiza en nuestro país en la determinación de un modelo farmacocinético poblacional para digoxina mediante la estrategia de modelaje de efectos mixtos aplicando el programa farmacoestadístico NONMEM.

Las principales limitaciones del presente trabajo se basan en el reducido número de pacientes incluidos en estudio y del número de Cs obtenidas por cada paciente, motivo por el cual no permitió posiblemente caracterizar adecuadamente covariables que han sido previamente señaladas por su importante influencia en la farmacocinética de este glucósido cardíaco. Por lo anterior, será importante incrementar el número de pacientes en la construcción del modelo a fin de estar en posibilidades de reducir la variabilidad interindividual del modelo final mediante la evaluación e incorporación de covariables con influencia estadísticamente significativa.

## **9. CONCLUSIÓN**

Este estudio permitió desarrollar un modelo farmacoestadístico poblacional que describe la influencia de las covariables que afectan directamente y de manera significativa al CL de digoxina en pacientes mexicanos con IC y arritmias. La aplicación en la práctica clínica de este modelo será factible para la predicción de las Cs de digoxina y en el reajuste de regímenes de dosificación de este fármaco utilizando estrategias basadas en algoritmos bayesianos. De esta manera será posible lograr la optimización de la terapia con este fármaco al minimizar el riesgo del progreso de la enfermedad causada por infradosificación o bien de la aparición de toxicidad asociada a altas Cs de digoxina.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de Sanidad, política social e igualdad. (2004). Ficha técnica de Digoxina. 1998. España.
- Ahmed, A., Waagstein, F., Pitt, B., White, M., Zannad, F., Young, J. B., & Rahimtoola, S. H. (2009). Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis Investigation Group trial. *The American journal of cardiology*, 103(1), 82-87.
- Alshabasy, S. A., Abbassi, M. M., Mohamed, M. S., & Farid, S. F. (2016). A pharmacokinetic study of digoxin holiday dosing practice in Egypt: A prospective-randomized trial. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 54(2), 157-164.
- Barletta, J. F., Johnson, S. B., Nix, D. E., Nix, L. C., & Erstad, B. L. (2000). Population pharmacokinetics of aminoglycosides in critically ill trauma patients on once-daily regimens. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 49(5), 869-872.
- Brunton, L. L. (2012). *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica* (12a. ed., pp. 837-839) México: McGraw Hill.
- Castro J., Cabrera E., Ramírez A., García L., Morales L., & Ramírez R. (2018). Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en adultos mexicanos. *Revista Médica MD*, 8(2), 152-162.
- Chen, R., Zou, L., Wang, L., Jiang, Y., Xue, H., Qian, Y., & Xia, L. (2013). Population pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 38(2), 115-121.
- Cheng, J., Charland, S., Shaw, L., Kobrin, S., Goldfarb, S., & Stanek, E., et al. Is the volume of distribution of digoxin reduced in patients with renal dysfunction?. (1997). Determining digoxin pharmacokinetics by fluorescence polarization immunoassay. *Pharmacotherapy*, 17(3), 584–590.
- Cockcroft, D., & Gault, M., (1976). Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16(1):31-41.
- Delgado F., Gzález-Mansilla A., Sánchez V., Ruiz M.,. (2010). Insuficiencia cardiaca y arritmias: una interacción compleja que requiere un abordaje multidisciplinario. *Revista Española de Cardiología*. 10(1), 60-68.
- Di Somma, S., & Magrini, L. (2015). Tratamiento farmacológico en la insuficiencia cardiaca aguda. *Revista Española de Cardiología*, 68(8):706–713.
- Digitalis Investigation Group (DIG). (1997). The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *New England Journal of Medicine*, 336(8), 525-533.
- Doherty, J. E. (1968). The clinical pharmacology of digitalis glycosides: a review. *The American journal of the medical sciences*, 255, 382-414.
- Doherty, E., Flanigan, J., Patterson, M., Dalrymple, V., Gammill, J., & Sherwood, J. (1969). The excretion of tritiated digoxin in normal human volunteers before and after unilateral nephrectomy. *Circulation*, 40(4), 555-561.
- Eltayeb, S., e Ibrahim, A. (2015). Therapeutic drug monitorinf of digoxin. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 4(6), 96-111.

