

---

---

## **Dosificación de la digoxina en ancianos: nuevo sistema farmacocinético frente a los métodos de Jellife y de Koup.**

Rafael Cuenca Boy<sup>1</sup> y María del Pilar Martín Montero<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Farmacología Clínica del Complejo Hospitalario de Toledo, Avenida de Barber 30, 45004. <sup>2</sup>Universidad Laboral, Avenida de Europa 28, 45005 Toledo, España.

**Palabras clave:** Ancianos, ancianos mayores de 79 años, digoxina, monitorización de fármacos, terapéutica farmacológica.

**Resumen.** Para evaluar tres métodos de cálculo de la dosis de digoxina en ancianos se calcularon las digoxinemias que hubieran alcanzado 87 ancianos ajustando la dosis a la función renal por tres procedimientos diferentes. La media de edad fue:  $79,0 \pm 6,3$  años; el aclaramiento de creatinina (Clc):  $0,70 \pm 0,23$  mL/Kg de peso magro y minuto; la relación digoxinemia/dosis (RCpD):  $0,421 \pm 0,237$  Kg/L. La dosis que produciría una digoxinemia de 1,2 ng/mL, calculando la constante de eliminación (K) y el volumen de distribución (V) como funciones lineales del Clc, de forma que K oscile entre 0,173 y 0,462 días<sup>-1</sup> y V entre 4 y 10 L/Kg de peso magro cuando el Clc varía de 0 a 110 mL/minuto, fue 2947 ng/Kg de peso magro, coeficiente de variación (CV): 25,2%. La digoxinemia prevista con dicha D, considerando la RCpD individual, fue 1,1 ng/mL, CV: 38,0%; con cifras entre 0,8 y 2,0 ng/mL y superiores a 2,0 ng/mL en el 81,6% y el 0,0% de los pacientes (intervalos de confianza al 95% (IC 95%): 72,2% a 88,4 y 0,0% a 4,6%), respectivamente. La precisión y el sesgo fueron 0,43 y -0,06 ng/mL (IC 95%: 0,38 a 0,48 y -0,16 a 0,03 ng/mL), respectivamente, y se consiguió independizar la digoxinemia del Clc. Concluimos que el método descrito conseguiría un ajuste inicial de la dosis de digoxina adecuado cuando su indicación no es la reducción rápida de la frecuencia cardíaca en la fibrilación auricular.

## **Digoxin dosing in the aged: new pharmacokinetic system versus Jellife and Koup methods.**

*Invest Clin 2003; 44(1): 31-39*

**Key words:** Aged, aged 80 and over, digoxin, drug monitoring, drug therapy.

**Abstract.** To evaluate three methods for digoxin dose adjustment in aged patients, we determined the plasma digoxin levels that would be attained in 87 aged patients with doses adjusted to the kidney function by means of three separate procedures. Mean patient age was:  $79.0 \pm 6.3$  years; creatinine clearance (Clc):  $0.70 \pm 0.23$  mL/Kg of lean body weight and minute; digoxinemia/dose ratio (RCpD):  $0.421 \pm 0.237$  Kg/L. The dose that would attain a digoxinemia of 1.2 ng/mL, calculating the elimination constant (K) and the volume of distribution (V) as linear functions of the Clc, so that K ranges between 0.173 and 0.462 days<sup>-1</sup> and V between 4 and 10 L/Kg of lean body weight when the Clc varies from 0 to 110 mL/minute, was 2947 ng/Kg of lean body weight, coefficient of variation (CV): 25.2%. The digoxinemia that patients would have with this D, taking into account the individual RCpD, was 1.1 ng/mL, CV: 38.0%; with figures between 0.8 y 2.0 ng/mL and above 2.0 ng/mL in the 81.6% and the 0.0% of the patients (95% confidence intervals (95% CI): 72.2% to 88.4 and 0.0% to 4.6%), respectively. The precision and the bias were 0.43 and -0.06 ng/mL (95% CI: 0.38 to 0.48 and -0.16 to 0.03 ng/mL), respectively, and with this method the digoxinemia was not associated with the Clc. We concluded that the described method would lead to good results if digoxin has not been prescribed in order to control the cardiac frequency in the setting of auricular fibrillation.

