

# Archivos de Cardiología de México

Volumen  
*Volume* 71

Número  
*Number* 4

Octubre-Diciembre  
*October-December* 2001

*Artículo:*

## Capacidad predictiva de tres métodos de cálculo de la dosis de mantenimiento de digoxina en ancianos

Derechos reservados, Copyright

© Propiedad del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, AC

## Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

## *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**

## Capacidad predictiva de tres métodos de cálculo de la dosis de mantenimiento de digoxina en ancianos

Rafael Cuena Boy,\* Miguel Ángel Maciá Martínez,\*\* Raquel López Reneo,\*\*\*  
María del Pilar Martín Montero\*\*\*\*

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar tres métodos de cálculo de la dosis de digoxina en ancianos. **Métodos:** Se hallan las digoxinemias que alcanzarían 47 ancianos consecutivos con dosis ajustadas al aclaramiento de creatinina (Clc) mediante tres funciones. **Resultados:** Edad:  $79.1 \pm 6.1$  años; Clc:  $0.77 \pm 0.24$  mL/kg de peso magro y minuto. Con la dosis ajustada a los parámetros farmacocinéticos descritos en la literatura, se obtendrían digoxinemias entre 0.8 y 2.0 ng/mL en el 85.1% de los pacientes, con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de 72.3% a 92.6%; en el 0.0% de los pacientes se alcanzarían niveles superiores a 2 ng/mL (IC 95%: 0.0% a 7.6%). La precisión sería 0.40 ng/mL (IC 95%: 0.33 a 0.46 ng/mL) y el sesgo  $-0.08$  ng/m (IC 95%:  $-0.19$  a  $0.04$  ng/mL). La digoxinemia alcanzada no dependería del Clc (pendiente de la recta de regresión:  $-0.0003$ ;  $P > 0.9$ ). Los resultados serían peores con las otras dos funciones. **Conclusiones:** Con el primero de los métodos se conseguiría un ajuste inicial de la dosis de digoxina adecuado cuando su indicación no es la reducción rápida de la frecuencia cardiaca en la fibrilación auricular.

### Summary

PREDICTIVE CAPACITY OF THREE METHODS FOR  
STABILIZING THE DIGOXIN MAINTENANCE DOSE IN  
ELDERLY PERSONS

**Purpose:** To evaluate three methods for digoxin dose adjustment in aged patients. **Methods:** We determined the plasma digoxin levels that would be attained in 47 consecutive old patients with doses adjusted to the creatinin clearance (Clc) by means of three mathematical functions. **Results:** Age:  $79.1 \pm 6.1$  years of age; Clc:  $0.77 \pm 0.24$  mL/kg of lean body weight and minute. Once the dose has been fitted to the digoxin pharmacokinetic parameters described in the bibliography, the drug levels would oscillate between 0.8 and 2.0 ng/mL in 85.1% of the patients, with a 95% confidence interval (95% CI) from 72.3% to 92.6%; in 0.0% of the patients the levels would be greater than 2 ng/mL (95% IC: 0.0% to 7.6%). The precision and the bias would be 0.40 ng/mL (95% IC: 0.33 to 0.46 ng/mL) and  $-0.08$  ng/m (95% IC:  $-0.19$  to  $0.04$  ng/mL), respectively. The drug level would not be associated with the Clc (coefficient of Clc in the regression line:  $-0.0003$ ;  $P > 0.9$ ). The results would be worse with the others two mathematical functions. **Conclusion:** The first of the above adjustment methods would lead to good results if digoxin has not been prescribed in order to control the cardiac frequency in the setting of auricular fibrillation.

(Arch Cardiol Mex 2001; 71: 306-312)

**Palabras clave:** Ancianos. Ancianos mayores de 79 años. Digoxina. Monitorización de fármacos. Terapéutica farmacológica.

**Key words:** Aged. Aged, 80 and over. Digoxin. Drug monitoring. Drug therapy.

\* Unidad de Farmacología Clínica del Complejo Hospitalario de Toledo, España.

\*\* Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha, España.

