



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Farmacocinética poblacional de la digoxina en pacientes de edad avanzada: Una revisión sistemática

Population pharmacokinetics of digoxin in elderly patients: A systematic review

Ángel Luis Salcedo-Mingoarranz¹, Benito García-Díaz¹,
Emilia Barcia-Hernández²

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés (Madrid). España. ²Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. España.

Autor para correspondencia

Ángel Luis Salcedo-Mingoarranz
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Severo Ochoa
Avenida Orellana, s/n
28914 Leganés (Madrid). España.

Correo electrónico:
angelluis.salcedo@salud.madrid.org

Recibido el 25 de mayo de 2022;
aceptado el 10 de octubre de 2022.
Early Access date (11/20/2022).

DOI: 10.7399/fh.13288

Cómo citar este trabajo

- Salcedo-Mingoarranz AL, García-Díaz B, Barcia-Hernández E. Farmacocinética poblacional de la digoxina en pacientes de edad avanzada: Una revisión sistemática. Farm Hosp. 2022;46(6):359-66.

Resumen

Objetivo: Resumir la literatura disponible sobre los estudios de farmacocinética poblacional de digoxina en pacientes de edad avanzada e identificar los cambios fisiopatológicos en esta subpoblación, que conllevan implicaciones clínicas en la farmacocinética de la digoxina.

Método: Se realizó una revisión sistemática de los estudios de farmacocinética poblacional en pacientes ancianos que recibían digoxina. Se utilizaron PubMed, ISI Web of Science, SCOPUS y Science Direct para identificar los artículos con los descriptores ("Digoxin"[Mesh]) AND ("Pharmacokinetics"[Mesh]) AND ("Aged"[Mesh] OR "Elderly"[Mesh]), seguido de una búsqueda manual.

Resultados: Se encontraron y revisaron nueve estudios, cinco de los cuales se desarrollaron en pacientes asiáticos. Se utilizó NONMEM para el análisis farmacocinético de los niveles plasmáticos de la digoxina, mayoritariamente descrita como un modelo monocompartmental.

Conclusiones: Los pacientes ancianos presentan cambios fisiopatológicos con gran influencia en la farmacocinética de muchos fármacos. Las covariables con un mayor impacto en la farmacocinética de la digoxina deben tenerse en cuenta al ajustar la dosis de este medicamento en pacientes de edad avanzada con el fin de lograr beneficios óptimos para la salud y prevenir posibles efectos adversos en esta subpoblación.

Abstract

Objective: To resume the available literature about digoxin population pharmacokinetic studies in elderly patients. To identify the pathophysiological changes in this subpopulation with clinical implications on digoxin pharmacokinetics.

Method: A systematic review was performed regarding the population pharmacokinetic studies in elderly patients receiving digoxin. PubMed, ISI Web of Science, SCOPUS and Science Direct were used to identify the articles with the descriptors ("Digoxin"[Mesh]) AND ("Pharmacokinetics"[Mesh]) AND ("Aged"[Mesh] OR "Elderly"[Mesh]), followed by a manual search.

Results: Nine studies were found and reviewed, five of them carried out in Asian patients. NONMEM was used for pharmacokinetic analysis of digoxin blood levels, being mostly described by a one-compartment model. Serum creatinine, body weight and concomitant administration of calcium channel blockers are the covariates that most frequently influence digoxin pharmacokinetics in elderly patients.

Conclusions: Elderly people present pathophysiological changes with influence on the pharmacokinetics of many drugs. The covariates with most influence on digoxin pharmacokinetics should be considered when adjusting this drug dosage in elderly patients to achieve optimum health benefits and prevent possible side effects.

PALABRAS CLAVE

Farmacocinética poblacional; Digoxina; Ancianos; Revisión.

KEYWORDS

Population pharmacokinetics; Digoxin; Elderly; Systematic review.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción

La digoxina es un glucósido cardíaco indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y la fibrilación auricular (FA), patologías que se dan con mayor frecuencia en personas de edad avanzada¹. La digoxina se caracteriza por tener un mecanismo de acción tanto directo como indirecto. Según su efecto directo, la digoxina inhibe la Na/K-ATPasa cardíaca, reduciendo la salida de sodio de la célula e incrementando los niveles de calcio en el ámbito intracelular, lo que potencia el efecto inotrópico positivo y la fuerza de contracción del músculo cardíaco. El efecto indirecto de la digoxina consiste en la inhibición de la bomba Na/K-ATPasa, que interfiere con el transporte activo de sodio y potasio a través de la membrana celular, reduciendo la actividad simpática y la frecuencia cardíaca. Incluso a dosis terapéuticas, la digoxina prolonga el intervalo PR y reduce el segmento ST debido a su efecto sobre las células miocárdicas y el sistema de conducción cardíaco².

En términos de farmacocinética, la digoxina se caracteriza por una biodisponibilidad oral del 50-90%, unión reducida a proteínas plasmáticas (20%) y un volumen de distribución de 5-10 l/kg, que depende principalmente de la masa magra, y que es alrededor de un 20% inferior en pacientes de entre 20 y 70 años^{3,4}. La digoxina se excreta casi sin sufrir cambios por filtrado glomerular pasivo y secreción tubular activa (30-50%). Un pequeño porcentaje (10-20%) sufre metabolismo hepático o secreción intestinal a través de la glucoproteína P. El nivel de circulación enterohepática es insignificante^{5,6}. La semivida plasmática de eliminación de la digoxina oscila entre las 26 y 48 horas en pacientes con función renal normal, pero puede duplicarse en personas mayores con deterioro renal^{7,8}.

El término "personas de edad avanzada" a menudo se asocia a personas con una edad cronológica de 65 años o más. Se trata de un segmento de la población en continuo aumento. Según el Informe de Perspectivas de la Población Mundial de la Organización de Naciones Unidas de 2019, una de cada seis personas a nivel mundial superará los 65 años en 2050⁹. Existen múltiples cambios fisiológicos relacionados con la edad que pueden modificar los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de muchos fármacos en pacientes mayores¹⁰ debido al deterioro de ciertos procesos farmacocinéticos como la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción. En lo que concierne a la fisiología del aparato digestivo, cambios relacionados con la edad tales como la elevación del pH gástrico, los retrasos en el vaciamiento gástrico, un flujo esplácnico reducido y una menor superficie de absorción gastrointestinal podrían reducir la capacidad de absorción de los medicamentos. No obstante, puesto que el grado de absorción de la mayoría de los fármacos no se ve generalmente afectado en sujetos mayores, estos cambios fisiológicos no suelen tener repercusión clínica en ellos^{10,11}.

Con el envejecimiento, el peso corporal total (PCT), la masa magra y el porcentaje de agua corporal suelen disminuir, mientras que la masa grasa tiende a aumentar. En personas de edad avanzada, el nivel de líquido corporal suele verse reducido en un 10-15%¹²⁻¹⁴, lo que modifica la farmacocinética de los medicamentos hidrosolubles como la digoxina. A menudo es necesario reducir la dosis administrada debido al menor volumen de distribución y a la elevación de las concentraciones del fármaco en plasma¹⁵. Aunque la concentración de proteínas plasmáticas se reduce y el metabolismo hepático disminuye, estos cambios parecen tener escasa relevancia en lo que se refiere a la digoxina^{16,17}.

En cuanto al riñón, la mayoría de las funciones renales se encuentran disminuidas^{18,20}, lo que podría alterar la eliminación de digoxina, ya que este fármaco se excreta en la orina sin sufrir casi cambios. Además, el declive funcional que sufren las personas de edad avanzada puede verse significativamente influido por una patología renal concomitante¹¹, por lo que es preciso tratarles como si sufriesen de insuficiencia renal²¹.