*Recibido: 17-04-2002. Aceptado: 23-09-2002.*

### **INTRODUCCIÓN**

Dado que el objetivo del tratamiento con digoxina no es alcanzar una determinada digoxinemia (Cp), sino obtener eficacia terapéutica sin toxicidad, para individualizar el tratamiento hay que detectar el efecto. Pero, a pesar de que una pauta clásica consiste en continuar administrando el fármaco hasta que aparezca eficacia o toxicidad, este método no es suficiente ya que la toxicidad puede ser grave. Otra dificultad reside en el hecho de que el fármaco administrado a una posología estable se acumula a lo largo de varios días, con lo que el efecto máximo se presenta de forma retardada.

Por otra parte se sabe que con Cp entre 0,6 ng/mL y 2,0 ng/mL, en ausencia de circunstancias que modifiquen la sensibilidad al fármaco (hipokaliemia, alteraciones tiroideas, etc.), la mayoría de los pacientes tendrán un efecto terapéutico y será rara la toxicidad grave (1). Por ello para la elección de la dosis (D) inicial interesa disponer de algún sistema que permita alcanzar una Cp dentro del rango citado en la mayor proporción posible de pacientes.

Entre los diversos factores que modifican la relación Cp/D el único controlable cuantitativamente es la función renal. Por ello, todos los autores están de acuerdo en que la dosis de digoxina debe ajustarse al

aclaramiento de creatinina (Cle), pero la mayor parte de los métodos existentes para ello tienden a infradosificar a los pacientes (2-6).

En trabajos previos se desarrolló un método de dosificación de digoxina en ancianos, al que se llamó Lin, que obtuvo mejores resultados que algunos de los métodos publicados anteriormente y que otros desarrollados a partir de consideraciones teóricas de índole farmacocinética y sobre información publicada acerca de los parámetros farmacocinéticos de la digoxina (7, 8).

Este trabajo evalúa el rendimiento en ancianos del método Lin de dosificación de digoxina y compara su resultado con el que alcanzan dos de los sistemas de elección de la dosis inicial de digoxina más empleados (5), el de Jellife (2) y el de Koup (9).

### PACIENTES Y MÉTODOS

Se evaluaron tres métodos de ajuste de dosis de digoxina en 87 pacientes, con una media y desviación estándar de edad de  $79,0 \pm 6,3$  años (rango: 64 a 93 años), ingresados en el Hospital Geriátrico Virgen del Valle, perteneciente al Complejo Hospitalario de Toledo, España, que recibían tratamiento oral con digoxina por cualquiera de sus indicaciones y en los que se cumplían las siguientes condiciones: 1) la digoxinemia (Cp) se midió a partir de la 7ª hora posterior a una dosis y tras haber alcanzado el efecto máximo, lo que se produce entre 7 y 20 días con dosis constante (10), dependiendo del Cle; y 2) se conocían las características del tratamiento, la talla, el peso, la edad, el sexo y la creatinina sérica de los pacientes y, con excepción de reducciones estables del Cle, no había factores que modificasen la relación entre la D y el Cp. El Cle fue calculado con la fórmula de Cockcroft y Gault (11). El cumplimiento terapéutico se supone del 100% al tratarse de pacientes hospitalizados. Todas las determinaciones

de Cp y de creatinina sérica se realizaron en el Servicio de Bioquímica Clínica del Complejo Hospitalario de Toledo. La medición de la digoxinemia se hizo en todos los casos como parte del control habitual del tratamiento. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del centro.

Se calculó la relación entre la Cp medida, en ng/L, y la dosis (D), en ng/Kg de peso magro (PM), que realmente recibía cada paciente (RCpD). El PM se halló mediante el método descrito por Devine (12). Finalmente, se estimó la Cp que se hubiera alcanzado en cada paciente de haberle administrado las D que le corresponderían según cada método de dosificación; para ello se multiplicaron estas D por la RCpD de cada paciente, y el resultado se dividió entre  $10^3$  a fin de expresar la Cp en ng/mL.