\*\*\* Hospital Nacional de Parapléjicos, Toledo, España.

\*\*\*\* Universidad Laboral. Toledo, España.

Correspondencia:

Rafael Cuena Boy. Paseo de San Eugenio Nº 14, 2º B. 45003 Toledo, España. Teléfono: +34925269204. Fax: +34925214836 y +34925254113. Correo electrónico: rcuena@hotmail.com

Fuente de financiación:

Trabajo financiado con la beca de investigación Nº 00011/1999 de la Consejería de Sanidad de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha, España.

Recibido: 1 de agosto de 2001

Aceptado: 10 de septiembre de 2001

## Introducción

**E**n un trabajo previo<sup>1</sup> fueron evaluados los métodos de dosificación de digoxina publicados<sup>2-4</sup> y otros desarrollados a partir de consideraciones teóricas de índole farmacocinética y sobre información publicada acerca de los parámetros farmacocinéticos del cardiotónico. Uno de estos últimos, al que se llamó *Lin*, fue el que obtuvo mejores resultados, superando a los sistemas descritos previamente en la literatura.

Este trabajo estudia en una serie independiente de pacientes ancianos el rendimiento del método *Lin* de dosificación de digoxina y compara su resultado con el que alcanzan en los mismos sujetos dos modelos basados en el cálculo del aclaramiento de digoxina (Cld) como función polinómica o potencial del aclaramiento de creatinina (Clc), utilizando como coeficientes de esas funciones los obtenidos en los pacientes del primer estudio.<sup>1</sup>

## Material y métodos

### 1. Pacientes y criterios de selección:

Se ha evaluado retrospectivamente el rendimiento predictivo de tres métodos de ajuste de dosis de digoxina en 47 pacientes ancianos consecutivos ingresados en el Hospital Geriátrico Virgen del Valle, perteneciente al Complejo Hospitalario de Toledo, que recibían tratamiento oral con digoxina y en los que se cumplían las siguientes condiciones: 1. La digoxinemia (Cp) se midió a partir de la 7<sup>a</sup> hora posterior a una dosis y tras haber alcanzado el efecto máximo, lo que se produce entre 7 y 20 días con dosis constante,<sup>5</sup> dependiendo del Clc; y 2. se conocían las características del tratamiento, la talla, el peso, la edad, el sexo y la creatinina sérica de los pacientes. El Clc fue calculado con la fórmula de Cockroft y Gault.<sup>6</sup> El cumplimiento terapéutico se supone del 100% al tratarse de pacientes hospitalizados.

### 2. Cálculo de la Cp prevista con cada método de dosificación:

Se ha calculado la relación entre la Cp medida, en ng/L, y la dosis (D), en ng/kg de peso magro (PM), que realmente recibe cada paciente (RCpD). El PM se ha hallado mediante el método descrito por Devine.<sup>7</sup> Se han calculado las D teóricas (en ng/kg de PM) con las que, según cada método de dosificación, se alcanzaría una Cp deseada de 1.2 ng/mL, ya

que se considera que, salvo existencia de factores predisponentes a la toxicidad digitalítica, esta Cp tiene la mayor posibilidad de ser terapéutica y no tóxica. Finalmente, se ha estimado la Cp que se hubiera alcanzado en cada paciente de haberle administrado dichas D teóricas; para ello se han multiplicado estas D por la RCpD de cada paciente, y el resultado se ha dividido entre 10<sup>3</sup> a fin de expresar la Cp en ng/mL.