Todos estos factores deben tomarse en consideración a la hora de prescribir fármacos a pacientes mayores debido a las implicaciones clínicas de los cambios fisiopatológicos que se producen a resultas del envejecimiento: disminución de la absorción, del metabolismo y de la eliminación, comorbilidades, sensibilidad farmacológica, polimedición y menor esperanza de vida^{3,22,23}.

La digoxina se caracteriza por tener un rango terapéutico estrecho y se asocia a graves efectos secundarios y altos niveles de toxicidad. Aunque el rango terapéutico de la digoxina ha estado tradicionalmente situado entre los 0,8 y los 2,0 ng/ml, estos valores están siendo cuestionados en

la actualidad. Un análisis *post hoc* de Rathore *et al.* demostró que concentraciones séricas de digoxina de entre 0,5 y 0,8 ng/ml permitían optimizar el efecto terapéutico, reduciendo la tasa de mortalidad y la duración de las hospitalizaciones²⁴.

Las manifestaciones clínicas de la toxicidad comprenden síntomas gastrointestinales y neurológicos, así como disritmias cardíacas²⁵. La digoxina también participa en múltiples interacciones medicamentosas farmacodinámicas-farmacocinéticas, que podrían provocar toxicidad, especialmente en pacientes mayores²⁶. Por ejemplo, las interacciones farmacodinámicas en pacientes ancianos podrían estar relacionadas con un mayor tono simpático, con la participación de reserpina, β -agonistas, teofilina y ciclopropano, con un desequilibrio electrolítico como la hipocalcemia o con la administración de diuréticos y corticosteroides.

En cuanto a las interacciones farmacocinéticas que predisponen a la toxicidad por digoxina, algunas potencian la absorción, como las mediadas por propanetelina, atropina, eritromicina o tetraciclina. Otros fármacos, como la quinidina, podrían reducir el volumen de distribución; otros, como la quinina y la amiodarona, disminuir el aclaramiento renal; y otros, como los diuréticos tiazídicos, la hidralazina, la furosemida o la espironolactona, aumentar la eliminación renal.

Todas estas circunstancias hacen necesario monitorizar los tratamientos con digoxina por la posible aparición de deterioro renal, tanto en adultos como en pacientes mayores^{1,3,8,27}. Varios estudios han analizado la farmacocinética poblacional de la digoxina en niños y adultos²⁸⁻⁵⁴. El objetivo de este estudio fue llevar a cabo una revisión sistemática para compendiar el conocimiento disponible acerca de la farmacocinética poblacional de la digoxina en pacientes de 65 años o más e identificar las razones que explican la variabilidad en su disposición.

Métodos

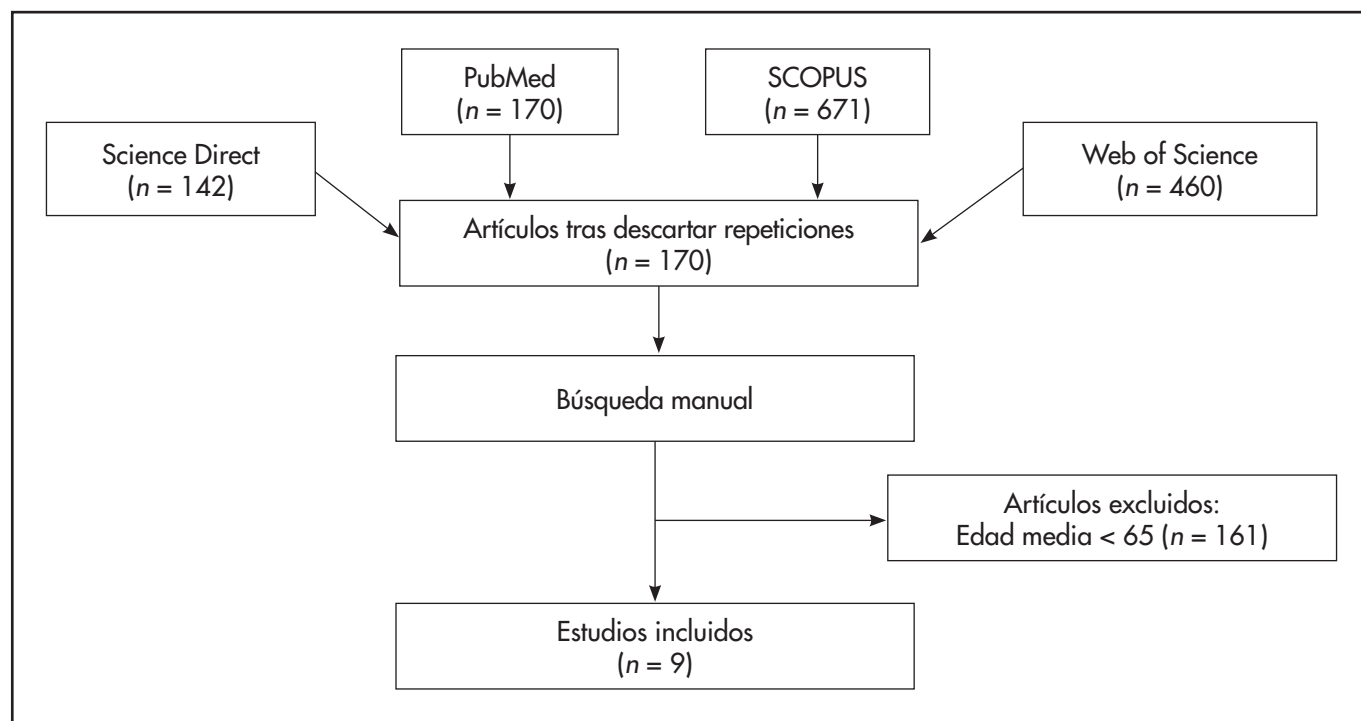
Se llevó a cabo una revisión sistemática en las bases de datos PubMed, ISI Web of Science, SCOPUS y Science Direct, utilizándose los siguientes términos de búsqueda: ("Digoxin"[Mesh]) AND ("Pharmacokinetics"[Mesh]) AND ("Aged"[Mesh]) OR ("Elderly"[Mesh]). Estos descriptores permitieron identificar 170 artículos no repetidos. Puesto que, en algunos casos, los autores no especifican la edad media de los pacientes en el título ni en el resumen de sus artículos, se realizó una búsqueda manual para localizar artículos en los que los pacientes tuviesen de media 65 años o más. La figura 1 ilustra el proceso seguido para seleccionar los artículos incluidos en esta revisión sistemática.

Se incluyeron estudios en humanos, donde los sujetos analizados tuvieran una edad media de 65 años o más y recibieran tratamiento con digoxina. El análisis se llevó a cabo con modelos de efectos mixtos no lineales (programa NONMEM). Se excluyeron estudios en animales, estudios en humanos con pacientes menores de 65 años y estudios escritos en idiomas diferentes al inglés. Para garantizar la calidad del análisis, se incluyeron únicamente estudios publicados en revistas indexadas y aquellos que dieran cuenta de los datos esenciales establecidos por Dartois *et al.*⁵⁵, es decir, las características esenciales de los pacientes, dosis y vía de administración, número de observaciones, selección del modelo, modelo estructural, variabilidad interindividual, modelos de error, método de estimación y *software* utilizado. Esta revisión sistemática fue desarrollada según los criterios PRISMA encaminados a optimizar la calidad de las revisiones sistemáticas⁵⁶.