Los métodos de dosificación estudiados fueron los siguientes:

**Método Lin:** Este sistema se basa en los parámetros farmacocinéticos de la digoxina (13) y en consideraciones farmacocinéticas (14). Según lo publicado, el volumen de distribución (V) de este fármaco disminuye y su vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) aumenta al reducirse el Cle, oscilando su rango de valores entre 4 y 10 L/Kg de PM y 1,5 y 4 días, respectivamente (13). Por tanto, y ya que la constante de eliminación (K) es igual al logaritmo neperiano de 2 ( $\ln(2)$ ) dividido entre la  $t_{1/2}$ , la K de la digoxina varía entre 0,173 y 0,462 días<sup>-1</sup> al variar el Cle entre 0 y 110 mL/minuto y se halla con la siguiente ecuación:  $K = 0,173 + 0,0026 \times \text{Cle}$ ; en la que el Cle, calculado con el PM, se expresa en mL/minuto. El V (en L/Kg de PM) se calcula con la siguiente ecuación:  $V = 4 + 2,84 \times \text{Cle} \times 1440 / (\text{PM} \times 1000)$ ; en ella el Cle, calculado también con el PM, se expresa en mL/minuto y el PM en Kg (con esta función V varía entre 4 y 10 L/Kg de PM al aumentar el Cle de 0 a 1,53 mL/minuto y Kg de PM). El Cld (en L/Kg

de PM y día) se calcula multiplicando K (en días<sup>-1</sup>) por V (en L/Kg de PM), con lo que se llega a la siguiente función que relaciona el Cld con el Clc:  $Cld = 0,692 + (0,7075 / PM + 0,0104) \times Clc + 0,01063 \times Clc^2 / PM$ .

**Método de Koup (9):** El Cld (en L/Kg de PM y día) se halla con la siguiente ecuación, en la que el Clc (en mL/minuto) se calcula usando el peso real:  $Cld = (1,303 \times Clc + 20) / (1000 \times PM)$

Teniendo en cuenta que la Cp en el equilibrio estacionario (C<sub>pee</sub>) es igual a la dosis por unidad de tiempo dividida entre el aclaramiento del fármaco, y considerando que en un fármaco, en que la fluctuación del nivel plasmático a lo largo del intervalo posológico (en la fase beta) es tan pequeña como en el caso de la digoxina, la concentración medida a partir de la 7<sup>a</sup> hora de una dosis es aproximadamente igual a la C<sub>pee</sub> (14), las D teóricas diarias intravenosas correspondientes al método Lin y al de Koup, en ng/Kg de PM, se obtienen multiplicando los Cld calculados con cada sistema por la Cp deseada de 1200 ng/L, ya que se considera que, salvo existencia de factores predisponentes a la toxicidad digitalica, esta Cp tiene la mayor posibilidad de ser terapéutica y no tóxica.

**Método de Jellife (2):** Se halla la fracción de la D eliminada diariamente (f) con la siguiente fórmula, en la que el Clc (en mL/min) se calcula usando el PM:  $f = (4 + 0,2 \times Clc) / 100$ . La D diaria intravenosa, que es la que repone la cantidad de digoxina eliminada cada 24 horas, se obtiene multiplicando f por una D de carga teórica de 10000 ng/Kg de PM, dosis habitualmente utilizada cuando es necesaria una digitalización rápida en ancianos (10).

Las D totales diarias en mg se calculan multiplicando las cifras obtenidas con cada método por el PM y dividiendo el resultado entre 10<sup>6</sup>. Con los tres métodos las D orales diarias se obtienen dividiendo las intravenosas entre 0,8; ya que se supone que la bio-

disponibilidad de los preparados orales de digoxina es de un 80% (13).