### 3. Métodos de dosificación:

**Método *Lin*:** Este sistema se basa en los parámetros farmacocinéticos de la digoxina<sup>8</sup> y en consideraciones farmacocinéticas.<sup>9</sup> 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 Clc, oscilando su rango de valores entre 4 y 10 L/kg de PM y 1.5 y 4 días, respectivamente.<sup>8</sup> 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 Clc entre 0 y 110 mL/minuto y se halla con la siguiente ecuación:  $K = 0.173 + 0.0026 \times Clc$ ; en la que el Clc se expresa en mL/minuto. El V (en L/kg de PM) se calcula con la siguiente ecuación:  $V = 4 + 2.84 \times Clc \times 1440/(PM \times 1000)$ ; en ella el Clc 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 Clc 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 polinómico:** En la primera serie de pacientes, en la que se sometió a prueba inicialmente el método *Lin*, se buscó también otro polinomio de segundo grado que relacionase el Cld con el Clc y que no estuviese sometido a las restricciones en cuanto a los límites expresados previamente en los valores de K y V; se obtuvo así la siguiente ecuación para el Cld (en L/kg de PM y día):  $Cld = (-0.92515 + 5.1483 \times Clc - 0.040906 \times Clc^2)/PM$ ; ( $R^2 = 0.3082$ ). Por tanto, el método *Lin* y el polinómico se diferencian en que el primero se basa en los datos publicados en la literatura

y el segundo se puso a punto con la información de la primera serie de pacientes.

**Método potencial:** En este modelo, que se usa por ser el que mejor se ajusta a los datos de la primera serie de pacientes, la ecuación para el cálculo del Cld (en L/kg de PM y día) es:  $Cld = 6.9763 \times Clc^{0.788}/PM$ ; ( $R^2 = 0,4142$ ).

Teniendo en cuenta que la Cp en el equilibrio estacionario (Cpee) 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 Cpee,<sup>9</sup> las D teóricas diarias intravenosas correspondientes a cada método, en ng/kg de PM, se obtienen multiplicando los Cld calculados con cada sistema por la Cp deseada de 1200 ng/L; por tanto, las D totales diarias en mg se calculan multiplicando las cifras previas por el PM y dividiendo el resultado entre 10.<sup>6</sup> Con los tres métodos las D orales diarias se calculan dividiendo las intravenosas entre 0.8; ya que se supone que la biodisponibilidad de los preparados orales de digoxina es de un 80%.<sup>8</sup>

#### 4. Análisis de los resultados:

Para la descripción de las características de los pacientes y su tratamiento se usa la media y la desviación estándar o el porcentaje, según proceda. Se estudia 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 calcula el intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Mediante regresión lineal también se evalúa si las Cp alcanzadas con los métodos de dosificación siguen dependiendo del Clc. El error (precisión) de cada método de dosificación se evalúa 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 usa el error medio de predicción (*me*). En ambos casos se hallan los IC 95%. Así mismo, se comparan los *rmse* y *me* de los métodos polinómico y potencial con los del *Lin*<sup>10</sup>. Tanto el *rmse* como el *me* se computan 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.

#### 5. Cálculo del tamaño de la muestra:

Antes de comenzar el estudio se calculó que, en vista de los resultados del método *Lin* en el primer trabajo en que se evaluó,<sup>1</sup> con 45 sujetos sería posible hallar el porcentaje de niveles entre 0.8 y 2.0 ng/mL con un error estándar del 4% aproximadamente, y detectar diferencias entre los métodos de dosificación de hasta  $|0.2|$  ng/mL, tanto en *rmse* como en *me*, con un alfa de 0.05 y un poder estadístico del 95% con la prueba *t* de Student para datos apareados. Por otra parte, si el *me* fuese  $>|0.2|$  o el *rmse* fuese  $> 0.5$  sus intervalos de confianza al 95% no incluirían el valor 0.

### 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 alcanzan Cp entre 0.8 ng/mL y 2.0 ng/mL en el 85.1% (IC 95%: 72.3% - 92.6%) de los pacientes con el método *Lin* y con el *polinómico* y en el 89.4% (IC 95%: 77.4% - 95.4%) de los casos con el *potencial*. Las Cp superiores a 2.0 ng/mL son 0.0% (IC 95%: 0.0% - 7.6%) con el método *Lin*; 8.5% (IC 95%: 0.5% - 16.5%) con el *potencial* y 10.6% (IC 95%: 4.6% - 22.6%) con el *polinómico*. 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; el sesgo del *Lin* no es significativamente distinto de 0, el sesgo de los otros dos métodos es superior al del método *Lin* de forma significativa; la precisión es mejor con el método *Lin*.