Resultados

La aplicación de los criterios de inclusión, exclusión y calidad dio lugar a la selección y revisión de nueve artículos: Konishi *et al.*⁴¹, Hornestam *et al.*⁴², Williams *et al.*⁴³, Choi *et al.*⁴⁴, Chen *et al.*⁴⁵, Komatsu *et al.*⁴⁶, Bauer *et al.*⁴⁷, Yukawa *et al.*⁴⁸ y Zhou *et al.*⁴⁹. El número de pacientes analizados en los estudios revisados oscilaba entre 94 y 294, siendo originarios primordialmente de Asia oriental, concretamente de China, Japón y Corea (66,7%). Todos los artículos usaban el programa NONMEM para desarrollar el análisis de farmacocinética poblacional. No obstante, los modelos finales variaban según el estudio: Williams⁴³, Choi⁴⁴, Chen⁴⁵, Yukawa⁴⁸ y Zhou⁴⁹ utilizan un modelo unicompartimental para describir la farmacocinética de la digoxina. Hornestam⁴² aplica un modelo bicompartimental, mientras que Konishi⁴¹ se vale del modelo hiperbólico para desarrollar un modelo de farmacocinética poblacional para la digoxina. Esta aproxima-

Figura 1. Procedimiento seguido para la selección de artículos según las normas PRISMA.



ción, diferente de la de los demás autores, exigía estimar dos constantes de velocidad de absorción (b y g) para calcular el aclaramiento de la digoxina. Komatsu⁴⁶ y Bauer⁴⁷ utilizan un modelo de estado estable basado en concentraciones séricas mínimas de digoxina. El modelo farmacocinético utilizado fue el siguiente:

$$C_{ss} = D / (Cl \cdot T) \quad [\text{ecuación 1}]$$

donde C_{ss} es la concentración sérica de digoxina en estado estable (ng/ml), D es la dosis de digoxina (µg), Cl es el aclaramiento corporal total de digoxina (l/h) y T es el intervalo de dosificación (h).

En estos estudios se evalúa, entre otros criterios: la edad, el sexo, el peso corporal, la dosis, los niveles y el tiempo de muestreo de la digoxina, la función renal (medida en términos de creatinina sérica o de aclaramiento de creatina [CrCl]), y los tratamientos concomitantes. Las características de los pacientes incluidos en los artículos revisados se resumen en la tabla 1. Sólo uno de los estudios investiga el papel del potasio sérico, que demostró incrementar el aclaramiento de digoxina⁴⁴. En ese estudio también se estima el estado nutricional de los pacientes mediante el índice de riesgo nutricional (IRN), recogiendo los siguientes datos: albúmina sérica, colesterol, porcentaje del peso corporal ideal y recuento linfocitario total. El IRN se calcula de la siguiente manera:

$$\text{IRN} = [1,519 \cdot \text{albúmina (mg/dl)}] + [41,7 \text{ peso corporal actual/habitual (kg)}] \quad [\text{ecuación 2}]$$

Un IRN de 100 indica ausencia de riesgo; un índice de 97,5 a 100, riesgo leve; 83,5 a 97,5, riesgo moderado, y un valor < 83,5, riesgo severo. No obstante, este parámetro no mostró tener ninguna influencia sobre el modelo farmacocinético⁴⁴. Dos autores analizaron la farmacocinética de la digoxina en función de dos interacciones medicamentosas: digoxina-quinidina^{43,47} y digoxina-verapamilo⁴⁷. Ambas indicaciones demostraron reducir el aclaramiento de la digoxina. Al analizar las medicaciones concomitantes, se observaron grandes discrepancias. La espironolactona fue el fármaco más estudiado (en cinco de los nueve artículos revisados). Sin embargo, sólo dos ecuaciones incluían este fármaco en el modelo final de farmacocinética poblacional. En ambos estudios, la espironolactona reducía el aclaramiento de la digoxina^{45,49}. Tres autores, Williams⁴³, Choi⁴⁴ y Chen⁴⁵, analizaron el efecto de distintas covariables sobre el volumen de distribución. En estos estudios, los pacientes con un PCT más alto demostraron un mayor volumen

de distribución. La ecuación final desarrollada por Chen⁴⁵ también incluía la ICC, que daba lugar a un menor volumen de distribución de digoxina.

Zhou⁴⁹ realizó un estudio de la farmacocinética poblacional de la digoxina en pacientes añosos procedentes de China. A diferencia de los otros artículos revisados, ese artículo establece como criterio de inclusión el tratamiento con digoxina oral durante más de 7 días en pacientes sin disfunción hepática o renal grave. Puesto que la digoxina se administró por vía oral, los parámetros Cl y Vd se interpretaron como Cl/F y Vd/F, respectivamente.

En lo que respecta a los métodos de evaluación, Konishi⁴¹, Hornestam⁴², Williams⁴³ y Bauer⁴⁷ utilizaron exclusivamente una evaluación interna básica. Chen⁴⁵ y Komatsu⁴⁶ emplearon evaluaciones tanto básicas como avanzada. Yukawa⁴⁸ evaluó el modelo mediante una evaluación básica tanto interna como externa. Sólo Choi⁴⁴ y Zhou⁴⁹ analizaron el modelo de farmacocinética poblacional de la digoxina utilizando una evaluación interna y externa, básica y avanzada, con las métricas apropiadas.

Discusión

El objetivo de esta revisión fue analizar los estudios de farmacocinética poblacional de la digoxina en sujetos de 65 años o más, un grupo de pacientes frágiles que, habitualmente, sufren de múltiples patologías y están polimedificados. Los cambios fisiopatológicos en sujetos añosos podrían tener un efecto importante en la farmacocinética de múltiples medicamentos. Es por ello que los estudios de farmacocinética poblacional revisten gran interés, especialmente si el medicamento analizado es la digoxina. Debido a su estrecho rango terapéutico, sus severos efectos secundarios y la gran variabilidad inter- e intraindividual observada en la respuesta al fármaco, debe considerarse la conveniencia de una dosificación individualizada. La información proporcionada por los estudios de farmacocinética poblacional podría ayudar a aumentar la seguridad de este fármaco, conseguir una óptima eficacia terapéutica y reducir sus efectos adversos.

Independientemente de la edad de los pacientes analizados, la mayoría de los estudios describen el modelo de farmacocinética poblacional de la digoxina como un modelo unicompartimental abierto. Sólo unos pocos autores utilizan un modelo bicompartmental^{42,57,58}. Kramer *et al.*⁵⁹ compararon el ajuste de un modelo farmacocinético bicompartmental con el de un modelo tricompartmental para determinar la razón concentración sérica de digoxina/tiempo tras una inyección intravenosa rápida de 1,0 mg del