- Ette, E. I. and Williams, P. J. (2004). "Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models." *Ann Pharmacother* 38(10): 1702-1706.
- FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (2016). Highlights of prescribing information: Lanoxin. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/020405s013lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020405s013lbl.pdf)
- Fernández de Gatta MM. (1997). Monitorización de concentraciones séricas de fármacos, en: Doménech, J., Martínez-Lanao, J., & Plá-Delfina, J. *Biofarmacia y Farmacocinética: Farmacocinética. Monitorización de concentraciones séricas de fármacos*. España: Síntesis, 355-389.
- González, P., Lázaro, E., Cuenca Boy, R., & Rodríguez, L., (2003). La digoxina, hoy. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 27,4-10.
- Graaf, P. (2014). Introduction to Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis With Nonlinear Mixed Effects Models. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, 3(12), p.e153.
- Grześk, G., Stolarek, W., Kasprzak, M., Krzyżanowski, M., Szadujkis-Szadurska, K., Wiciński, M., & Grześk, E. (2018). Therapeutic drug monitoring of digoxin—20 years of experience. *Pharmacological Reports*, 70(1), 184-189.
- Guadalajara-Boo, J. F. (2014). ¿Es útil en la actualidad el uso de digital en la insuficiencia cardiaca? *Archivos de cardiología de México*, 84(4), 310-313.
- Hanratty, G., Mc Glinchey, P., Johnston, G., & Passmore, P. (2000). Differential pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Drugs Aging*, 17(5), 353-362.
- Hassanein, M., Abdelhamid, M., Ibrahim, B., Sobhy, M., Nasr, G., Aboleineen, M., et al. (2018). Gender differences in Egyptian patients hospitalized with heart failure: insights from the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *ESC heart failure*, 5(6), 1159-1164.
- Hoffmeyer, S., Burk, O., Richter, O., Arnold, P., Brockmoller, J., & Johne, A., et al. (2000). Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 97(7), 2378–3473.
- Hu, Y. H., Tai, C. T., Tsai, C. F., & Huang, M. W. (2018). Improvement of Adequate Digoxin Dosage: An Application of Machine Learning Approach. *Journal of healthcare engineering*, 2018.
- Jonsson EN, Karlsson MO (1999). Xpose and S-Plus based population pharmacokinetic/pharmacodynamic model building aid for NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed.* 58: 51-64.
- Karlsson, M. and Savic, R. (2007). Diagnosing Model Diagnostics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 82(1), pp.17-20.
- Katzung, B., Masters, B. & Trevor, A. (2013). (12. ed., pp.213). México: Mc Graw Hill.
- Keizer, R. J., Karlsson, M. O. and Hooker, A. (2013). "Modeling and Simulation Workbench for NONMEM: Tutorial on Pirana, PsN, and Xpose." *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2: e50. Komatsu, T., Morita, M., Miyaji, F., Inomata, T., Ako, J., & Atsuda, K. (2015). Population

pharmacokinetics and optimization of the dosing regimen of digoxin in adult patients. *Journal of pharmaceutical health care and sciences*, 1(1), 25.

- Komatsu, T., Morita, M., Miyaji, F., Inomata, T., Ako, J., & Atsuda, K. (2015). Population pharmacokinetics and optimization of the dosing regimen of digoxin in adult patients. *Journal of pharmaceutical health care and sciences*, 1(1), 25.
- Koup, J.R., Greenblatt, D.J., Jusko, W.J., Smith, T.W. & Koch-Weser, J. (1975). Pharmacokinetics of digoxin in normal subjects after intravenous bolus and infusion doses. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 3(3), 181-192.
- Kurata, Y., Ieiri, I., Kimura, M., Morita, T., Irie, S., Urae, A., Ohdo, S., Ohtani, H., Sawada, Y., Higuchi, S., & Otsubo, K. (2002). Role of human MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 72(2), 209-19.
- Lavielle, M. and Bleakley, K. (2011). Automatic data binning for improved visual diagnosis of pharmacometric models. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 38(6), pp.861-871.
- Lecointre, K., Pisanté, L., Fauvelle, F., & Mazouz, S. (2001). Digoxin Toxicity Evaluation in Clinical Practice with Pharmacokinetic Correlations. *Clinical Drug Investigation*, 21(3), 225-232.
- Lopes, R. D., Rordorf, R., De Ferrari, G. M., Leonardi, S., Thomas, L., Wojdyla, D. M., ... & Hanna, M. (2018). Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(10), 1063-1074.
- Mahgoub, A., El-Medany, H., & Abdulatif, A. S. (2002). A comparison between the effects of diltiazem and isosorbide dinitrate on digoxin pharmacodynamics and kinetics in the treatment of patients with chronic ischemic heart failure. *Saudi Medical Journal*, 23(6), 725-731.
- Martín-Suárez, A., Lanao, M., Calvo, V., Martín, P., & Domínguez-Gil, A. (1993). Digoxin pharmacokinetics in patients with high serum digoxin concentrations. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 18(1), 63-68.
- Medeiros Barros, I. C., Marra da Madeira Freitas, E., Rassi, S., Carneiro, W. J., Rego Rodrigues, C., Deus Honório, T. C. D., & Cunha, L. C. D. (2014). Monitorización terapéutica de la digoxinemia en pacientes con insuficiencia cardiaca: comparación entre dos métodos analíticos. *Farmacia Hospitalaria*, 38(1), 38-43.
- Mooradian, D. (1988). Digitalis: An update to clinical pharmacokinetics, therapeutic monitoring techniques and treatment recommendations. *Clinical Pharmacokinetics*, 15(3), 165-178.
- Mould, D. R. and Upton, R. N. (2013). "Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods." *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2: e38.
- Musso, C. G., Acuña, M., Godoy, D., & Jauregui, R. (2014). Farmacofisiología renal. *Electronic Journal of Biomedicine*, (3).
- Nagaraja, V., Park, J., Jeon, S., Sands, D., & Derendorf, H.,(2000). Population pharmacokinetics of digoxin in Korean patients. *International Journal of Clinical Pharmacology*, 38, 291–297.