Para la descripción de las características de los pacientes y su tratamiento se usó la media y la desviación estándar o el porcentaje, según procediera. Se estudió la media, coeficiente de variación (CV), rango y distribución de las Cp obtenidas con cada método de dosificación, con la finalidad de dilucidar con cuál de ellos es mayor el porcentaje de pacientes en que se alcanzan Cp entre 0,8 ng/mL y 2,0 ng/mL, valores generalmente terapéuticos y no tóxicos. De este porcentaje y del de Cp superiores a 2,0 ng/mL se calculó el intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Mediante regresión lineal también se evaluó si las Cp alcanzadas con los métodos de dosificación siguen dependiendo del Clc. El error (precisión) de cada método de dosificación se evaluó a partir de la raíz de la media de los errores de predicción al cuadrado (*rmse*) y para el cálculo de la componente de error sistemático (sesgo) se usó el error medio de predicción (*me*). En ambos casos se hallaron los IC 95%. Así mismo, se compararon los *rmse* y *me* de los métodos de Koup y Jellife con los del Lin (15). Tanto el *rmse* como el *me* se computaron a partir de la diferencia entre la digoxinemia deseada (1,2 ng/mL) y la que se obtendría en cada paciente con cada método de dosificación.

Teniendo en cuenta los resultados previos del método Lin (6, 7), se calculó que con 85 sujetos sería posible calcular el porcentaje de Cp entre 0,8 y 2,0 ng/mL con un error estándar del 5% aproximadamente, y que el IC 95% de las diferencias halladas tanto entre los *rmse* como entre los *me* de los métodos de dosificación incluiría el valor cero (error de tipo II) con una probabilidad menor de 0,05 si el valor poblacional de dichas diferencias fuese de  $|0,2|$  ng/mL o más. Por otra parte y para cualquiera de los tres métodos, si el *me* poblacional fuese  $> |0,12|$  ng/mL o el *rmse* poblacional fuese

> 0,16 ng/mL, la probabilidad de que el correspondiente intervalo de confianza al 95 % hallado en el estudio incluyese el cero sería menor de 0,05.

**RESULTADOS**

Las características de los pacientes y las de su tratamiento figuran en la Tabla I. El resultado de los distintos métodos de ajuste de dosificación se recoge en la Tabla II; como puede verse en ella, se alcanzaron Cp superiores a 0,7 ng/mL e inferiores a 2,1 ng/mL en el 81,6% (IC 95%: 72,2% - 88,4%) de los pacientes con el método Lin, en el 66,7% (IC 95%: 56,2% - 75,7%) de los

casos con el método de Jellife y en el 50,6% (IC 95%: 40,3% - 60,8%) con el método de Koup. Los niveles superiores a 2,0 ng/mL fueron 0,0% (IC 95%: 0,0% - 4,2%) con Lin, 6,9% (IC 95%: 3,2% - 14,2%) con el sistema de Jellife y 1,1% (IC 95%: 0,2% - 6,2%) con el método de Koup.

En la Tabla III consta la precisión y el sesgo de los tres métodos, y en la Tabla IV la comparación del método Lin con cada uno de los otros dos. Los IC 95% del sesgo de los métodos Lin y de Jellife y el de la diferencia entre el *me* de ambos sistemas englobaron el valor cero; el sesgo del método de Koup fue negativo y su IC 95% no inclu-

**TABLA I**  
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DEL TRATAMIENTO

Edad (años)	79,0 ± 6,3 (64 - 93)*
Peso magro (Kg)	54,3 ± 10,1 (30,6 - 79,7)*
Nº y porcentaje de mujeres	46 (52,9%)
Creatinina (mg/dL)	1,3 ± 0,6 (0,7 - 5,3)*
Aclaramiento de creatinina (mL/Kg de peso magro y minuto)	0,70 ± 0,23 (0,14 - 1,20)*
Dosis de digoxina (ng/Kg de peso magro y día)	3423 ± 1345 (485 - 7307)*
Digoxinemia (ng/mL)	1,2 ± 0,5 (0,5 - 2,6)*
Relación entre digoxinemia y dosis (Kg/L)	0,421 ± 0,237 (0,172 - 1,238)*
Vida media de eliminación de la digoxina (días) <sup>&amp;</sup>	2,6 ± 0,36 (1,9 - 3,5)*

\*Media ± desviación estándar y (rango). &: Hallada a partir de la constante de eliminación calculada como función lineal del aclaramiento de creatinina (método Lin, ver material y métodos para una descripción completa).