Tabla 1. Datos de pacientes incluidos en los estudios

	Konishi ⁴¹	Hornestam ⁴²	Williams ⁴³	Choi ⁴⁴	Chen ⁴⁵	Komatsu ⁴⁶	Bauer ⁴⁷	Yukawa ⁴⁸	Zhou ⁴⁹
Número de pacientes	M: 82 V: 99	105	94	M: 106 V: 16	M: 122 V: 20	192	294	M: 94 V: 28	M: 119 V: 8
Número de muestras	M: 107 V: 128	154	230	M: 255 V: 43	M: 405 V: 43	287	366	M: 140 V: 28	M: 173 V: -
Muestras por paciente	-	-	-	M: 2,40 (1-10) V: 2,68 (1-8)	M: 3,4 ± 0,8 (1-5) V: 2,2 ± 0,6 (1-3)	-	-	-	-
Sexo									
Hombres	M: 49. V: 59	-	-	M: 58. V: 8	M: [251]. V: [26]	121	160	M: 60. V: 16	M: 69. V: -
Mujeres	M: 33. V: 40	-	-	M: 48. V: 8	M: [154]. V: [17]	71	134	M: 34. V: 12	M: 50. V: -
Dosis de digoxina (mg/día)	M: 0,120 ± 0,051 (0,0625-0,2500) V: 0,128 ± 0,047 (0,0625-0,2500)	Variable	0,189 ± 0,075 (0,058-0,500)	M: 0,133 ± 0,053 (0,058-0,500) V: 0,113 ± 0,066	0,0625-0,2500 una o dos veces al día	0,125 mg/3 días-0,25 mg/día	0,235 ± 0,100	M: 0,21 ± 0,07 (0,087-0,410) ^a V: 0,259 ± 0,050 (0,19-0,48) ^a	M: - V: 0,125
Concentración sérica de digoxina (µg/l)	M: 0,79 ± 0,32 (0,12-2,19) V: 0,76 ± 0,38 (0,21-2,86)	Muestreo temprano: 7,5 ± 2,5 (2,8-13,7) Muestreo tardío: 1,25 ± 0,78 (0,30-6,17)	-	M: 0,866 ± 0,341 (0,28-2,86) V: 0,693 ± 0,380	M: 1,21 ± 0,41 (0,31-3,66) V: 1,08 ± 0,33 (0,36-1,81)	0,90 ± 0,56	1,5 ± 1,1	M: 0,88 ± 0,35 (0,35-2,10) V: 1,22 ± 0,44 (0,59-2,00)	M: 1,11 (0,07-4,45) V: 1,43 (0,51-2,56)
Tiempo de muestreo (h tras dosis)	21-24	Temprano: 0,35 ± 0,06 (0,25-0,50) Tardío: 16,10 ± 0,37 (15,6-18,6)	≥ 7	Valle	Variable	-	≥ 8	Valle	M: 22,9 (6-192) V: -
Edad (años)	M: 67,8 ± 12,6 (35-82) V: 67,1 ± 13,0 (28-94)	67 ± 12 (21-89)	69,2 ± 10,3 (36-88)	M: 72,8 ± 13,0 (42-94) V: 70,1 ± 12,5	M: 75,5 ± 8,3 (65-82) V: 74,1 ± 5,0 (66-80)	71 ± 12	68 ± 12	M: 73,7 ± 6,0 (65,0-91,0) V: 71,9 ± 5,7 (65,1-83,7)	M: 71 (60-88) V: -
Peso corporal total (kg)	M: 54,1 ± 11,5 (35-82) V: 54,5 ± 11,7 (28-94)	77 ± 15 (47-139)	72,0 ± 15,6 (45-111)	M: 57,3 ± 12,0 (28-94) V: 54,2 ± 12,9	M: 62 ± 18 (31-99) V: 52,1 ± 9,0 (42-70)	55,47 ± 11,94	66 ± 16	M: 54,1 ± 10,4 (26,1-87,3) V: 51,5 ± 9,4 (30,0-68,0)	M: 62,9 (34-91) V: 65,4 (55,0-86,5)
Creatinina sérica (mg/dl)	M: 0,99 ± 0,44 (0,28-3,02) V: 0,84 ± 0,29 (0,28-1,99)	-	-	-	M: 1,19 ± 0,49 (0,46-3,25) V: 1,38 ± 0,66 (0,49-3,04)	-	1,7 ± 1,4	M: 0,86 ± 0,28 (0,46-1,78) V: 0,98 ± 0,25 (0,60-1,50)	M: 1,43 (0,41-7,75) V: 1,27 (0,64-2,83)
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	M: 56,8 ± 26,8 (8,7-140,5) V: 71,0 ± 28,0 (20,4-130,0)	71 ± 27 (20-140)	59,8 ± 25,9 (6,5-127,4)	M: 51,5 ± 24,6 (10,4-130,0) V: 42,9 ± 27,6	-	56,17 ± 33,76	-	-	-
Indicaciones n (%)									
Fibrilación auricular	-	105	-	M: 55 (51,9) V: 13 (81,2)	-	-	-	-	-
ICC	82	0	48	M: 12 (11,3) V: 2 (12,5)	M: [312] (77) V: [35] (81)	-	153	M: 41 V: 6	M: 113 V: 8
Otros	-	0	-	M: 39 (36,8) V: 1 (6,3)	-	-	-	-	-
Fármacos concomitantes n (%)									
IECA	-	17 ^d	-	-	M: [247] (61) V: [30] (70)	-	-	-	-
ACC	-	9 ^d	-	M: 19 (17,9) V: 3 (18,7)	M: [89] (22) V: [10] (23,3)	-	-	M: 40 V: 2	M: 54 V: -
Diltiazem	-	-	-	-	b	c	-	b	M: 1 V: -
Espironolactona	31	-	-	M: 3 (2,8) V: 0	M: [232] (57,3) V: [22] (51,1)	35	-	M: 62 V: 6	M: 32 V: 4
Verapamilo	-	-	18	-	b	c	21	b	-

Los valores se presentan en términos de media ± desviación típica (rango); [n]: los resultados se presentan en términos del número de muestras; (-): no se informan datos. ACC: agonistas de los canales de calcio; FA: fibrilación auricular; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; M: grupo de modelado; V: grupo de validación.

^a Resultado de multiplicar la dosis (mg/día) por el peso medio de la población (kg).

^b Evaluado dentro de los ACC.

^c Evaluado dentro de los antiaritmicos de clase IV.

^d Datos no reportados si los números no se referían al número de muestras o pacientes.

fármaco. El análisis demostró que el ajuste tricompartmental estaba asociado a un mejor desempeño. Yukawa *et al.*⁵⁴ observaron que las concentraciones séricas de la digoxina por vía oral y por vía intravenosa experimentan evoluciones diferentes, sin que se observen diferencias significativas en la fase de absorción. Por lo tanto, para reducir la variabilidad en la disposición de la digoxina, los autores aplicaron un modelo bicompartmental abierto, que conseguía explicar mejor los perfiles farmacocinéticos. El análisis demostró que el PCT, el CrCl y la coadministración de espironolactona y agonistas de los canales de calcio (ACC) fueron las variables que más influyeron en la farmacocinética de la digoxina. Por lo tanto, los autores señalan la conveniencia de considerar estas variables a la hora de establecer pautas de tratamiento con digoxina efectivas.

Según las guías de actuación clínica⁶⁰, los fármacos que podrían interactuar con la digoxina son la amiodarona, los antiácidos, los ACC, la colestiramina, la tiazida y los diuréticos del asa, los macrólidos, los antiinflamatorios no esteroideos, los diuréticos ahorradores de potasio, los agentes procinéticos, la propafenona, los inhibidores de la bomba de protones, las sulfonilureas y la trazodona. Sin embargo, sólo Komatsu⁴⁶ evaluó la acción de la amiodarona, uno de los fármacos que con mayor frecuencia se asocian con una interacción con la digoxina. Sus resultados demuestran que este fármaco incrementa los niveles valle de digoxina debido a la inhibición de glucoproteína P y la secreción tubular renal. Estos resultados confirman que la combinación de digoxina con amiodarona aumenta la mortalidad en pacientes con FA⁶¹. Además, los fármacos que inhiben la glucoproteína

P (itraconazol, ciclosporina y eritromicina), así como el verapamilo y el bepridil, no se incluyeron como covariables, ya que fueron utilizados en un escaso número de pacientes⁴⁶.