- Ochs, H. R., Bodem, G., Bales, G., Greenblatt, D. J., & Smith, T. W. (1978). Increased clearance of digoxin in rabbits during repeated administration. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 205(2), 516-524.
- OECD. Publishing. (2015). *Cardiovascular Disease and Diabetes: Policies for Better Health and Quality of Care*. OECD Publishing.
- Orea, A., Castillo, L., Ortega, A., González, R., Morales-Olivera, M., Barrera, F. (2005). Prevalencia de factores de riesgo de insuficiencia cardiaca en la Ciudad de México. *Medicina Interna de México*, 21(1), 18-31.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2017). Datos y cifras, mayo 2017. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- Ortega, L., Espinosa, R., Ibáñez, M., & Pelegrín, L., (2014). Problemas asociados al uso de digoxina en pacientes geriátricos. *Revista Cubana de Farmacia*, 48(1), 73-88.
- Shaker, E., Salim, H., Nasir, I., Graham, E., Akram, A.. (2013). Therapeutic Drug Monitoring and Population Pharmacokinetics of Digoxin in Jordanian Patients. *American Journal of Pharmacological Sciences*, 1(2), 15-21.
- Sheiner L, Beal S (1981). Some Suggestions for Measuring Predictive Performance. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 9: 503-512.
- Sheiner, B., Rosenberg, B., & Marathe, W., (1977). Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 5(5), 445–479.
- Sheiner, L. B., & Grasela Jr, T. H. (1991). An introduction to mixed effect modeling: concepts, definitions, and justification. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 19(3), S11-S24.
- Suematsu, F., Minemoto, M., Yukawa, E., & Higuchi, S. (1999). Population analysis for the optimization of digoxin treatment in Japanese paediatric patients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 24, 203–208.
- Sumner, D. J., Ressel, A. J. (1979) Digoxin pharmacokinetics, multicompartmental analysis and its implications. *Br. J. Clin. Pharmacol.*
- Valero KP (2017). *Farmacocinética de digoxina en pacientes con insuficiencia cardiaca*. Tesis de Licenciatura. Químico Farmacobiólogo. Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
- Verstuyft, C., Schwab, M., Schaeffeler, E., Kerb, R., Brinkmann, U., Jaillon, P., & Becquemont L. (2003). Digoxin pharmacokinetics and MDR1 genetic polymorphism. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 58(12), 809-812.
- Wang, D. and Zhang, S. (2012). Standardized Visual Predictive Check Versus Visual Predictive Check for Model Evaluation. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 52(1), pp.39-54.
- Williams, J., Lane, J., Murray, W., Mergener, A., & Kamigaki, M. (1992). Pharmacokinetics of the digoxin-quinidine interaction via mixed-effect modelling. *Clinical Pharmacokinetics*, 22(1), 66–74.
- Winter E. (1994). Digoxina. En *Farmacocinética Clínica Básica*. (2nd ed., pp. 161-188). Madrid, España: Díaz de Santos.

- Wojcicki, M., Drozdziak, M., Sulikowski, T., Gawronska-Szklarz, B., Wójcicki, J., Rózewicka, L., ... & Zakrzewski, J. (1997). Pharmacokinetics of intragastrically administered digoxin in rabbits with experimental bile duct obstruction. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 49(11), 1082-1085.
- Yu, H. T., Yang, P. S., Lee, H., You, S. C., Kim, T. H., Uhm, J. S., ... & Joung, B. (2018). Outcomes of Rate-Control Treatment in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure—A Nationwide Cohort Study—. *Circulation Journal*, 82(3), 652-658.
- Yukawa E., Mine, H., Higuchi, S., & Aoyama, T. (1992). Digoxin population pharmacokinetics from routine clinical data: role of patient characteristics for estimating dosing regimens. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 44(9), 761-765.
- Yukawa, E., Suematu, F., Yukawa, M., Minemoto, M., Ohdo, S., Higuchi, S., & Aoyama, T. (2001). Population pharmacokinetics of digoxin in Japanese patients. *Clinical pharmacokinetics*, 40(10), 773-781.
- Yukawa, M., Yukawa, E., Suematsu, F., Takiguchi, T., Ikeda, H., Aki, H., & Mimemoto, M. (2011). Determination of digoxin clearance in Japanese elderly patients for optimization of drug therapy. *Drugs & aging*, 28(10), 831-841.
- Zhou, X., Gao, Y., Guan, Z., Li, Z. (2010). Population pharmacokinetic model of digoxin in older Chinese patients and its application in clinical practice. *Acta Pharmacologica Sinica*, 31(6), 753–758.

**ANEXOS**

1. Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del HCIMP con número de registro 106-16.