**TABLA II**  
RESULTADO DE LOS MÉTODOS DE DOSIFICACIÓN

Método	Digoxinemia (ng/L)*	% de pacientes según la digoxinemia (ng/L)*					Dosis (ng/Kg de peso magro)*
		< 0,6	0,6 - 0,7	0,8 - 1,5	1,6 - 2,0	> 2,0	
Koup <sup>&amp;</sup>	0,8 (39,9%) 0,4 - 2,1	17,2%	31,0%	47,1%	3,4%	1,1%	2161 (24,5%) 753 - 3252
Jellife <sup>&amp;</sup>	1,1 (45,6%) 0,5 - 2,6	8,0%	18,4%	52,9%	13,8%	6,9%	2742 (13,1%) 1988 - 3533
Lin <sup>&amp;</sup>	1,1 (38,0%) 0,4 - 2,0	3,4%	14,9%	63,2%	18,4%	0,0%	2947 (25,2%) 1361 - 4526

\*Media (coeficiente de variación) y rango. &: Koup, Jellife y Lin, dosis ajustada con cada uno de los métodos de dosificación (ver material y métodos para una descripción completa de los mismos).

**TABLA III**  
RENDIMIENTO DE LOS TRES METODOS DE DOSIFICACIÓN

	Método Lin	Método de Koup	Método de Jellife
Precisión: Raíz de la media de los errores de predicción al cuadrado ( <i>rmse</i> ) e intervalo de confianza al 95% (ng/mL)	0,43 (0,38 a 0,48)	0,49 (0,45 a 0,54)	0,51 (0,43 a 0,58)
Sesgo: Error medio de predicción ( <i>me</i> ) e intervalo de confianza al 95% (ng/mL)	-0,06 (-0,16 a 0,03)	-0,37 (-0,44 a -0,30)	-0,09 (-0,20 a 0,02)

**TABLA IV**  
COMPARACIÓN DE LOS METODOS DE KOUP Y DE JELLIFE CON EL LIN

	Método de Koup	Método de Jellife
Precisión relativa: Diferencia entre el <i>rmse</i> del método Lin y el de los otros dos métodos e intervalo de confianza al 95% (ng/mL)	-0,06 (-0,11 a -0,01)	-0,07 (-0,12 a -0,02)
Sesgo relativo: Diferencia entre el <i>me</i> del método Lin y el de los otros dos métodos e intervalo de confianza al 95% (ng/mL)	0,30 (0,26 a 0,35)	0,03 (-0,01 a 0,07)

yó al 0, como tampoco lo incluyó el de la diferencia entre su *me* y el del método Lin, por lo que la diferencia entre los sesgos de ambos métodos fue significativa. El IC 95% de la precisión no englobó el 0 con ninguno de los métodos, por lo que todos presentaron un error significativo, pero el valor de dicho error fue menor con Lin y, además, el IC 95% de la diferencia entre su *rmse* y el de los otros dos métodos no incluyó el 0.

En la Fig. 1 se representa el nivel obtenido con los métodos de dosificación en función del Cle. No hubo asociación lineal estadísticamente significativa entre la Cp y el Cle con el método Lin. Sin embargo, con los otros dos métodos, especialmente con el de Jellife, hubo una asociación lineal inversa y estadísticamente significativa el Cle y la digoxinemia, de forma que fueron más frecuentes los niveles elevados en pacientes con menor función renal.