En la *Figura 1* se representa el nivel obtenido con los métodos de dosificación en función del Clc. No hay asociación lineal estadísticamente significativa entre la Cp y el Clc con los métodos *Lin* y *potencial*. Sin embargo, con el método *polinómico* existe una asociación lineal inversa y muy próxima al límite de la significación estadística entre el Clc y la digoxinemia obtenida, y son 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 encontrarían

entre 0.8 y 2.0 ng/mL. Sin embargo, el método *Lin*, cuyas fórmulas figuran a modo de resumen en la *Tabla V*, alcanzaría mejores resultados ya que su menor sesgo y su mayor precisión hacen que en ningún paciente haya niveles previstos claramente supraterapéuticos, cosa que no sucede con los otros dos sistemas, con los que en al-

gún caso podría alcanzarse Cp próximas a los 3 ng/mL. Sin embargo, con el método *Lin* serían más frecuentes las infradosificaciones, pero es preferible errar en este sentido a errar por exceso, ya que esto último puede tener consecuencias clínicas graves. Además, el método *polinómico* no consigue independizar claramente la Cp

**Tabla I:** Características de los pacientes y del tratamiento con digoxina.

Edad (años)	79.1 ± 6.1 (69 - 90)*
Peso magro (kg)	54.7 ± 10.3 (34.2 - 79.7)*
Nº y (%) de mujeres	22 (46.8%)
Creatinina (mg/dL)	1.3 ± 0.7 (0.7 - 5.3)*
Aclaramiento de creatinina (mL/kg de peso magro y minuto)	0.77 ± 0.24 (0.14 - 1.20)*
Dosis de digoxina (ng/kg de peso magro y día)	3477 ± 1196 (1082 - 5772)*
Digoxinemia (ng/mL)	1.2 ± 0.5 (0.5 - 2.5)*
Relación entre digoxinemia y dosis (kg/L)	0.401 ± 0.209 (0.176 - 1.063)*
Vida media de eliminación de la digoxina (días) <sup>a</sup>	2.5 ± 0.35 (1.9 - 3.5)*

\*: Media ± desviación estándar y límites. <sup>a</sup>: 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) <sup>1</sup>	Número de pacientes según digoxinemia (ng/L)					Dosis (ng/kg de peso magro) <sup>1</sup>
		< 0.6	0.6 - 0.7	0.8 - 1.5	1.6 - 2.0	> 2.0	
<i>Potencial</i> <sup>h</sup>	1.3 (34.8%) 0.5-2.7	1	0	34	8	4	2901 (26.6%) 748 - 4169
<i>Polinómico</i> <sup>h</sup>	1.4 (36.9%) 0.5- 3.1	1	1	30	10	5	3022 (23.7%) 806-4217
<i>Lin</i> <sup>h</sup>	1.1 (35.2%) 0.4-2.0	1	6	33	7	0	3048 (24.9%) 1361-4526