Son varios los fármacos capaces de ejercer una importante influencia sobre la farmacocinética de la digoxina. Entre ellos cabe destacar la espironolactona y los ACC, que inhiben el efecto de la glucoproteína P y reducen el aclaramiento de la digoxina en alrededor de un 23%⁴⁷, en hasta un 20%⁴⁵, un 21,6%⁵⁴ o un 4,3%⁴⁸, según diferentes autores.

Los pacientes con ICC estudiados en la literatura evidenciaron un aclaramiento de digoxina un 10%⁴⁵ y un 5,9% inferior⁴⁸. De hecho, los pacientes con diagnóstico de ICC tratados con espironolactona exhibieron un metabolismo de digoxina aumentado en un 30%⁴⁵. Los betabloqueantes (bisoprolol y carvedilol), la atorvastatina y el tolvaptán podrían aumentar las concentraciones séricas de digoxina en 1,3 veces, 1,2 veces y 1,3 veces, respectivamente⁴⁶. Estos datos demuestran la importancia de considerar estas covariables a la hora de establecer una pauta individualizada de digoxina en pacientes añosos. Los autores evaluaron la función renal con diferentes métodos: cinco estudios lo hicieron a través de la CrCl^{41-44,46}, mientras que cuatro analizaron los niveles de creatinina sérica^{45,47-49}. Las covariables evaluadas en los estudios objeto de esta revisión están resumidos en la tabla 2.

Otra diferencia en los criterios es la relacionada con el tiempo de muestreo. Dos autores utilizaron los niveles valle de digoxina^{44,48}. Los demás estudios no especifican el tiempo de muestreo o no proporcionan esta

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos poblacionales, variabilidad interindividual, variabilidad residual y modelos estructurales

Estudio	Variables evaluadas	Parámetros farmacocinéticos (VII)	Variabilidad residual	Modelo estructural
Konishi ⁴¹	CrCl Medicación concomitante: ESP	-	-	Hiperbólico
Hornestam ⁴²	Edad, CrCl, PCT, SEX Medicación concomitante: ninguna	Cl (L/h): 9,88 (66%) Vc (l): 27,8 (-) Vp (l): 444 (-) Q (l/h): 71,8 (-)	0,19 ng/ml	Bicompartmental
Williams ⁴³	Edad, CrCl, PCT, PCI, ICC, SC Medicación concomitante: QUIN	Cl (l/h): 3,1 (44%) V (l): 4,03 (48%) Ka (h ⁻¹): 0,47 (fija) F: 0,82 (fija)	26%	Unicompartmental
Choi ⁴⁴	Edad, CrCl, PCT, PPCL, SEX, K, albúmina, colesterol, RTL, IRN, indicación de digoxina Medicación concomitante: ninguna	Cl/F (l/h): 1,36 (34,26%) V/F (l): 735 (56,83%) Ka (h ⁻¹): 1,63 (fija)	0,225 ng/ml	Unicompartmental
Chen ⁴⁵	Edad, Cre, PCT, NUS, ALT, AST, SEX, ICC, FA Medicación concomitante: ESP, IECA, ACC, diuréticos tiazídicos	Cl/F (l/h): 8,9 (43,2%) V/F (l): 420 (65,8%) Ka (h ⁻¹): 3,85 (fija)	31,6%	Unicompartmental
Komatsu ⁴⁶	Edad, CrCl, PCT, FE, tensión arterial sistólica Medicación concomitante: AMD, bisoprolol, amlodipino, atorvastatina, azelnidipino, carvedilol, nifedipina, ESP, tolvaptán, antiarrítmicos (clases I y IV)	Cl/F (l/h): 1,21 (32,2%)	25,5%	Estado estable
Bauer ⁴⁷	Edad, Cre, CrCl, PCT, PCI, SEX, SC, ICC Medicación concomitante: QUIN, ACC (VER)	Modelo 1: Cl/F (l/h): 2,37 (26%) Modelo 2: Cl/F (l/h): 0,795 (24%)	Modelo 1: 61% Modelo 2: 55%	Estado estable
Yukawa ⁴⁸	Edad, Cre, PCT, SEX, ICC, C _{valle} digoxina Medicación concomitante: ESP, ACC (VER, diltiazem, nifedipina)	Cl/F (l/h): 0,588 (3,5%) V (l/kg) = 7,5 (fija) Ka (h ⁻¹): 0,47 (fija)	13%	Unicompartmental
Zhou ⁴⁹	Edad, Cre, PCT, SEX, ALT, AST, NUS, albúmina Medicación concomitante: ESP, ACC (nifedipina, diltiazem), nitrato, propafenona	Cl/F (l/h): 5,90 (49,0%) V/F (l): 550 (94,3%) Ka (h ⁻¹): 1,63 (fija)	0,365 ng/ml	Unicompartmental

El signo (-) indica ausencia de información.

ACC: agonistas de los canales de calcio; ALT: alanina aminotransferasa; AMD: amiodarona; AST: aspartato aminotransferasa; Cl: aclaramiento; CrCl: aclaramiento de creatinina; Cre: creatinina sérica; C_{valle}: concentración valle de digoxina; ESP: espironolactona (asignándose un valor de 1 en caso coadministración de espironolactona y de 0 en los demás casos); F: fracción biodisponible; FA: fibrilación auricular; FE: fracción de eyección; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; IRN: índice de riesgo nutricional; K: potasio sérico; Ka: constante de velocidad de absorción; NUS: nitrógeno ureico en sangre; PCI: peso corporal ideal; PCT: peso corporal total; PPCL: porcentaje del peso corporal ideal; Q: aclaramiento intercompartmental; QUIN: quinidina (asignándose un valor de 1 en casos de coadministración de quinidina y de 0 en los demás casos); RTL: recuento total de linfocitos; SC: superficie corporal; SEX: sexo (asignándose un valor de 1 a las mujeres y de 0 a los hombres); V: volumen de distribución; Vc: volumen central de distribución; VER: verapamilo; VII: variabilidad interindividual; Vp: volumen periférico de distribución.

información. Esta diferencia de criterios al recoger y evaluar los datos de los pacientes podría explicar la discordancia en los resultados farmacocinéticos publicados.

Los autores comprobaron que la coadministración de ACC disminuía el aclaramiento de la digoxina en torno al 20%.

Por último, Yukawa⁴⁸ desarrolló una ecuación para conseguir que la digoxina obtenga el efecto terapéutico deseado en pacientes añosos:

$$DM = [\text{target } C_m] \cdot [0,588 \cdot \text{PCT}^{0,189} \cdot \text{Cre}^{-0,163} \cdot (\text{EDAD}/65)^{-0,152} \cdot 0,957^{\text{ACC}} \cdot 0,941^{\text{ICC}} \cdot 0,965^{\text{SEX}}] \quad [\text{ecuación 3}]$$

donde DM es la dosis de mantenimiento, y C_m es la concentración sérica promedio de digoxina. ACC tiene el valor de 1 cuando existe administración concomitante de ACC y 0 en los demás casos, ICC tiene el valor de 1 para pacientes con ICC y 0 en los demás casos, y SEX tiene el valor 0 para hombres y 1 para mujeres.

En relación con los métodos de análisis utilizados, los estudios objeto de revisión emplearon cuatro técnicas diferentes para analizar las concentraciones séricas de digoxina. Hornestam⁴², Williams⁴³, Choi⁴⁴, Chen⁴⁵ y Zhou⁴⁹ cuantificaron las concentraciones séricas de digoxina con un inmunoensayo de polarización fluorescente. Komatsu⁴⁶ y Yukawa⁴⁸ usaron un inmunoensayo de donante de enzima clonado y Bauer⁴⁷ un radioinmunoensayo. Las técnicas presentaron un coeficiente de variación $\leq 12\%$.