## DISCUSIÓN

Con los tres métodos de ajuste de dosis en la gran mayoría de los pacientes las

Cp se encontraron entre 0,8 y 2,0 ng/mL. Sin embargo, el método Lin, cuyas fórmulas figuran a modo de resumen en la Tabla V, alcanzó mejores resultados ya que su menor sesgo, su mayor precisión y su capacidad de independizar la Cp del Cle hicieron que en ningún paciente hubiese niveles previstos claramente supraterapéuticos, a la vez que la media de Cp (1,1 ng/mL) estuvo muy próxima al objetivo (1,2 ng/mL). Con el método de Jellife, en algún caso se alcanzaron Cp próximas a los 3 ng/mL, ello se debió tanto a su menor precisión como a que la Cp siguió dependiendo del Cle, por lo que las digoxinemias fueron mayores cuanto menor era la función renal; esto, precisamente, es lo que se trata de evitar al ajustar la D. Así mismo, con el método Lin fueron menos frecuentes las infradosificaciones. El sistema de Koup, debido a su gran sesgo negativo, obtuvo un alto porcentaje de infradosificaciones; además, su menor precisión hizo que también fuesen más frecuentes las Cp superiores a 2,0 ng/mL que con Lin y, aunque en menor grado que el método de Jellife, tampoco consiguió independizar to-

talmente la Cp del Clc, por lo que las sobredosificaciones serían más probables en pacientes con función renal reducida.

El método Lin se ha desarrollado a partir de consideraciones farmacocinéticas teóricas y de información publicada acerca de los parámetros farmacocinéticos de la digoxina, por lo que en la elección del modelo y en su puesta a punto no han intervenido los datos de los pacientes usados para evaluarlo (7, 8). Por tanto, el buen resultado alcanzado por el sistema es base suficiente para emplearlo en la elección de la dosis inicial de digoxina en pacientes ancianos cuando la indicación del fármaco no sea reducir urgentemente la frecuencia cardiaca en una fibrilación auricular y no haya factores predisponentes a la toxicidad digitalica como, por ejemplo, la hipopotasemia; o que modifiquen la relación entre la D y el Cp (exceptuando la edad y las reducciones estables del Clc), como interacciones con otros fármacos, hiper o hipotiroidismo, etc. Cuando se pretende un efecto urgente sobre la frecuencia cardiaca, además de plantearse una dosis de carga y de ser precisas con frecuencia Cp superiores a 1,2 ng/mL, la dosis de mantenimiento puede guiarse por la respuesta clínica obtenida; pero incluso en esta situación es útil el método Lin, ya que al proporcionar el volumen de distribución facilita el cálculo de las dosis de digitalización.

No obstante, al igual que con cualquier otro método de elección de la D inicial que tenga la posibilidad de alcanzar un efecto terapéutico en la mayoría de los pacientes, serían necesarias la vigilancia clínica del efecto y analítica de la Cp mientras se alcanza el equilibrio estacionario. Ello se debe a que la digoxina es un fármaco con rango terapéutico estrecho, con superposición entre las dosis y Cp tóxicas y terapéuticas, con toxicidad potencialmente muy grave que, además, se puede confundir con las manifestaciones propias de la enfermedad