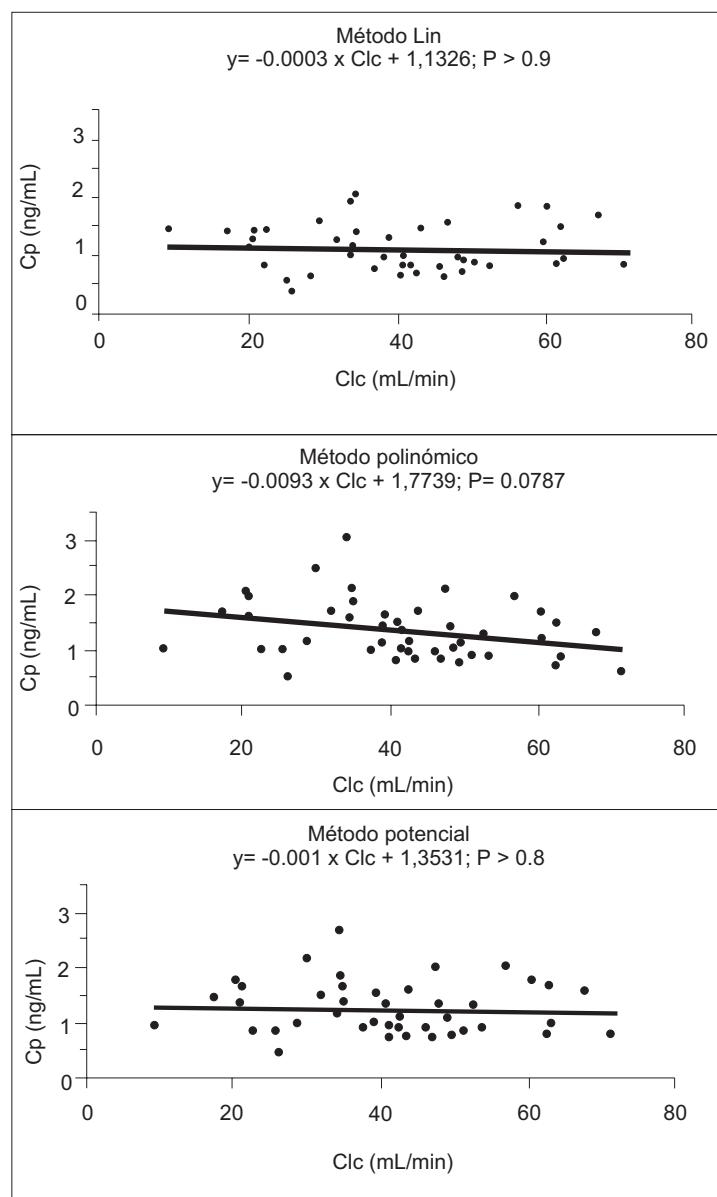
<sup>1</sup>: Media (coeficiente de variación) y límites. <sup>h</sup>: *Lin*, *Potencial* y *Polinómico*, dosis ajustada según el aclaramiento de la digoxina, calculado como distintas funciones del aclaramiento de creatinina, para una digoxinemia esperada de 1.2 ng/mL (ver material y métodos para una descripción completa de los métodos de dosificación).

**Tabla III.** Rendimiento predictivo de los tres métodos de dosificación.

	Método <i>Lin</i>	Método <i>potencial</i>	Método <i>polinómico</i>
<i>Precisión:</i> Raíz de la media de los errores de predicción al cuadrado ( <i>rmse</i> ) e intervalo de confianza al 95% (ng/mL)	0.40 (0.33 a 0.46)	0.47 (0.32 a 0.57)	0.54 (0.35 a 0.68)
<i>Sesgo:</i> Error medio de predicción ( <i>me</i> ) e intervalo de confianza al 95% (ng/mL)	-0.08 (-0.19 a 0.04)	0.11 (-0.02 a 0.25)	0.19 (0.04 a 0.34)

**Tabla IV.** Rendimiento de los métodos *potencial* y *polinómico* frente al método *Lin*

	Método <i>potencial</i>	Método <i>polinómico</i>
<i>Precisión relativa:</i> Diferencia entre la raíz de la media de los errores de predicción al cuadrado ( <i>rmse</i> ) del método <i>Lin</i> y el de los otros dos métodos e intervalo de confianza al 95% (ng/mL)	-0.06 (-0.15 a 0.03)	-0.13 (-0.29 a 0.02)
<i>Sesgo relativo:</i> Diferencia entre el error medio de predicción ( <i>me</i> ) del método <i>Lin</i> y el de los otros dos métodos e intervalo de confianza al 95% (ng/mL)	-0.19 (-0.25 a -0.13)	-0.27 (-0.35 a -0.18)



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

obtenida de la función renal del paciente, por lo que las Cp previstas son mayores cuanto menor es la función renal; esto, precisamente, es lo que se trata de evitar al ajustar la D al Clc. Este método tiene también un sesgo significativamente distinto de 0 y mayor que el de los otros dos sistemas.