Konishi⁴¹ empleó un ensayo inmunoenzimático de micropartículas. Sin embargo, Cobo *et al.*⁶² hallaron reacciones cruzadas entre las concentraciones séricas de digoxina estimadas con este método analítico y las dosis clínicas de espironolactona y canrenoato de potasio, dando lugar a concentraciones engañosamente altas o bajas. Según DeFrance *et al.*⁶³, el uso de inmunoensayos de inhibición turbidimétrica potenciado por partículas y de inmunoensayos quimioluminiscentes de micropartículas permiten evitar esta interacción, siendo alternativas idóneas al ensayo inmunoenzimático de micropartículas. Además, según el análisis de Bland-Altman, la intercambiabilidad de inmunoensayos no es válida. Por lo tanto, es preciso monitorizar a los pacientes con la misma técnica analítica, aunque no existan interferencias⁶³.

La digoxina se utiliza a menudo para tratar la ICC y la FA, que afectan principalmente a personas de edad avanzada. Varias covariables clínicas,

demográficas y farmacológicas pueden afectar al aclaramiento de la digoxina y su volumen de distribución, siendo necesario ajustar la dosificación del fármaco. Según los nueve estudios analizados, las covariables con mayor influencia sobre la farmacocinética de la digoxina fueron la función renal (9/9), el peso corporal (6/9), la coadministración de ACC (3/9) y la presencia de ICC (3/9). Los autores encontraron otras covariables con efecto sobre la farmacocinética poblacional de la digoxina, tales como la edad (2/9); la administración concomitante de espironolactona (2/9), quinidina (2/9) o amiodarona (1/9); el sexo (1/9), y los niveles de potasio sérico (1/9). No obstante, existen tres factores que podrían explicar la diferencia en los resultados obtenidos: la disparidad entre los parámetros clínicos recogidos, el modelo estructural seleccionado y el método analítico aplicado. La tabla 3 muestra las ecuaciones finales de farmacocinética poblacional.

La revisión sistemática realizada por Abdel Jalil *et al.*⁵¹ analizó la farmacocinética poblacional de la digoxina en pacientes adultos. El análisis incluyó 16 artículos, de los que solamente dos estudiaban a los pacientes añosos como una cohorte independiente. Los autores encontraron una gran dispersión en la edad de los participantes y no analizaron las características fisiopatológicas de los pacientes de edad avanzada ni su influencia en la farmacocinética de la digoxina. La mayoría de los estudios procedían de poblaciones de Asia oriental (66,8%) y en ellos, la farmacocinética de la digoxina se describía habitualmente mediante un modelo unicompartimental. Los predictores de aclaramiento de la digoxina más habitualmente señalados eran el peso, la edad, la función renal, la presencia de ICC y la administración concomitante de medicamentos (ACC). El presente artículo, que ha identificado y revisado nueve artículos de la literatura, se centra exclusivamente en pacientes añosos (≥ 65 años), que son la principal población a la que se dirigen los tratamientos con digoxina. Otro posible factor responsable de un cierto sesgo podría ser la diferencia en el tamaño de las muestras, que oscilaba entre 94 y 294 pacientes, y la ausencia de un grupo de validación en cuatro de los estudios revisados.

Una limitación de esta revisión, así como de la de Abdel Jalil⁵¹, tiene que ver con que la mayoría de los estudios (seis de los nueve analizados)

Tabla 3. Ecuaciones finales del modelo

Estudio	Modelo final
Konishi ⁴¹	$Cl \text{ (L/h)} = \beta \cdot CrCl + \gamma$
Hornestam ⁴²	$Cl \text{ (l/h)} = 9,88 \cdot (1 + 0,02 \cdot (CrCl-70))$ $Vc \text{ (l)} = 27,8$ $Vp \text{ (l)} = 444$ $Q \text{ (l/h)} = 71,8$
Williams ⁴³	$Cl \text{ (l/h)} = (3,1 + 0,0516 \cdot CrCl) \cdot 0,567^{\text{QUIN}}$ $Vd \text{ (l)} = (4,03 + 0,0832 \cdot CrCl) \cdot \text{PCT}$
Choi ⁴⁴	$Cl/F \text{ (l/h)} = 1,36 \cdot (CrCl/50)^{1,58} \cdot K^{0,835} \cdot 0,055 \cdot (\text{EDAD}/65) \cdot (\text{PIBW}/100)^{0,403}$ $V/F \text{ (l)} = 735 \cdot (\text{PCT}/55)^{0,902}$
Chen ⁴⁵	$Cl/F \text{ (l/h)} = 8,9 \cdot 0,651^{(Cr/111)} \cdot [1 + 0,001 \cdot (\text{PCT}-62)] \cdot 0,769^{\text{CCB}} \cdot 0,813^{\text{SPI}} \cdot 0,881^{\text{ICC}}$ $V/F \text{ (l)} = 420 \cdot 1,2^{(\text{PCT}/62)} \cdot 0,857^{\text{ICC}}$
Komatsu ⁴⁶	$Cl/F \text{ (l/h)} = (1,21 + 0,0532 \cdot CrCl) \cdot (1 + 0,787 \cdot \text{AMD})$
Bauer ⁴⁷	Modelo 1 $Cl/F \text{ (l/h)} = (2,37 + 0,0797 \cdot CrCl) \cdot 0,511^{\text{QUIN}} \cdot 0,68^{\text{VER}}$ Modelo 2 $Cl/F \text{ (l/h)} = 0,795 \cdot \text{Cre}^{(-0,65)} \cdot \text{PCT}^{0,53} \cdot 0,595^{\text{QUIN}} \cdot 0,71^{\text{VER}}$
Yukawa ⁴⁸	$Cl/F \text{ (l/h)} = 0,588 \cdot \text{PCT}^{0,189} \cdot \text{Cre}^{-0,163} \cdot (\text{EDAD}/65)^{-0,152} \cdot 0,957^{\text{CCB}} \cdot 0,941^{\text{ICC}} \cdot 0,965^{\text{SEX}} \cdot C_{\text{valle}}^{-0,18}$
Zhou ⁴⁹	$Cl/F \text{ (l/h)} = 5,9 \cdot [1-0,412 \cdot \text{ESP}] \cdot [1-0,0101 \cdot (\text{PCT}-62,9)] \cdot [1-0,0012 \cdot (\text{Cre}-126,8)]$ $V/F \text{ (l)} = 550$

AMD: amiodarona; Cl: aclaramiento; CrCl: aclaramiento de creatina; Cre: creatinina sérica; C_{valle} : concentración valle de digoxina; ESP: espironolactona (asignándose el valor 1 en casos de administración concomitante de espironolactona, y 0 en los demás casos); F: fracción biodisponible; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva (asignándose el valor 1 si el paciente tenía diagnóstico de ICC y 0 en los demás casos); K: potasio sérico; PCT: peso corporal total; Q: aclaramiento intercompartimental; QUIN: quinidina (asignándose el valor 1 en casos de administración concomitante de quinidina y 0 en los demás casos); SEX: sexo (asignándose el valor 1 a los hombres y el 0 a las mujeres); V: volumen de distribución; Vc: volumen de distribución central; VER: verapamilo (asignándose el valor 1 en casos de administración concomitante de verapamilo y 0 en los demás casos); Vp: volumen de distribución periférico; β : constante; γ : constante.