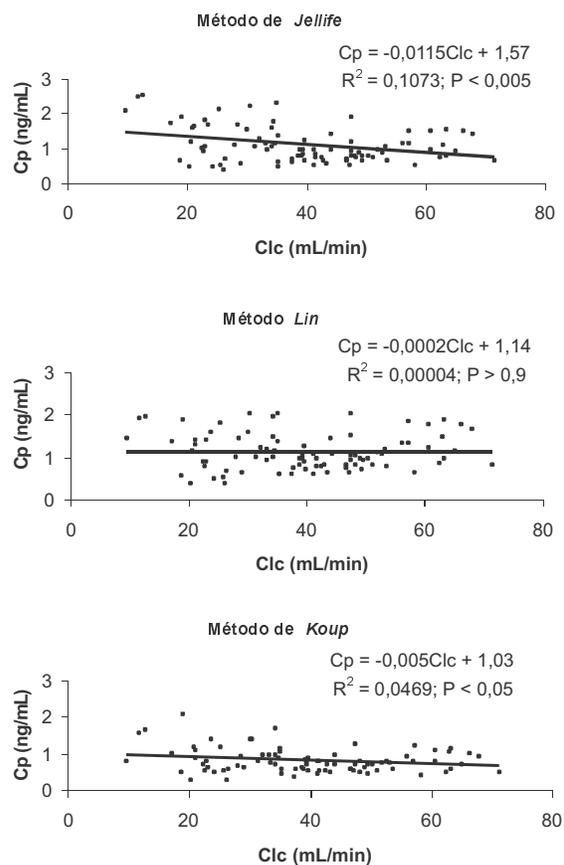


Fig. 1. Relación entre la digoxinemia obtenida con los tres métodos y el aclaramiento de creatinina. Abreviaturas: Cp, digoxinemia; Clc, aclaramiento de creatinina.

que está siendo tratada (por ejemplo, alteraciones del ritmo cardiaco) o ser inespecífica y difícil de detectar (como, por ejemplo, alteraciones psicológicas, especialmente frecuentes en ancianos) y que puede aparecer sin que previamente haya una respuesta terapéutica (10). Así, se ha reportado entre un 13% y un 29% de incidencia de toxicidad en pacientes hospitalizados que reciben el fármaco (16, 17), con una mortalidad del 39% entre ellos (18). Por tanto, iniciar un tratamiento con digoxina y citar al paciente para revisión al cabo de algunas semanas, sin más controles intermedios, es peligroso, y bien pudiera ser que de esta práctica se deriven fallecimientos atribuidos a la enfermedad de base del paciente y debidos real-

**TABLA V**  
FÓRMULAS DEL MÉTODO LIN

$PM = 45,5 + 0,91 \times (\text{talla en cm} - 152,4)$ ; súmense 4,5 Kg en varones.

$Clc = (140 - \text{edad en años}) \times PM / (72 \times C)$ ; multiplíquese por 0,85 en mujeres.

$K = 0,173 + 0,0026 \times Clc$

$Tee = 5 \times \ln(2) / K$

$V = 4 + 2,84 \times Clc \times 1440 / (1000 \times PM)$

$Cld = K \times V$

$D = 1200 \times Cld \times PM / 800000$

**Abreviaturas:** PM, peso magro en Kg. Clc, aclaramiento de creatinina en mL/minuto. C, creatinina sérica en mg/dL. K, constante de eliminación en días<sup>-1</sup>. Tee, tiempo hasta la acumulación máxima en días. V, volumen de distribución en L/Kg de peso magro. Cld, aclaramiento de digoxina en L/Kg de peso magro y día. D, dosis oral diaria en mg.

mente a su tratamiento. En este sentido, una ventaja adicional del método Lin es que permite el cálculo de la  $t_{1/2}$  de eliminación del fármaco (con la fórmula (14):  $t_{1/2} = \ln(2)/K$ ) y, mediante ella, el del momento aproximado en que se alcanzará el equilibrio y, por tanto, el efecto definitivo.

Otra posibilidad sería comenzar con D muy pequeñas, menores que las calculadas por los métodos de ajuste de la D al Clc (incluido el Lin) y con gran probabilidad de ser infraterapéuticas a la vez que no tóxicas, y, una vez alcanzada la Cpee, evaluar el resultado y hacer las modificaciones necesarias (19). Sin embargo, en los pacientes de este estudio los valores calculados de la  $t_{1/2}$  indican que el tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta que se alcanza el equilibrio estacionario (unas cinco veces la  $t_{1/2}$  (14)) varía entre 9,5 y 17,5 días, con una media de 13. En muchos casos esto es un período demasiado largo para la obtención de un efecto terapéutico, y ello tanto por motivos clínicos como de organización de la asistencia sanitaria, ya que tras cualquier modificación de la D sería necesario volver a esperar el mismo tiempo para observar el efecto definitivo, manteniendo al paciente mientras tanto bajo control. Además, la situación clínica del paciente puede aconsejar tanto retraso. El sistema Lin permitiría en la mayoría de los pacientes y ya desde el principio administrar una D terapéuti-

ca y sin riesgo inaceptable de toxicidad grave, evitando así un número de ajustes de D y reevaluaciones clínicas y acertando, en consecuencia, el tiempo necesario para llegar a una pauta posológica y un efecto estables. Por otra parte, este método de dosificación, desarrollado específicamente en ancianos, puede impedir que éstos reciban dosis innecesariamente elevadas y, por tanto, reducir la toxicidad sin comprometer la eficacia, ya que las dosis altas en la ancianidad son una de las causas más frecuentes de intoxicación digitalica (20).