El método *Lin* se desarrolló 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 intervinieron los datos de los pacientes incluidos en el estudio inicial.<sup>1</sup> Así, tanto ese estudio inicial (en el que se alcanzaron Cp entre 0.8 y 2.0 ng/mL y superiores a 2.0 ng/mL en el 75.0% y el 2.5% de los pacientes, respectivamente) como el actual son evaluaciones independientes del resultado de ese sistema de dosificación de digoxina, y en ambos casos se ha comprobado que dicho resultado es aceptable. Por tanto, hay 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 cardíaca en una fibrilación auricular y no haya factores predisponentes a la toxicidad digitalítica (como, por ejemplo, la hipopotasemia). Cuando se pretende un efecto urgente sobre la frecuencia cardíaca, 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 V 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

**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 diaria en mg.

mientras se alcanza el equilibrio estacionario. Ello se debe a que la digoxina es un fármaco con límites terapéuticos estrechos, 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 que está siendo tratada (por ejemplo, alteraciones del ritmo cardíaco) o ser inespecífica y difícil de detectar (como por ejemplo, alteraciones sicológicas, especialmente frecuentes en ancianos) y que puede aparecer sin que previamente haya una respuesta terapéutica.<sup>5</sup> Así, se ha informado entre un 13% y un 29% de incidencia de toxicidad en pacientes hospitalizados que reciben el fármaco,<sup>11,12</sup> con una mortalidad del 39% entre ellos.<sup>13</sup> 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 realmente 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:<sup>9</sup>  $t_{1/2} = \ln(2) / K$ ) 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.<sup>14</sup> Sin embargo, en los pacien-

tes 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  $t_{1/2}$ )<sup>9</sup> varía entre 9.5 y 17.5 días, con una media de 12.5. En muchos casos esto es un periodo 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 desaconsejar tanto retraso. El sistema *Lin* permitiría en la mayoría de los pacientes y ya desde el principio administrar una D terapéutica y sin riesgo inaceptable de toxicidad grave, evitando así un número de ajustes de D y reevaluaciones clínicas y acortando, en consecuencia, el tiempo necesario para llegar a una pauta posológica y un efecto estables.

### Conclusiones

Mediante el uso de la teoría farmacocinética, de los datos sobre la disposición de la digoxina y de la edad, el sexo, el peso, la talla y la concentración de creatinina sérica del paciente, es posible conseguir en ancianos un ajuste de la dosis del fármaco que producirá efectos terapéuticos y no tóxicos en la mayoría de los casos. Este método de dosificación es apropiado cuando no es imprescindible obtener un efecto terapéutico inmediato y no hay factores que predispongan a la toxicidad digitálica.

### Referencias

1. CUENA BOY R: *Evaluación de métodos para la elección de la dosis inicial de digoxina en ancianos*. Farm Clín 1998; 15: 10-20.
2. JELLINE 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. ANÓNIMO. *Dosificación de la digoxina*. Boletín del Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha 1995; 6: 10-12.
6. COCKROFT DW, GAULT MH: *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron 1976; 16: 31-41.
7. DEVINE BJ: *Gentamicin therapy*. Drug Intel Clin Pharm 1974; 8: 650-655.
8. 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. p. 97-99.
9. ARMJO JA: *Leyes generales y aplicaciones de la farmacocinética*. En: Flórez J, Armijo A, Mediavilla A. eds. Farmacología humana. 2<sup>a</sup> Ed. Barce-

- lona: Ediciones Científicas y Técnicas, S. A., 1992. p. 75-97.
10. SHEINER LB, BEAL SL: *Some suggestions for measuring predictive performance*. Pharmacokinetic Biopharm 1981; 9: 503-512.
  11. CARRUTHERS SG, KELLY JG, McDEVITT DG: *Plasma digoxin concentrations In patients on admission to hospital*. Br Heart J 1974; 36: 707-712.
  12. BELLER GA, SMITH TW, ABELMANN WH, HABER E, HOOD WB: *Digitalis intoxication: a prospective clinical study with serum level correlations*. N Engl J Med 1971; 284: 989-997.
  13. 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.
  14. NOLAN L, KENNY R, O'MALLEY: *The need for reassessment of digoxin prescribing for the elderly*. Br J Clin Pharmacol 1989; 27: 367-370.