se realizaron en pacientes de Asia oriental (China, Japón y Corea). Por lo tanto, las conclusiones obtenidas no pueden extrapolarse a pacientes de otras etnias debido a las naturales diferencias en características genéticas y de estilo de vida. No obstante, no se ha encontrado ningún estudio que relacione los resultados obtenidos con la etnia de los pacientes. Otra limitación de nuestro estudio es que las concentraciones séricas de digoxina se determinaron usando cuatro métodos analíticos, lo cual podría dar lugar a valores diferentes, con mayores variaciones en caso de interferencia de la espironolactona o del canrenoato de potasio con las técnicas de análisis empleadas. Por último, las covariables utilizadas constituyen otra limitación. Se encontró una amplia disparidad, relacionada principalmente con la medicación concomitante. Por ejemplo, la amiodarona, un fármaco que, según las guías de actuación clínica, tiene gran influencia sobre las concentraciones séricas de digoxina, fue evaluada sólo en un estudio⁴⁶. Además, el potasio sérico, un parámetro habitualmente relacionado con la

farmacodinámica de la digoxina, fue evaluado en un artículo, demostrando su capacidad de aumentar el aclaramiento de la digoxina⁴⁴.

Considerando las características de la digoxina (estrecho rango terapéutico, efectos secundarios graves, alta toxicidad), creemos que deben realizarse estudios adicionales para desarrollar modelos de farmacocinética poblacional en pacientes añosos (≥ 65 años) y así facilitar la identificación de covariables e interpretar la probable importancia de individualizar las dosis en esta población de pacientes.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hanratty CG, McGlinchey P, Johnston GD, Passmore AP. Differential pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Drugs Aging*. 2000;17(5):353-62. DOI: 10.2165/00002512200017050-00003
- Tripathi KD. *Essentials of Medical Pharmacology*. 7ª ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2013.
- Currie GM, Wheat JM, Kiat H. Pharmacokinetic considerations for digoxin in older people. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:130-5. DOI: 10.2174/1874192401105010130
- Patockaa J, Nepovimovac E, Wu W. Digoxin. *Pharmacology and toxicology—A review*. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2020;79:103400. DOI: 10.1016/j.etap.2020.103400
- Dewan P, Jhund PS, Shen L. Heart failure with reduced ejection fraction: comparison of patient characteristics and clinical outcomes within Asia and between Asia, Europe and the Americas. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):577-87. DOI: 10.1002/ejhf.1347
- De Lannoy IA, Silverman M. The MDR1 gene product, P-glycoprotein, mediates the transport of the cardiac glycoside, digoxin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;189:551-7. DOI: 10.1016/0006-291x(92)91593-f
- Sakaeda T, Nakamura T, Horinouchi M, Kakumoto M, Ohmoto N, Sakai T, et al. MDR1 genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in healthy Japanese subjects. *Pharm Res*. 2001;18:1400-4. DOI: 10.1023/a:1012244520615
- Gheorghiadu M, Adams KF Jr, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation*. 2004;109:2959-64. DOI: 10.1161/01.CIR.0000132482.95686.87
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Ageing 2019: Highlights* (ST/ESA/SER.A/430). Nueva York; 2019. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnndpckajcgclfnidmkaj/https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>
- Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009;41:67-76. DOI: 10.1080/03602530902722679
- Ewing AB. Altered drug response in the elderly. En: Armour D, Cairns C, eds. *Medicines in the elderly*. London: Pharmaceutical Press; 2002.
- Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*. 2003;38:843-53. DOI: 10.1016/s0531-5565(03)00133-5
- Schlender JF, Meyer M, Thelen K, Krauss M, Willmann S, Eissing T, et al. Development of a whole-body physiologically based pharmacokinetic approach to assess the pharmacokinetics of drugs in elderly individuals. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55:1573-89. DOI: 10.1007/s40262-016-0422-3
- McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*. 2004;56:163-84. DOI: 10.1124/pr.56.2.4
- Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: Basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;57:6-14. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x
- Butler JM, Begg EJ. Free drug metabolic clearance in elderly people. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47:297-321. DOI: 10.2165/00003088-200847050-00002
- Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71:115-21. DOI: 10.1067/mcp.2002.121829
- Denic A, Glascock RJ, Rule AD. Structural and functional changes with the aging kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016;23(1):19-28. DOI: 10.1053/j.ackd.2015.08.004
- Glascock RJ, Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli. *Kidney Int*. 2012;82(3):270-7. DOI: 10.1038/ki.2012.65
- Wiggins JE. Aging in the glomerulus. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(12):1358-64. DOI: 10.1093/gerona/gls157
- Delafuente JC. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the geriatric patient. *Consult Pharm*. 2008;23:324-34. DOI: 10.4140/tcp.n.2008.324
- El Desoky ES. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly. *Am J Ther*. 2007;14:488-98. DOI: 10.1097/01.mjt.0000183719.84390.4d
- Kostrzewski A. Cardiovascular medicines in the elderly. En: Armour D, Cairns C, eds. *Medicines in the elderly*. London: Pharmaceutical Press; 2002.
- Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003;19:871-8. DOI: 10.1001/jama.289.7.871
- Ehle M, Patel C, Giugliano RP. Digoxin: clinical highlights: a review of digoxin and its use in contemporary medicine. *Crit Pathol Cardiol*. 2011;10(2):93-8. DOI: 10.1097/HPC.0b013e318221e7dd
- Wofford JL, Ettinger WH. Risk factors and manifestations of digoxin toxicity in the elderly. *Am J Emerg Med*. 1991;9(2 Suppl 1):11-5. DOI: 10.1016/0735-6757(91)90161-c
- Cusack B, Kelly J, O'Malley K, Noel J, Lavan J, Horgan J. Digoxin in the elderly: pharmacokinetic consequences of old age. *Clin Pharm Ther*. 1979;25:772-6. DOI: 10.1002/cpt1979256772
- Rheu YM, Shin WG, Choi JS. Population pharmacokinetics of digoxin in Korean clearance after the multiple intravenous administrations. *J Korean Soc Clin Pharmacol Ther*. 1997;5(1):42-52.
- Suematsu F, Minemoto M, Yukawa E, Higuchi S. Population analysis for the optimization of digoxin treatment in Japanese pediatric patients. *J Clin Pharm Ther*. 1999;24:203-8. DOI: 10.1046/j.1365-2710.1999.00221.x
- Gong Y, Chen Y, Li Q, Li Z. Population pharmacokinetic analysis of digoxin in Chinese neonates and infants. *J Pharmacol Sci*. 2014;125:142-9. DOI: 10.1254/jphs.13233fp
- Suematsu F, Yukawa E, Yukawa M, Minemoto M, Ohdo S, Higuchi S, et al. Population-based investigation of relative clearance of digoxin in Japanese neonates and infants by multiple-trough screen analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57:19-24. DOI: 10.1007/s002280100274
- El Desoky ES, Nagaraja NV, Derendorf H. Population pharmacokinetics of digoxin in Egyptian pediatric patients: Impact of one data point utilization. *Am J Ther*. 2002;9(6):492-8. DOI: 10.1097/00045391-200211000-00006
- Martín-Suárez A, Falcao AC, Outeda M, Hernández FJ, González MC, Quero M, et al. Population pharmacokinetics of digoxin in pediatric patients. *Ther Drug Monit*. 2002;24:742-5. DOI: 10.1097/00007691-200212000-00010
- Yukawa E, Akiyama K, Suematsu F, Yukawa M, Minemoto M. Population pharmacokinetic investigation of digoxin in Japanese neonates. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(4):381-6. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2007.00833.x
- Preechagoon Y, Somsaard P, Petcharattana S. Population pharmacokinetics of digoxin in Thai pediatric patients. *J Med Assoc Thai*. 2009;92(10):1324-35.