#### REFERENCIAS

1. **Aronson JK, Hardman M.** Digoxin. Br Med J 1992; 305:1149-1152.
2. **Jellife RW.** An improved method of digoxin therapy. Ann Intern Med 1968; 69:703-717.
3. **Sheiner LB, Benet LZ, Pagliaro, LA.** A standard approach to compiling clinical pharmacokinetic data. J Pharmacokinet Biopharm 1981; 9:59-127.
4. **Sheiner LB, Rosenberg BG, Marathe VV.** Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. J Pharmacokinet Biopharm 1977; 5:445-479.
5. **Burton ME, Vasko MR, Brater DC.** Comparison of drug dosing methods. Clin Pharmacokinet 1985; 10:1-37.
6. **Jones WN, Perrier D, Trinca CE, Hager WD, Conrad K.** Evaluation of various

- methods of digoxin dosing. *J Clin Pharmacol* 1982; 22:543-550.
7. **Cuena Boy R.** Evaluación de métodos para la elección de la dosis inicial de digoxina en ancianos. *Farm Clín* 1998; 15:10-20.
  8. **Cuena Boy R, Maciá Martínez MA, López Reneo R, Martín Montero MP.** Capacidad predictiva de tres métodos de cálculo de la dosis de mantenimiento de digoxina en ancianos. *Arch Cardiol Mex* 2001; 71:306-312.
  9. **Nolan PE, Mooradian AD.** Digoxin. En: Bressler R, Katz MD, Eds. *Geriatric Pharmacology*. New York: McGraw-Hill, Inc; 1993. p151-163.
  10. **Anónimo.** Dosificación de la digoxina. Boletín del Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha 1995; 6: 10-12.
  11. **Cockroft DW, Gault MH.** Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
  12. **Devine BJ.** Gentamicin therapy. *Drug Intel Clin Pharm* 1974; 8: 650-655.
  13. **Bresnahan JF.** Understanding and using data on serum digoxin concentrations In clinical practice: a case study. En: Moyer TP, Boeckx RL. Eds. *Applied therapeutic drug monitoring*. Vol. 2: Review and case studies. Washington: The American Association for Clinical Chemistry, 1984. p97-99.
  14. **Armijo JA.** Leyes generales y aplicaciones de la farmacocinética. En: Flórez J, Armijo A, Mediavilla A. Eds. *Farmacología humana*. 2ª Ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, S. A., 1992. p 75-97.
  15. **Sheiner LB, Beal SL.** Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981; 9: 503-512.
  16. **Carruthers SG, Kelly JG, McDevitt DG.** Plasma digoxin concentrations in patients on admission to hospital. *Br Heart J* 1974; 36:707-712.
  17. **Beller GA, Smith TW, Abelman WH, Haber E, Hood WB.** Digitalis intoxication: a prospective clinical study with serum level correlations. *N Engl J Med* 1971; 284:989-997.
  18. **Fogelman AM, La Mont JT, Finkelstein S, Rado E, Pearce ML.** Fallibility of plasma-digoxin in differentiating toxic from non-toxic patients. *Lancet* 1971; 2:727-729.
  19. **Nolan L, Kenny R, O'Malley.** The need for reassessment of digoxin prescribing for the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27:367-370.
  20. **Sánchez de la Rosa R, Rodríguez Hernández N, Cueto Guerreiro T, Rebollo Velázquez A, de Armas Alonso A, Sánchez de la Rosa E.** Vigilancia epidemiológica en pacientes tratados con digoxina. *Arch Inst Cardiol Mex* 1996; 66:510-518.