36. Yukawa M, Yukawa E, Suematsu F, Takiguchi T, Ikeda H, Aki H, et al. Population pharmacokinetic investigation of digoxin in Japanese infants and young children. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(6):857-63. DOI: 10.1177/0091270010374475
37. Jelliffe RW, Milman M, Schumitzky A, Bayard D, Van Guilder M. A two-compartment population pharmacokinetic-pharmacodynamic model of digoxin in adults, with implications for dosage. *Ther Drug Monit.* 2014;36(3):387-93. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000023
38. Abdel-Jalil MH, Abdullah N, Alsous MM, Saleh M, Abu-Hammour K. A systematic review of population pharmacokinetic analyses of digoxin in the pediatric population. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(7):1267-80. DOI: 10.1111/bcp.14272
39. Nagaraja NV, Park YJ, Jeon S, Sands CD, Derendorf H. Population pharmacokinetics of digoxin in Korean patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000;38(6):291-7. DOI: 10.5414/cpp38291
40. Suematsu F, Yukawa E, Yukawa M, Minemoto M, Ohdo S, Higuchi S, et al. Pharmacoeconomic detection of calcium channel blocker-induced change on digoxin clearance using multiple trough screen analysis. *Biopharm Drug Dispos.* 2002;23(5):173-81. DOI: 10.1002/bdd.306
41. Konishi H, Shimizu S, Chiba M, Minouchi T, Koida M, Yamaji A. Predictive performance of serum digoxin concentration in patients with congestive heart failure by a hyperbolic model based on creatinine clearance. *J Clin Pharm Ther.* 2002;27(4):257-65. DOI: 10.1046/j.1365-2710.2002.00418.x
42. Hornestam B, Jerling M, Karlsson MO, Held P, DAAf Trial Group. Intravenously administered digoxin in patients with acute atrial fibrillation: a population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis based on the Digitalis in Acute Atrial Fibrillation trial. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;58(11):747-55. DOI: 10.1007/s00228-002-0553-3
43. Williams PJ, Lane J, Murray W, Mergener MA, Kamigaki M. Pharmacokinetics of the digoxin-quinidine interaction via mixed-effect modelling. *Clin Pharmacokinet.* 1992;22(1):66-74. DOI: 10.2165/00003088-199222010-00006
44. Choi SA, Yun HY, Lee ES, Shin WG. A population pharmacokinetic analysis of the influence of nutritional status of digoxin in hospitalized Korean patients. *Clin Ther.* 2014;36(3):389-400. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.01.019
45. Chen R, Zou SL, Wang ML, Jiang Y, Xue H, Qian CY, et al. Population pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;38:115-21. DOI: 10.1007/s13318-012-0107-8
46. Komatsu T, Morita M, Miyaji F, Inomata T, Ako J, Atsuda K. Population pharmacokinetics and optimization of the dosing regimen of digoxin in adult patients. *J Pharm Health Care Sci.* 2015;25;1:25. DOI: 10.1186/s40780-015-0023-6
47. Bauer LA, Horn JR, Pettit H. Mixed-effect modeling for detection and evaluation of drug interactions: digoxin-quinidine and digoxin-verapamil combinations. *Ther Drug Monit.* 1996;18(1):46-52. DOI: 10.1097/00007691-199602000-00008
48. Yukawa M, Yukawa E, Suematsu F, Takiguchi T, Ikeda H, Aki H, et al. Determination of digoxin clearance in Japanese elderly patients for optimization of drug therapy. A population pharmacokinetic analysis using nonlinear mixed-effects modelling. *Drugs Aging.* 2011;28:831-41. DOI: 10.2165/11594230-000000000-00000
49. Zhou XD, Gao Y, Guan Z, Li ZD, Li J. Population pharmacokinetic model of digoxin in older Chinese patients and its application in clinical practice. *Acta Pharmacol Sin.* 2010;31:753-8. DOI: 10.1038/aps.2010.51
50. Yukawa E, Mine H, Higuchi S, Aoyama T. Digoxin population pharmacokinetics from routine clinical data: role of patient characteristics for estimating dosing regimens. *J Pharm Pharmacol.* 1992;44:761-5. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1992.tb05515.x
51. Abdel-Jalil M, Abdullah N, Alsous M, Abu-Hammour K. Population Pharmacokinetic Studies of Digoxin in Adult Patients: A Systematic Review. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2021;46(3):325-42. DOI: 10.1007/s13318-021-00672-6
52. Du P, Wang A, Ma Y, Jia A, Li Y, Li X. Impact of SLCO4C1 genotypes, creatinine, and spironolactone on digoxin population pharmacokinetic variables in patients with cardiac insufficiency. *Clin Ther.* 2020;42(9):1799-810.e3. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.07.011
53. Yukawa E, Honda T, Ohdo S, Higuchi S, Aoyama T. Population-based investigation of relative clearance of digoxin in Japanese patients by multiple trough screen analysis: an update. *J Clin Pharmacol.* 1997;37(2):92-100. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1997.tb04766.x
54. Yukawa E, Suematsu F, Yukawa M, Minemoto M, Ohdo S, Higuchi S, et al. Population pharmacokinetics of digoxin in Japanese patients. A 2-compartment pharmacokinetic model. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40:773-81. DOI: 10.2165/00003088-200140100-00005
55. Dartois C, Brendel K, Comets E, Laffont CM, Laveille C, Tranchand B, et al. Overview of model-building strategies in population PK/PD analyses: 2002–2004 literature survey. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(5):603-12. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02975.x
56. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1. DOI: 10.1186/2046-4053-4-1
57. Koup JR, Jusko WJ, Elwood CM, Kohli RK. Digoxin pharmacokinetics: role of renal failure in dosage regimen design. *Clin Pharmacol Ther.* 1975;18(1):9-21. DOI: 10.1002/cpt19751819
58. Rabkin SW, Grupp G. A two compartment open model for digoxin pharmacokinetics in patients receiving a wide range of digoxin doses. *Acta Cardiol.* 1975;30(5):343-51.
59. Kramer WG, Lewis RP, Cobb TC, Forester WF Jr, Visconti JA, Wanke LA, et al. Pharmacokinetics of digoxin: comparison of a two- and a three-compartment model in man. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1974;2(4):299-312. DOI: 10.1007/BF01061404
60. Writing Committee Members, Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2019;16(9):e227-79. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.10.036
61. Chiang JY, Chen PC, Yang YH, Chang CH, Chu FY, Chen JJ, et al. Digoxin-amlodipine combination is associated with excess all-cause mortality in patients with atrial fibrillation. *Sci Rep.* 2020;10(1):4101. DOI: 10.1038/s41598-020-61065-4
62. Cobo A, Martín-Suárez A, Calvo MV, Domínguez-Gil A, Fernández de Gatta MM. Clinical repercussions of analytical interferences due to aldosterone antagonists in digoxin immunoassays: an assessment. *Ther Drug Monit.* 2010;32(2):169-76. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181cdc93e
63. DeFrance A, Armbruster D, Petty D, Cooper KC, Dasgupta A. Abbott ARCHITECT clinical chemistry and immunoassay systems: digoxin assays are free of interferences from spironolactone, potassium canrenoate, and their common metabolite canrenone. *Ther Drug Monit.* 2011;33(1):128-31. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181fd4c30